

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Kinderkardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

## **Prävalenz, Therapie und Reduktion des pädiatrischen Intensiv-Delirs**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Schepan, Elena**

**2023**

**Dekan:** **Professor Dr. B. Pichler**

**1. Berichterstatter:** **Professor Dr. M. Hofbeck**

**2. Berichterstatter:** **Professor Dr. M. Haap**

**Tag der Disputation:** **26.09.2023**

# Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	9
Tabellenverzeichnis .....	10
1. Einleitung .....	11
1.1 Definition Delir .....	11
1.2 Pathophysiologie des Delirs .....	12
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren für ein pädiatrisches Intensiv-Delir (PID) .....	14
1.4 Klinische Relevanz des PID .....	17
1.5 Symptome des PID .....	18
1.6 Prävalenz und Diagnostik des PID .....	18
1.7 Bedeutende Differentialdiagnose: Das iatrogene Entzugssyndrom ( <i>Iatrogenic Withdrawal Syndrome, IWS</i> ) .....	21
1.8 Prävention und Therapie des PID .....	21
1.8.1 Nichtpharmakologische Ansätze .....	22
1.8.2 Pharmakologische Ansätze .....	23
1.8.3 Delirprävention und -therapie im Gesamtkonzept Intensivmedizin .....	24
1.9 Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit .....	25
1.9.1 Wie hoch ist die Prävalenz des PID auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen, gemessen anhand der neu eingeführten SOS-PD-Scale? .....	26
1.9.2 Unterscheiden sich die Prävalenzen des PID signifikant vor und nach Einführung des Delir-Bundles? Wie verhalten sich hierbei die Subgruppen? .....	26
1.9.3 Wie häufig fanden die einzelnen Maßnahmen des Delir-Bundles Anwendung, gemessen anhand des eigens hierfür erstellten Dokumentationsbogens der pITS der Universitätsklinik Tübingen? .....	26

1.9.4	Lassen sich Risikofaktoren ermitteln, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PID erhöhen?.....	26
2.	Material und Methoden.....	27
2.1	Studiendesign.....	27
2.2	Patientenkollektiv.....	27
2.2.1	Durchführungsort pITS der Universitätsklinik Tübingen.....	27
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.3	Zeitlicher und struktureller Studienablauf.....	28
2.3.1	Phase 1: Monitoring des PID in der klinischen Routine mittels SOS-PD-Scale.....	28
2.3.2	Phase 2: Management des PID durch Kombination von Monitoring, nichtpharmakologischer Prävention und Therapie in der klinischen Routine.....	28
2.4	Inhaltliche Durchführung der Studie.....	31
2.4.1	Dokumentationsbogen zum Management des PID in der klinischen Routine.....	31
2.4.2	SOS-PD-Scale.....	33
2.4.3	Nichtpharmakologische Prävention und Therapie in der Phase der Abschirmung und der Anwendung des neu implementierten Delir-Bundles.....	36
2.4.4	Pharmakologische Therapie.....	39
2.5	Einordnung der vorliegenden Studie in das Gesamtkonzept „Analgesiedierung, Entzugs- und Delirmanagement“ auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen.....	40
2.5.1	Monitoring der Analgesiedierung.....	41
2.5.2	Analgesiedierungsprotokoll.....	42
2.5.3	Reduktionsplan der Analgesiedierung.....	43
2.5.4	Modifizierung des Analgesiedierungsprotokolls.....	43

2.6	Datenerhebung .....	44
2.7	Statistische Analyse .....	45
3.	Ergebnisse .....	46
3.1	Prävalenz des PID .....	46
3.2	Vergleich der demographischen Daten und der klinischen Charakteristika des Studienkollektivs vor und nach Implementierung des Delir-Bundles in Phase 2 der Studie.....	46
3.3	Vergleich der Prävalenz des PID vor und nach Implementierung des Delir- Bundles in Phase 2 der Studie .....	48
3.4	Gesamtprävalenz und Vergleich der Prävalenz der Differentialdiagnose IWS vor und nach Implementierung des Delir-Bundles in Phase 2 der Studie .....	49
3.5	Auswertung der Anwendung der einzelnen Maßnahmen des Delir-Bundles anhand des Dokumentationsbogens der pITS.....	49
3.6	Ermittlung von Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID .....	50
4.	Diskussion.....	51
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	51
4.2.1	Gesamtprävalenz und Prävalenz des PID in den verschiedenen Subgruppen.....	51
4.2.2	Prävalenz der Differentialdiagnose IWS und Einordnung in den klinischen Kontext.....	55
4.2.3	Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID.....	56
4.3	Diskussion von Material und Methoden.....	58
4.3.1	Auswahl des Patientenkollektivs .....	58
4.3.2	Einführung des validen Messinstruments SOS-PD-Scale .....	58

4.3.3	Bewertung der Anwendung der nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen.....	60
4.4	Limitationen und Ausblick .....	60
5.	Zusammenfassung.....	63
6.	Literaturverzeichnis.....	65
7.	Anhang .....	75
8.	Erklärung zum Eigenanteil.....	85
9.	Veröffentlichungen .....	86
	Danksagung .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

---

CAP-D	<i>Cornell Assessment of Pediatric Delirium</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
COMFORT-B-Scale	<i>COMFORT-Behavior-Scale</i>
DSM-5 <sup>®</sup>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,</i> Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, 5. Edition
DTI	Dauertropfinfusion
ED	Einzeldosen
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HLM	Herz-Lungen-Maschine
i.v.	intravenös
ICCA <sup>®</sup>	<i>IntelliSpace Critical Care and Anesthesia<sup>®</sup></i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases 10</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IL	Interleukin
IWS	<i>Iatrogenic Withdrawal Syndrome</i>
Kg	Kilogramm
LOS	<i>length of stay</i> , stationäre Aufenthaltsdauer
NISS	<i>Nurse Interpretation of Sedation Scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p-CAM-ICU	<i>pediatric Confusion Assessment Method for Intensive Care</i> <i>Unit</i>
PAED-Scale	<i>Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale</i>
pASP	pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll
PD-Score	Pädiatrischer Delir-Score
PDMS	<i>Patient Data Management System</i>
PID	Pädiatrisches Intensiv-Delir
pITS	pädiatrische Intensivstation
ps-CAM-ICU	<i>preschool Confusion Assessment Method for Intensive</i> <i>Care Unit</i>

REM

*Rapid-Eye-Movement*

SOS-PD-Scale

*Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric*

*Delirium-Scale*

Vs.

versus

Anmerkung zu den Formulierungen: Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die männliche Form gewählt. Diese Verwendung bezieht sich stets auf Personen aller Geschlechter.



## **Abbildungsverzeichnis**

---

Abbildung 1: Übersicht über den zeitlichen und strukturellen Studienablauf .....	30
Abbildung 2: Dokumentationsbogen zum Management des PID in der klinischen Routine der pITS der Universitätsklinik Tübingen.....	32
Abbildung 3: Strukturelles und inhaltliches Ablaufschema des Delirmanagements in Abhängigkeit des Sedierungs- und Beatmungszustandes in Phase 2 .....	36

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1:	Akronym I WATCH DEATH - Ursachen eines Delirs nach Wise et al. (1987).....	14
Tabelle 2:	Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren für das Auftreten eines PID.....	17
Tabelle 3:	Gütekriterien der Messinstrumente für die pädiatrische Delirdiagnostik.....	20
Tabelle 4:	ABCDEF-Maßnahmen der ICU Liberation Collaborative in Anlehnung an die Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS).....	25
Tabelle 5:	Neu implementierte SOS-PD-Scale der pITS der Universitätsklinik Tübingen .....	35
Tabelle 6:	Empfehlung zur Dosierung von Haloperidol i.v. bei hyperaktivem PID nach Schieveld et al. ....	39
Tabelle 7:	Übersicht über bereits bestehende und neu implementierte Maßnahmen der pITS der Universitätsklinik Tübingen in Anlehnung an das ABCDEF-Maßnahmenbündel .....	41
Tabelle 8:	Aufteilung des Gesamtkollektivs in Subgruppen anhand der Fachdisziplinen .....	44
Tabelle 9:	Demographische Daten und klinische Charakteristika im Vergleich vor (Phase 1) und nach (Phase 2) der Implementierung des Delir-Bundles .....	47
Tabelle 10:	Prävalenz des PID insgesamt, bei Patienten $\leq 60$ Monate und $\geq 61$ Monate und in den Subgruppen .....	48
Tabelle 11:	Prävalenz des IWS auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen insgesamt, bei Patienten $\leq 60$ Monate und in der kardiologisch-kardiologischen Subgruppen .....	49
Tabelle 12:	Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung von Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID .....	50

## 1. Einleitung

---

Das Delir stellt die häufigste syndromatische Form einer akuten zerebralen Funktionsstörung bei kritischer Erkrankung dar [1]. Der Aufenthalt auf einer Intensivstation birgt nicht nur für Erwachsene, sondern auch für Kinder das Risiko von Schmerz, Stress und Angst. Diese Symptome können im Rahmen einer multifaktoriellen Genese ein Delir verursachen [2]. Nahezu jedes dritte bis vierte Kind erleidet ein Delir auf der Intensivstation [3, 4]. Bei vorliegenden Risikofaktoren kann sogar jedes zweite Kind betroffen sein [5]. Ein pädiatrisches Intensiv-Delir (PID) ist nicht nur eine häufige, sondern auch eine sehr ernstzunehmende Komplikation. Neben einer verlängerten stationären Aufenthaltsdauer, einer verlängerten invasiven Beatmungsdauer und psychischen Belastungen weisen betroffene Kinder eine signifikant erhöhte Mortalität auf [6]. Nachdem sich diese Erkenntnisse in den letzten Jahren verdichteten, gilt es nun eine Strategie zur Prävention und Therapie des Delirs bei Kindern zu etablieren. Hierzu bedarf es jedoch einen Kulturwandel in der Intensivmedizin. In der Vergangenheit waren viele kritisch kranke Kinder tief sediert und immobil, ein folgendes Delir blieb möglicherweise unerkannt. Im Rahmen eines frühzeitigen und nachhaltigen Managements sollen die Patienten nun möglichst wach, mobil und dabei frei von Schmerz, Angst und Delir sein. In der vorliegenden Arbeit wird ein Messinstrument zur Erfassung des PID in die klinische Routine eingeführt und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst. Zudem wird ein hier neu implementierter Ansatz zur nichtpharmakologischen Prävention und Therapie eines Delirs bei kritisch kranken Kindern vorgestellt.

### 1.1 Definition Delir

Laut der deutschen Ausgabe der *International Classification of Diseases 10* (ICD-10) wird das Delir bei Erwachsenen als ein „ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom [bezeichnet], das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei der nachfolgend genannten Störungen andererseits: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer.“ [7]

Zudem definierte die *American Psychiatric Association* in ihrem diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5<sup>®</sup>) folgende Kriterien, welche für die Diagnosestellung eines Delirs vorliegen müssen [8]:

- a. Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörung
- b. Akuter Beginn innerhalb weniger Stunden oder Tage, fluktuierender Schweregrad im Tagesverlauf und bestehende Veränderung des ursprünglichen Bewusstseinszustandes
- c. Weitere kognitive Beeinträchtigungen wie Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit und Sprach- oder Wahrnehmungsstörungen, wie optische Halluzinationen
- d. Kognitive Beeinträchtigungen sind nicht eindeutiger durch eine andere neurokognitive Störung zu erklären; zudem nicht mit deutlich reduzierter oder fehlender Wachheit, wie Koma, in Verbindung zu bringen
- e. Hinweise aus Anamnese, körperlicher Untersuchung oder Laborbefunden, dass die Störung Folge einer zugrundeliegenden Erkrankung, Entzugerscheinung oder Intoxikation ist

Zusammenfassend handelt es sich bei einem Delir um ein Syndrom einer Hirnfunktionsstörung, das häufig auch als *acute brain failure* bezeichnet wird und das Resultat verschiedener medizinischer Faktoren darstellt [8, 9].

Die erstmalige Beschreibung des pädiatrischen Delirs erfolgte bereits um 1935 durch den Kinder- und Jugendpsychiater L. Kanner [10]. Trotz zunehmender Erkenntnisse und Gegenstand aktueller Forschung ist das pädiatrische Delir weder in der aktuellen ICD-10 Klassifikation noch im DSM-5<sup>®</sup> beschrieben [11].

## **1.2 Pathophysiologie des Delirs**

Die Pathophysiologie des Delirs ist multifaktoriell und bis zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend verstanden. In der Literatur finden sich zahlreiche Erklärungsmodelle, die sich in Zusammenschau der Komplexität eher ergänzen statt widersprechen [2]. Slooter et al. beschreiben im *Handbook of Clinical Neurology 2017* die folgenden gängigen Hypothesen [12]:

Die vorherrschende Neurotransmitterhypothese beschreibt eine Dysbalance von Acetylcholin, Dopamin und Serotonin. Die Rückkopplung des cholinergen und dopaminergen Systems spielt eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein. Besonders ein Acetylcholinmangel sowie ein Dopaminüberschuss gelten hierbei als Korrelat deliranter Symptome [2, 9]. Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass Dopaminantagonisten wie das Medikament Haloperidol Symptom lindernd und Dopaminagonisten wie Levodopa Delir fördernd wirken können [12]. Die Freisetzung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA), wie durch die Gabe von Benzodiazepinen, scheint ebenfalls Delir fördernd [12]. In der Literatur werden jedoch uneinheitliche Transmitterschwankungen von GABA beschrieben, sodass der Einfluss noch diskutiert wird [2].

Die Entzündungshypothese unterstützend, gehen kritische Erkrankungen häufig mit einer akuten systemischen Entzündungsreaktion, wie zum Beispiel durch Infektionen oder Operationen, einher. Periphere proinflammatorische Zytokine überschreiten die Blut-Hirn-Schranke und induzieren in der Mikroglia des Gehirns einen neuroinflammatorischen Signalweg [9]. Dies kann strukturelle und funktionelle Veränderungen verursachen und kognitive Störungen, wie das klinische Bild eines Delirs, auslösen [13, 14]. Hierzu wiesen Patienten mit Delir höhere Entzündungsparameter in Form von Interleukin (IL)-6, IL-8, Procalcitonin und dem C-reaktiven Protein im Vergleich zu Patienten ohne Delir auf [15, 16].

Die neuroendokrine Hypothese besagt, dass durch akuten Stress das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System aktiviert wird und Glukokortikoide ausgeschüttet werden. Bei anhaltenden Stressoren, wie zum Beispiel Schmerz, wirken die erhöhten Cortisolspiegel neurotoxisch und führen zu Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen [17, 18].

Ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, näher beschrieben durch Störungen des zirkadianen Rhythmus, Veränderungen der Schlafstadien, veränderte Schlafdauer und Durchschlafstörungen, scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Delirgenese zu spielen [19]. Als Melatonin-Dysregulationshypothese beschreiben Maldonado et al. hierzu, dass der Einfall von Tageslicht einen maßgeblichen Stimulus für den Erhalt des zirkadianen Rhythmus darstellt [2]. Das Tageslicht bewirkt eine Sekretionshemmung des Schlafhormons Melatonin. Hierzu gibt es Hinweise, dass Störungen des zirkadianen

Melatoninspiegels vermehrt mit der Erscheinung eines Delir auftreten können [20]. In Bezug auf die Schlafstadien ist die *Rapid-Eye-Movement* (REM)-Schlafphase die wichtigste Phase für Erholung und einen positiven Heilverlauf [1]. Die Suppression des REM-Schlafes durch Schlafentzug scheint zu einer Reduktion des relevanten Neurotransmitters Acetylcholin zu führen [19, 21].

Keine der einzelnen Hypothesen scheint einen vollständigen Aufschluss zu geben. Unter Berücksichtigung der multifaktoriellen Pathophysiologie muss es sich vielmehr um eine gemeinsame Endstrecke handeln, die zum Erscheinungsbild des Delirs führt [2].

### 1.3 Ätiologie und Risikofaktoren für ein pädiatrisches Intensiv-Delir (PID)

Aufschluss über die Ätiologie geben häufig die drei klinischen Faktoren aus zugrundeliegender Erkrankung, Nebenwirkungen der intensivmedizinischen Therapie und die artifizielle Behandlungsumgebung [22, 23]. Wise et al. fassten mögliche Ursachen eines Delirs mit dem Akronym *I WATCH DEATH* zusammen [24]. In Tabelle 1 werden diese in modifizierter Form nach Schieveld et al. und Gower et al. dargestellt [25, 26].

Tabelle 1: Akronym *I WATCH DEATH* - Ursachen eines Delirs nach Wise et al. (1987)

	<b>Ursache (englisch)</b>	<b>Ursache (deutsch)</b>	<b>Beispiele</b>
<b>I</b>	<i>Infections</i>	Infektionen	Enzephalitis, Meningitis, Sepsis, Pneumonie
<b>W</b>	<i>Withdrawal</i>	Entzug	Barbiturate, Benzodiazepine
<b>A</b>	<i>Acute Metabolic</i>	Akute metabolische Ursache	Elektrolytentgleisungen, Leber- oder Nierenversagen
<b>T</b>	<i>Trauma</i>	Trauma	Schädel-Hirn-Trauma, postoperatives Trauma
<b>C</b>	<i>CNS pathology</i>	ZNS-Pathologie	Schlaganfall, zerebrale Blutungen, Tumor, Krampfanfall
<b>H</b>	<i>Hypoxia</i>	Hypoxie	Anämie, Herzinsuffizienz, Lungenembolie

<b>D</b>	<i>Deficiencies</i>	Mangelerscheinungen	Mangel an Vitamin B12, B1, Folsäure
<b>E</b>	<i>Endocrinopathies</i>	Endokrinopathien	Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, Nebenniere, Hyper-/Hypoglykämie
<b>A</b>	<i>Acute Vascular</i>	Akute vaskuläre Ursachen	Schock, Vaskulitis, hypertensive Enzephalopathie
<b>T</b>	<i>Toxins or Drugs</i>	Medikamente/Drogen	Alkohol, Anticholinergika, Sedativa
<b>H</b>	<i>Heavy Metal</i>	Schwermetalle	Arsen, Blei, Quecksilber

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit zur Untersuchung des PID, werden im Folgenden vorrangig die Forschungsarbeiten mit einem pädiatrischen Patientenkollektiv aus der Intensivmedizin beleuchtet.

Die bisherigen Erkenntnisse zu relevanten Risikofaktoren für ein PID sind, im Gegensatz zur Datenlage bei Erwachsenen, noch rar und zudem komplex [27]. Eine mögliche Klassifikation erfolgt in prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren [28]. Prädisponierend beschreibt patientenbezogene Faktoren, wie zum Beispiel der physische und kognitive Zustand und die individuelle Anamnese. Präzipitierend sind behandlungsassoziierte Faktoren im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes [1].

Als prädisponierender Risikofaktor gilt ein Alter unter 5 Jahren. Einige Autoren ermittelten auch ein Alter unter 2 Jahren als Risikofaktor [3, 29-31]. Silver et al. beschrieben hierzu ein signifikant höheres Delirrisiko bei Vorschulkindern im Vergleich zu > 13-Jährigen (Odds Ratio (OR) 8,8, 95%-Confidence Interval (CI) 1,82 – 42,53;  $p = .007$ ) [32]. Ein zyanotischer Herzfehler wird ebenfalls als Risikofaktor bewertet, wobei über die Korrelation mit der Delirdauer allerdings Uneinigkeit herrscht [29, 30]. Neben der Schwere der Erkrankung gelten Entwicklungsverzögerungen, Infektionserkrankungen und vermehrter Sauerstoffbedarf zu den Risikofaktoren [6, 33]. Bei den Merkmalen Geschlecht und ethnischer Herkunft wird selten ein Zusammenhang beobachtet [3, 32].

Als präzipitierender Faktor wird eine verlängerte stationäre Aufenthaltsdauer (*length of stay*, LOS) vermutet [3, 34]. In diesem Zusammenhang wird auch häufig über eine verlängerte LOS als Folge eines Delirs berichtet [34, 35]. Die Kausalität ist teils noch unklar [36]. Des Weiteren weisen kardiochirurgische Patienten ein besonders hohes Risikoprofil auf. Patel et al. zeigten, dass bei Kindern mit intraoperativem Einsatz einer

Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Inzidenz eines postoperativen Delirs bei beachtlichen 49 % lag [29]. Diese Erkenntnis ähnelt der Datenlage bei Erwachsenen [37].

Auch die künstliche Beatmung und zunehmende Sedierungstiefe stellen eine Gefahr für die Entwicklung eines PID dar [3, 6, 32, 38]. Mit der Gabe von Benzodiazepinen steigt sowohl das Risiko als auch die Dauer eines PID [6, 30, 39]. Bei Kindern mit Delir, die während des stationären Aufenthaltes Benzodiazepine erhielten, betrug die OR 5,3 im Vergleich zu denen, die keine Benzodiazepine erhielten (CI 3,7 – 7,4;  $p < .001$ ) [6]. Hierzu existieren Hinweise, dass Benzodiazepine bei Neugeborenen und Säuglingen neurotoxisch wirken können [40, 41]. Daraus resultierte eine restriktivere Verwendung von Benzodiazepinen wie Midazolam im Rahmen etablierter Analgosedierungsprotokolle [42].

Immobilität und Fixierungsmaßnahmen sind für kritisch kranke Kinder besonders einschränkend und verunsichernd. In einer internationalen Punktprävalenz-Studie war bei Kindern, die Fixierungsmaßnahmen erhielten, die Wahrscheinlichkeit für ein Delir vierfach höher als bei denen ohne Fixierungsmaßnahmen [3]. Auch hier ist die Kausalität zwischen Risikofaktor und der Bedeutung erforderlicher Fixierung bei bereits hyperaktiven, deliranten Patienten nicht hinreichend geklärt. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus mit einhergehender Minderung der Schlafqualität können zudem die Entwicklung eines Delirs begünstigen [43].

Zusammenfassend gilt für Kinder, die prädisponierende Faktoren aufweisen, besondere Sorgfalt in der Prävention und Therapie des PID. Zudem besitzen präzipitierende Faktoren eine große Relevanz für die klinische Routine, da sie oft modifizierbar sind [30]. Eine Übersicht prädisponierender sowie präzipitierender Risikofaktoren ist in Tabelle 2 dargestellt.



Tabelle 2: Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren für das Auftreten eines PID

<b>Prädisponierende Risikofaktoren</b>	
	Alter < 2 Jahre [3, 6, 29, 31]
	Alter 2 – 5 Jahre [30, 32]
	Entwicklungsverzögerung [29, 32]
	Schwere der Erkrankung [6, 33]
	Infektionen [3]
	Sauerstoffbedarf [32] und/oder Hypoxie [30]
	Zyanotischer Herzfehler [29]
<b>Präzipitierende Risikofaktoren</b>	
	Stationäre Aufenthaltsdauer [3]
	Kardiochirurgische Operationen [29]
	Benzodiazepine [6, 30, 39]
	Mechanische Beatmung [3, 32, 38]
	Sedierungstiefe [6, 32]
	Immobilisation und Fixierung [3]
	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus [19, 43]

#### 1.4 Klinische Relevanz des PID

Bei Erwachsenen geht ein Delir nachweislich mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und einer verlängerten LOS einher [44-46]. Kurz- und langfristige Auswirkungen werden zunehmend auch bei kritisch kranken Kindern belegt. So zeigten Traube et al., dass ein PID ein starker, unabhängiger Vorhersagewert für die Mortalität ist [6]. Ein negatives Outcome zeigt sich auch durch eine verlängerte LOS und Beatmungsdauer mit dem Erleiden eines Delirs [29-31, 35]. Durch die beschriebenen Komplikationen des PID steigen zudem die Behandlungskosten, die eine relevante Last für das Gesundheitsbudget darstellen [47, 48].

Darüber hinaus können laut Colville et al. nach einem verlängerten, strapazierenden Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation (pITS) Wahn- und Angststörungen auftreten [49, 50]. Ein Drittel der Kinder leiden drei Monate nach der intensivstationären Entlassung unter einer posttraumatischen Belastungsstörung [11]. Mit zunehmender Beachtung der physischen, kognitiven und psychischen Langzeitfolgen etabliert sich in der aktuellen Literatur hierzu die Begriffsbeschreibung des *Postintensive Care Syndrome (PICS)* nach kritischer Krankheit [51]. Zusammenfassend stellt das PID eine ernstzunehmende Diagnose mit hoher klinischer Relevanz dar.

## 1.5 Symptome des PID

Das Delir kann in drei Formen auftreten. Die hyperaktive Ausprägungsform zeichnet sich durch Halluzinationen, gesteigerte Unruhe, Agitation und abwehrendes Verhalten aus. Im Gegensatz dazu präsentiert sich die hypoaktive Form durch Lethargie, reduzierte Psychomotorik und Antriebslosigkeit. Ein gemischtes Delir stellt das Abwechseln von hyper- und hypoaktiven Phasen dar [8, 52]. Eine prospektive, longitudinale Kohortenstudie mit über 1500 Kindern zeigte, dass das hypoaktive PID mit 46 % und das gemischte PID mit 45 % am häufigsten auftreten. Nur 8 % wurden als hyperaktives PID identifiziert [6]. Bezeichnenderweise bleibt das hypoaktive Delir während der stationären Versorgung oft unerkannt und geht laut Studien an Erwachsenen mit der ungünstigsten Prognose einher [53-55]. Die Symptome können fluktuieren. Durch die Vielfältigkeit der Ausdrucksformen wird die Diagnosestellung erschwert. Die Delirsymptomatik wurde bereits bei Kindern und Säuglingen, aber noch nicht bei Neonaten beschrieben [56].

## 1.6 Prävalenz und Diagnostik des PID

Zahlreiche Studien bei Erwachsenen beschrieben hohe Prävalenzen eines Delirs von 30 % bis zu circa 70 %, abhängig von der Studienkohorte [57-59]. In den vergangenen Jahren folgten zunehmend auch Untersuchungen deliranter Kindern. Die Literaturangaben zur Prävalenz des PID variieren stark von circa 10 % bis zu 30 % [60-62]. In der größten internationalen multizentrischen Studie aus dem Jahr 2017 wurde bei nahezu 1000 Kindern auf 25 Intensivstationen eine PID-Prävalenz von 25 % gemessen [3]. Bei Betrachtung von Subgruppen mit Risikoprofil, zum Beispiel bei Kindern unter 2 Jahren oder bei Kindern mit kardiologischen Erkrankungen, liegt die Prävalenz mit über 50 % noch deutlich höher [5, 31].

Das PID ist eine klinische Diagnose, die unter Anwendung des DSM-5<sup>®</sup> als Goldstandard durch einen Kinder- und Jugendpsychiater gestellt wird [57, 63]. Aufgrund limitierter personeller Kapazitäten ist eine engmaschige, psychiatrische Untersuchung aller Patienten der pädiatrischen Intensivstation (pITS) im Stationsalltag nicht ausreichend umsetzbar [64]. Somit folgten, wie bereits bei Erwachsenen, Entwürfe zuverlässiger Messinstrumente mit dem Ziel einer schnellen, interdisziplinären Anwendbarkeit am Patientenbett und der Berücksichtigung des individuellen Entwicklungsstandes [4, 11, 65]. Die *European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)*

empfiehlt die Anwendung eines validen Messverfahrens zur Delirdiagnostik einmal pro Schicht, beziehungsweise nach klinischer Indikation [62]. Im Folgenden wird eine Auswahl an Messinstrumenten, die in der klinischen Routine zur Verfügung stehen, erläutert:

Die *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED)-Scale diente ursprünglich der postoperativen Messung des pädiatrischen Emergence Delir im Aufwachraum. Es folgten Studien zur Anwendbarkeit im stationären Setting der pITS, wobei sich widersprüchliche Aussagen zur Validität finden lassen [4, 64, 66, 67]. Die PAED-Scale beinhaltet drei Delir- und zwei Agitationskriterien, detektiert jedoch nur die hyperaktive Delirform [68]. Die S2e Leitlinie „Prävention und Therapie des pädiatrischen Emergence Delir“ empfiehlt hier die Verwendung der PAED-Scale zur Messung der Inzidenz im Aufwachraum [69]. Das *Cornell Assessment of Pediatric Delirium* (CAP-D) stellt eine adaptierte Version der PAED-Scale dar und erfasst neben einer breiten Altersspanne nun alle drei Formen des PID [70]. Die *Pediatric Confusion Assessment Method for the ICU* (p-CAM-ICU), speziell entwickelt für kritisch kranke Kinder der pITS, weist eine hohe Testgüte auf, erfordert allerdings eine pflegerische Weiterbildung zur Anwendung kognitiver Tests und die aktive Patiententeilnahme [60, 68, 71]. Zur validen Erfassung des PID im Kleinkind- beziehungsweise Vorschulalter folgte außerdem die Weiterentwicklung zur *PreSchool Confusion Assessment Method for the ICU* (ps-CAM-ICU) mit altersentsprechenden Beobachtungskriterien [5]. Die jüngst validierte *Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric Delirium* (SOS-PD)-Scale, bietet als einziges Instrument die kombinierte Erfassung von Entzug und Delir und bietet zudem eine gute und zeitsparende Durchführbarkeit [72, 73]. Sie stellt auch in der vorliegenden Arbeit das implementierte Messinstrument im klinischen Alltag der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen dar (siehe Kapitel 2.5.1). Zusammenfassend sind die Gütekriterien der Messinstrumente für die pädiatrische Delirdiagnostik in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Tabelle 3: Gütekriterien der Messinstrumente für die pädiatrische Delirdiagnostik

	<b>PAED-Scale</b>	<b>CAP-D</b>	<b>ps-CAM-ICU</b>	<b>p-CAM-ICU</b>	<b>SOS-PD-Scale</b>
<b>Alter</b>	1 – 17 Jahre	0 – 21 Jahre	6 Monate – 5 Jahre	5 – 16 Jahre	0 – 16 Jahre
<b>Diagnostische Klassifikation</b>	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV	DSM-IV
<b>Verhaltens-/ Beobachtungskriterien</b>	Blickkontakt Zielgerichtete Handlungen Wahrnehmung der Umgebung Unruhe Untröstlich	Blickkontakt Zielgerichtete Handlungen Wahrnehmung der Umgebung Kommunikation Bedürfnisse Unruhe Untröstlich Hypoaktiv, wenn wach Lange Reaktionszeit	1. Akuter Beginn oder schwankender Verlauf 2. Aufmerksamkeitsstörung 3. Bewusstseinsstörung 4. Unorganisiertes Denken	1. Akuter Beginn oder schwankender Verlauf 2. Aufmerksamkeitsstörung 3. Bewusstseinsstörung 4. Unorganisiertes Denken	Eltern erkennen Verhalten des Kindes nicht wieder Schwitzen; Agitation Angst; Tremor Motorische Auffälligkeiten Erhöhter Muskeltonus Aufmerksamkeit Gezieltes Handeln Fehlender Augenkontakt Untröstliches Schreien Grimassieren Schlaflosigkeit Halluzinationen Orientierungslosigkeit Sprechen Akutes Auftreten Symptomschwankungen
<b>Gesamtpunktzahl</b>	0 – 25	0 – 40	Delir, wenn 1.+ 2. positiv und entweder 3. oder 4. positiv	Delir, wenn 1.+ 2. positiv und entweder 3. oder 4. positiv	0 – 16/17
<b>Cut-off-Wert (Punkte)</b>	(10)	(9)			(4)
<b>Sensitivität [%] (95% CI)</b>	91	94 (84, 99)	75 (72, 78)	83 (66, 93)	92 (66, 99)
<b>Spezifität [%] (95% CI)</b>	98 [66]	79 (74, 85) [70]	91 (90, 93) [5]	99 (95, 100) [60]	97 (80, 99,5) [73]
<b>Reliabilität (Cohen's <math>\kappa</math>)</b>	Hoch ( $\alpha$ Cronbach 0,89)	Hoch (0,94; 0,68 - 0,78)	Hoch (0,79; 0,76 - 0,83)	Hoch (0,96; 0,74 - 1,0)	$\pm$ ( <i>items</i> 0,79-1; > 0,65)
<b>Klinische Anwendbarkeit/ Praktikabilität [25, 68]</b>	Gute Durchführbarkeit und Nutzen postoperativ	Nutzen am Patientenbett	Gute Durchführbarkeit	Gute Durchführbarkeit	Gute Durchführbarkeit

## **1.7 Bedeutende Differentialdiagnose: Das iatrogene Entzugssyndrom (*Iatrogenic Withdrawal Syndrome, IWS*)**

Kritisch kranke Kinder sind nicht nur besonders gefährdet ein PID zu entwickeln, sondern auch ein IWS zu erleiden. Dies zeigen Studien mit Prävalenzangaben von 10 % bis zu beachtlichen 57 % [42, 74-76]. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Gabe von Opioiden oder Benzodiazepinen, die eine Toleranzentwicklung und körperliche Abhängigkeit verursachen. Zu schnelles Ausschleichen oder abruptes Absetzen können bei körperlich abhängigen Kindern Entzugssymptome verursachen [77]. Hierzu zählen autonome Dysfunktionen (zum Beispiel Fieber oder Tachypnoe), Überstimulation des zentralen Nervensystems (zum Beispiel Tremor oder Pupillendilatation) und gastrointestinale Beschwerden (zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) [78]. Der Verlauf ist abhängig von der Dosis und Art der Substanz, die direkt vor dem Absetzen verabreicht wurden [77]. Es gilt zu betonen, dass das Delir als akute Hirnfunktionsstörung einer gesondert zu betrachtenden Genese unterliegt (siehe Kapitel 1.1 und 1.2).

Zahlreiche Symptome des IWS, wie Schwitzen, Angst und Agitiertheit, überlappen sich dennoch mit dem klinischen Bild eines PID. So ist es nicht verwunderlich, dass dem intensivmedizinischen Personal die Unterscheidung zwischen IWS und PID sowohl in der Klinik als auch in der Forschung sehr schwerfällt [79]. Vor dem Hintergrund dieser diagnostischen Herausforderung, ist ein zuverlässiges Messinstrument umso wichtiger [62]. Die Implementierung eines kontinuierlichen Monitorings, welches die Überschneidungen berücksichtigt, stellt einen denkbaren Lösungsansatz dar. Darin begründet liegt auch die Wahl der SOS-PD-Scale als Messinstrument in der vorliegenden Arbeit.

## **1.8 Prävention und Therapie des PID**

Im Folgenden werden die nichtpharmakologischen und pharmakologischen Präventions- und Therapieansätze des PID betrachtet und im Anschluss in das intensivmedizinische Gesamtkonzept eingeordnet. Der nichtpharmakologische Ansatz ist hierbei von besonders großer Bedeutung, denn die wirkungsvollen Maßnahmen, die auf der Optimierung der Umgebungsfaktoren basieren, wurden lange Zeit unterschätzt oder gar

übersehen [80]. Hierin begründet sich der dringend benötigte Fokus der vorliegenden Arbeit mit Blick auf einen zukunftsweisenden Ansatz zur Reduktion des PID.

### 1.8.1 Nichtpharmakologische Ansätze

Die nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen werden von der nationalen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2020) bei guter Evidenz ausdrücklich empfohlen [1]. Der multidimensionale Ansatz umfasst die Förderung eines physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus, frühzeitige Mobilisation, Orientierungsmaßnahmen, kognitive Stimulation, einheitliche Bezugspersonen und aktives Einbeziehen der Eltern und Angehörigen [19, 81].

Die Umgebung einer Intensivstation stellt, unter anderem durch grelles Licht in der Nacht, einen hohen Lärmpegel und invasive Maßnahmen, ein hohes Risiko für Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus dar [82]. Eine schlaffördernde Umgebung ist im Gegensatz dazu nur selten auf Intensivstationen etabliert [7]. Fehlende schlaffördernde Maßnahmen können bei kritisch kranken Kindern zu mangelhafter Schlafqualität und -quantität führen [83, 84]. Hierbei wird zunehmend ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines Delirs beobachtet [19, 82]. Im Setting einer Kinderintensivstation erzielten Kawai et al. eine schlaffördernde Umgebung durch eine signifikante Reduktion des Geräuschpegels, unter anderem mittels Gehörschutz, reduzierter Lichteinstrahlung und Bündelung nächtlicher Interventionen [82]. In einer Studie bei Erwachsenen gelang mit der Einführung eines nichtpharmakologischen Maßnahmenbündels zur Förderung eines physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus eine signifikante Reduktion der Inzidenz des Delirs [43].

Eine frühzeitige Mobilisation besteht aus sicheren, dem Entwicklungsstand angemessenen Rehabilitationsübungen. Sie beginnt in den ersten 48-72 Stunden nach Aufnahme auf eine pITS, wobei die Literaturangaben zur Definition variieren [85]. Zudem beginnt sie erst nach Beendigung einer Phase der Abschirmung zur Sicherung der lebenserhaltenden Funktionen, wie zum Beispiel durch eine tiefe Sedierung [86]. Eine hochrangig publizierte, randomisierte und kontrollierte Studie zeigte bei Erwachsenen eine signifikante Senkung der Delirdauer durch frühzeitige Mobilisation und einer einhergehenden Sedierungspause [87]. In der pädiatrischen Literatur ist über diese Wirksamkeit noch keine Aussage zu finden, aber eine Voraussetzung untersucht. Eine

umfassende Übersichtsarbeit beschrieb hierzu, dass eine frühzeitige Mobilisation bei kritisch kranken Kindern durchführbar und sicher scheint [85]. Zu einem konsequenten Ausgleich sensorischer Defizite zählen zudem Orientierungsmaßnahmen und kognitive Stimulation [28]. Die Patienten- und Familienzentrierte Pflege stellt in der Pädiatrie und speziell bei Vorliegen eines PID einen wichtigen Grundsatz dar [25]. Die Anwesenheit von Familienangehörigen schafft ein vertrautes Umfeld für die kritisch kranken Kinder und lindert Angst, Verwirrung und Agitation [68, 88]. Auch aus Sicht der Angehörigen kann die plötzlich einsetzende Bewusstseinsänderung des Kindes sehr besorgniserregend sein. Die aktive Teilhabe an Entscheidungs- und Pflegeprozessen bietet Angehörigen und deren Kindern hierbei eine wichtige psychische und physische Unterstützung [51]. Zusammenfassend basieren die nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen vor allem auf der Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.3) [89]. Das hier unter 1.8.1 beschriebene Maßnahmenbündel, welches auch in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet, wird im Folgenden mit dem Begriff **Delir-Bundle** zusammengefasst.

#### 1.8.2 Pharmakologische Ansätze

Von einer routinemäßigen pharmakologischen Prävention bei Erwachsenen rät die nationale Leitlinie eindeutig ab. Für kritisch kranke Kinder gilt die gleiche Annahme, doch liegt keine ausreichende Evidenz vor [1].

Die aktuellen pharmakologischen Therapieansätze basieren auf dem *Off-Label-Use* von niedrigdosierten Antipsychotika [90]. Risperidon, ein atypisches Antipsychotikum, und Haloperidol, ein hochpotentes typisches Antipsychotikum, finden häufig klinische Anwendung [68]. Laut Schievelde et al. zeigt die Gabe von Haloperidol bei Kindern, die an einem hyperaktiven PID litten, eine rasche Wirksamkeit [61]. Slooff et al. vermuten ebenfalls eine Besserung durch Haloperidol, warnen allerdings in diesem Zusammenhang vor häufig auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Gefahr einer möglichen Überdosierung bei Kindern [91]. Vor eingeschränkter Beurteilbarkeit bei sehr geringer Anzahl untersuchter Kinder mahnen zudem Capino et al. [92]. Dexmedetomidin, ein selektiver Alpha-2-Agonist, findet vor allem im nordamerikanischen Raum als Erstlinientherapie zur Sedierung bei kritisch kranken Kindern zunehmend Anwendung [93, 94]. Laut einer Metaanalyse von Pan et al. reduziert es die Inzidenz des Delirs [95].

Als sichere, effektive und kostengünstigere Alternative zu Dexmedetomidin wird in aktueller Literatur auf Clonidin, ebenfalls ein selektiver Alpha-2-Agonist, verwiesen [96, 97]. Wirksame Empfehlungen zur Medikamentendosierung fehlen hierbei [56, 61, 89]. Internationale und nationale Leitlinien betonen einstimmig, dass noch großer Forschungsbedarf zur effektiven und sicheren Therapie des PID besteht. Aufgrund mangelnder Studienlage sehen sie größtenteils von konkreten pharmakologischen Empfehlungen für kritisch kranke Kinder ab [1, 62].

### 1.8.3 Delirprävention und -therapie im Gesamtkonzept Intensivmedizin

Nach der Betrachtung der nichtpharmakologischen und pharmakologischen Präventions- und Therapieansätze eines Delirs ist die Einordnung in das Gesamtkonzept der Intensivmedizin unerlässlich. Der Aufenthalt auf der Intensivstation birgt für kritisch kranke Kinder das Risiko von Schmerz, Stress und Angst [62]. Die im klinischen Alltag verabreichte Analgosedierung soll dies verhindern. Allerdings kann eine Übersedierung zu einer verlängerten Beatmungs- und Aufenthaltsdauer führen, während eine mögliche Untersedierung die Gefahr von Agitation oder gar versehentlicher Selbstextubation birgt [62]. Der optimale Analgosedierungszustand beschreibt ein Kind frei von Schmerz und Stress, möglichst wach, kooperativ und tubustolerant [98]. Dabei gilt es stets die Therapie der Grunderkrankung nicht zu gefährden und das Auftreten eines Delirs oder IWS zu verhindern [1]. Diese anspruchsvolle, intensivmedizinische Versorgung erfordert ein umfassendes Therapiekonzept.

Als Lösungsansatz entwickelte die *ICU Liberation Collaborative*, eine Initiative der U.S.-amerikanischen *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), ein evidenzbasiertes Maßnahmenbündel für die Erwachsenenintensivpflege, welches auch ABCDEF-Bundle genannt wird [57]. Im Fokus stehen (A) die Erfassung und das Management von Schmerz, (B) die Förderung von Wachphasen durch reduzierte beziehungsweise pausierte Sedierung und Versuche der Spontanatmung bei intubiert und beatmeten Patienten, (C) ein Analgosedierungsprotokoll beziehungsweise -management mit dem Ziel einer möglichst leichten Sedierung, (D) die Erfassung und das Management eines Delirs, (E) eine frühzeitige Mobilisation und (F) das aktive Einbeziehen von Angehörigen (Tabelle 4).



Tabelle 4: ABCDEF-Maßnahmen der ICU Liberation Collaborative in Anlehnung an die Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS)

<b>Klinische Maßnahmen</b>	
<b>A</b>	<i>Assess, prevent and manage pain</i>
<b>B</b>	<i>Both, spontaneous awakening trials (SATs) and spontaneous breathing trials (SBTs)</i>
<b>C</b>	<i>Choice of analgesia and sedation</i>
<b>D</b>	<i>Delirium: assess, prevent and manage</i>
<b>E</b>	<i>Early mobility and exercise</i>
<b>F</b>	<i>Family engagement and empowerment</i>

In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit bei Erwachsenen erfolgreich belegt werden [99-102]. Eine umfassende multizentrische Studie mit über 15.000 Patienten zeigte durch Anwendung des ABCDEF-Bundles eine signifikante Verbesserung des Outcomes, wie zum Beispiel ein reduziertes Auftreten eines Delirs, kürzere mechanische Beatmungszeiten und eine kürzere stationäre Aufenthaltsdauer [103]. Von diesen vielversprechenden Ergebnissen mögen auch pädiatrische Patienten profitieren. So konnten Neunhoeffter et al. die Wirksamkeit des Pflegenden-gesteuerten Analgosedierungsprotokolls nachweisen [98]. Daran angelehnt wird auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen ein ganzheitliches Therapiekonzept aus Analgosedierung, Entzug- und Delirmanagement verfolgt, welches im Kapitel 2.5 erläutert wird.

### **1.9 Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit**

Die Diagnostik und Behandlung von kritisch kranken Kindern mit Delir stellt für das medizinische Personal eine große Herausforderung dar. Neben einem Mangel an evidenzbasierten pharmakologischen Therapien lassen erste vielversprechende Studien die nicht-pharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen umso stärker in den Vordergrund rücken [38]. Vor 2016 existierte kein standardisiertes Monitoring des PID auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen. Das Erkennen, beziehungsweise die Diagnosestellung eines PID beruhte einzig auf der individuellen, klinischen Einschätzung des ärztlichen Personals. Die präventiven und therapeutischen nichtpharmakologischen

Maßnahmen waren in der alltäglichen Patientenversorgung bekannt, die Umsetzung erfolgte aber häufig unzureichend.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein evidenzbasiertes Delirmanagement in die klinische Routine zu implementieren und die Umsetzbarkeit und den Erfolg zu evaluieren. Dieses besteht aus einem validierten Delir-Monitoring und frühzeitig angewandten nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen, dem sogenannten Delir-Bundle. Durch die Messung der Prävalenzentwicklung des PID sollen Erkenntnisse über die Charakteristika von Patienten mit Delir gewonnen werden. Der Ansatz soll nachhaltig in das Gesamtkonzept der Intensivmedizin integriert werden, um Patienten möglichst wach, kooperativ und aktiv an der Behandlung teilhaben zu lassen.

In der vorliegenden Arbeit stellen sich folgende Fragen:

- 1.9.1 Wie hoch ist die Prävalenz des PID auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen, gemessen anhand der neu eingeführten SOS-PD-Scale?
- 1.9.2 Unterscheiden sich die Prävalenzen des PID signifikant vor und nach Einführung des Delir-Bundles? Wie verhalten sich hierbei die Subgruppen?
- 1.9.3 Wie häufig fanden die einzelnen Maßnahmen des Delir-Bundles Anwendung, gemessen anhand des eigens hierfür erstellten Dokumentationsbogens der pITS der Universitätsklinik Tübingen?
- 1.9.4 Lassen sich Risikofaktoren ermitteln, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PID erhöhen?

## **2. Material und Methoden**

---

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Zwei-Phasen-Studie auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen. Zudem stellt sie eine Maßnahme zur Qualitätssicherung in der täglichen Patientenversorgung dar. Vor Beginn der Studie lag im Dezember 2015 die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen vor (Projektnummer 650/2015BO1).

### **2.2 Patientenkollektiv**

#### **2.2.1 Durchführungsort pITS der Universitätsklinik Tübingen**

Bei der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen handelt es sich um ein Zentrum der Maximalversorgung. Als Teil der Abteilung II für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin umfasst die pITS 16 vollausgestattete Beatmungsplätze. Die Arbeit des ärztlichen und pflegerischen Personals erfolgt im Drei-Schichtsystem. Das Versorgungsspektrum beinhaltet die intensivmedizinische Behandlung sowie die Reanimations- und Notfallversorgung. Schwerpunkte umfassen kardiologische, kardiochirurgische, kinderchirurgisch/-urologische inklusive transplantationschirurgische, pädiatrisch internistische inklusive hämato-onkologische und neuropädiatrisch/-chirurgische Krankheitsbilder sowie Organersatzverfahren.

#### **2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Studie erfolgte eine Vollerhebung der pädiatrischen Intensivpatienten, die sich im genannten Untersuchungszeitraum (siehe Kapitel 2.3) in stationärer Behandlung befanden. Die Gesamtrekrutierung erfasste ein Patientenkollektiv von n=792 [104]. Eingeschlossen wurden Patienten aller Geschlechter im Alter von 0 bis 18 Jahren mit einer Aufenthaltsdauer von mindestens 24 Stunden.

Ausschlusskriterien waren Tod während der Intensivbehandlung, eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade oder eine diagnostizierte Encephalitis.

## 2.3 Zeitlicher und struktureller Studienablauf

Der Studienablauf erstreckte sich über einen Zeitraum von Januar 2016 bis einschließlich Mai 2018. Er gliederte sich zeitlich und strukturell in zwei Phasen, die im Folgenden erläutert werden.

### 2.3.1 Phase 1: Monitoring des PID in der klinischen Routine mittels SOS-PD-Scale

Zu Beginn der Studie stand die Einführung eines standardisierten Delir-Monitorings im Vordergrund, um ein PID zuverlässig und frühzeitig erfassen zu können. Im Januar 2016 erfolgte die Einführung der validierten SOS-PD-Scale [73] in das *Patient Data Management System (PDMS) IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA®*, Koninklijke Philips N.V., Niederlande, Version 0, 2013). Vor Beginn der Datenerhebung wurde das pflegerische und ärztliche Personal der pITS zum Delir-Monitoring geschult. Die Schulung beinhaltete Informationen zum Krankheitsbild des PID und zur Durchführung der SOS-PD-Scale. Dreimal täglich, somit einmal pro Schicht, wurde die SOS-PD-Scale durch das intensivmedizinische Pflegepersonal erhoben und in dem PDMS elektronisch erfasst. Das Scale-Ergebnis hatte keine pflegerischen oder medizinischen Interventionen zur Folge. Die Phase 1 stellte eine reine Beobachtungsstudie dar und diente zur Messung der Prävalenz des PID auf der pITS. Für die Erhebungsdauer von 14 Monaten ergab sich die Fallzahl  $n=415$  [104].

### 2.3.2 Phase 2: Management des PID durch Kombination von Monitoring,

nichtpharmakologischer Prävention und Therapie in der klinischen Routine

Nach erfolgreicher Einführung des Delir-Monitorings, folgte ab März 2017 die Implementierung nichtpharmakologischer Präventions- und Therapiemaßnahmen im Rahmen eines eigens für diese Arbeit entwickeltem Delir-Bundles.

In wöchentlichen Mittagsfortbildungen führte unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe Schulungen zur Anwendbarkeit und Durchführung der Maßnahmen durch. Ziel war es, das gesamte pflegerische und physiotherapeutische Stationspersonal als potenzielle Durchführende zu schulen. Ein für die vorliegende Arbeit entworfener Maßnahmenbogen stellte eine Orientierungshilfe des Delirmanagements dar. Dieser wird unter Kapitel 2.4.1 abgebildet und erläutert. Ein Zeitraum von vier Monaten diente der Sicherstellung eines reibungslosen Ablaufs in der klinischen Routine bei hohem Arbeitsaufkommen.

Im Anschluss an diese Schulungs- und Implementierungsphase von vier Monaten erfolgte von Juli 2017 bis Mai 2018 die Zusammenführung von Delir-Monitoring und Durchführung der nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen. Gemeinsam bildeten sie das umfassende Management des PID in der klinischen Routine. Die Phase 2 ergab bei einer Interventionsdauer von 11 Monaten die Fallzahl  $n=377$  [104]. Der zeitliche und strukturelle Studienablauf ist in Abbildung 1 dargestellt.

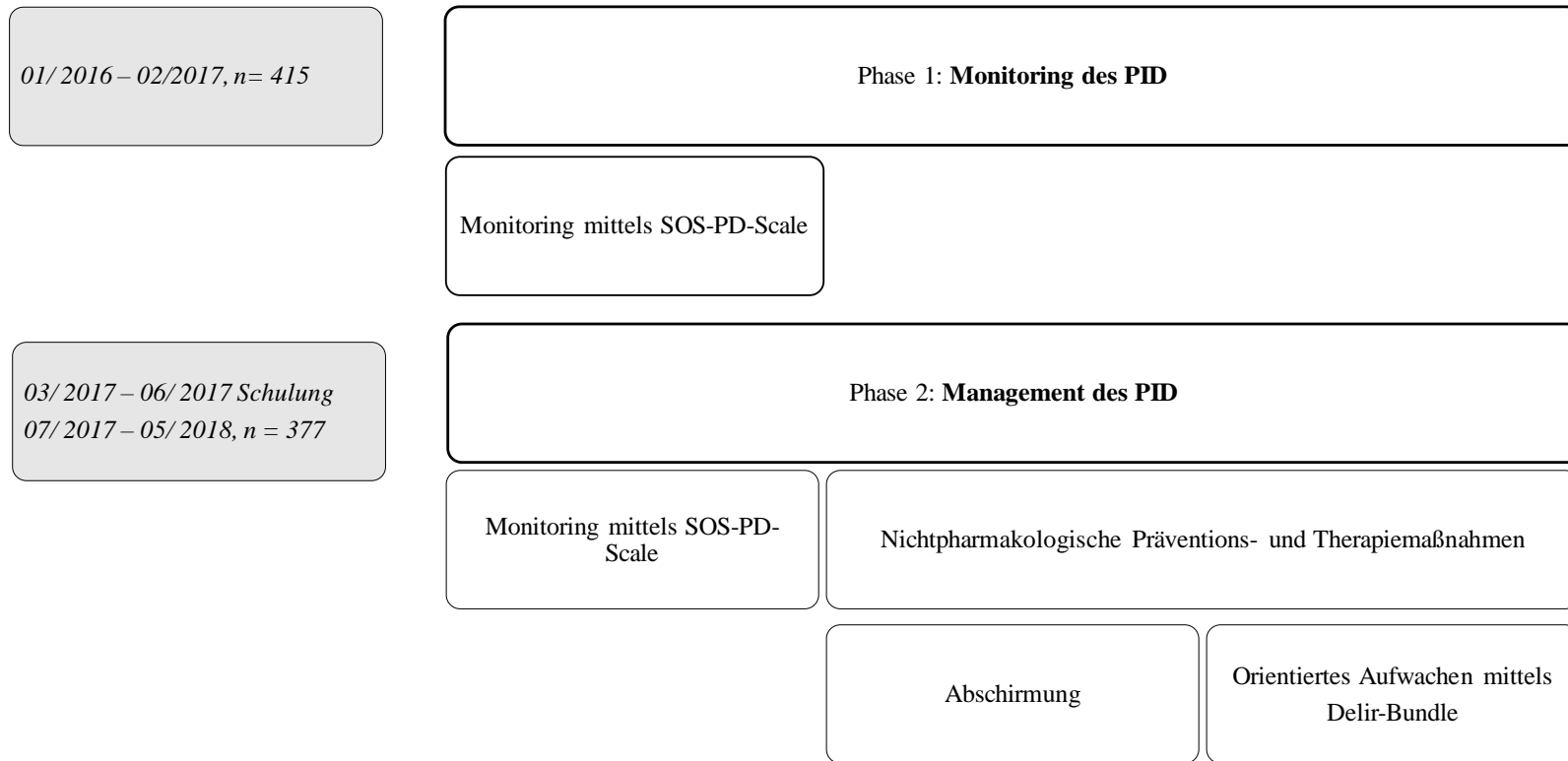


Abbildung 1: Übersicht über den zeitlichen und strukturellen Studienablauf

## **2.4 Inhaltliche Durchführung der Studie**

Das angewandte Management setzte sich primär aus dem Delir-Monitoring mittels SOS-PD-Scale und den nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen, des sogenannten Delir-Bundles, zusammen. Dies stellte vor dem Hintergrund der vielversprechenden Studienlage den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Sekundär erfolgte zur symptomatischen Behandlung eines vorliegenden PID gegebenenfalls eine pharmakologische Therapie.

### **2.4.1 Dokumentationsbogen zum Management des PID in der klinischen Routine**

Der eigens für die vorliegende Arbeit erstellte Dokumentationsbogen bot in Phase 2 eine Orientierungs- und Dokumentationshilfe für die Durchführenden am Patientenbett. Er diente zudem als stichprobenartiges Kontrollinstrument im Hinblick auf die Anwendung und Durchführung in der klinischen Routine. Die Eintragungen der durchgeführten Maßnahmen erfolgten einmal pro Schicht. Der Dokumentationsbogen ist in Abbildung 2 dargestellt. Die hierbei aufgeführten Komponenten des Managements aus SOS-PD-Scale, Phase der Abschirmung und Phase des orientierten Aufwachens mittels Delir-Bundle werden im Folgenden erläutert.

Überprüfung eines Protokolls zur Reduktion des pädiatrischen Intensiv-Delirs auf der Kinderintensivstation 34



Screening und Maßnahmen 1x/Schicht

Präventive Maßnahmen	1. Tag			2. Tag			3. Tag		
	FD	SD	ND	FD	SD	ND	FD	SD	ND
SOS-PD-Scale									
<b>Phase der Abschirmung</b>									
<b>Abschirmung von Lärm und Licht</b> Ohrschützer, geräuscharme Kulisse, kein grelles Licht bzw. abdunkeln									
<b>Phase Delir-Bundles</b>									
<b>Tag-Nacht-Rhythmus</b> Tagsüber natürliches Licht, abends kein grelles Licht bzw. abdunkeln Abends und nachts nicht laut sprechen oder Lärmen									
<b>Mobilisation</b> tagsüber zur besseren räumlichen Orientierung Oberkörperhochlagerung, Känguruhen, Arm der Eltern, Bettkante, Stuhl									
<b>Kognitive Stimulation</b> Anwesenheit der Familie, Anleitung zur Aktivierung des Kindes durch die Eltern (Trinken, Essen, Spielen, Körperpflege)									
<b>Bezugsperson</b> Schaffung eines gewohnten Umfeldes Regelmäßige Besuche der Eltern bzw. Angehörigen fördern, häusliche Gewohnheiten auf Station einführen, z.B. Lieblingsmusik über Kopfhörer, Fotos									
<b>Orientierungsmöglichkeiten</b> zu Ort, Datum, Uhrzeit, Person v.a. bei extubierten Patienten, ab Schulkindalter Uhr in Sichtweite, Sicht nach Außen, Brille, Hörgeräte									
<b>Elterninformationsbroschüre ausgehändigt</b>									
<u>Ansprechpartner:</u> Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. Felix Neunhoeffer; Studentische Betreuung: Elena Schepan (elena.schepan@student.uni-tuebingen.de)									

Abbildung 2: Dokumentationsbogen zum Management des PID in der klinischen Routine der pITS der Universitätsklinik Tübingen, modifiziert nach Michel et al. [104]



#### 2.4.2 SOS-PD-Scale

Das IWS und das PID können sich klinisch überschneiden und, wie einleitend in Kapitel 1.7 erwähnt, die Diagnostik vor Herausforderungen stellen. Als Lösungsansatz entwickelten Ista et al. ein kombiniertes Monitoring, welches sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten erfasst. Die initiale *Sophia Observation withdrawal Symptom-Scale* (SOS-Scale) zur Erfassung von Entzug wurde somit um den pädiatrischen Delir-Score (PD-Score) zur SOS-PD-Scale erweitert und erfolgreich validiert [72, 73, 105]. Die multizentrische Studie von Ista et al. ergab eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 97 % [73]. Das kombinierte Messinstrument bietet sowohl die Möglichkeit Entzug und Delir frühzeitig zu detektieren als auch Zeitersparnis in der praktischen Anwendung.

Im Schritt 1a wird anhand der gemessenen Vitalparameter Herz- und Atemfrequenz ein mögliches Entzugssyndrom detektiert. Im Schritt 1b wird anhand des Leitsymptoms einer Wesensveränderung ein mögliches Delir detektiert. Hierzu befragte das Pflegepersonal die Eltern, ob sie die Veränderungen ihres Kindes im Sinne von „Das ist nicht mein Kind“ beschreiben würden. Wenn die Eltern das Verhalten ihres Kindes im Vergleich zu vorherigen Erkrankungssituationen kaum oder nicht mehr wiedererkannten, wurde dies mit „ja“ bewertet.

Schritt 2 der SOS-PD-Scale kombiniert die Erfassung mit insgesamt 22 Verhaltensbeziehungswise Beobachtungskriterien. Fünfzehn Kriterien bilden den SOS-Score zur Erfassung der Entzugssymptomatik, 17 Kriterien den PD-Score zur Erfassung des Delirs. Neben 10 überschneidenden Kriterien sind einzelne Symptome wie zum Beispiel Tachykardie, Tachypnoe und Fieber nur im SOS-Score zu finden. Symptome wie zum Beispiel Aufmerksamkeitsstörungen, Orientierungslosigkeit und verwaschene Sprache sind einzig dem PD-Score zugeordnet.

Die Kriterien wurden mit „ja“ bewertet, wenn das Symptom in den letzten acht Stunden, beziehungsweise in einer Personal-Schicht, auftrat. Führend war dabei der schlechteste Zustand eines Symptoms. Ein Kind wurde als delirant eingestuft, wenn der PD-Score  $\geq 4$  von 17 Punkten erzielte. Besondere Beachtung galt den Leitsymptomen der Wesensveränderung „Das ist nicht mein Kind“ und „Halluzinationen“. Wurde eines der beiden mit „ja“ bewertet, galt der gesamte PD-Score als „Delir positiv“.

Bei der Zielgruppe des PD-Scores handelte es sich um pädiatrische Intensivpatienten, die sich schon mindestens 24 Stunden im Krankenhaus befanden. Ausschlusskriterien für die Erhebung waren eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade und komatöse oder tief sedierte Zustände.

Bei der Zielgruppe des SOS-Scores handelte es sich um pädiatrische Intensivpatienten, die > 4 Tage eine Analgosedierung durch Benzodiazepine und/oder Opiode erhielten. Das Scoring begann mit Reduktionsbeginn der Analgosedierung beziehungsweise mit Beginn der Aufwachphase. Ausschlusskriterien waren eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade, Status epilepticus und schwere Verhaltensauffälligkeiten bei neurologischen Grunderkrankungen.

Um die SOS-PD-Scale auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen implementieren zu können, erfolgte zunächst die Übersetzung des Instruments in die deutsche Sprache mit anschließender unabhängiger Rückübersetzung zur Qualitätssicherung. Als Vorlage diente die englische Version von E. Ista und M. van Dijk, Copyright Version Oktober 2014 (siehe Anhang, Abbildung 1 Anhang, Abbildung 2). Die Genehmigung zur Verwendung erfolgte durch persönliche Rücksprache mit dem Originalautor. Die im PDMS ICCA<sup>®</sup> implementierte SOS-PD-Scale ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Neu implementierte SOS-PD-Scale der pITS der Universitätsklinik Tübingen

<b>Symptome</b>	<b>Entzug</b>	<b>Pädiatrisches Delir</b>
<b><u>Schritt 1:</u></b>		
Nicht mein Kind		X
<b><u>Schritt 2:</u></b>		
Tachykardie	X	
Tachypnoe	X	
Fieber	X	
Schwitzen	X	X
Agitation	X	X
Angst	X	X
Tremor	X	X
Motorische Unruhe	X	X
Erhöhter Muskeltonus	X	X
Gestörte Aufmerksamkeit		X
Unbeholfenheit		X
Fehlender Augenkontakt		X
Untröstliches Weinen	X	X
Grimassieren	X	X
Schlaflosigkeit	X	X
Halluzinationen	X	X
Desorientierung		X
Unverständliche Sprache		X
Akutes Einsetzen der Symptomatik		X
Symptomschwankungen		X
Erbrechen	X	
Diarrhoe	X	
<b><u>Gesamtpunktzahl</u></b>		
<i>SOS Score</i>	—	
<i>PD Score</i>		—

### 2.4.3 Nichtpharmakologische Prävention und Therapie in der Phase der Abschirmung und der Anwendung des neu implementierten Delir-Bundles

Das für die vorliegende Arbeit entworfene Konzept der nichtpharmakologischen Prävention und Therapie des PID bestand aus einer Phase der Abschirmung und einer Phase des orientierten Aufwachens mittels Delir-Bundle. Abhängig von Grunderkrankung und Interventionen konnten die beiden Phasen von unterschiedlicher Dauer und Intensität sein.

Maßgebend waren dabei die Beatmungssituation und der einhergehende Analgosedierungszustand. Bei tief sedierten Kindern wurden präventive Maßnahmen der Abschirmung angewandt. Anschließend erhob das geschulte intensivmedizinische Pflegepersonal erneut einmal pro Schicht die SOS-PD-Scale. Bei negativem Messergebnis (< 4 Punkte) erfolgten keine Interventionen. Bei positivem Messergebnis ( $\geq 4$  Punkte) folgten nichtpharmakologische Therapiemaßnahmen durch das Prinzip des orientierten Aufwachens mithilfe eines Delir-Bundles. Das strukturelle und inhaltliche Ablaufschema in Abhängigkeit des Sedierungs- und Beatmungszustandes ist in Abbildung 3 dargestellt.

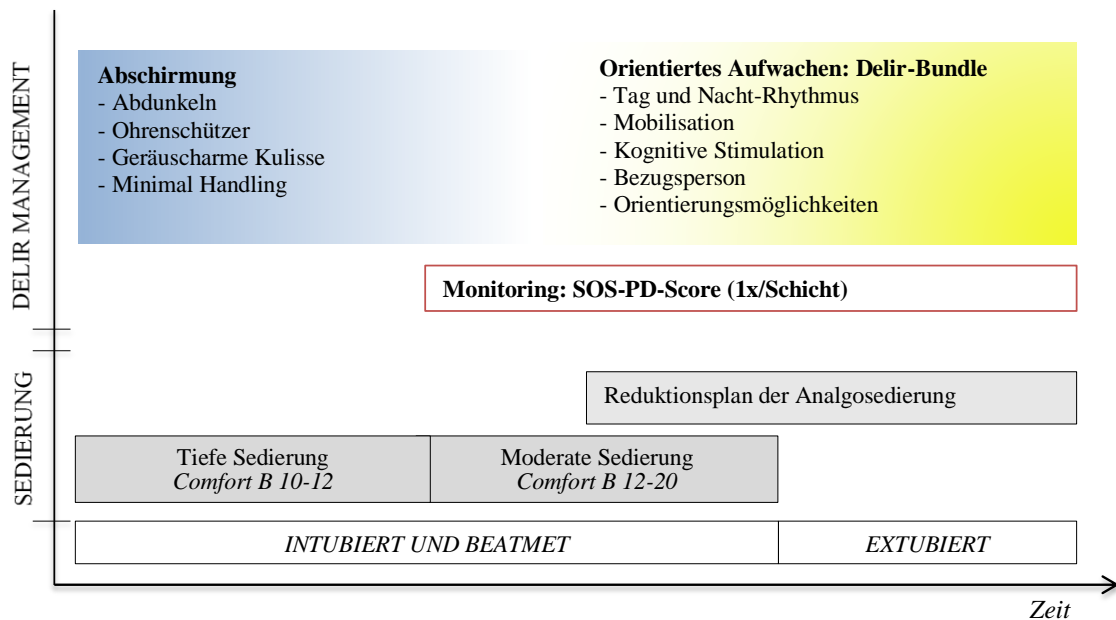


Abbildung 3: Strukturelles und inhaltliches Ablaufschema des Delirmanagements in Abhängigkeit des Sedierungs- und Beatmungszustandes in Phase 2

### **Phase der Abschirmung**

Die Abschirmung und Reduktion von Umgebungsstimuli standen im Vordergrund, wenn der kritische Allgemeinzustand der pädiatrischen Intensivpatienten eine tiefe Analgosedierung erforderte. Dies traf zum Beispiel auf Diagnosen eines schweren Schädel-Hirn-Traumas, einer pulmonalen hypertensiven Krise oder einer postoperativen Relaxierung nach chirurgischer Anordnung zu. Die Phase der Abschirmung stellt eine Schnittstelle aus delir- und schmerzpräventivem Konzept dar [1]. Das pflegerische und ärztliche Personal praktizierte hierbei das Konzept des *Minimal Handlings* [106], welches schon vor Beginn der Studie in der klinischen Routine der pITS etabliert war. Leitliniengerecht wurden pflegerische und ärztliche Interventionsmaßnahmen hierbei sinnvoll gebündelt, um den kritisch kranken Kindern längere Ruhephasen zu gewähren [1]. Eine Lärmreduktion wurde durch die konsequente Anwendung eines pädiatrischen Gehörschutzes erzielt. Optimale Anwendungsbedingungen wurden durch eine altersentsprechende Größenauswahl, hautfreundliches Material und die Beachtung der Hygienerichtlinien durch Einweg-Verwendung sichergestellt. Zudem erfolgten die ärztlichen und pflegerischen Interventionen am Patientenbett mit gedämpfter Stimme. Das Licht im Patientenzimmer war gedimmt. Grelle, direkte Lichteinstrahlung wurde durch Abdeckung der Augenpartie vermieden.

### **Phase des orientierten Aufwachens durch Anwendung des Delir-Bundles**

Die Voraussetzung für den Beginn des orientierten Aufwachens war ein stabiler kardiorespiratorischer Zustand. Bei intubiert und beatmeten Kindern war der Beginn einer Beatmungsentwöhnung in Sicht. Der Reduktionsplan der Analgosedierung konnte nun begonnen werden (siehe Kapitel 2.5.1).

National und international kristallisieren sich die nichtpharmakologischen Ansätze des Delir-Bundles als maßgeblich und wegweisend heraus [1]. Daran angelehnt wurde im Rahmen dieser Arbeit ein umfangreiches Maßnahmenbündel zur nichtpharmakologischen Therapie des PID erarbeitet und auf der pITS implementiert. Das hier angewandte Delir-Bundle umfasst folgende Anwendungsbereiche: Zirkadianer Rhythmus, frühzeitige Mobilisation, Orientierungsmöglichkeiten, kognitive Stimulation, einheitliche Bezugspersonen und aktives Einbeziehen der Eltern und Angehörigen. Bei einem hyperaktiven PID stand vor allem die Wahl beruhigender Maßnahmen, bei einem

hypoaktiven PID hingegen die Wahl aktivierender Maßnahmen im Vordergrund. Der im Kapitel 2.4.1 vorgestellte Dokumentationsbogen (siehe Abbildung 2) stellt die Anwendungsbereiche des Delir-Bundles übersichtlich dar und ermöglicht eine Orientierung für die durchführende Kraft.

Die Förderung eines zirkadianen Rhythmus erfolgte durch Einfluten natürlichen Lichts tagsüber, gefolgt von konsequentem Abdunkeln des Raumes und Lärmreduktion über Nacht. Für eine schlaffördernde Umgebung wurde in dieser Phase nachts ein pädiatrischer Gehörschutz, bei Bedarf auch eine Augenabdeckung verwendet. Zudem wurden medizinische und pflegerische Maßnahmen, wie zum Beispiel endotracheales Absaugen oder Lagerungswechsel, gebündelt und auf das notwendigste reduziert.

Der Beginn einer frühzeitigen Mobilisation richtete sich nach dem klinischen Zustand des Kindes, sobald die Phase der Abschirmung beendet war. Das Zeitfenster seit Aufnahme auf die pITS stellte hierbei kein Ausschlusskriterium dar. Das pflegerische und physiotherapeutische Personal führte bei Kindern in einem leicht bis moderat sedierten beziehungsweise intubiert und beatmeten Zustand Rehabilitationsmaßnahmen durch. Stets unter Berücksichtigung des Alters und des Allgemeinzustandes erfolgten Oberkörperhochlagerung, Mobilisation an die Bettkante oder Stuhl, Mobilisation im Arm der Eltern und/oder Känguruhen mindestens einmal täglich. In der interdisziplinären Visite erfolgte eine tägliche Reevaluation mobilitätslimitierender Faktoren, wie zum Beispiel vorhandene Katheter und Fixierungen, mit dem Ziel einer frühzeitigen Entfernung ohne Gefährdung des Therapieerfolgs.

Orientierungshilfen zu Ort, Datum, Uhrzeit und Person erhielten vor allem extubierte pädiatrische Intensivpatienten ab dem Schulkindalter. So wurde eine Uhr in Sichtweite aufgestellt, die Nennung von Tages- und Jahreszeit und die Sicht aus dem Fenster ermöglicht. Die frühzeitige Verwendung individueller Hilfsmittel wie Hörgerät und Brille diente einem konsequenten Ausgleich sensorischer Defizite.

Kognitive Stimulation und Aktivierung erfolgten durch engmaschige Anwesenheit der Familienangehörigen. Die Maßnahmen beinhalteten pflegegestützte Anleitung und Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, beim Spielen und bei der Körperpflege. Das gewohnte Umfeld wurde ebenfalls durch die Anwesenheit der Bezugspersonen hergestellt. Neben regelmäßigen, sofern möglich täglichen, Besuchen wurden häusliche

Gewohnheiten auf Station eingeführt, wie beispielsweise Lieblingsmusik über Kopfhörer, Fotos oder das eigene Kuscheltier [3, 25, 32, 38, 107].

Des Weiteren erfolgte die Ausgabe eines Elterninformationsflyers über das Thema Delir und Medikamentenentzug bei Kindern, welcher im interdisziplinären Team der pITS entworfen wurde. Dieser bot neben Informationen zum Krankheitsbild vor allem eine konkrete Maßnahmenbeschreibung für Eltern und Angehörige zum Umgang mit ihrem deliranten Kind. Im Anhang dieser Arbeit befindet sich ein Auszug der aktuellen Version dieses Flyers (siehe Anhang, Abbildung 3-10).

#### 2.4.4 Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Therapie eines PID ist nicht evidenzbasiert und gilt somit als Ultima Ratio (siehe Kapitel 1.8.2). Bei einem vorliegenden hyperaktiven PID, diagnostisch gesichert mittels positiver SOS-PD-Scale, erfolgte unter strenger Indikationsstellung die intravenöse (i.v.) Gabe von Haloperidol abhängig vom Körpergewicht in Kilogramm (kg). Angelehnt an das Dosierungsschema von Schieveld et al. orientierte sich das ärztliche Personal der pITS an den Empfehlungen, die in Tabelle 6 dargestellt sind [25].

Tabelle 6: Empfehlung zur Dosierung von Haloperidol i.v. bei hyperaktivem PID nach Schieveld et al.

Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Maximale Startdosis (i.v.) <sup>a</sup>	Tägliche Dosis (i.v.)	Maximale Dosis (i.v.)
0-1	3,5-10	0,05 mg	0,01-0,05 mg/kg/d, in 2-4 Einzeldosen (ED)	unbekannt
1-3	10-15	0,15 mg	0,025 mg/kg/d in 2-4 ED	unbekannt
3-18	> 15	0,3-0,5 mg	0,05 mg/kg/d in 2-4 ED	Für Patienten $\geq$ 16 Jahre: 5 mg/d in 2-4 ED <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Einmalgabe über eine Infusionsdauer von 30 Minuten

<sup>b</sup> unbekannt für Kinder < 16 Jahre

Für jeden Einzelfall erfolgte allerdings eine sorgfältige Abwägung von Risiken und Nutzen aufgrund bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise Dystonien [92]. Mit dieser Einschränkung zeigte sich der *Off-label-Use* von Haloperidol unter der oben genannten Dosierung auf der hiesigen Intensivstation als praktikabel. Die symptomatische Therapie mit Haloperidol ging stets mit der Suche, beziehungsweise möglichst mit der Beseitigung, der Ursache und der Minimierung von Risikofaktoren

eines PID einher. Bezüglich möglicher Ursachen diene das unter Kapitel 1.3 erwähnte Akronym *I WATCH DEATH* als Hilfsmittel im klinischen Alltag (siehe Tabelle 1).

## **2.5 Einordnung der vorliegenden Studie in das Gesamtkonzept**

### **„Analgesedierung, Entzugs- und Delirmanagement“ auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen**

In Anlehnung an das evidenzbasierte ABCDEF-Maßnahmenbündel der *ICU Liberation Collaborative*, wurde mit dieser Arbeit das angewandte Therapiekonzept der pITS der Universitätsklinik Tübingen erweitert. Das Ziel des umfassenden Konzeptes ist eine sedierungsarme Umgebung zu fördern und die Kinder möglichst frei von Schmerz, Entzug und Delir zu behandeln. Das Gesamtkonzept beinhaltet das hier neu eingeführte Monitoring und Management des PID durch nichtpharmakologische Maßnahmen (siehe Kapitel 2.4). Ein weiterer Bestandteil des Gesamtkonzeptes ist das Monitoring und die Steuerung der Analgesedierung mittels pädiatrischem Analgesedierungsprotokoll (pASP) und die Anwendung eines Reduktionsplans der Analgesedierung. In der klinischen Routine der pITS fand das pädiatrische Analgesedierungsprotokoll bereits Anwendung, welches im Anschluss erläutert wird. Die auf der pITS implementierten Maßnahmen des Gesamtkonzeptes sind in der Tabelle 7 dem ABCDEF-Maßnahmenbündel gegenübergestellt.



Tabelle 7: Übersicht über bereits bestehende und neu implementierte Maßnahmen der pITS der Universitätsklinik Tübingen in Anlehnung an das ABCDEF-Maßnahmenbündel

ABCDEF-Maßnahmenbündel	Implementierung auf pITS
<i>Assess, prevent and manage pain</i>	✓ pASP (2010)
<i>Both SAT and SBT</i>	✓ Weaning-Protokoll
<i>Choice of Analgesia and Sedation</i>	✓ pASP (2010)
<i>Delirium: Assess, prevent and manage</i>	➤ <b>SOS-PD-Scale</b>
	➤ <b>Delir-Bundle</b>
<i>Early mobility and exercise</i>	➤ Frühzeitige Mobilisierung durch Physiotherapie und Pflege
	➤ Katheter möglichst entfernen
<i>Family Engagement and Empowerment</i>	✓ flexible Besuchszeiten
	➤ Elterninformationsbroschüre zum pädiatrischen Delir

✓ Bereits zuvor eingeführte Maßnahmen

➤ Neu implementierte Maßnahmen im Rahmen der vorliegenden Arbeit

### 2.5.1 Monitoring der Analgosedierung

Kritisch kranke Kinder sind im Rahmen eines stationären Intensivaufenthaltes häufig Schmerz und Stress ausgesetzt [108]. Entscheidend ist neben der Verabreichung einer Analgosedierung auch die zuverlässige Beurteilung der Analgesie und Sedierungstiefe. Das Monitoring der Analgosedierung wurde bereits einige Jahre zuvor eingeführt und war zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit vollständig in der klinischen Routine implementiert. Die nachfolgenden Messinstrumente wurden bei allen pädiatrischen Intensivpatienten angewandt, stets unter Beachtung der Score-spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.

#### *COMFORT-B-Scale*

Die validierte COMFORT-B-Scale ermöglicht die Einschätzung eines adäquaten Bedarfs an Analgesie und Sedierung [109, 110]. Die Originalversion von Ambuel et al., die COMFORT-Scale, berücksichtigte neben Beobachtungskriterien auch die beiden physiologischen Kriterien des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz [111]. Aufgrund mangelnder Reliabilität und Validität sind die physiologischen Kriterien in der COMFORT-B-Scale nicht mehr enthalten [112]. Sie stützt sich nun vollständig auf

Beobachtungskriterien und beinhaltet: 1. Wachheit, 2. Ruhe/Erregung, 3. Atemantwort (bei Beatmung), oder Weinen (bei Spontanatmung), 4. Körperbewegung, 5. Muskeltonus und 6. Gesichtsspannung.

Jedes Beobachtungskriterium wurde mit Zahlen von 1 (ruhig/keine Reaktion) bis 5 (starke Unruhe, Unwohlsein) bewertet. Es besteht somit eine mögliche Vergabe von 6 bis 30 Punkten. Ein optimaler Analgosedierungszustand erwies sich in Studien von Neunhoffer et al. bei einem Gesamtergebnis von 12-18 Punkten [98]. Dieser Richtwert galt auch für die vorliegende Arbeit. Die offizielle deutsche Übersetzung der COMFORT-B-Scale unterliegt dem Copyright von M. van Dijk und E. Ista [72].

#### *Nurse Interpretation of Sedation Scale (NISS)*

Um eine Validierung der COMFORT-B-Scale durch eine Expertenmeinung zu ermöglichen, erfolgte die Erhebung der NISS. Sie repräsentiert die qualifizierte Einschätzung durch das Pflegepersonal in Hinblick auf die Analgosedierung folgendermaßen: (1) zu leichte Sedierung, (2) adäquate Sedierung, (3) zu tiefe Sedierung [109].

#### 2.5.2 Analgosedierungsprotokoll

Das Analgosedierungsprotokoll wurde durch das intensivmedizinische Pflegepersonal gesteuert. Die Analgesie und Sedierung basierte auf einem Basis-Bolus-Prinzip aus einer kontinuierlich intravenösen Infusion, einer sogenannten Dauertropfinfusion (DTI), und einer Bolusgabe bei Bedarf, wie zum Beispiel bei Interventionen oder Unruhe. Intubiert und beatmete Kinder erhielten als DTI ein Opiat (< 1 Jahr: Morphin mit Startdosis 30 µg/kgKG/h, > 1 Jahr: Fentanyl mit Startdosis 0,5 µg/kgKG/h), gegebenenfalls ein Benzodiazepin (Midazolam mit Startdosis 0,1 mg/kgKG/h) und Clonidin (Startdosis 0,2 µg/kgKG/h). Falls medizinisch notwendig, erhielten intubiert und beatmete Kinder eine tiefe Sedierung, gegebenenfalls mit Relaxierung. Diese bestand aus einer erhöhten Opiatdosis (< 1 Jahr: Morphin, gegebenenfalls Bolus 50 µg/kgKG/h, dann DTI mit Startdosis 50 µg/kgKG/h, > 1 Jahr: Fentanyl Bolus 1 µg/kgKG/h, dann DTI mit Startdosis 2 µg/kgKG/h), einem Benzodiazepin (Midazolam: Bolus 0,1 mg/kgKG/h, dann DTI mit Startdosis 0,15 mg/kgKG/h) und Clonidin (nach 24 Stunden DTI mit Startdosis 0,2 µg/kgKG/h).

Zur Objektivierung erfolgte ein Monitoring der Analgosedierung mittels COMFORT-B-Scale und NISS (siehe Kapitel 2.5.1). Der optimale Analgosedierungszustand wurde mit einem Zielbereich von 12-18 Punkten für COMFORT-B und von 2 Punkten für NISS definiert. Bei Untersedierung entsprechend einem COMFORT-B  $> 18$ , erfolgte eine Bolusgabe des Opiats (Dosisäquivalent von 1 h der DTI) und eine zusätzliche Erhöhung der DTI ( $< 1$  Jahr: Morphin um  $10 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ ,  $> 1$  Jahr: Fentanyl um  $0,3 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  und Midazolam:  $0,04 \text{ mg}/\text{kgKG}/\text{h}$ ). Bei Übersedierung entsprechend einem COMFORT-B  $< 12$  erfolgte eine Reduktion der DTI in gleicher Dosis.

### 2.5.3 Reduktionsplan der Analgosedierung

Die Reduktion der Analgosedierung begann bei kardiorespiratorischer Stabilität und absehbarem Beginn der Beatmungsentwöhnung mit dem Ziel einer zügigen Extubation. Bei einer Analgosedierungsdauer von 5-9 Tagen wurde die Gabe der Opiate je nach Schmerzsituation reduziert, die Sedativa um 50 % reduziert und nach 24-48 Stunden erneut reduziert beziehungsweise beendet. Bei 10-15 Tagen erfolgte eine Reduktion der Opiate und Sedativa um 10-20 %; über 15 Tage um 5-10 %.

Mit Beginn des Reduktionsplans erfolgte die Erhebung der SOS-PD-Scale, um einen möglichen Entzug und/oder ein Delir zu erfassen. Bei einem positiven Ergebnis für Delir wurde die Reduktion fortgesetzt. Bei einem positiven Ergebnis für Entzug wurde die Reduktion für 24 Stunden pausiert.

### 2.5.4 Modifizierung des Analgosedierungsprotokolls

Benzodiazepine können bei Neugeborenen und Säuglingen neurotoxisch wirken und zudem die Entwicklung eines Delirs begünstigen (siehe Kapitel 1.3). Vor diesem Hintergrund erfolgte eine pharmakologische Modifizierung des Analgosedierungsprotokolls in der Phase 2 der vorliegenden Arbeit. Folglich wurde von einer routinemäßigen Verabreichung des Benzodiazepins Midazolam bei Kindern unter 1 Jahr verzichtet. Stattdessen wurde eine adäquate Analgesie mit Morphin (Startdosis  $30 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ ) und Clonidin (Startdosis  $0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$ ) bevorzugt. Im Falle einer inadäquaten Sedierung konnte das behandelnde ärztliche Personal jedoch hiervon abweichen und im Indikationsfall auf die Gabe von Midazolam (Startdosis

0,1 mg/kgKG/h) zurückgreifen. Bei Kindern > 1 Jahr blieb das Protokoll mit einer Startdosis von 0,1 mg/kgKG/h Midazolam unverändert.

Das Einsparen des Benzodiazepins Midazolam galt als modifizierte pharmakologische Ergänzung zu den oben beschriebenen nichtpharmakologischen Delir-Bundles.

## 2.6 Datenerhebung

Die klinischen Daten zu Geschlecht, Alter und Gewicht wurden dem PDMS ICCA<sup>®</sup> entnommen. Auch die Outcome-Variablen Delir „ja/nein“, Entzug „ja/nein“, stationäre Aufenthaltsdauer auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen, Beatmungsdauer (Stunden) und kumulative Medikamentendosis an Morphin, Fentanyl, Midazolam und Clonidin wurden aus dem PDMS erhoben.

Die hier verwendeten Messinstrumente waren der SOS-PD-Scale, die COMFORT-B-Scale und die NISS. Aus dem Gesamtkollektiv wurden im Hinblick auf die Fachdisziplinen fünf Subgruppen für die Auswertung definiert, welche in Tabelle 8 aufgelistet sind. Die Grundlage bildete hierbei die festgelegte Diagnose aus den Arztbriefen der pITS der Universitätsklinik Tübingen.

Tabelle 8: Aufteilung des Gesamtkollektivs in Subgruppen anhand der Fachdisziplinen

<b>Ermittelte Subgruppen</b>	
1.	Kardiologisch/kardiochirurgisch
2.	Kinderchirurgisch/kinderurologisch
3.	Pädiatrisch/internistisch, inklusive hämatologisch/onkologisch
4.	Transplantationschirurgisch
5.	Neurochirurgisch

Neben den Hauptanalysen wurde anhand des Dokumentationsbogens der pITS der Universitätsklinik Tübingen die Anwendung des Delir-Bundles (Häufigkeit der durchgeführten nichtpharmakologischen Maßnahmen) mittels *Paper Pencil* Methode stichprobenartig erfasst.

## 2.7 Statistische Analyse

Die Datenauswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware *SPSS® Statistics* (IBM®, Version 26, 2019). Es handelte sich um vollständige Datensätze. Es wurden keine Imputationsverfahren angewendet. Alle durchgeführten Analysen waren *Complete-Case-Analysen*. Das statistische Signifikanzniveau wurde als  $p \leq .05$  definiert. Zudem wurde initial auf Normalverteilung geprüft. Die deskriptiven Werte der kategorialen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels Median mit 1. und 3. Quartil angegeben.

Die Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen mit normalverteilten Variablen wurden mittels t-Test und mit nicht-normalverteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Zum Vergleich von Häufigkeiten unabhängiger Gruppen mit nicht-kontinuierlichen Variablen wurde der Fisher's Exact Test angewendet.

Zur Ermittlung eines Zusammenhangs von Risikofaktoren und dem Auftreten eines Delirs erfolgte eine binomiale logistische Regressionsanalyse mit der Einschluss-Methode. Initial wurden die Voraussetzungen mittels Bestätigung der Log-Linearität und Ausschluss von Multikollinearität überprüft.

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.1 Prävalenz des PID

Insgesamt wurden 792 Patienten untersucht. Davon umfasste die Phase 1 vor der Implementierung des Delir-Bundles 415 Patienten, die Phase 2 anschließend 377 Patienten. Jeder Patient wurde alle 8 Stunden mittels SOS-PD-Scale evaluiert.

Die Prävalenz des PID betrug in diesem Gesamtkollektiv 28 %. Diese Prävalenz wurde anhand des SOS-PD-Scale, wie unter 2.4.1 beschrieben, ermittelt [104].

#### 3.2 Vergleich der demographischen Daten und der klinischen Charakteristika des Studienkollektivs vor und nach Implementierung des Delir-Bundles in Phase 2 der Studie

Statistisch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Phase 1 versus (vs.) Phase 2 hinsichtlich des Geschlechtes (m/w 224/191 vs. 205/172,  $p = .94$ ), des Alters (11.6 [2.6-55.8] vs. 15.1 [2.8-64.7] Monate,  $p = .15$ ), des Gewichtes (8.4 [4.0-17.0] vs. 9.0 [4.0-17.0] kg,  $p = .15$ ), der Beatmungsdauer aller beatmeten Patienten (2.8 [0.7-11.6] vs. 2.3 [0.6-9.6] Tage,  $p = .33$ ) und der Aufenthaltsdauer (4.0 [1.9-12.8] vs. 3.9 [1.9-11.0] Tage,  $p = .25$ ) [104]. Es ergaben sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der kardiologisch-kardiochirurgischen, den kinderchirurgischen und transplantationschirurgischen Subgruppen. In Phase 1 war ein Großteil der Patienten (77 %) bis 60 Monate alt. Der größte Anteil der Subgruppen der Fachdisziplinen bestand aus den kardiologisch-kardiochirurgischen Patienten (45 %). In Phase 2 war ebenfalls ein Großteil der Patienten (73 %) bis 60 Monate alt. Circa ein Drittel aller Subgruppen bestand jeweils aus den kardiologisch-kardiochirurgischen (35 %) und aus den kinderchirurgischen (33 %) Patienten. In Phase 2 wurden insgesamt signifikant weniger Patienten beatmet als in Phase 1 (Patienten ohne Beatmung 9.9 % vs. 20.7 %,  $p = < .0001$ )[104]. Im Hinblick auf die Medikation stieg in Phase 2 die Anzahl der Patienten, die keine Opioiden (14.2 % vs. 22.0 %,  $p = .01$ ) und kein Midazolam (37.8 % vs. 60.7 %,  $p = .01$ ) erhielten [104]. Die demographischen Daten und klinischen Charakteristika sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Demographische Daten und klinische Charakteristika im Vergleich vor (Phase 1) und nach (Phase 2) der Implementierung des Delir-Bundles

Merkmal	Phase 1		Phase 2		p-Wert
	n (%)	Median [Q1-Q3]	n (%)	Median [Q1-Q3]	
n	415		377		
Prävalenz (PID ja)	126 (30.4)		96 (25.5)		.13
Geschlecht					
Männlich	224 (54)		205 (54.4)		.94
Weiblich	191 (46)		172 (45.6)		
Alter [Monate]					
Insgesamt		11.6 [2.6-55.8]		15.1 [2.8-64.7]	0.15
0 - 60	318 (76.6)		276 (73.2)		
≥ 61	97 (23.4)		101 (26.8)		
Gewicht [kg]		8.4 [4.0-17.0]		9.0 [4.0-17.0]	.51
<b>Subgruppe</b>					
Kardiologisch <sup>a</sup>	185 (44.6)		131 (34.8)		.006
Kinderchirurgisch <sup>b</sup>	93 (22.4)		126 (33.4)		.0006
Pädiatrisch <sup>c</sup>	100 (24.1)		78 (20.7)		.27
Transplantationschir.	4 (1)		14 (3.7)		.02
Neurochirurgisch	33 (7.9)		28 (7.4) *		.79
LOS [Tage]		4.0 [1.9-12.8]		3.9 [1.9-11.0]	.25
Beatmung (nein)	41 (9.9)		78 (20.7)		< .0001
Beatmungsdauer <sup>d</sup> aller Beatmeten		2.8 [0.7-11.6]		2.3 [0.6-9.6]	.33
Opioide (nein)	59 (14.2)		83 (22.0)		.01
Opioide kumulativ [µg/kg]		968 [269-3939]		580 [78-3685]	.09
Midazolam (nein)	157 (37.8)		229 (60.7)		< .01
Midazolam kumulativ [mg/kg]		2.2 [0.0 - 14.2]		0.0 [0.0 - 3.5]	.55
Clonidin (nein)	213 (51.3)		191 (50.7)		.89
Clonidin kumulativ [µg/kg]		0.0 [0.0-152.9]		0.0 [0.0-126.6]	< .01

<sup>a</sup> Inklusive kardiochirurgische Patienten

<sup>b</sup> Inklusive kinderurologische Patienten

<sup>c</sup> Inklusive internistische, hämatologisch/onkologische Patienten

<sup>d</sup> Exklusive nicht-beatmete Patienten

\*Gerundete Werte

### 3.3 Vergleich der Prävalenz des PID vor und nach Implementierung des Delir-Bundles in Phase 2 der Studie

Eine signifikante Senkung der Prävalenz des PID zeigte sich bei Patienten bis 60 Monate in Phase 2 ( $p = .04$ ) [104]. Die Prävalenz des PID zeigte sich in Phase 2 ebenfalls signifikant niedriger in der kardiologisch-kardiochirurgischen Subgruppe ( $p = .04$ ) [104]. Nach Einführung des Delir-Bundles zeigte sich eine Senkung der Prävalenz des PID im Kollektiv der Phase 2 von 30.4% auf 25.5%. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = .13$ ) [104]. Bei Patienten  $\geq 61$  Monate konnte keine signifikante Senkung beobachtet werden ( $p = .24$ ) [104]. Keine relevante Verbesserung der Prävalenz des PID fand sich in den Subgruppen der kinderchirurgischen, pädiatrischen, transplantationschirurgischen und neurochirurgischen Patienten [104]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Prävalenz des PID insgesamt, bei Patienten  $\leq 60$  Monate und  $\geq 61$  Monate und in den Subgruppen

<b>Merkmal</b>	<b>Phase 1 n (%)</b>	<b>Phase 2 n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Patienten mit PID insgesamt	126 (30.4)	96 (25.5)	.13
Patienten $\leq 60$ Monate	114 (35.8)	77 (27.9)	.04
Patienten $\geq 61$ Monate	12/97 (12.9)	19/101(18.8)	.24
Kardiologisch <sup>a</sup>	73 (39.5)	37 (28.5)	.04
Kinderchirurgisch <sup>b</sup>	30/93 (32.3)	34/126 (27.0)	.45
Pädiatrisch <sup>c</sup>	18/100 (18.0)	18/78 (23.1)	.45
Transplantationschirurgisch	1/4 (25.0)	4/14 (28.6)	1.0
Neurochirurgisch	4/33 (12.1)	3/28 (10.7)	1.0

<sup>a</sup> Inklusive kardiochirurgische Patienten

<sup>b</sup> Inklusive kinderurologische Patienten

<sup>c</sup> Inklusive internistische, hämatologisch/onkologische Patienten



### 3.4 Gesamtprävalenz und Vergleich der Prävalenz der Differentialdiagnose IWS vor und nach Implementierung des Delir-Bundles in Phase 2 der Studie

Die Prävalenz des IWS betrug in unserem Gesamtkollektiv (n= 792) 13,4 %. In Phase 1 (n=415) betrug die Prävalenz 15,2 %, in Phase 2 (n=377) 10,6 % mit einer Tendenz zur Signifikanz ( $p = .06$ ) [104].

Nach Einführung des Delir-Bundles zeigte sich die Prävalenz des IWS bei Patienten unter/gleich 60 Monaten in Phase 2 signifikant gesenkt ( $p = .02$ ) [104]. Die Prävalenz bei der kardiologisch-kardiochirurgischen Subgruppe zeigte sich in Phase 2 nicht signifikant gesenkt ( $p = .29$ ) [104]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Prävalenz des IWS auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen insgesamt, bei Patienten  $\leq 60$  Monate und in der kardiologisch-kardiochirurgischen Subgruppen

<b>Merkmal</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Patienten mit IWS insgesamt	63 (15.2)	40 (10.6)	.06
Patienten $\leq 60$ Monate	60 (18.9)	32 (11.6)	.02
Patienten kardiologisch <sup>a</sup>	34 (18.4)	18 (13.7)	.29

<sup>a</sup> Inklusive kardiochirurgische Patienten

### 3.5 Auswertung der Anwendung der einzelnen Maßnahmen des Delir-Bundles anhand des Dokumentationsbogens der pITS

In Phase 2 wurden stichprobenartig 50 Dokumentationsbögen ausgefüllt und ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass im Durchschnitt an einem Patienten drei von fünf Maßnahmen des Delir-Bundles in der klinischen Routine während des intensivstationären Aufenthaltes angewandt wurden. Am häufigsten wurden Maßnahmen zur Förderung des zirkadianen Rhythmus durchgeführt (86 %). Bei 66 % der Patienten wurden die Bezugspersonen einheitlich und aktiv miteinbezogen, 64 % der Patienten erhielten Maßnahmen zur kognitiven Stimulation und 60 % der Patienten erhielten Maßnahmen zur frühzeitigen Mobilisation. Eine Info-Broschüre über das Krankheitsbild und den Umgang mit Delir erhielten 42 % der Eltern. Am wenigsten wurden hingegen Maßnahmen zur Orientierung (28 %) angewandt. Eine vorausgehende Abschirmungsphase hat bei circa drei von vier Patienten stattgefunden (78 %) [104].

### 3.6 Ermittlung von Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID

Mittels logistischer Regressionsanalyse (n=792) wurden die Variablen Geschlecht, Alter, LOS und Beatmungsdauer als potenzielle Risikofaktoren zur Entwicklung eines Delirs untersucht. Das junge Alter zeigte sich mit  $p = .02$  als signifikanter Risikofaktor. Sinkt das Alter um einen Monat, steigt die relative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Delirs um 0,5 % [104].

Die LOS zeigte sich als Risikofaktor stark signifikant mit  $p < .01$ . Mit jedem weiteren stationären Aufenthaltstag steigt die relative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Delirs um 3,5 % [104]. Mit dem Vorliegen von Symptomen eines iatrogenen Entzugssyndroms steigt die relative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PID um 399 % ( $p < .01$ ) [104]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung von Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID

Variable	Regressions- koeffizienten	Standard- fehler	OR	95%-CI	p-Wert
Geschlecht (m/w)	0.110	0.211	1.117	0.738-1.690	.60
Alter [Monate]	-0.005	0.002	0.995	0.992-0.999	.02
LOS [Tage]	0.035	0.013	1.035	1.010-1.061	< .01
Beatmungsdauer [h]	0.009	0.013	1.009	0.984-1.036	.48
IWS	3.990	0.531	54.052	19.096-152.999	< .01
$R^2_{\text{Cox\&Snell}}$	0,32				
$R^2_{\text{Nägelkerkes}}$	0,46				

## 4. Diskussion

---

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Delir ist eine häufige und ernstzunehmende Komplikation bei intensivmedizinisch behandelten Patienten. Bei Kindern bleibt das Delir trotz wachsender Erkenntnisse aufgrund von anhaltenden Wissenslücken und diagnostischer Hürden häufig unerkannt [38].

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Implementierung und Evaluation eines evidenzbasierten Delirmanagements in die klinische Routine. Durch ein valides Monitoring einerseits und durch ein Bündel an nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen andererseits sollte eine signifikante Reduktion des klinisch hochrelevanten PID erzielt werden. Die Untersuchung der Prävalenz des PID erfolgte in einer Zwei-Phasen Studie. Darüber hinaus sollten Erkenntnisse über mögliche Risikofaktoren und Charakteristika des PID gewonnen werden.

In der vorliegenden Studienkohorte war das PID eine häufige Komplikation der pädiatrischen Intensivtherapie. In Phase 1 wurde eine Gesamtprävalenz von 30 % und in Phase 2 von knapp 26 % erhoben ( $p = .13$ ) [104]. In der Subgruppe der Kinder, welche bis 60 Monate waren (im Folgenden zur vereinfachten Darstellung als unter 5-Jährige beziffert), gelang eine signifikante Reduktion der Prävalenz des PID von 36 % in Phase 1 auf 28 % in Phase 2 nach Einführung des umfassenden Delirmanagements ( $p = .04$ ) [104]. Die Prävalenz des Delirs in der Subgruppe der kardiologisch-kardiochirurgischen Patienten konnte ebenfalls von 40 % in Phase 1 auf 29 % in Phase 2 signifikant gesenkt werden ( $p = .04$ ) [104]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs konnten mittels logistischer Regressionsanalyse das Alter ( $p = .02$ ), die LOS ( $p < .01$ ) und das Vorliegen eines IWS ( $p < .01$ ) ermittelt werden [104]. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Kontext des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.2.1 Gesamtprävalenz und Prävalenz des PID in den verschiedenen Subgruppen

Die in Phase 1 erhobene Gesamtprävalenz des PID von 30 % entspricht den vorausgegangenen Literaturangaben von circa 10 % bis 30 % [3, 60-62, 104]. Sie befindet

sich in einem vergleichsweise hohen Bereich der Spannbreite. Die Erkenntnis, dass nahezu jedes dritte Kind des Gesamtkollektivs betroffen war, ist von großer klinischer Relevanz. Bei Betrachtung der altersspezifischen Subgruppen litten junge Patienten unter 5 Jahren mit 36 % noch häufiger an einem Delir [104]. Ähnliche Beobachtungen publizierten auch Smith et al. in ihrer monozentrischen Studie an kritisch kranken Kindern im Jahr 2017. Mit einem eigens für Vorschulkinder entwickelten Messinstrument wiesen sie eine erhöhte Delir-Prävalenz von sogar 44 % nach [5]. Ein möglicher Erklärungsansatz stellt die erhöhte Vulnerabilität eines jungen Gehirns dar [2]. Eine detaillierte Ausführung dieser Hypothese folgt bei Betrachtung der Risikofaktoren im Kapitel 4.2.3.

Hervorzuheben ist in der vorliegenden Arbeit die höchste Subgruppen-Prävalenz von fast 40 % unter den kardiologisch-kardiochirurgisch behandelten Kindern auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen [104]. Diese Beobachtung reiht sich tendenziell in den aktuellen Forschungskontext ein. Patel et al. zeigten, dass auf einer pädiatrisch kardiologischen Intensivstation nahezu jedes zweite Kind nach einer Operation mit Einsatz einer HLM an einem Delir litt [29]. Weitere Arbeiten wiesen postoperativ bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern sogar Inzidenzen von 57 % bis 66 % nach [31, 35]. Ein möglicher Grund für die vergleichsweise hohen Prävalenzen (40-66 % versus 10-30 % Gesamtprävalenz auf einer pITS) liegt in der Schwere der Erkrankung, die einen Risikofaktor für das Delir darstellen kann [33, 107]. Mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit dem HLM-System sind unter anderem das Auftreten von Hypoxie, Elektrolytstörungen, Thrombusbildung und der Verlust der Integrität des vaskulären Endothels [113-115]. Postoperative Folgen wie das Auftreten zerebraler Schäden oder einer systemischen Inflammation bilden Risikoprofile eines Delirs und unterstützen die beschriebene Entzündungshypothese als mögliche Ursache (siehe Kapitel 1.2) [116, 117]. Es wird außerdem eine erhöhte Aktivität des serotonergen Systems vermutet, das wiederum die Neurotransmitterhypothese als zugrundeliegende Pathophysiologie des Delirs unterstützt [2, 31, 118].

Die kardiologisch-kardiochirurgische Subgruppe stellte sowohl in Phase 1 als auch in Phase 2 den größten Patientenanteil aller Fachdisziplinen auf der hiesigen pITS dar. Zugleich wies sie die höchsten Delir-Prävalenzen auf, sodass es sich hierbei um eine klinisch sehr relevante Gruppe handelt. Ähnliches galt für die altersspezifische

Subgruppe der unter 5-Jährigen, die im Hinblick auf die Altersverteilung circa 70% des Gesamtkollektivs der pITS abbildeten [104]. In diesem Zusammenhang kommen den nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen eine vielversprechende Bedeutung zu. Nach deren Einführung profitierten die jungen und kardiologisch erkrankten Kinder von einem verbesserten Behandlungsergebnis durch die signifikante Reduktion der Delir-Prävalenz.

Auch Simone et al. führten nichtpharmakologische Maßnahmen ein, wie das aktive Einbeziehen von Eltern, Förderung von Orientierung und eines vertrauten Umfeldes, Minimierung von Fixierungsmaßnahmen und Sicherstellung nächtlicher Ruhe. Hiermit wurde eine signifikante Prävalenzreduktion des pädiatrischen Delirs von 19 % auf 12 % erzielt [38]. Diese aussichtsreichen Ergebnisse unterstreichen den Bedarf an einer flächendeckenden Etablierung in die klinische Routine.

Im Folgenden werden die Mechanismen einzelner Komponenten des Delir-Bundles diskutiert, die einerseits zur Reduktion des Delirs beigetragen haben könnten und andererseits auch mögliche Hürden darstellten.

Ein physiologischer Schlaf-Wach-Rhythmus ist für kritisch kranke Patienten wichtig. Das einfallende Tageslicht spielt dabei eine bedeutsame Rolle, da hierdurch das Schlafhormon Melatonin, als Taktgeber des zirkadianen Rhythmus, supprimiert wird [1]. Jedoch sind Schlafstörungen und Schlafentzug häufige Phänomene auf der Intensivstation, welche Stress verursachen können [119, 120]. Vor diesem Hintergrund wurden die Maßnahmen zur Förderung eines zirkadianen Rhythmus als Teil des Delir-Bundles in der vorliegenden Arbeit frühzeitig angewandt (siehe Kapitel 2.4.2).

In einer Übersichtsarbeit von Flannery et al. zeigten sechs von zehn Studien eine signifikante Reduktion des Delirs nach Einführung schlaffördernder Maßnahmen. Ein Messinstrument für die Erhebung der Schlafqualität existierte aber nur bei drei der sechs Studien, wobei es sich um einen Fragebogen mittels Selbstauskunft handelte [121]. Einzig in einer Studie bei Erwachsenen aus dem Jahr 2014 gelang eine signifikante Reduktion des Delirs durch messbare Verbesserung der Schlafqualität mittels wirksamer Lärm- und Lichtreduktion sowie geringerer nächtlicher Ruhestörungen [43]. Änderungen des Bewusstseinszustandes, sowohl pathologisch bedingt durch Delir als auch physiologisch bedingt durch Schlaf, sind bei kritisch kranken Kindern besonders schwer

zu untersuchen. Eine Evaluation von Schlaf durch Fragebögen mittels Selbstauskunft ist im Setting einer pITS mit teils sehr jungen, häufig sedierten und kritisch kranken Kindern kaum möglich. Zudem ändert sich das Schlafverhalten im Laufe der ersten zehn Lebensjahre enorm, was die Definition und Diagnostik einer Schlafstörung erschwert [19]. Auch in der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Messung der Schlafqualität, was Raum für zukünftige Forschungsansätze bietet. Es gilt auch die neurohormonalen Veränderungen genauer zu untersuchen.

Zusammenfassend existiert bisher keine Evidenz für die Kausalität von Schlafstörungen und Delir bei Kindern. Dennoch weisen sie eine signifikante Überlappung der Risikofaktoren, wie beispielsweise invasive Beatmung oder systemische Infektionen, auf [19].

Trotz zum Teil ungeklärter Wirkmechanismen stellen Maßnahmen, wie zum Beispiel dem Einfluten natürlichen Lichts tagsüber, gefolgt von konsequentem Abdunkeln des Raumes und Lärmreduktion über Nacht, ein geringes Risiko und geringe Kosten, aber einen hohen potenziellen Nutzen dar. Hierin begründet sich unter anderem der Konsens der Leitlinien, dass die Förderung eines zirkadianen Rhythmus bei allen Kindern beachtet werden sollte, die gefährdet sind, ein Delir zu entwickeln [1, 62].

In der Vergangenheit waren vor allem invasiv beatmete Patienten oft immobil aufgrund von körperlichen Fixierungen oder einer tiefen Sedierung. Dies geschah unter anderem zur vermeintlichen Wahrung der Patientensicherheit [101]. Die Sorge vor unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise einer ungeplanten Extubation, und die empfundene Unsicherheit des intensivmedizinischen Personals stellten hierbei eine entscheidende Barriere in der Umsetzung dar [86]. Die Einführung eines Protokolls zur Förderung von Mobilisation zeigte jedoch zunehmend eine gute Durchführbarkeit und keine unerwünschten Ereignisse im Setting einer pITS [85, 122]. Auf dieser Grundlage merken Cuello et al. sogar an, dass eine kardiorespiratorische Instabilität zukünftig keine Kontraindikation für die Mobilisation darstellen sollte. Vielmehr sollten hierbei Vorsichtsmaßnahmen in der Mobilisation getroffen werden, statt eine Immobilisation zu bevorzugen [85]. In Bezug auf die vorliegende Arbeit ist zu vermuten, dass die durchgeführten Schulungen ebenfalls zur Reduktion der Sorge vor unerwünschten Ereignissen und zur Stärkung einer sicheren Umsetzung beigetragen haben können.

Die Autoren Simone et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Auswirkung eines implementierten Bündels, bestehend aus einem Delirmanagement, einem Sedierungs- und einem Mobilisationsprotokoll, auf die Prävalenz des PID. Hierzu wurden in einem Zentrum der Maximalversorgung über 22 Monate 1875 Patienten untersucht, bestehend aus stationär aufgenommenen pädiatrischen, kinderchirurgischen und kardiochirurgischen Patienten. Mittels linearer Regressionsanalyse zeigte sich nach der Implementierung des Bündels und der Schulung des pflegerischen Personals eine signifikante Reduktion der Delirprävalenz ( $p = .001$ ) [38]. Im Einzelnen betrachtet konnten die Autoren aufgrund des Studiendesigns keine Kausalität zwischen einer frühzeitigen Mobilisation und einer Reduktion der Delirhäufigkeit herstellen. Daran angelehnt bedarf es auch in der vorliegenden Arbeit weiterer Erforschung jeder einzelnen Maßnahme des Delir-Bundles, um die Wirksamkeiten zu überprüfen.

#### 4.2.2 Prävalenz der Differentialdiagnose IWS und Einordnung in den klinischen Kontext

Im Rahmen der oben diskutierten Prävalenzen des Delirs sollte auch ein Blick auf die Entwicklung des IWS gerichtet werden, da sich die Symptome des IWS und des hyperaktiven Delirs bedeutsam überschneiden [123]. In der vorliegenden Arbeit betrug die Prävalenz des IWS 15 % in Phase 1 [104]. Ein vergleichbares Ergebnis ergab die Studie von Neunhoeffter et al., in welcher 13 % der Kinder an einem IWS litten, ebenfalls unter Anwendung des durch Pflegepersonal gesteuerten Analgosedierungsprotokolls [98]. In der Untersuchung von Michel et al. wiesen die Patienten hingegen eine deutlich höhere Prävalenz von 41 % auf [124]. Im Gegensatz zur Gesamtrekrutierung der vorliegenden Arbeit, handelte es sich dort jedoch um ein Patientenkollektiv mit einem Hochrisikoprofil. Denn bei diesen Kindern waren zur Sicherstellung des intensivmedizinischen Therapieerfolgs eine tiefe Sedierung, eine neuromuskuläre Blockade und eine invasive Beatmung unverzichtbar, wodurch wiederum die Entwicklung eines IWS begünstigt werden kann [62, 124, 125]. Hinsichtlich der Gesamtprävalenz des IWS war in Phase 2 der vorliegenden Arbeit mit einer gemessenen Prävalenz von knapp 11 % nach Einführung des Delir-Bundles die Tendenz zu einer signifikanten Reduktion erkennbar ( $p = .06$ ) [104]. In der Subgruppe der Patienten unter 5 Jahren konnte nicht nur das Auftreten eines PID, sondern nun auch das IWS signifikant

gesenkt werden ( $p = .02$ ) (siehe Kapitel 3.4) [104]. Sowohl in Phase 1 als auch in Phase 2 befanden sich die Kinder laut COMFORT-B-Scale im optimalen Analgosedierungszustand [104].

Es liegt die Vermutung nahe, dass die Reduktion des IWS mit der des PID zusammenhängt. Wird beispielsweise ein agitiertes Verhalten nicht rechtzeitig als Delir erkannt, sondern fälschlicherweise als IWS interpretiert, so kann die vermeintliche Therapiemaßnahme mit der Gabe von Opiaten oder Benzodiazepinen zu einer nicht indizierten und erhöhten Exposition an Sedierung führen. Eine tiefe Sedierung kann dann wiederum zu einer verlängerten Beatmungsdauer führen und folglich sowohl das Risiko eines IWS erhöhen als auch eines Delirs verstärken [123]. Mit einer validen, frühzeitigen Erkennung eines Delirs kann dieser Circulus Vitiosus unterbrochen werden. Die Implementierung der SOS-PD-Scale und des gesamten Delirmanagements dieser Arbeit könnte auch dazu geführt haben, dass das IWS differenzierter erkannt und folglich gesenkt wurde. Denkbar ist, dass die eingeführten Maßnahmen des Delir-Bundles einem IWS präventiv entgegenwirkten. Zudem mögen die Erkrankungen so eng miteinander verknüpft sein, dass die Reduktion des einen das andere bedingt. Eine adäquate Unterscheidung ist somit nicht nur in der Forschung wichtig, sondern vor allem auch klinisch relevant und kann zum Einsparen sedierender Medikamente dienen.

**4.2.3 Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren zur Entwicklung eines PID**  
In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Delirentwicklung und dem Alter nachgewiesen ( $p = .02$ ) [104]. Als prädisponierender Risikofaktor zeigte sich das Alter des Patienten. Je jünger die Kinder waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines Delirs [104]. In zahlreichen Studien wird dieser Zusammenhang durch die vermehrt betroffenen Altersgruppen unter 5 Jahren, unter 2 Jahren oder zwischen 2-5 Jahren widerspiegelt [3, 30, 31, 34]. Denkbar ist auch, dass die altersbedingte Unreife des Gehirns eine besondere Vulnerabilität gegenüber Stress durch neurotoxische Einflüsse bietet [2]. Diese Hypothese lässt auch eine Parallele zu Kognitionsstörungen bei geriatrischen und/oder dementen Personen vermuten, die eine evidenzbasierte Hochrisikogruppe für das Delir bei Erwachsenen darstellen [34, 44, 126]. Im Gegensatz hierzu beschrieben Schieveld et al. und Smeets et al. einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften Vorliegen eines Delirs bei älteren Kindern mit einem Alter von



unter 12 Jahren [48, 61]. Interessanterweise erfolgte in diesen beiden Studien die Diagnosestellung durch die DSM-IV®-basierte Beurteilung eines Psychiaters, während in den übrigen Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit, ein Messinstrument verwendetet wurde [19]. Die Notwendigkeit eines einheitlichen Messverfahrens zur besseren Vergleichbarkeit scheint umso erforderlicher.

Ein Zusammenhang zwischen einem Geschlecht und Delir konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden [104]. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch einige weitere Publikationen [3, 32, 48, 127]. Demgegenüber wurde aber auch vereinzelt über einen Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht berichtet [31, 38].

Ein Zusammenhang zeigte sich zwischen der Entwicklung eines Delirs und der LOS [104]. Die Frage, ob mit jedem stationären Aufenthaltstag auf einer pITS das Risiko für die Delirentwicklung steigt, darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Während einer längeren LOS können kritisch kranke Kinder anderen präzipitierenden Faktoren ausgesetzt sein. Diese können wiederum ein Delir begünstigen und müssen in der Analyse berücksichtigt werden [34]. Ein vorliegendes Delir kann zudem auch eine längere LOS zur Folge haben, beschrieben durch das sogenannte Outcome [6, 31, 36, 127]. Es gilt also zu berücksichtigen, dass die Kausalität nicht vollständig geklärt ist und weiterer Untersuchung bedarf.

Im Gegensatz zu zahlreichen Aussagen in der Literatur, konnte in der vorliegenden Arbeit erstaunlicherweise kein Zusammenhang zwischen dem Delir und einer mechanischen Beatmungsdauer beobachtet werden [6, 36, 104, 127]. Zugrunde liegen mag die Auswirkung des beschriebenen Analgosedierungsprotokolls und dem Einsparen von Medikamenten. Das restriktive Sedierungsschema und die einhergehende rasch angestrebte, kontrollierte Beatmungsentwöhnung fördern einen möglichst wachen, tubustoleranten Zustand. Folglich mag sich die mit der Beatmungsdauer einhergehende Medikamententoxizität in der vorliegenden Arbeit weniger als Risikofaktor auswirken. Aufgrund des andererseits nahezu einstimmigen Forschungsstandes und der hohen Relevanz von mechanischer Beatmung auf der pITS ist eine Reevaluation und weiterführende Forschung dringend zu empfehlen.

Eine weitere Herausforderung ist die Rolle des nah verwandten IWS. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Delirs und dem IWS. Die Untersuchung ergab eine sehr hohe Korrelation, da nahezu jedes IWS bei

deliranten Patienten auftrat [104]. In Anlehnung an die klinischen Überschneidungen und diagnostischen Herausforderungen (siehe Kapitel 4.2.2) sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und erfordern eine weitere Prüfung auf Unabhängigkeit.

In Anlehnung an die jüngste Publikation von Dervan et al. scheinen auch in der vorliegenden Arbeit die Faktoren der Pathophysiologie des Delirs, die Art der Erkrankung, präzipitierende und partizipierende Risiken bis hin zum Outcome hochgradig zusammenzuhängen [36]. Es werden somit weitere Interventionsstudien zur Prävention und Behandlung benötigt. So könnte die Frage beantwortet werden, ob bestimmte Risikofaktoren in kausalem Zusammenhang stehen und welche Interventionen im Einzelnen am wirksamsten sind.

### **4.3 Diskussion von Material und Methoden**

#### 4.3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit stellte das umfangreiche Patientenkollektiv (n=792) [104] dar. Die Vollerhebung bildete das gesamte Spektrum des intensivmedizinischen Patientenlientels ab, wodurch die Repräsentativität gestärkt wurde. In der Diskussion der Ergebnisse ist einzig die zum Teil eingeschränkte Vergleichbarkeit der Subgruppen zu beachten, da sich die Patientenzahl in Phase 1 und Phase 2 statistisch unterschied.

#### 4.3.2 Einführung des validen Messinstruments SOS-PD-Scale

Mit der vorliegenden Arbeit gelang es erstmals das PID mittels SOS-PD-Scale auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen valide zu erfassen. Der zuvor existierende SOS-Score wurde somit erfolgreich um die Komponente des PD ergänzt und auch über diese Arbeit hinaus dauerhaft in der klinischen Routine implementiert. Der hier zu verzeichnende Fortschritt scheint nicht selbstverständlich. In der Literatur wird hingegen häufig die Diskrepanz beschrieben, dass trotz zunehmender Erforschung und Relevanz des pädiatrischen Delirs die klinische Anwendung des Delir-Monitorings und Managements eine Seltenheit bleibt. Eine internationale Umfrage von Kudchadkar et al. ergab hierzu, dass 71 % der Teilnehmenden auf ihrer pITS keine Messinstrumente für das Delir verwendeten und nur 2 % von einer Anwendung mindestens zweimal täglich berichteten [128]. Entgegen der publizierten Problematik erfolgte in der vorliegenden Arbeit das Delir-Monitoring durch das intensivmedizinische Personal stets konsequent.

Die Vermutung liegt nahe, dass die hervorragende Compliance unter anderem auf die interdisziplinäre Arbeitsgruppe und die vorbereitenden Schulungen vor Ort zurückzuführen ist. So wurde interdisziplinär das Personal aus dem pflegerischen, physiotherapeutischen und ärztlichen Bereich in den Implementierungsprozess aktiv eingebunden, die zugleich als stetige Ansprechpartner in der klinischen Routine zur Verfügung standen.

Eine Stärke der SOS-PD-Scale und zugleich eine Herausforderung in der Anwendung stellt die breite Altersspanne der Zielgruppe dar. Unter Berücksichtigung des individuellen Entwicklungsstandes ist es zwar möglich, die Veränderungen des Verhaltens, der Kommunikation und der Emotionen bei kritisch kranken Kindern unterschiedlichen Alters zu erfassen, jedoch setzt dies ausreichend Erfahrung in der Krankenbeobachtung voraus. Es ist darauf hinzuweisen, dass die SOS-PD-Scale für eine Altersspanne von 0 bis 16 Jahre validiert ist [73]. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch das Patientenkollektiv im Alter von 0 bis 18 Jahren eingeschlossen, um die Altersspanne kritisch kranker Kinder auf der pITS vollständig abzubilden [104].

Zu beachten ist, dass bei der Erfassung eines Delirs mittels SOS-PD-Scale keine standardisierte Unterscheidung in die hyper-, hypoaktive und gemischte Form erfolgte. Die Unterscheidung ist jedoch für die folgende Therapie wichtig. So wird ein hyperaktives Delir, stets unter Abwägung der Risiken, mit dem Antipsychotikum Haloperidol behandelt, während bei einem hypoaktiven Delir stattdessen nichtpharmakologische Maßnahmen im Vordergrund standen. Studien an Erwachsenen zeigten hierzu, dass das häufig auftretende hypoaktive Delir mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf eine medikamentöse Therapie anspricht und mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht [54, 55, 129]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte bei positiver SOS-PD-Scale für Delir die Diagnosestellung der Ausprägungsform durch das erfahrene intensivmedizinische Personal. Hier bestand möglicherweise die Gefahr der Subjektivität, die die Reliabilität herabsetzt. Es werden weitere Studien benötigt, um ein Messinstrument mit einer differenzierten Betrachtung der Delirform zu entwickeln und welches die standardisierte Erfassung bei kritisch kranken Kindern ermöglicht.

### 4.3.3 Bewertung der Anwendung der nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen

Hervorzuheben ist die erfolgreiche Implementierung nichtpharmakologischer Präventions- und Therapiemaßnahmen in Phase 2 dieser Arbeit. Erstmals wurde ein routinemäßiges Delirmanagement auf der pITS der Universitätsklinik Tübingen etabliert, welches im Bereich der pädiatrischen Intensivmedizin als innovativ zu betrachten ist.

Wie bereits die Einführung des SOS-PD-Scores, basierte auch die Implementierung des Delir-Bundles auf einem interdisziplinären Ansatz. Das Personal ließ unterschiedliche Blickwinkel einfließen und trug vermutlich so zur erfolgreichen Anwendung durch das Gefühl der aktiven Teilhabe bei. Eine hohe Compliance im Hinblick auf das Delir-Bundle ist folglich anzunehmen. Aufgrund mangelnder Dokumentation der Maßnahmen ist diese jedoch nicht abschließend zu überprüfen. Der Dokumentationsbogen diente lediglich als stichprobenartiges Kontrollinstrument (siehe Kapitel 2.4.1), sodass die Auswertung der durchgeführten Maßnahmen keine repräsentative Aussage für das Gesamtkollektiv darstellt. Im Hinblick auf weitere Forschung ist die vollständige Dokumentation anzustreben. So wäre eine Ermittlung von Implementierungsraten und die Durchführung einer Barriereanalyse wichtig, um zu bewerten, welche Maßnahmen tatsächlich am Patientenbett erfolgten und worin Hindernisse in der Anwendung bestehen. Mögliche Störfaktoren in Bezug auf die Durchführbarkeit des Delir-Bundles könnten in Einzelfällen beispielsweise eine Ablehnung seitens des Kindes oder der Angehörigen gewesen sein. Zukünftig sollten zudem weiterführende Erkenntnisse über die Compliance gewonnen werden. Hierzu veröffentlichten Barnes-Daly et al. beeindruckende Studienergebnisse bei Erwachsenen [100]. In der multizentrischen Studie zeigte sich, dass eine zunehmende Compliance mit den ABCDEF-Präventionsmaßnahmen die Wahrscheinlichkeit eines verbesserten Therapieergebnisses in Form von Abwesenheit eines Delirs bereits am Folgetag bei Erwachsenen erhöht. Diese Erkenntnis sollte als Gegenstand zukünftiger Forschung im pädiatrischen Kontext überprüft werden.

## 4.4 Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf. Das monozentrische Studiendesign der pITS der Universitätsklinik Tübingen könnte die allgemeine Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Zudem erfolgte keine Randomisierung, da die Schulungen und

Implementierungen im gesamten intensivmedizinischen Team kommuniziert wurden. Eine Kontrollgruppe hätte möglicherweise durch die unbewusste Anwendung des Delir-Bundles von einem Behandlungserfolg profitiert.

Trotz der vielversprechenden Teilerfolge zur signifikanten Reduktion des Delirs, muss auf die eingeschränkte Überprüfung der Wirksamkeit des angewandten Delir-Bundles hingewiesen werden. Aufgrund der multifaktoriellen Pathophysiologie und den komplexen Risikofaktoren ist das Zusammenwirken der einzelnen Präventions- und Therapiemaßnahmen vermutlich unerlässlich [2, 38]. Es gilt sowohl die Gesamtheit des Delir-Bundles als auch jede einzelne Maßnahme auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Die Frage welche Maßnahme des Delir-Bundles den stärksten Einfluss auf eine mögliche Delirreduktion ausübt, lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantworten [104]. Diesbezüglich besteht aufgrund der hohen klinischen Relevanz und geringen Datenlage bei Kindern weiterer Forschungsbedarf.

Zusätzliche Erkenntnisse über den unabhängigen Zusammenhang von Compliance und dem Behandlungsergebnis können möglicherweise durch digitale Dokumentation der einzelnen Maßnahmen bei konsequenter und frühzeitiger Anwendung gewonnen werden. Die erforderliche hohe personelle Ressource und Compliance stellen wiederum eine denkbare Barriere im klinischen Alltag dar. Einen Lösungsansatz stellt die zusätzliche Einbindung von geschultem Personal der Heilerziehungspflege dar, welche mit Abschluss dieser Arbeit auf der hiesigen pITS in Planung war.

Im Hinblick auf die umfassenden Risikofaktoren und Behandlungsergebnisse gilt es die Erkenntnisse bei kritisch kranken Kindern weiter zu untersuchen. So stellt eine längere Delirdauer bei Erwachsenen und in ersten Studien auch bei Kindern einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar [58, 127]. Die Auswirkung der Delirdauer wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht und sollte Gegenstand folgender Forschung sein.

Auch die Auswirkungen von Benzodiazepinen, die insbesondere in der Intensivmedizin eine sehr wichtige Rolle einnehmen, sollten in weiteren Arbeiten untersucht werden. Als partizipierender Risikofaktor stellt die Medikation einen beeinflussbaren Faktor in Bezug auf die Entwicklung eines Delirs dar. Weiterführend gilt es zu untersuchen, ob eine wirksame Anwendung der nichtpharmakologischen Maßnahmen zu einer signifikanten Reduktion der analgosedierenden Medikation führt. Im Hinblick auf das Gesamtkonzept einer möglichst sedierungsarmen und delirfreien Intensivstation sind weitere

Erkenntnisse hoch relevant, um die Reduktion der Analgosedierung evidenzbasiert zu unterstützen.

In Zusammenschau der oben diskutierten Erkenntnisse stellt die vorliegende Arbeit einen wichtigen Schritt in die Richtung einer zukünftig sedierungsarmen, entzugs- und delirfreien Umgebung für kritisch kranke Kinder dar. Die Arbeit trägt als Überprüfung der Qualitätssicherung einen Teil zum ganzheitlichen Therapiekonzept aus Analgosedierung, Entzugs- und Delirmanagement bei. Wie bereits bei Erwachsenen erfolgt, sollte auch in der pädiatrischen Intensivmedizin im Rahmen flächendeckenderer Studienansätze der Blick auf den ganzheitlichen Ansatz verfolgt werden, um so einen Wandel der Intensivmedizin voranzutreiben.

Als besonders hervorzuhebender, nachhaltiger Erfolg dieser Arbeit ist auch die erarbeitete Voraussetzung und Einführung von professionellem Personal der Heilerziehungspflege für den Einsatz auf der pITS zu nennen. Speziell geschultes Personal zur Prävention, Erkennung und vor allem auch zur nichtpharmakologischen Therapie eines PID ist auf Grundlage der vorliegenden Arbeit von essentieller Bedeutung und darf gerade im Kontext eines begrenzten Kliniketats nicht vernachlässigt werden. Die Erkenntnisse dieser Arbeit können den Anstoß für ein zukünftiges Umdenken geben, denn in der Vergangenheit lag der Fokus auf rein lebenserhaltenden Maßnahmen. Es gilt den Blick in die Zukunft zu richten: Es braucht weiterhin einen flächendeckenden Wandel von tief sedierten, immobilen Kindern mit gar unerkanntem Delir hin zu einem lebendigen Präventions- und Therapieansatz mit möglichst wachen, schmerzfreien, kooperativen, tubustoleranten Patienten, die frei von Delir und Entzug sind.

## 5. Zusammenfassung

---

Das Delir stellt die häufigste Form einer akuten zerebralen Dysfunktion bei kritischer Erkrankung dar. Diese Komplikation wird auch als *acute brain failure* bezeichnet und sollte mit jeder Konsequenz und Dringlichkeit als bedrohliche Situation betrachtet werden, da es zu einer erhöhten Mortalität und weiteren Behandlungskomplikationen führen kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Implementierung eines evidenzbasierten Delirmanagements in die klinische Routine. Durch ein validiertes Delir-Monitoring sollten Erkenntnisse über die Charakteristika von Patienten mit Delir gewonnen werden. Durch frühzeitig angewandte nichtpharmakologische Präventions- und Therapiemaßnahmen sollte die Prävalenz des pädiatrischen Intensiv-Delirs reduziert werden.

Die Untersuchung der Prävalenzentwicklung erfolgte mittels einer nicht randomisierten, monozentrischen Zwei-Phasen Studie auf einer interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation einer universitären Kinderklinik der Maximalversorgung. Die Gesamtrekrutierung erfasste 792 kritisch kranke Kinder im Alter von 0-18 Jahren über einen Zeitraum von Januar 2016 bis einschließlich Mai 2018. In Phase 1 erfolgte das Monitoring des pädiatrischen Intensiv-Delirs mittels SOS-PD Scale. In Phase 2 folgten die Anwendungen nichtpharmakologischer Präventions- und Therapiemaßnahmen als neu implementiertes Delir-Bundle. In Anlehnung an das evidenzbasierte ABCDEF-Maßnahmenbündel wurde das angewandte Therapiekonzept der pITS zur Erfassung von Schmerz, Delir und Entzug somit erweitert. Vorausgehend fand bereits ein pädiatrisches Analgosedierungsprotokoll in der klinischen Routine Anwendung. Das Konzept umfasste das Monitoring, die Steuerung und die Anwendung eines Reduktionsplans der Analgosedierung, welches von dem pflegerischen Personal selbstständig durchgeführt wurde.

Erhoben wurde, neben den demographischen Daten, das Auftreten von Delir und Entzug, die stationäre Aufenthaltsdauer, die Beatmungsdauer und die kumulative Medikamentendosis.

Aufgrund der Daten der vorliegenden Untersuchung stellte das PID in dem Patientenkollektiv eine häufige Komplikation dar. So wurde in Phase 1 eine

Gesamtprävalenz von 30 % und in Phase 2 von 26 % erhoben ( $p = .13$ ). Nach Einführung des umfassenden Delirmanagements gelang in der Subgruppe der unter 5-Jährigen eine signifikante Reduktion der Prävalenz des PID von 36 % in Phase 1 auf 28 % in Phase 2 ( $p = .04$ ). Auch in der Subgruppe der kardiologisch-kardiochirurgischen Patienten konnte die Prävalenz des Delirs signifikant gesenkt werden von 40 % in Phase 1 auf 29 % in Phase 2 ( $p = .04$ ). Als Risikofaktoren zur Entwicklung eines Delirs erwiesen sich mittels logistischer Regressionsanalyse ein junges Alter (OR 0,995; 95% CI 0,992-0,999;  $p = .02$ ), die stationäre Aufenthaltsdauer (OR 1,035; 95% CI 1,010-1,061;  $p < .01$ ) und das Vorliegen eines iatrogenes Entzugssyndrom (OR 54,052; 95%CI 19,096-152,999;  $p < .01$ ) [104].

Zusammenfassend kommen den nichtpharmakologischen Präventions- und Therapiemaßnahmen des Delirs auch im Kindesalter eine wichtige Bedeutung zu. Insbesondere der größte Anteil des Patientenkollektivs aus jungen und kardiologisch erkrankten Kindern profitiert somit von einem besseren Behandlungsergebnis durch die signifikante Reduktion der Delir-Prävalenz. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse gilt es den Wandel in der pädiatrischen Intensivmedizin voranzutreiben - hin zu einem ganzheitlichen, lebendigen Konzept mit möglichst wachen, delir- und entzugfreien Kindern. Die Aufgabe zukünftiger Forschungsprojekte besteht darin einen Fokus auf die Untersuchung der Kausalität des Delirs und den ergriffenen Präventions- und Reduktionsmaßnahmen zu legen.



## 6. Literaturverzeichnis

---

1. Spieß et al. *S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020)*. 2021 [cited 2021, November 22nd]; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS\\_2021-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf).
2. Maldonado, J.R., *Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways*. Am J Geriatr Psychiatry, 2013. **21**(12): p. 1190-222.
3. Traube, C., et al., *Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study*. Crit Care Med, 2017. **45**(4): p. 584-590.
4. Silver, G., et al., *Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool*. Intensive Care Med, 2012. **38**(6): p. 1025-31.
5. Smith, H.A., et al., *The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: Valid and Reliable Delirium Monitoring for Critically Ill Infants and Children*. Crit Care Med, 2016. **44**(3): p. 592-600.
6. Traube, C., et al., *Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium*. Crit Care Med, 2017. **45**(5): p. 891-898.
7. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. *ICD-10-GM Version 2019, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen: Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09)*. 2018 [cited 2019, September 18th]; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-f00-f09.htm>.
8. Falkai, P. and H.-U. Wittchen, *American Psychiatric Association: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®*. 1 ed. 2015, Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
9. Maldonado, J.R., *Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment*. Crit Care Clin, 2008. **24**(4): p. 789-856, ix.
10. Kanner, L., *Child psychiatry*. 1935, Springfield, IL, US,: Charles C. Thomas.
11. Schievel, J.N.M. and N.J.J.F. Janssen, *Delirium in the Pediatric Patient: On the Growing Awareness of Its Clinical Interdisciplinary Importance Delirium in the Pediatric Patient Viewpoint*. JAMA Pediatrics, 2014. **168**(7): p. 595-596.

12. Slooter, A.J., R.R. Van De Leur, and I.J. Zaal, *Delirium in critically ill patients*. *Handb Clin Neurol*, 2017. **141**: p. 449-466.
13. Cerejeira, J., et al., *The neuroinflammatory hypothesis of delirium*. *Acta Neuropathol*, 2010. **119**(6): p. 737-54.
14. Cunningham, C., *Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia*. *Biochem Soc Trans*, 2011. **39**(4): p. 945-53.
15. de Rooij, S.E., et al., *Cytokines and acute phase response in delirium*. *J Psychosom Res*, 2007. **62**(5): p. 521-5.
16. McGrane, S., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients*. *Crit Care*, 2011. **15**(2): p. R78.
17. van den Boogaard, M., et al., *Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients*. *Crit Care*, 2011. **15**(6): p. R297.
18. Mu, D.L., et al., *High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study*. *Crit Care*, 2010. **14**(6): p. R238.
19. Calandriello, A., J.C. Tylka, and P.P. Patwari, *Sleep and Delirium in Pediatric Critical Illness: What Is the Relationship?* *Med Sci (Basel)*, 2018. **6**(4).
20. Shigeta, H., et al., *Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients*. *Am J Surg*, 2001. **182**(5): p. 449-54.
21. Benedito, M.A. and R. Camarini, *Rapid eye movement sleep deprivation induces an increase in acetylcholinesterase activity in discrete rat brain regions*. *Braz J Med Biol Res*, 2001. **34**(1): p. 103-9.
22. Smith, H.A., et al., *Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit*. *Pediatr Clin North Am*, 2013. **60**(3): p. 741-60.
23. Reade, M.C. and S. Finfer, *Sedation and delirium in the intensive care unit*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(5): p. 444-54.
24. Wise, M., *Textbook of Neuropsychiatry: Delirium*. 3rd ed. 1987, Washington: American Psychiatric Press.
25. Schieveld, J.N., et al., *Pediatric Delirium: A practical Approach*, in *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*, J. Rey and A. Martin, Editors. 2015, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions: Geneva.

26. Gower, L.E., M.O. Gatewood, and C.S. Kang, *Emergency department management of delirium in the elderly*. West J Emerg Med, 2012. **13**(2): p. 194-201.
27. Schieveld, J.N. and J.J. van Zwieten, *On risk factors for pediatric delirium at noon*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(4): p. 375-6.
28. Inouye, S.K. and P.A. Charpentier, *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability*. Jama, 1996. **275**(11): p. 852-7.
29. Patel, A.K., et al., *Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. 165-171.
30. Smith, H.A.B., et al., *Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children*. Crit Care Med, 2017. **45**(9): p. 1427-1435.
31. Alvarez, R.V., et al., *Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit*. J Pediatr, 2018. **195**: p. 206-212.
32. Silver, G., et al., *Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(4): p. 303-309.
33. Schieveld, J.N., et al., *Pediatric illness severity measures predict delirium in a pediatric intensive care unit*. Crit Care Med, 2008. **36**(6): p. 1933-6.
34. Patel, A.K., M.J. Bell, and C. Traube, *Delirium in Pediatric Critical Care*. Pediatr Clin North Am, 2017. **64**(5): p. 1117-1132.
35. Meyburg, J., et al., *Patterns of Postoperative Delirium in Children*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. 128-133.
36. Dervan, L.A., et al., *Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(1): p. 21-32.
37. Burkhart, C.S., et al., *Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(4): p. 555-9.
38. Simone, S., et al., *Implementation of an ICU Bundle: An Interprofessional Quality Improvement Project to Enhance Delirium Management and Monitor Delirium Prevalence in a Single PICU*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(6): p. 531-540.
39. Mody, K., et al., *Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect*. Crit Care Med, 2018. **46**(9): p. 1486-1491.

40. Jevtovic-Todorovic, V., et al., *Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits*. J Neurosci, 2003. **23**(3): p. 876-82.
41. de Graaff, J.C., R.J. Houmes, and D. Tibboel, *Navigating Between Scylla and Charybdis; Sevoflurane for Difficult Sedation at the PICU*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(7): p. 685-686.
42. Michel, J., et al., *Evaluation of an updated sedation protocol to reduce benzodiazepines in a pediatric intensive care unit*. Curr Med Res Opin, 2019: p. 1-6.
43. Patel, J., et al., *The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients*. Anaesthesia, 2014. **69**(6): p. 540-9.
44. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.
45. Ely, E.W., et al., *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit*. Jama, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
46. Jones, D., et al., *Predictors and Outcomes of Cardiac Surgery-Associated Delirium. A Single Centre Retrospective Cohort Study*. Heart Lung Circ, 2019. **28**(3): p. 455-463.
47. Traube, C., et al., *Cost Associated With Pediatric Delirium in the ICU*. Crit Care Med, 2016. **44**(12): p. e1175-e1179.
48. Smeets, I.A., et al., *Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010. **19**(4): p. 389-93.
49. Colville, G., S. Kerry, and C. Pierce, *Children's factual and delusional memories of intensive care*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(9): p. 976-82.
50. Colville, G.A., *Psychological Aspects of Care of the Critically Ill Child*. J Pediatr Intensive Care, 2015. **4**(4): p. 182-187.
51. Walz, A., M.O. Canter, and K. Betters, *The ICU Liberation Bundle and Strategies for Implementation in Pediatrics*. Curr Pediatr Rep, 2020: p. 1-10.
52. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
53. Spronk, P.E., et al., *Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care*. Intensive Care Med, 2009. **35**(7): p. 1276-80.

54. Ely, E.W., M.D. Siegel, and S.K. Inouye, *Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001. **22**(2): p. 115-26.
55. Meagher, D.J., et al., *Motor symptoms in 100 patients with delirium versus control subjects: comparison of subtyping methods*. *Psychosomatics*, 2008. **49**(4): p. 300-8.
56. Silver, G.H., et al., *Infant delirium in pediatric critical care settings*. *Am J Psychiatry*, 2010. **167**(10): p. 1172-7.
57. Devlin, J.W., et al., *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*, 2018. **46**(9): p. e825-e873.
58. Pandharipande, P., et al., *Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients*. *J Trauma*, 2008. **65**(1): p. 34-41.
59. Zhang, W.Y., et al., *Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study*. *J Crit Care*, 2015. **30**(3): p. 606-12.
60. Smith, H.A., et al., *Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(1): p. 150-7.
61. Schievel, J.N., et al., *Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(6): p. 1033-40.
62. Harris, J., et al., *Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals*. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(6): p. 972-86.
63. Silver, G., et al., *Pediatric delirium: evaluating the gold standard*. *Palliat Support Care*, 2015. **13**(3): p. 513-6.
64. Luetz, A., et al., *Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter*. *Crit Care Med*, 2016. **44**(11): p. 2060-2069.
65. Luetz, A., et al., *Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use?* *Crit Care Med*, 2010. **38**(2): p. 409-18.
66. Janssen, N.J., et al., *On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98*. *Intensive Care Med*, 2011. **37**(8): p. 1331-7.

67. Sikich, N. and J. Lerman, *Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale*. *Anesthesiology*, 2004. **100**(5): p. 1138-45.
68. Van Tuijl, S.G., et al., *Management of pediatric delirium in critical illness: a practical update*. *Minerva Anestesiol*, 2015. **81**(3): p. 333-41.
69. Ghamari, S., Höhne, C., Becke, K., Eich, C., Kramer, S., Hoeft, A. et al., . *Prävention und Therapie des pädiatrischen Emergence Delir*. 2016 [cited 2019, October 20th]; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-035.html>.
70. Traube, C., et al., *Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU\**. *Crit Care Med*, 2014. **42**(3): p. 656-63.
71. de Grahl, C., et al., *The paediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area*. *Ger Med Sci*, 2012. **10**: p. Doc07.
72. Ista, E., et al., *Sophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale: A tool for early screening of delirium in the PICU*. *Aust Crit Care*, 2018. **31**(5): p. 266-273.
73. Ista, E., et al., *Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: a multicenter study*. *Crit Care*, 2018. **22**(1): p. 309.
74. Katz, R., H.W. Kelly, and A. Hsi, *Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion*. *Crit Care Med*, 1994. **22**(5): p. 763-7.
75. Best, K.M., J.I. Boullata, and M.A. Curley, *Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model*. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. **16**(2): p. 175-83.
76. Best, K.M., et al., *Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children\**. *Critical Care Medicine*, 2017. **45**(1): p. e7-e15.
77. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. *ICD-10-GM Version 2019, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen: Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19)* 2018 [cited 2019, September 20th]; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-f10-f19.htm>.
78. Ista, E., et al., *Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome"*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(8): p. 1396-406.

79. Madden, K., M.M. Burns, and R.C. Tasker, *Differentiating Delirium From Sedative/Hypnotic-Related Iatrogenic Withdrawal Syndrome: Lack of Specificity in Pediatric Critical Care Assessment Tools*. *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(6): p. 580-588.
80. Meagher, D.J., et al., *The use of environmental strategies and psychotropic medication in the management of delirium*. *Br J Psychiatry*, 1996. **168**(4): p. 512-5.
81. Wang, D., et al., *Examining the effects of a targeted noise reduction program in a neonatal intensive care unit*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014. **99**(3): p. F203-8.
82. Kawai, Y., et al., *Quality Improvement Initiative to Reduce Pediatric Intensive Care Unit Noise Pollution With the Use of a Pediatric Delirium Bundle*. *J Intensive Care Med*, 2019. **34**(5): p. 383-390.
83. Kudchadkar, S.R., et al., *Temporal Characteristics of the Sleep EEG Power Spectrum in Critically Ill Children*. *J Clin Sleep Med*, 2015. **11**(12): p. 1449-54.
84. Kudchadkar, S.R., O.A. Aljohani, and N.M. Punjabi, *Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care unit: a systematic review*. *Sleep Med Rev*, 2014. **18**(2): p. 103-10.
85. Cuello-Garcia, C.A., et al., *Early Mobilization in Critically Ill Children: A Systematic Review*. *J Pediatr*, 2018. **203**: p. 25-33.e6.
86. Betters, K.A., et al., *Development and implementation of an early mobility program for mechanically ventilated pediatric patients*. *J Crit Care*, 2017. **41**: p. 303-308.
87. Schweickert, W.D., et al., *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2009. **373**(9678): p. 1874-82.
88. Everhart, J.L., H. Haskell, and A. Khan, *Patient- and Family-Centered Care: Leveraging Best Practices to Improve the Care of Hospitalized Children*. *Pediatr Clin North Am*, 2019. **66**(4): p. 775-789.
89. Turkel, S.B., *Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome*. *Curr Psychiatry Rep*, 2017. **19**(12): p. 101.
90. Turkel, S.B. and A. Hanft, *The pharmacologic management of delirium in children and adolescents*. *Paediatr Drugs*, 2014. **16**(4): p. 267-74.
91. Slooff, V.D., et al., *Monitoring Haloperidol Plasma Concentration and Associated Adverse Events in Critically Ill Children With Delirium: First Results of a Clinical Protocol Aimed to Monitor Efficacy and Safety*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(2): p. e112-e119.

92. Capino, A.C., et al., *Antipsychotic Use in the Prevention and Treatment of Intensive Care Unit Delirium in Pediatric Patients*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2020. **25**(2): p. 81-95.
93. Hayden, J.C., et al., *Efficacy of alpha2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(2): p. e66-75.
94. Weerink, M.A.S., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine*. Clin Pharmacokinet, 2017. **56**(8): p. 893-913.
95. Pan, W., et al., *Outcomes of dexmedetomidine treatment in pediatric patients undergoing congenital heart disease surgery: a meta-analysis*. Paediatr Anaesth, 2016. **26**(3): p. 239-48.
96. Kamat, P.P. and S.R. Kudchadkar, *IV Clonidine in the PICU: Time for Dexmedetomidine to Share the Limelight?* Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(8): p. 792-794.
97. Gagnon, D.J., et al., *Transition from dexmedetomidine to enteral clonidine for ICU sedation: an observational pilot study*. Pharmacotherapy, 2015. **35**(3): p. 251-9.
98. Neunhoeffler, F., et al., *Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(8): p. 786-794.
99. Society of Critical Care Medicine. *ICU Liberation Bundle*. 2018, Mai 11 [cited 2019, September 11th]; Available from: <https://www.sccm.org/ICULiberation/ABCDEF-Bundles>.
100. Barnes-Daly, M.A., G. Phillips, and E.W. Ely, *Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients*. Crit Care Med, 2017. **45**(2): p. 171-178.
101. Ely, E.W., *The ABCDEF Bundle: Science and Philosophy of How ICU Liberation Serves Patients and Families*. Crit Care Med, 2017. **45**(2): p. 321-330.
102. Girard, T.D., et al., *Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9607): p. 126-34.
103. Pun, B.T., et al., *Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults*. Crit Care Med, 2019. **47**(1): p. 3-14.



104. Michel, J., et al., *Implementation of a Delirium Bundle for Pediatric Intensive Care Patients*. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 826259.
105. Ista, E., et al., *Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(6): p. 1075-81.
106. Obladen, M. and R.F. Maier, *Neugeborenenintensivmedizin*. 9. ed. 2017, Berlin: Springer Verlag.
107. Leroy, P.L. and J.N. Schieveld, *Mind the Heart: Delirium in Children Following Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease*. *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(2): p. 196-198.
108. Kidder, C., *Reestablishing health: factors influencing the child's recovery in pediatric intensive care*. *J Pediatr Nurs*, 1989. **4**(2): p. 96-103.
109. Ista, E., et al., *Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT ???behavior??? scale\**. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2005. **6**(1): p. 58-63.
110. Boerlage, A.A., et al., *The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment*. *Eur J Pain*, 2015. **19**(4): p. 473-9.
111. Ambuel, B., et al., *Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale*. *J Pediatr Psychol*, 1992. **17**(1): p. 95-109.
112. van Dijk, M., et al., *The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants*. *Pain*, 2000. **84**(2-3): p. 367-77.
113. Whiting, D., K. Yuki, and J.A. DiNardo, *Cardiopulmonary bypass in the pediatric population*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015. **29**(2): p. 241-56.
114. Straub, A., et al., *Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(7): p. 1607-16.
115. Marcus, A.J., et al., *Metabolic control of excessive extracellular nucleotide accumulation by CD39/ecto-nucleotidase-1: implications for ischemic vascular diseases*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003. **305**(1): p. 9-16.
116. Taylor, K.M., *SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **61**(6): p. 1607-8.
117. Martini, D.R., *Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005. **44**(4): p. 395-8.

118. McNulty, S.E., et al., *The clinical relevance of hemoglobin, platelet, and serotonin changes in sequestered and circulating blood during cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1998. **12**(4): p. 402-7.
119. Daou, M., et al., *Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related?* Front Neurol, 2020. **11**: p. 549908.
120. Marseglia, L., et al., *High endogenous melatonin levels in critically ill children: a pilot study*. J Pediatr, 2013. **162**(2): p. 357-60.
121. Flannery, A.H., D.R. Oyler, and G.L. Weinhouse, *The Impact of Interventions to Improve Sleep on Delirium in the ICU: A Systematic Review and Research Framework*. Crit Care Med, 2016. **44**(12): p. 2231-2240.
122. Wieczorek, B., et al., *PICU Up!: Impact of a Quality Improvement Intervention to Promote Early Mobilization in Critically Ill Children*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(12): p. e559-e566.
123. Traube, C. and G. Silver, *Iatrogenic Withdrawal Syndrome or Undiagnosed Delirium?* Critical Care Medicine, 2017. **45**(6): p. e622-e623.
124. Michel, J., et al., *Sedation practices during high dose rate brachytherapy for children with urogenital and perianal Rhabdomyosarcoma*. J Pediatr Surg, 2020.
125. Best, K.M., et al., *Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children*. Crit Care Med, 2017. **45**(1): p. e7-e15.
126. Davis, D.H., et al., *Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study*. Brain, 2012. **135**(Pt 9): p. 2809-16.
127. Meyburg, J., et al., *Risk Factors for the Development of Postoperative Delirium in Pediatric Intensive Care Patients*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(10): p. e514-e521.
128. Kudchadkar, S.R., M. Yaster, and N.M. Punjabi, *Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community\**. Crit Care Med, 2014. **42**(7): p. 1592-600.
129. Hermus, I.P., et al., *"Delirium" Is No Delirium: On Type Specifying and Drug Response*. Crit Care Med, 2015. **43**(12): p. e589.

## 7. Anhang

**Comfort** assessment  
**SOS-PD scale**  
 Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale and Delirium

Date/time 1  Date/time 2

Observer  Observer

Sticker with patient's name

---

**Step 1a Withdrawal**

1      2

**Heart rate**      ..... /min      ..... /min      Enter highest rate in past 4 hours if available (electronic patient data management system), otherwise read the monitor or feel pulse.

**Breathing rate**      ..... /min      ..... /min      Enter highest rate in past 4 hours if available (electronic patient data management system), otherwise read the monitor or count breathing.

**Baseline heart rate**      ..... /min      ..... /min      Baseline is the mean value over the past 24 hours.

**Baseline breathing rate**      ..... /min      ..... /min      Baseline value is the mean value over the past 24 hours.

---

**Step 1b Delirium\***

1      2

**Parents do not recognize their child's behavior**      \*      \*      Tick if yes  
 Parents perceive their child's behavior as very different or unrecognizable in comparison with what they are accustomed to when the child is ill or in hospital; "this is not my child".

---

Step 2	Withdrawal		Delirium		
	1	2	1	2	
Tachycardia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Heart rate exceeds baseline by ≥ 15%.
Tachypnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Breathing rate exceeds baseline by ≥ 15%.
Fever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Body temperature exceeded 38.4° C now or in past 4 hours.
Sweating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Without apparent reason.
Agitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E.g.: Irritable, restless, agitated, fumbling (trying to pull out catheters, venous lines, gastric tubes etc.).
Anxiety	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Child shows anxious facial expression (eyes wide open, raised and tensed eyebrows). Behavior varies from panicky to introvert.
Tremors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trembling, involuntary sustained rhythmic movements of hands and/or feet.
Motor disturbance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Involuntary movements of arm and/or legs; little muscle twitches.
Muscle tension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Clenching wrists and toes and/or hunched shoulders. Or: abnormal tensed position of head, arm and/or legs caused by muscle tension.
Attentiveness			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If you (nurses) or parents fail to attract or hold the child's attention. Child is not aware of surroundings; living in "his own world"; Apathy.
Purposeful acting			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If child has difficulty in doing things that normally are no problem; e.g. cannot grab pacifier or cuddly toy
Lack of eye contact			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No or little eye contact with caregiver or parents.
Insoluble crying	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insoluble (shown by refusing food, pacifier or not wanting to play). Score silent crying in ventilated children as insoluble crying.
Grimacing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eyebrows contracted and lowered, nasolabial fold visible.
Sleeplessness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Child doesn't sleep more than one hour at a stretch; catnaps.
Hallucinations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	Child seems to see, hear or feel things that were not there.
Disorientation			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Only for children >5 years. Child doesn't know whether it is morning, afternoon or evening, is not aware where it is, does not recognize family or friends.
Speech			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If speech is incomprehensible, unclear or child cannot tell a coherent story (not age appropriate).
Acute onset of symptoms			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Acute change of symptoms compared to before hospital admission.
Fluctuations			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	The occurrence of symptoms strongly varies over the past 24 hours.
Vomiting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			At least once in past 4 hours.
Diarrhea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			At least once in past 4 hours.

Total score

**SOS score**             Withdrawal score (max. is 15) Count ticked boxes

**PD score\***             Delirium score (max. is 16/17) Count ticked boxes

\* Consult child-psychiatrist if: Step 1b is positive AND/OR Step 2 score is ≥ 4 or symptom with \* is positive.

Please turn over for further instructions

© Copyright Dutch and English version: E. Ista and M. van Dijk - version October 2014. Do not reproduce without permission.

Anhang, Abbildung 1: Originalfassung der SOS-PD-Scale von E. Ista und M. van Dijk, Seite 1

Comfort assessment  
SOS-PD scale

Instructions

Instructions withdrawal syndrome (SOS):

Target group:

Children aged up to 16 years who have received benzodiazepines and/or opioids for more than 4 days; start observing from the 5th day.

Exclusion criteria:

- Continuous neuromuscular blocking agents;
- Status epilepticus for which receiving midazolam;
- Severely disturbed behavioral pattern on account of neurological disease.

For assessing abstinence in infants of drug-dependent mothers, we recommend the Neonatal Abstinence Score (NAS) of L.P. Finnegan (1975).

Procedure:

- Observe the child:
  - Once per shift;
  - At suspicion of withdrawal syndrome;
  - 2 hours after an intervention for treatment of withdrawal symptoms.
- Please fill in the form carefully after observation;
- Please score for each item the most extreme/ worst moment during the past 4 hours;
- Check the explanation if a particular item is not clear.

Step 1a Determining baseline values for heart rate and breathing rate:

The baseline value is the mean value over the past 24 hours. Dependent on type of 'patient data management system' it could be automatically generated, otherwise it must be computed by hand.

For example: If the baseline heart rate is 100, compute "baseline exceeded by 15 %" as follows:  $100 \times 1.15 = 115$ . The highest rate observed in the past 4 hours is 124. This is higher than 115, so tick yes for tachycardia (step 2).

Instructions delirium (PD):

Target group:

Children aged up to 16 years and admitted for 48 hours or more are at risk for developing pediatric delirium. The SOS-PD scale can be used for early screening of delirium. Start observing after 48hrs.

Exclusion criteria:

- Continuous neuromuscular blocking agents;
- Comatose or very deeply sedated and not responding to stimuli. If possible, taper off sedatives and reassess after 4 hours or in the next shift.

Procedure:

- Observe the child:
  - Once per shift;
  - At suspicion of delirium;
  - 2-4 hours after an intervention for treatment of delirium.
- Please fill in the form carefully after observation;
- Please score for each item the most extreme/ worst moment during the past 4 hours;
- Check the explanation if a particular item is not clear.

For clarification and questions please send email to [w.ista@erasmusmc.nl](mailto:w.ista@erasmusmc.nl)

## Informationen zu Delirium und Medikamentenentzug bei Kindern



Anhang, Abbildung 3: Elterninformationsflyer „Delirium und Medikamentenentzug bei Kindern“, Seite 1



Universitätsklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Straße 1  
72076 Tübingen  
Telefon 07071 29-83871

Im Internet finden Sie die Kinderklinik unter:  
[www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/de](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/de)

Juli 2018

Text: Gertrud Kappe, Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin,  
Weiterbildung Pädiatrische Intensivpflege 2015-2017, UKT Station 34

Abbildung Titelseite:  
Child with Pediatric Delirium. Mark Janssen, mit Erlaubnis

1 <http://www.dimdi.de//static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-f10-f19.htm> Zugriff: 09.06.16

2 Neunhoeffer, F. (2015). „Entzug erkennen und behandeln“. Entzugssymptomatik und Delirium in der pädiatrischen Intensivmedizin. Tübingen, PPP

3 Schieveld, J. N., u.a. (2015). Pediatric Delirium, A practical approach. In J. Rey, IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health (S. Kapitel I.5, 1-17). Geneva

4 Oldham MA, Lee HB, Desan PH.. Circadian rhythm disruption in the critically ill: an opportunity for improving outcomes. Crit Care Med 2016;44:207-17

### **Liebe Eltern und Angehörige,**

in diesem Flyer möchten wir Ihnen einige wichtige Informationen zu den Themen Delirium und Medikamentenentzug, die während der Zeit auf der Kinderintensivstation und der Anschlussbehandlung auftreten können, geben.

### **Was ist ein Delirium?**

Ein Delirium ist ein Zustand vorübergehender Verwirrtheit, der bei schwer erkrankten Kindern plötzlich auftreten kann. Symptome sind u.a. Unruhe, fehlender Augenkontakt, geringe Aufmerksamkeit bzw. „Kind lebt in seiner eigenen Welt“ und unverständliche Sprache.

### **Was ist ein Medikamentenentzug?**

Ein Medikamentenentzug ist eine Form des Entzugssyndroms, bei dem es aufgrund des Absetzens oder Reduzierens von Schlaf- und/oder Schmerzmitteln zu verschiedenen Symptomen kommt. Die Dauer des Entzugssyndroms ist zeitlich begrenzt. Die Ausprägung ist abhängig von dem jeweiligen Medikament und der Dosis, die zuvor gegeben wurde.<sup>1</sup> Symptome sind z.B. Zittern, Schwitzen, eine verstopfte Nase, Niesen, Gähnen oder Erbrechen sowie erhöhte Temperatur, Herzfrequenz oder Blutdruck.

Ein Entzugssyndrom kann isoliert (für sich alleine) auftreten, es kann aber auch ein Delirium auslösen oder verstärken.<sup>2</sup>

### **Was kann zu einem Delirium führen?**

Ein Delirium kann viele Ursachen haben. Kinder können aufgrund einer schweren Infektion, einer großen Operation (z.B. mit einer Herz-Lungen-Maschine) oder einer Erkrankung von z.B. Herz, Lunge oder Gehirn delirant werden. Ebenfalls kann ein veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus zu einem Delirium führen. Ein weiterer Grund kann eine Entzugssymptomatik, ausgelöst durch die Reduktion oder das Absetzen von Schmerz- oder Schlafmitteln, sein. Für jedes Kind, das solche Medikamente über einen längeren Zeitraum erhalten hat, wird daher ein individueller Aus-

schleich-Plan für diese Medikamente erstellt. Während der Zeit des Ausschleichens von Medikamenten wird kontinuierlich eine Einschätzung von Entzugs- und Delirsymptomen vorgenommen. Die Einschätzung wird von geschulten Pflegekräften anhand von Skalen (englisch „Scores“) durchgeführt.

### **Wie lange kann ein Delirium dauern?**

Das Delirium ist ein vorübergehender Zustand. Wenn sich die körperliche Erkrankung bessert, verschwinden auch die Verwirrtheit und die ungewohnten Verhaltensweisen des Kindes.

### **Wie äußert sich das Delirium?**

Kinder mit akuter Verwirrtheit oder Delirium können folgendes Verhalten zeigen:

- Sie können nicht so klar denken wie gewohnt. Alle Wahrnehmungen ihrer Umgebung scheinen an ihnen vorbei zu ziehen und sie realisieren nicht, wo sie sich befinden, sind ohne Orientierung. In dieser Situation ist die gewohnte Kontaktaufnahme zum Kind erfahrungsgemäß schwierig.
- Die Kinder können sich oft nicht an Dinge erinnern, die ihnen gerade erzählt wurden, besonders, wenn sie wieder eingeschlafen sind und neu aufwachen. Ihrer Erinnerungslücke sind sie sich jedoch nicht bewusst, sondern nur Außenstehende bemerken sie.
- Weil die Kinder ihre Umgebung manchmal nicht wiedererkennen, können ihre Reaktionen anders ausfallen als gewohnt. Die Kinder sind mit der Situation überfordert, wirken wachsam, misstrauisch, wütend oder manchmal auch aggressiv. Häufig versuchen sie in diesem Zustand, sich intravenöse Zugänge, Magensonden, Überwachungsinstrumente und Verbände zu entfernen, weil sie sich nicht orientieren können. Manche Kinder ziehen sich auch in sich zurück, werden eher ruhig und reagieren verzögert, obwohl ihre Eltern dieses Verhalten von ihnen nicht kennen, weil sie ihr Kind sonst eher als lebhaft und verständlich erleben.
- Oft verhalten sich Kinder im Delirium nicht in ihrem Alter entsprechend. Sie scheinen in ihrer erreichten Entwicklung



unter Umständen sogar Rückschritte zu machen. Daher hilft es ihnen, wenn man sie „dort abholt“ und mit ihnen umgeht, als seien sie tatsächlich jünger. Weniger hilfreich sind in diesem Zusammenhang Appelle der Eltern, das Kind solle sich anders verhalten (wie die Eltern es von dem Kind normalerweise erwarten würden).

- Delirante Kinder können eine verzerrte Wahrnehmung der Realität haben und z.B. Dinge sehen oder hören, die nicht existieren. Für die Kinder sind diese jedoch sehr real und können erschreckend sein. Deshalb ist es besser, mit dem Kind nicht über seine Wahrnehmung zu streiten, aber auch nicht zuzustimmen, sondern sie orientierend zu unterstützen und eher abzulenken.
- Häufig verändern sich die Symptome im Laufe des Tages und nehmen gegen Abend zu. Phasen der Verwirrtheit können sich mit Phasen der Ruhe und Schläfrigkeit abwechseln.

#### **Umgang mit Kindern im Delirium**

Die Pflege und Behandlung von Kindern im Delirium braucht viel Zeit und Geduld. Es gibt Medikamente, die unterstützend eingesetzt werden können, jedoch keine, die ein Delirium beenden können.

Kinder, die vorübergehend an einem Delirium leiden, haben Schwierigkeiten, sich auszudrücken, zu kommunizieren oder emotional zu reagieren. Es hilft ihnen dann besonders, wenn sie die vertrauten Stimmen ihrer Eltern hören und bekannte Gesichter sehen. Diese Vertrautheit kann ihnen wichtige Sicherheit in der unsicheren Situation, die die Kinder empfinden und erleben, zurückbringen.

Sehr wertvoll ist ein ruhiges und zuversichtliches Auftreten der Eltern, weil dies direkt beruhigend auf die Kinder wirkt. Besonders bei kleineren Kindern, die noch nicht sprechen können, ist der liebevolle, ruhige und geduldige Umgang sehr hilfreich. Besonders den kleinen Patienten bringt es das Gefühl der Sicherheit und des Vertrauens zurück, auch wenn das Kind möglicherweise trotzdem weint und sich nicht wie gewohnt von seinen Eltern beruhigen lässt.

**Mit folgenden Maßnahmen unterstützen Sie als Eltern und wir als Behandlungsteam Ihr Kind:**

- Sprechen Sie ruhig und in klaren, kurzen Sätzen - auch dann, wenn Ihr Kind selbst noch nicht sprechen kann.
- Erzählen Sie Ihrem Kind, wer Sie sind und warum Sie da sind. Wiederholen Sie dies so oft wie nötig.
- Erklären Sie Ihrem älteren Kind zu dessen Orientierung, wo Sie sich mit ihm befinden (Krankenhaus, Station), welcher Tag bzw. welche Tageszeit es ist, damit es sich immer wieder zeitlich und örtlich orientieren kann.
- Ist Ihr Kind wach, setzen Sie Ihr Kind, wenn möglich, im Bett auf, damit es seine Umgebung betrachten kann. Beschreiben Sie ihm, was die Menschen, die im Zimmer sind, gerade tun.
- Bringen Sie Bilder von zu Hause, Ihrer Familie und ggf. Freunden mit. Die Bilder können so aufgehängt werden, dass Ihr Kind sie sieht.
- Stellen Sie wenige einfache Fragen nacheinander, auf die es nur eine Antwort gibt: „Ja“ oder „Nein“ (z.B.: „Hast du gut geschlafen?“ statt „Hast du gut geschlafen oder bist du oft aufgewacht?“)
- Wenn zu viele Fragen gestellt werden, verwirrt dies die Kinder. Am wichtigsten für Ihr Kind ist es, dass Sie einfach da sind.
- Besuche sind sehr wichtig für Ihr Kind, aber zu viele Besucher auf einmal überfordern ihr Kind. Zwei Besucher dürfen gleichzeitig bei Ihrem Kind sein. Stellen Sie sich dann am besten auf die gleiche Bettseite, damit sich Ihr Kind besser konzentrieren kann.
- Versichern Sie sich, dass Ihr Kind seine Hilfsmittel nutzen kann wie seine Brille, Hörgeräte usw., damit es seine Umgebung möglichst gut wahrnehmen kann.

- Wenn Kinder ungewöhnliche, gar beängstigende Dinge sehen oder hören, ist es besser, ihnen aufzuzeigen, dass dies nur Träume sind und keine Realität. Streiten Sie aber nicht mit Ihrem Kind, sondern verdeutlichen Sie ihm, dass Sie die Situation anders sehen. Versuchen Sie dazu bei größeren Kindern das Thema auf aktuelle Ereignisse und reale Personen zu lenken, die sich im Raum befinden.<sup>3</sup> Bei kleineren Kindern können gerade Sie als Eltern „böse Dinge“ auch „verjagen“, da ein kleineres Kind seinen Eltern zutraut, so etwas bewirken zu können.

Schlaf ist zur Vermeidung bzw. Verminderung eines Deliriums sehr wichtig. Wir versuchen, Ihrem Kind nachts so viel Ruhe wie möglich zu geben, indem Licht und Geräusche reduziert werden - ggf. erhält Ihr Kind dafür Ohrstöpsel und eine Schlafbrille.

Es dauert meist ein paar Tage bis Ihr Kind in seinen Tag-Nacht-Rhythmus zurückfindet, wenn es zuvor mehrere Tage Schlaf- und Schmerzmittel erhalten hat und beatmet war. Hierbei kann auch die Gabe des Schlafhormons Melatonin helfen. Dies unterstützt das Ein- und Durchschlafen Ihres Kindes.<sup>4</sup>

Ist ein Kind verwirrt, müssen notwendigerweise Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um es davor zu schützen, dass es sich selbst unabsichtlich verletzt. Bei starker Unruhe kann es nötig sein, Ihr Kind zu seinem eigenen Schutz in seiner Beweglichkeit einzuschränken.

Dabei müssen Hilfsmittel genutzt werden (z.B. Klettmanschetten an den Händen oder Beckengurte) damit sich Ihr Kind in seinem Bett bewegen kann, zugleich aber verhindert wird, dass es mit seinen Händen in die Nähe von z.B. wichtigen Schläuchen wie Venen-Zugängen, seinem Beatmungsschlauch in der Luftröhre (Tubus) oder seinem Zentralen Venenzugang (ZVK) gelangt. Bei größeren Kindern und Jugendlichen helfen Bettgurte, sicher im Bett liegen zu bleiben, falls die Gefahr besteht, dass sie sonst über ihr Bettgitter aus dem Bett fallen könnten.

### Einsatz der HeilerziehungspflegerInnen

Wie oben beschrieben stellt die Einbeziehung und Anwesenheit der Eltern einen sehr wichtigen Pfeiler in der Delir-Therapie dar. Anwesenheit rund um die Uhr ist für Sie als Elternteil auf der Kinderintensivstation nicht möglich. Um Ihr Kind in elterlichen Abwesenheitszeiten dennoch seinen Bedürfnissen entsprechend zu begleiten, kommen neben Bezugspersonal der Pflege unsere HeilerziehungspflegerInnen zum Einsatz.

Mit ihrer spezifischen Aus- und Weiterbildung werden sie Ihr Kind und Sie als Eltern während der Intensivtherapie als vertraute Bezugspersonen begleiten. In der Phase eines möglichen Delirs helfen die HeilerziehungspflegerInnen unterstützend dabei, die entsprechenden Symptome zu reduzieren bzw. idealerweise zu verhindern - u.a. durch folgende Maßnahmen:

- Anleitung und Begleitung von Ihnen als Eltern und Angehörige im Umgang mit einem Delir bei Ihrem Kind
- Sicherstellung von Zuwendung zum Kind und Anwesenheit durch bekannte Personen
- Förderung der Orientierung Ihres Kindes
- Förderung der Selbstständigkeit und des Äußerns von Bedürfnissen Ihres Kindes
- Bereitstellen und Animierung zur Nutzung von gewohnten Hilfsmitteln wie Brille und Hörgerät
- Abschirmende Maßnahmen und Sicherstellung einer ruhigen Umgebung bei sehr unruhigen Kindern mit hyperaktivem Delir durch Reduktion der wahrnehmbaren optischen und akustischen Reize, z.B. Reduktion von Alarmlautstärken der Geräte oder Handyklingeln
- Förderung von Bewegung und Koordination
- Gedächtnistraining und Vorlesen

Unsere HeilerziehungspflegerInnen stehen als Patienten- und Familienbegleiter im Rahmen eines über Spenden finanzierten Projekts der Stiftung „Hilfe für kranke Kinder“ zu Ihrer Unterstützung zur Verfügung und freuen sich auf Ihre Fragen als Eltern.

## 8. Erklärung zum Eigenanteil

---

Die vorliegende Arbeit wurde auf der pädiatrischen Intensivstation, Abteilung II für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin, der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Michael Hofbeck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Betreuung erfolgten durch Herrn PD Dr. med. Jörg Michel und Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler. Die Durchführung der Schulungen des pflegerischen Personals zur Einführung des Delirmonitorings und der nichtpharmakologischen Präventionsmaßnahmen erfolgte durch Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler und mich, Elena Schepan. Der Entwurf des Elterninformationsflyers erfolgte durch die examinierte Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin Frau Gertrud Kappe im Rahmen der Weiterbildung für pädiatrische Intensivpflege und Neonatologie, das Korrekturlesen erfolgte durch mich.

Die Erhebung der Daten und die statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter Anleitung von Herrn PD Dr. med. Jörg Michel und Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler. Alle Abbildungen und Tabellen wurden von mir erstellt. Teile dieser Daten und Abbildungen erschienen bereits in der Publikation *Implementation of a Delirium Bundle for Pediatric Intensive Care Patients*, *Frontiers of Pediatrics*.

Das Korrekturlesen des Manuskripts erfolgte durch Herrn PD Dr. med. Jörg Michel und Herrn Professor Dr. med. Michael Hofbeck.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, 28.03.2023

Elena Schepan

## 9. Veröffentlichungen

---

Michel, J., **Schepan, E.**, Hofbeck, M., Engel, J., Simma, A. und Neunhoeffler, F.:

Implementation of a Delirium Bundle for Pediatric Intensive Care Patients.

Frontiers of Pediatrics, 2022, Feb. 07. 10: 826259. DOI:10.3389/fped.2022826259

## Danksagung

---

Zunächst möchte ich meinen Dank Herrn PD Dr. Jörg Michel aussprechen, der mich während der Entstehung der Dissertation kompetent und geduldig betreute, für jede Frage zur Verfügung stand und mich insbesondere in der Auswertung der Arbeit unermüdlich unterstützte.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Felix Neunhoeffler, der mir das interessante Thema überlassen hat und mich in der Durchführung ausgiebig betreute und motivierte. Ohne seine wertvollen Ideen zum Studienentwurf, seine Erfahrung und Gelassenheit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Für die Betreuung und konstruktiven Anregungen möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Michael Hofbeck sehr danken, der es mir ermöglichte die Dissertation in der Abteilung II für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen zu verfassen.

Ebenfalls und ein besonders großer Dank gilt dem gesamten interdisziplinären Team der pädiatrischen Intensivstation für die konstruktive Zusammenarbeit und die großartige, unverzichtbare Unterstützung in der aktiven Durchführung der Studie.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. Ines Gerbig, die mich als Mentorin während des Studiums begleitete und förderte, mein Interesse an der pädiatrischen Intensivmedizin bestärkte, immer ein offenes Ohr hatte und sich die Zeit für wertvolles Feedback nahm. Der Stiftung KinderHerz danke ich aufrichtig für das Interesse an der Studie und für die finanzielle Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Ein tiefer Dank gilt Frau Dr. Elena Jost für das ausführliche Korrekturlesen dieser Arbeit, ihre hilfreichen Ratschläge und eine tolle, einzigartige Freundschaft.

Meiner Familie und Jakob danke ich von ganzem Herzen für die unerlässliche Motivation und kraftspendenden Pausen in dieser Zeit. Zuletzt und ganz besonders danke ich hier meiner Schwester Marie Lianne für ihre bedingungslose Unterstützung in Form von fachlichen Anregungen, liebevollen Ermutigungen und unendlicher Geduld.