

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

**Aktualisierung eines Analgosedierungsprotokolls zur
Einsparung von Benzodiazepinen bei Neugeborenen
und Säuglingen nach kardiochirurgischem Eingriff**

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

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

**Vorgelegt von
Peper, Ann-Kathrin
2024**

Dekan: Professor Dr. rer. nat. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Hofbeck
2. Berichtserstatter: Professorin Dr. med L. Springer

Tag der Disputation: 09.09.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen - Pharmakologische Aspekte	2
1.3. Überwachung und Steuerung der Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen .	3
1.4. Häufige Komorbiditäten- Entzug und Delir.....	3
1.5 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung.....	6
1.6 Zielsetzung der vorliegenden Studie.....	6
2. Material und Methoden.....	7
2.1 Studiendesign.....	7
2.2 Ein-/Ausschlusskriterien.....	7
2.3 Datenerhebung.....	8
2.4 Statistische Auswertung.....	9
2.5 Analgosedierungskonzept	9
2.5.1 Verabreichte Medikamente zur Analgosedierung	11
2.5.2 Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung der Analgosedierung (NISS-Score, COMFORT-B-Skala).....	13
2.5.3 Medikationsreduktionsplan	20
2.5.4 Prävention von Entzug und Delir	20
2.5.5 Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung von Entzugssymptomen und Delirium sowie deren Prävention (SOS-PD Skala).....	22
2.6 Ethik	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Patientencharakteristika.....	25
3.2 Auswertung der verabreichten Medikation.....	30
3.3 Auswertung der Analgosedierungsscores.....	42
3.4 Ergebnisse der Erfassung von Entzugssymptomen und Delirium.....	46
3.5 Komplikationen.....	47

4. Diskussion	48
4.1 Methoden zur Verbesserung der Analgosedierung	48
4.2 Zusammenfassung und Ergebnisse des Analgosedierungskonzeptes	49
4.3 Prävention von Entzug und Delirium.....	51
4.4 Möglichkeiten zur Reduktion oder Vermeidung von Benzodiazepinen in der Analgosedierung.....	53
4.5 Diskussion der Ergebnisse des modifizierten Protokolls und der Literatur	54
4.6 Implikationen für die Praxis	56
4.7 Limitationen der Studie und Ausblick.....	57
4.8 Schlussfolgerung	59
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis.....	65
7. Erklärung zum Eigenanteil an der Dissertationsschrift.....	74
8. Erklärung zum Eigenanteil an der erfolgten Publikation.....	75
9. Veröffentlichung.....	76
10. Danksagung.....	77

Abkürzungsverzeichnis

NRS	Numerische Rating-Skala
TEE	transösophageale Echographie
NISS	Nurse interpretation of sedation score
PAD-Management	PainAgitationDelirium-Management
COMFORT-B	COMFORT-behavior
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ , Isoenzym 3A4
h	Stunde
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
PICU	pediatric intensive care unit (Kinderintensivstation)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SIOF	International Society for Paediatric Oncology
SOS	Sophia Observation withdrawal Symptoms Score
SOS-PD	Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric Delirium Scale
ZNS	zentrales Nervensystem
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Analgosedierungsprotokoll zur Sedierung auf der PICU.....	19
Abbildung 2: Maßnahmen der Tübinger Kinderintensivstation zur Prävention des pädiatrischen Intensivdelirs. FD: Frühdienst, SD: Spätdienst, ND: Nachtdienst	21
Abbildung 3: Grafik zur Bewertung des Patientenzustandes mittels SOS-PD Skala hinsichtlich Entzugssyndrom oder Delirium	23
Abbildung 4: Vergleich der durchschnittlichen Midazolam Dosis (mg/kg/h) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).....	34
Abbildung 5: Kumulative Dosis von Midazolam mg/kg im Vergleich der Prämodifikations- und Postmodifikationsgruppe.	35
Abbildung 6: Vergleich der durchschnittlichen Morphin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).....	36
Abbildung 7: Kumulative Dosis von Morphin in $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Vergleich der Prämodifikations- und Postmodifikationsgruppe.	37
Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlichen Clonidin Dosis in den unterschiedlichen postoperativen Zeitabschnitten ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert statistisch signifikante Unterschiede beider Gruppen ($p < 0,05$).	41
Abbildung 9: Kumulative Dosis von Clonidin in $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Vergleich der Prämodifikations- zur Postmodifikationsgruppe.....	42
Abbildung 10: Mittlere Punktwerte der COMFORT-B-Skala vergleichend zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe.	44
Abbildung 11: Mittlere Werte des erhobenen NISS-Scores im postoperativen Verlauf vergleichend zwischen der Prä- und der Postmodifikationsgruppe.....	45
Abbildung 12: Häufigkeiten deliranter Symptome und Entzugssymptomatik in den Patientengruppen im Rahmen der Reduktion der verabreichten analgetischen und sedierenden Medikation.....	46
Tabelle 1: Übersicht der Hauptdiagnosen in der vorliegenden Studie	26
Tabelle 2: Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen der Prämodifikationsgruppe und der Postmodifikationsgruppe.	28
Tabelle 3: Unterschiede zwischen den Patienten der Prämodifikationsgruppe und der Postmodifikationsgruppe, Midazolam, Morphin und COMFORT-B.....	31
Tabelle 4: Unterschiede zwischen den Patienten der Prämodifikationsgruppe und Postmodifikationsgruppe hinsichtlich Clonidin Dosierung und dem NISS-Score	38

1. Einleitung

1.1. Einführung

Auf pädiatrischen Intensivstationen werden kritisch kranke Kinder aller Altersgruppen, von der Neugeborenenperiode bis zum 18. Lebensjahr, beispielsweise aufgrund einer komplizierten chirurgischen Operation, Traumata oder ihrer Grunderkrankung behandelt. Somit herrscht eine große Variabilität, sowohl in den Altersgruppen als auch in Bezug auf die vorherrschenden Krankheitsbilder, sodass viele verschiedene Bedürfnisse und individuelle Behandlungen abgedeckt werden müssen [1-6]. Die anfängliche Strategie einer möglichst hohen Überlebensrate wurde durch Neuerungen und Errungenschaften der Intensivmedizin überdacht und es erfolgte ein Wechsel hin zu einer Fokussierung auf das Ergebnis des Langzeitüberlebens, sowie deren Komplikationen und Komorbiditäten [2, 7-13]. Kinder erleben oft komplexe und langwierige Eingriffe, die eine postoperative teils mehrtägige invasive Beatmung erfordern. Hierzu benötigen sie eine optimale Sedierung und Analgesie, um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten, [1, 10, 12, 14-17] da schmerzhaftes Behandlungen oft im Nachhinein erinnerlich sind [18-21]. Ziel einer adäquaten intensivmedizinischen Behandlung sollte eine ausreichende individuelle Analgosedierung sein bei gleichzeitig früh angestrebter Extubation und Vermeidung des Auftretens von Komorbiditäten wie Delirium oder Entzug. Es mehren sich die Hinweise, dass eine zu tiefe oder protrahierte Sedierung schädlich sein kann, Risiken für Beatmungsprobleme, verspätete Extubation, Entzugssyndrome oder Delirium birgt und die Aufenthaltsdauer auf einer pädiatrischen Intensivstation verlängert, und somit auch höhere ökonomische Kosten verursacht [1, 2, 15, 17, 22-25]. Als Ursache für ein mangelhaftes Analgosedierungsmanagement können eine falsche Beurteilung des Schmerz- und Sedierungszustandes oder eine Anwendung nicht geeigneter Messinstrumente angesehen werden [26-28].

1.2. Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen - Pharmakologische Aspekte

Um eine suffiziente Analgosedierung zu erreichen werden verschiedene Medikamente in Kombination eingesetzt. Am häufigsten findet hierbei eine Kombination aus Benzodiazepinen, Opiaten sowie alpha-2-Agonisten ihre Anwendung [1, 16, 29-34]. Postoperative Schmerzzustände lassen sich durch Verabreichung von Opioiden bekämpfen. Obwohl Opiate eine sedierende Komponente beinhalten, werden Benzodiazepine kombiniert eingesetzt, um eine ausreichende Analgosedierung zu erreichen, um beispielsweise versehentliche Extubationen oder Drainageentfernung zu vermeiden. Alpha-2-Agonisten können in ihrem kombinierten Einsatz die kumulative Dosierung von Opiaten und Benzodiazepinen reduzieren und somit das Auftreten von Nebenwirkungen minimieren, zudem einer Toleranzentwicklung entgegenwirken sowie das Auftreten von Komorbiditäten wie Entzugserscheinungen verringern [3, 11, 26, 31, 32, 35-40]. Zudem werden Alpha-2-Agonisten als neuroprotektiv diskutiert [1, 7, 24, 37, 39, 41-45]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Sedierung mit Benzodiazepinen zu einer Verlängerung der Beatmungszeit sowie eines verlängerten Gesamtaufenthaltes auf Intensivstationen führen kann [2, 46-50]. Eine tägliche Unterbrechung der Sedierung brachte nur wenig bis keine Vorteile [29, 51, 52]. Es mehren sich die Hinweise, dass Benzodiazepine in Neugeborenen und Säuglingen neurotoxische Eigenschaften auf das sich entwickelnde Gehirn haben können [12, 26, 53-59]. In Tiermodellen konnte der Einfluss von Sedierungsmedikamenten auf das zentrale Nervensystem mit einer pathologischen Veränderung festgestellt werden [55, 57, 60-62]. Aufgrund dieser Hinweise erscheint es sinnvoll, eine Analgosedierung ohne den Einsatz von Benzodiazepinen anzustreben.

1.3. Überwachung und Steuerung der Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen

Um Unter- oder Übersedierung sowie weitere Nebenwirkungen oder Komorbiditäten von Medikamenten zu minimieren, kann die Anwendung einer Sedierungsbewertung die Überwachung von Neugeborenen und Säuglingen verbessern [63]. Hierbei können Protokolle angewendet werden, um das Gesamtmanagement auf den pädiatrischen Intensivstationen zu optimieren. Durch Einführung von Konzepten und Protokollen zur Pflegepersonal-gesteuerten Analgosedierung konnte in den vergangenen Jahren der Nutzen des Einsatzes dieser Protokolle und Konzepte gezeigt werden [18, 24, 47, 50, 64-71]. Durch den Einsatz von Analgosedierungsprotokollen wird eine zielgerichtete und individuelle Behandlung ermöglicht [17, 26, 29, 64, 65, 70, 72, 73]. Es konnte gezeigt werden, dass durch ihre Anwendung die Kommunikation zwischen Pflege und Arzt zunimmt, sowie die Schmerzevaluation verbessert dokumentiert, der Bedarf und Einsatz von Analgetika und Sedativa reduziert, eine Über- oder Untersedierung verringert und die Beatmungs- und Intensivaufenthaltsdauer verkürzt werden kann [37, 50, 64, 68-70, 72-78]. Es konnten bereits vielversprechende Ergebnisse durch den Einsatz von ähnlichen Konzepten bei Kindern auf der pädiatrischen interdisziplinären Intensivstation in Tübingen nachgewiesen werden [64, 70, 77, 79].

1.4. Häufige Komorbiditäten- Entzug und Delir

Während einer Analgosedierung können verschiedene Komorbiditäten auftreten, hierzu zählen vor allem das Delirium und das Entzugssyndrom.

Das Delirium äußert sich als eine Störung der Hirnfunktion, die mit einer Störung der Aufmerksamkeit oder einer Beeinträchtigung des Bewusstseins einhergeht und auf eine somatische Erkrankung oder deren Behandlung zurückzuführen ist [2, 18, 22, 80-84]. Das Delirium umfasst verschiedene Symptome, zu denen u.a.

die Störung der Aufmerksamkeit, des Bewusstseins, der Kognition und des Schlafes gehören und kann zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Kognition führen [2, 18, 22, 81, 85-93]. Weiter kann es zu einer Veränderung der Wahrnehmung kommen, welche sich rasch, meist innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt und sich typischerweise im Tagesverlauf zum Abend hin verschlechtert, die Symptomatik ist weiterhin fluktuierend [2, 18, 22, 81, 85, 94, 95]. Prinzipiell kann das Delir in eine hypoaktive, eine hyperaktive oder eine kombinierte Form eingeteilt werden [2, 18, 22, 79, 84, 94-101], hierbei ist ein schlechteres Outcome mit einer hypoaktiven Form assoziiert [81, 85, 96, 99, 102-104]. Die Pathogenese des Delirs ist noch nicht eingehend bekannt und bedarf weiterer Ergründungen [2, 94]. Für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Deliriums wurden verschiedene Risikofaktoren identifiziert, wie beispielsweise ein gestörter Schlaf oder Lärmexposition [7, 84, 85, 105], zudem konnte nach Gabe von Benzodiazepinen oder Opiaten eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit aufgezeigt werden, die zu einer verlängerten Aufenthaltsdauer führen kann [1, 14, 18, 22, 23, 37, 43, 44, 46, 49, 73, 82, 84, 86-90, 102, 106-124]. Verschiedene Forschergruppen konnten das Krankheitsbild des Deliriums im Verlauf der Jahre auch auf pädiatrischen Intensivstationen nachweisen [22, 23, 116, 123, 125, 126], wobei eine höhere Prävalenz bei Kindern mit vorbestehenden Entwicklungsverzögerung oder kardiologischen und kardiochirurgischen Erkrankungen besteht [127-129]. Es existieren keine speziellen Werte oder Marker, die sich bei Auftreten eines Deliriums in bestimmten Organfunktionsstörungen bemerkbar machen [85, 102]. Vor dem Hintergrund, dass circa 10% bis 60% der Neugeborenen und Säuglinge während ihrer intensivmedizinischen Behandlung mit invasiver Beatmung ein Delirium erleiden [23, 80, 81, 85, 109, 123, 128-133], und das Auftreten der hypoaktive Form des Deliriums als unterschätzt gilt, entwickeln sich Überwachungstools sowie verschiedene Skalen und Checklisten zur Beurteilung als geeignetste Maßnahme, um diese Diagnose frühzeitig stellen zu können und rasche Gegenmaßnahmen einzuleiten [23, 66, 81, 97, 105, 109, 116, 123, 127, 128, 130, 134, 135].

Das Entzugssyndrom beschreibt Symptome, die auftreten können, wenn die Analgesie und Sedierung abrupt oder zu schnell abgesetzt werden [24, 78, 122, 136, 137]. Die Symptome des Entzugssyndroms sind vielfältig, können in verschieden starken Ausprägungen auftreten und umfassen u.a. neurologische Symptome wie Gereiztheit, Angst, Zittern oder Halluzinationen, Grimassieren, Schlaflosigkeit oder unkoordiniertes Saugen, gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Diarrhoe, aber auch Symptome des sympathischen Nervensystems wie Tachykardie, Schwitzen, Fieber oder Tachypnoe [24, 25, 136-139]. Die beiden wichtigsten Risikofaktoren, die mit dem Auftreten eines Entzugssyndroms assoziiert sind, sind die Höhe der kumulativ verabreichten Dosen von Sedativa oder Analgetika sowie deren Verabreichungsdauer [24, 25, 36, 48, 108, 137-153]. Durch eine dauerhafte Verabreichung von Analgetika und Sedativa nehmen die pharmakologischen Effekte ab [24, 36, 137, 141], was in der Folge zu einer Medikamententoleranz führt [24, 36, 137, 141]. Dadurch bedingt müssen höhere Dosen des entsprechenden Medikamentes verabreicht werden, um eine annähernd gleichbleibende Wirkung zu erzielen [141, 154]. Durch diese Toleranzentwicklung kommt es zu einer physiologischen Abhängigkeit und in der Folge bei zu schneller Entwöhnung oder abrupten Absetzen zum Auftreten eines Entzugssyndroms [24, 48, 139, 149, 154]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Entzugssyndrom wie auch ein Delirium zu einem längeren Aufenthalt auf einer Intensivstation führen kann [22, 82, 108, 138, 140]. Die oben dargestellten Aspekte und Risikofaktoren eines Entzugssyndroms und Deliriums verdeutlichen die Wichtigkeit von standardisierten Bewertungssystemen und Protokollen zur Einschätzung des Patientenzustandes, um die Inzidenz dieser Komplikationen möglichst exakt zu erfassen und entsprechende Maßnahmen zu deren Verhinderung einzuleiten [7, 14, 18, 25, 66, 84, 97, 101, 109, 122, 135, 137-139, 144, 153, 155].

1.5 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Ist es durch eine Umstrukturierung von Protokollen der Analgosedierung auf der pädiatrischen Intensivstation möglich, eine Optimierung der individuellen Sedierung herbeizuführen, und dabei Benzodiazepine einzusparen?

Kann durch die Einsparung von Benzodiazepinen das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wie das Auftreten von Delir und Entzugssyndromen verringert werden?

1.6 Zielsetzung der vorliegenden Studie

Das Ziel des untersuchten Therapiekonzeptes war es, Neugeborene und Säuglinge im Alter bis zu 6 Monaten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen hatten, nach der Operation, möglichst ohne den Einsatz von Benzodiazepinen ausreichend zu analgosedieren, um die Wahrscheinlichkeit für Neurotoxizität und Auftreten von Komorbiditäten wie das Delirium oder Entzugssyndrom zu reduzieren. Die Bestrebung lag darin, eine adäquate Analgosedierung auf der Intensivstation zu gewährleisten ohne Gefahr der unzureichenden Sedierung und zum anderen eine baldige Beendigung der invasiven Beatmung und Extubation der Patienten zu ermöglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, die in zwei Phasen unterteilt wurde. Untersucht werden sollte der Nutzen eines Analgosedierungsprotokolls aus einer Zeit vor deren Modifizierung von Januar 2016 bis Dezember 2016 und einem Zeitraum nach der Einführung der Modifizierung von Januar 2018 bis Dezember 2018 hinsichtlich einer Einsparung von Benzodiazepinen. Für den erst genannten Zeitraum wurde das ursprüngliche Analgosedierungsprotokoll verwendet. Ziel des modifizierten Protokolls war es, bei Neugeborenen und Säuglingen, im Alter bis zu 6 Monaten, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen hatten, im postoperativen Verlauf Benzodiazepine einzusparen. Dabei sollte eine wesentliche Erhöhung der kumulativen Dosierungen von Opiaten und alpha-2-Agonisten vermieden werden. Die Bestrebung lag darin eine adäquate Sedierung auf der Intensivstation zu gewährleisten und zum anderen eine baldige Extubation zu ermöglichen. Der Zwischenzeitraum von einem Jahr wurde dazu genutzt, das modifizierte Protokoll zu etablieren und um sicher zu stellen, dass das neue Konzept auch seine konsequente Anwendung findet. Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht [156].

2.2 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Kinder im Alter von 6 Monaten und jünger eingeschlossen, die sich am Universitätsklinikum Tübingen einer Herzoperation mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen hatten und postoperativ auf der interdisziplinären

pädiatrischen Intensivstation behandelt wurden. Zu den Einschlusskriterien zählten: Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass; eine maschinelle Beatmungszeit und Intubation von mindestens 18 Stunden postoperativ. Ausschlusskriterien waren eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (Dialyse), eine Verwendung von neuromuskulären Blockern sowie der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) im postoperativen Setting.

2.3 Datenerhebung

Die klinischen erhobenen Daten der Patienten wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Gewicht, die Art der Vorerkrankung mit Diagnose und Operationsdatum sowie die Aufenthaltsdauer auf der PICU, die Dauer der mechanischen Beatmung sowie die Medikamentendosierung wurden dem Patientendatenmanagementsystemen (PDMS) entnommen (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Koninklijke Philips N.V., the Netherlands und CareVue, Medsphere Systems Corporation, Carlsbad, CA).

Der postoperative Verlauf wurde in Intervalle von 8 Stunden Dauer aufgeteilt, deren Endzeitpunkt als Point in time (PIT) bezeichnet wurde. Somit entspricht der Point in time 1 (PIT 1) einem Erhebungszeitraum der ersten 8 Stunden postoperativ, der Point in time 3 (PIT 3) dem postoperativen Zeitpunkt von 16 bis 24 Stunden. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich bis zu 120 Stunden nach der Operation und wurde als Point in time 15 (PIT 15) festgelegt. Die Dosierung der Medikamente Midazolam, Morphin und Clonidin wurden mit Hilfe des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) über diese 8 Stunden-Intervalle gemittelt. Zudem wurde die kumulativ verabreichten Dosen dieser Medikamente über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ermittelt. Auch die Daten der Scoring-Systeme und Skalen wurden mit Hilfe des elektronischen PDMS erhoben. Darunter die COMFORT-B-Skala (COMFORT-behaviour), der NISS-Score (Nurse interpretation of sedation score) sowie die SOS-PD Skala (Sophia Observation withdrawal Symptoms and Paediatric Delirium Scale). Die Scores und Bewertungssysteme werden später im Detail erläutert.

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse und Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde die Software SigmaPlot (Version 12.4 for Windows, Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) verwendet. Die Aufführung der Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Es erfolgte eine Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen in den folgenden Abbildungen. Nominale Daten wurden in Form von Zahlen und Prozentwerten wiedergegeben. Mittels des t-Tests wurden die Stichproben verglichen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ angenommen und definiert. Als Darstellungsform wurden Balkendiagramme und Box-Whisker-Plots angewendet. Bei den Box-Whisker-Plots werden 50% der erhobenen Daten in der Box eingeschlossen, sodass als Begrenzung das jeweils obere und untere Quartil dient. Die Antennen (Whisker) stellen die außerhalb der Box liegenden Werte da und erstrecken sich vom 2,5%-Quantil bis zum oberen 97,5%-Quantil. Somit liegen 95% aller beobachteten Daten innerhalb dieser Grenzen. Die Ausreißer, also Werte die ober- bzw. unterhalb der definierten Antennen liegen, werden als einzelne Punkte dargestellt. Der Median wird als horizontaler durchgehender Strich in der Box veranschaulicht dargestellt.

2.5 Analgosedierungskonzept

Auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen wird die Überwachung und Steuerung der Analgosedierung vor allem vom Pflegepersonal anhand eines Analgosedierungsprotokolls durchgeführt. Um auf die individuellen Bedürfnisse und Änderungen der Patienten möglichst effizient reagieren zu können, findet das Basis-Bolus-Prinzip seine Anwendung. Dabei wird eine genau definierte Laufrate eines entsprechenden Medikamentes pro Kilogramm Körpergewicht kontinuierlich verabreicht, welches den Grundbedarf an Schmerzen und den Wachheitsgrad des Patienten in Ruhe abdeckt. Als Bolus-Prinzip bezeichnet man die kurzfristige Gabe innerhalb eines

bestimmten Zeitintervalls, welches bei zusätzlicher Belastung oder schmerzhaften Eingriffen seine Anwendung findet.

Auch im Zeitraum vor der Modifikation (Prämodifikationsgruppe) erfolgte die Analgosedierung basierend auf einem durch das Pflegepersonal gesteuerten Protokoll. Die Standardtherapie umfasste eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit Morphin (Anfangsdosis 30 µg/kg/h), Midazolam (Anfangsdosis 0,1 mg/kg/h) sowie Clonidin (Anfangsdosis 0,05 µg/kg/h). Im Falle einer unzureichenden Analgesie und Sedierung wurde jeweils ein Bolus von Midazolam und Morphin verabreicht, wobei die Dosis einer einstündigen kontinuierlichen intravenösen Dosierung (Morphin 30 µg/kg/h; Midazolam 0,1 mg/kg/h) entsprach. Anschließend erfolgte eine Erhöhung der kontinuierlichen intravenösen Dosierung von Midazolam und Morphin. Dabei wurde Morphin um 10 µg/kg/h erhöht, Midazolam um 0,05 mg/kg/h. Zur Entwöhnung der Analgesie und Sedierung kam ein Medikationsreduktionsplan zum Einsatz.

In der Postmodifikationsgruppe erfolgte die Implementierung eines Analgosedierungsprotokolls ohne die Anwendung von Midazolam. Anstelle der Verabreichung von Midazolam sollte eine ausreichende Analgesie und Sedierung ausschließlich durch die Gabe von Morphin und Clonidin erzielt werden. Dabei lag die Anfangsdosis von Morphin bei 30 µg/kg/h und die Anfangsdosis von Clonidin bei 0,05 µg/kg/h. Dennoch konnte jederzeit vom Analgesie- und Sedierungsprotokoll durch den behandelnden Intensivmediziner abgewichen werden zum Schutze der Patientensicherheit. Hierzu konnte Midazolam, entweder als Einmalgabe oder als Dauerinfusion, sofern es der Zustand des Kindes erforderte, verabreicht werden. Dabei betrug die Anfangsdosis der Bolus-Applikation 0,1 mg/kg, die der kontinuierlichen intravenösen Verabreichung 0,1 mg/kg/h. Dieses Prozedere sollte eine Sicherheit zur ausreichenden Sedierung der Patienten gewährleisten, falls es Anzeichen für eine Untersedierung sowie Anzeichen von Stress bei den Patienten gab. Die Dosierungen der Medikamente im Rahmen des Entwöhnungsprozesses von gewähltem Analgetikum und Sedativum sowie die Verabreichung dieser Medikamente und deren Monitoring mittels

Überwachungsskalen wurden im Rahmen des modifizierten Protokolls nicht verändert.

2.5.1 Verabreichte Medikamente zur Analgosedierung

Morphin ist ein Opioid und gehört zur Gruppe der stark wirksamen Opioide die im Stufenschema der WHO ab Stufe III ihre Anwendung finden. Morphin stellt das Referenzopioide in der Therapie mit Opioiden dar, seine analgetische Potenz wird gleich 1 gesetzt. Es wirkt als reversibler Agonist zentral an Opioidrezeptoren, findet vor allem eine Bindung am μ -Rezeptor und verhindert so die Schmerzweiterleitung [15]. Es gibt verschiedenste Darreichungsformen, wobei es in der Therapie von akuten Schmerzen vor allem parenteral verabreicht wird, da die orale Bioverfügbarkeit nur bei ca. 15% liegt. Bei intravenöser Verabreichung tritt das Wirkmaximum nach ungefähr 15 Minuten ein, die Wirkdauer liegt bei 2-4 Stunden. Die Halbwertszeit ist unterschiedlich, sie kann von 1,7 bis 4,5 Stunden variieren [15]. Bei der Metabolisierung entstehen teils biologisch wirksame Metabolite bevor eine renale Elimination stattfindet [71]. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Atemdepression, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Miosis und Obstipation, die ein spezielles Therapiekonzept fordern [15, 71, 157]. Zudem können auch Störungen des Bewusstseins auftreten. Bei einer kontinuierlichen Applikation als Dauerinfusion entwickeln sich Opioidtoleranzen und fordern so eine immer höhere Dosierung, wobei dies häufiger bei Fentanyl als bei Morphin auftritt [24, 145]. Morphin ist, neben Fentanyl, das am häufigsten eingesetzte Opioid auf pädiatrischen Intensivstationen [30, 158]. Trotz der häufigen Anwendung gelten Opioide als Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs [159].

Midazolam gehört zu den Benzodiazepinen und wird oft als Standardsubstanz in der Anästhesie oder Intensivmedizin angewandt [14, 71]. Seine Hauptwirkungen umfassen die Anxiolyse, die Antikonvulsion, die Sedierung, eine leichte zentrale Muskelrelaxation sowie eine hypnotische Wirkung. Es wirkt nicht analgetisch. Zudem kann es eine anterograde Amnesie auslösen, was für die Kinder auf der

PICU von Vorteil sein kann, da somit Erinnerungen an schmerzhaft und unangenehme Erfahrungen reduziert werden können [71]. Zudem können auch retrograde Amnesien auftreten. Bevorzugt bindet es an den GABA-Rezeptor (γ -Aminobuttersäure-Rezeptor) im ZNS (zentrales Nervensystem) und führt zu einer verlängerten Öffnung der Chlorid Kanäle [71]. Bei intravenöser Verabreichung tritt der Wirkeintritt innerhalb von 45-60 Sekunden ein, die Wirkdauer beträgt 15-30 Minuten [14, 15]. Bei einer Bolusgabe kann die Wirkdauer bei 30-120 Minuten liegen [71]. Die Halbwertszeit im Plasma liegt bei ca. 1,5- 2,5 Stunden [15]. Midazolam gilt als gut steuerbar. Durch eine kontinuierliche intravenöse Verabreichung kann es aber zu einer Abhängigkeit, Entzugssymptomen und einer Toleranzentwicklung kommen. Weiter kann eine gewisse hämodynamische Depression auftreten. Gelegentlich kann eine paradoxe Reaktion, die zu einer Erregung statt Sedierung führen kann, ausgelöst werden, welche vor allem bei Kindern und älteren Patienten beobachtet wurde [71]. Nach plötzlichem Absetzen können eine Reboundinsomnie, sowie eine vermehrte Schlaflosigkeit auftreten. Midazolam wird durch CYP 3A4 (Cytochrom P₄₅₀; Isoenzym 3A4) in der Leber metabolisiert und renal eliminiert [71, 160]. Midazolam sowie andere Benzodiazepine stellen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs dar [22, 37, 39, 89, 161]. Zudem wird bei Benzodiazepinen eine Neurotoxizität für Säuglinge diskutiert [12, 53-55].

Clonidin wirkt präsynaptisch als α_2 -Agonist an α_2 -Adrenorezeptoren hemmend auf die Wirkung der Noradrenalin-Ausschüttung und führt so zu einer Stimulation der zentralen postsynaptischen α_2 -Rezeptoren und zur Senkung des Sympathikotonus [71]. Es kann sowohl einzeln als Monotherapie als auch in einem Kombinationsverfahren eingesetzt werden. Durch seine Wirkung als Imidazolrezeptor-Agonist und Stimulation an diesem Rezeptor führt dies zur Abnahme des Gefäßwiderstandes, zur Abnahme des HZV (Herzzeitvolumen) und zu einer Blutdrucksenkung. Außerdem führt Clonidin durch seine Dämpfung des zentralen Systems zu einer Sedierung, ohne dabei eine Atemdepression zu verursachen, weshalb es zur Analgosedierung von Intensivpatienten verwendet werden kann [15, 71]. Es findet weitere Anwendung zur Prophylaxe und Therapie von Entzugssymptomen, zum Beispiel nach Langzeitanalgesedierung [15].

Clonidin weist zudem analgetische Eigenschaften auf und hat im Vergleich zu anderen Sedativa weniger negativen Einfluss auf die Hämodynamik [71]. Nebenwirkungen, die auftreten können, sind Bradykardie sowie Hypotonie [7, 71]. Durch abruptes Absetzen kann es sogar zu einer Rebound-Hypertonie kommen [15, 71]. Bei einem Absetzen von Clonidin nach längerer Verabreichung besteht das Risiko eine Hypertonie oder Krampfanfälle zu entwickeln [71]. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei ca. 9-11 Stunden. Teilweise wird Clonidin über die Leber verstoffwechselt aber zu ca. 65% unverändert über die Niere ausgeschieden. Durch den Einsatz von α_2 -Agonisten konnten gezeigt werden, dass es zu einer deutlichen Reduktion des Bedarfs an Sedativa und Analgetika kommen kann [3, 32, 39, 40]. α_2 -Agonisten zeigen zudem, dass durch ihren Einsatz, verglichen mit Benzodiazepinen sowohl eine Verkürzung der Beatmungsdauer als auch des Intensivaufenthaltes nachweisbar ist [46]. Darüber hinaus steht ihr neuroprotektiver Nutzen in der Diskussion [1, 7, 37, 39, 41].

2.5.2 Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung der Analgosedierung (NISS-Score, COMFORT-B-Skala)

Kritisch kranke Kinder auf einer pädiatrischen Intensivstation sind verschiedenen Stressoren und weiteren negativen Faktoren ausgesetzt, welche einen Genesungsprozess verzögern können. Insbesondere Schmerzen und eine inadäquate Sedierung stellen ein großes Hindernis da. Um solche negativen Faktoren zu minimieren, ist es unerlässlich Schmerzen sowie den Grad der Sedierung einschätzen zu können. Als Goldstandard zur objektiven Erfassung von Schmerzen gilt die subjektive Schmerzäußerung sowie die Erfassung mit Hilfe der numerischen Ratingskala (NRS). Für die Erhebung sind jedoch Schmerzäußerungen notwendig, welche aufgrund einer Analgosedierung nur eingeschränkt verwertbar sein können.

Um die Sedierungstiefe und Schmerzfreiheit von Patienten auf Intensivstationen systematisch und objektiv zu überwachen sowie um

Analgesiedierungsalgorithmen einzuführen, ist es hilfreich entsprechende Skalen und Scoring Systeme als Grundlage für Überwachungs- und Managementprotokolle zu verwenden [71, 162]. Die eingesetzten Skalen müssen zur Erfassung von Schmerzen, Sedierungstiefe, Entzugssymptomen und Delir für die Patientengruppe und das Patientenalter geeignet sein [2]. Es gibt bisher kein einzelnes Messinstrument, das zur Erfassung aller genannten Punkte herangezogen werden kann [2]. Zudem müssen solche Skalen und Scoring Systeme durch reine Fremdbeobachtung und ohne Manipulation am Patienten auskommen [162, 163]. Der Nutzen einer solchen Anwendung von Skalen und Scoring Systemen zur Abschätzung einer adäquaten Analgesiedierung auf pädiatrischen Intensivstationen konnte bereits in Studien bestätigt werden [2, 64, 79, 81, 130, 164-166]. Als praktikable Anwendung wird die Einschätzung durch das Pflegepersonal angesehen.

Als Scoring Systeme wurden im Rahmen dieser Arbeit die COMFORT-B-Skala und der NISS-Score eingesetzt [162]. Durch diese Scoring Systeme und Skalen soll das subjektive individuelle Schmerzempfinden der Kinder, durch reine Fremdbeobachtung erhoben und eingeschätzt werden, um die Analgesie und Sedierung optimal zu handhaben [162, 163].

NISS

Der Nurse Interpretation of Sedation Score (NISS) ist ein Score, welcher durch das Pflegepersonal erhoben wird und den Grad der Sedierung beurteilt. Er kann in Übersedierung (NISS 3) [79, 162, 167], angemessene Sedierung (NISS 2) [79, 164, 167] und unzureichende Sedierung (NISS 1) [79, 164, 167] gegliedert werden. Er spiegelt somit die Expertenmeinung des Pflegepersonals wider, hinsichtlich des Grades der Analgesie und Sedierung [162]. Die Auswertung erfolgt alle 8 Stunden durch das Pflegepersonal, oder sobald sich die Anforderungen der Analgesie und Sedierung verändern. Aufgrund dieses Scores wird versucht einen optimalen Bereich für eine Analgesie und Sedierung

aufrechtzuerhalten. Er wird oft ergänzend zur COMFORT-B-Skala eingesetzt [162, 168]. Es konnte durch Neunhoeffler et al. gezeigt werden, dass eine Kombination aus NISS und COMOFRT-B-Skala den Verbrauch an Benzodiazepinen reduzieren kann und auch das Auftreten von Entzugssymptomen minimiert [64].

COMFORT-B-Skala

Ein entsprechendes Instrument zur Überwachung der Sedierung ist die COMFORT-behaviour-Skala (COMFORT-B), welche mittlerweile als Messinstrument eine breite Anwendung findet [2]. Die COMFORT-B-Skala wird eingesetzt, wenn es um die Bewertung des Sedierungszustandes von Säuglingen und Kindern geht [2, 29, 65]. Dabei ist die COMFORT-B-Skala eine Weiterentwicklung der COMFORT-Skala. Erstmals wurde die COMFORT-Skala durch Ambuel et al als Beurteilungsinstrument hinsichtlich der Sedierung eingesetzt [169]. Es konnte eine hohe Korrelation von postoperativen Schmerzzuständen zwischen der COMFORT-Skala und der NRS festgestellt werden [170]. Die COMFORT-Skala enthält jedoch physiologische Items, welche durch Medikamente beeinflusst werden können. Ista et al [162] konnten zeigen, dass es sinnvoll ist die COMFORT-B-Skala als zuverlässige Alternative zur COMFORT-Skala auf pädiatrischen Intensivstationen einzusetzen, wobei sie durch das Pflegepersonal erhoben wird [162]. Als vorteilhaft ist vor allem ihre Anwendbarkeit auch für invasiv beatmete Kinder anzusehen [162]. Zudem berücksichtigt sie verschiedene Variablen wie beispielsweise den Einsatz bei präverbalen Säuglingen, eine altersabhängige Anwendung und ihre Auswertung erfolgt in kurzer Zeit direkt am Patientenbett. Sie kommt ohne Manipulation des Patienten aus, da im Vergleich zu anderen Skalen kein Absaugen von Nöten ist [162]. Als nachteilig kann die Fremdbeurteilung ausgelegt werden, da sie ein rein subjektiver Parameter ist und durch Anwendung von Medikamenten, wie Muskelrelaxantien, verfälscht werden kann und sich keiner objektiven physiologischen Parameter bedient [29, 164, 171]. Die COMFORT-Skala kann

für Säuglinge und Kinder im Alter von 0-18 Jahren angewendet werden und umfasst insgesamt 8 Kategorien, wobei 6 verhaltensbezogene und 2 physiologische Kategorien abgedeckt werden [169, 170]. Als physiologische Kategorien werden die Herzfrequenz (HF) sowie der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) verwendet. Zu den verhaltensbezogenen Kategorien werden die Wachheit, Ruhe, Atemreaktion, Bewegung, Muskeltonus, sowie Gesichtsspannung gezählt [164, 172]. Für nicht beatmete Säuglinge wurde die Kategorie Atemreaktion als Weinen ersetzt. Alle Antwortmöglichkeiten reichen von einem Punktwert 1, was einem niedrigen Stresslevel entspricht bis zu einem Punktwert von maximal 5, was einem sehr hohen Stresslevel entspricht. Somit kann ein minimaler Gesamtpunktwert von 6 und ein maximaler Gesamtpunktwert von 30 erreicht werden.

In Bezug auf unser Protokoll wurde eine Punktzahl von kleiner als 12 als Übersedierung sowie eine Punktzahl größer als 18 als Untersedierung gewertet. Eine adäquate Sedierung lag somit zwischen 12 und 18 Punkten. Eine Erhebungshäufigkeit der COMFORT-B-Skala ist nicht generell vorgeschrieben, die Erhebung sollte jedoch mindestens einmal pro Schicht erfolgen. In unserem Protokoll legten wir das Intervall der Erhebungen auf 8 Stunden fest.

Interpretation der erhobenen Scoring Systeme und Skalen

Aufgrund des gezeigten Nutzens von Ista et al [164] bei gemeinsamer Anwendung der COMFORT-B-Skala und dem NISS kamen beide Instrumente zum Einsatz [164]. Als Zielwert für eine adäquate Sedierung wurde ein Gesamtwert von 10-12 Punkten innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ angestrebt, anschließend lag der optimale Sedierungsbereich bei einem Gesamtpunktwert zwischen 12-18. Ein NISS-Score von 2 zeigte eine suffiziente Sedierung an und es erfolgte keine Änderung der Medikation. Bei einem COMFORT-B-Wert größer als 18 oder einem NISS von 1 bei gleichzeitigem COMFORT-B-Skala von 12-18 lag eine Untersedierung vor. Um den Grad der

Sedierung zu verbessern wurden im Protokoll vor der Modifizierung Midazolam und Morphin als Bolus appliziert, welcher jeweils der Dosis einer einstündigen kontinuierlichen intravenösen Infusion entsprach. Zusätzlich wurde die kontinuierliche Infusion von Morphin, Midazolam und Clonidin erhöht (Abb. 1). Sofern im modifizierten Protokoll Midazolam zum Zeitpunkt einer erstmalig festgestellten Untersedierung noch nicht verabreicht wurde, erfolgte zunächst die Applikation eines Bolus von Morphin, welcher einer einstündigen kontinuierlichen Applikation entsprach. Zeitgleich erfolgte eine Erhöhung der kontinuierlichen Verabreichung von Morphin um 10 µg/kg/h und Clonidin um 0,2 µg/kg/h. Nach einem weiteren Intervall von 8 Stunden erfolgte eine Reevaluation anhand der COMFORT-B-Skala und NISS. Im Falle einer weiter nachweisbaren Untersedierung konnte nun eine kontinuierliche Infusion mit Midazolam 0,1 mg/kg/h begonnen werden. Sofern bereits eine kontinuierliche Infusion mit Midazolam verabreicht wurde, erfolgte die Applikation eines Midazolam-Bolus von 0,05 mg/kg. Wurde ein COMFORT-B-Skala kleiner als 12 oder ein NISS-Score von 3 bei gleichzeitigem Vorliegen eines COMFORT-B-Skala von 12-18 erhoben, so lag eine Überdosierung vor und es erfolgte die Reduktion der Medikamentenverabreichung. Anschließend erfolgte in der Prämodifikationsgruppe eine Dosisreduktion von Morphin um 10µg/kg/h, Midazolam um 0,05 mg/kg/h und Clonidin um 0,2 µg/kg/h. In der Postmodifikationsgruppe erfolgte die Dosisreduktion von Morphin um 10 µg/kg/h, und Clonidin um 0,2 µg/kg/h. Sofern eine Dauerinfusion mit Midazolam erforderlich geworden war, erfolgte wie in der Präimplementationsgruppe eine Reduktion um 0,05 mg/kg/h.

Bezüglich der Wirksamkeit der Änderung erfolgte anschließend nach dem nächsten Intervall von 8 Stunden eine Reevaluation der getroffenen Maßnahme. Falls eine Unstimmigkeit der beiden Scores und Skalen vorlag, so wurde der NISS als ausschlaggebendes Kriterium zur Evaluation eingesetzt. Es war jederzeit durch die behandelnden Intensivmediziner möglich, basierend auf ihrer

klinischen Einschätzung des Patienten vom angegebenen Protokoll abzuweichen.

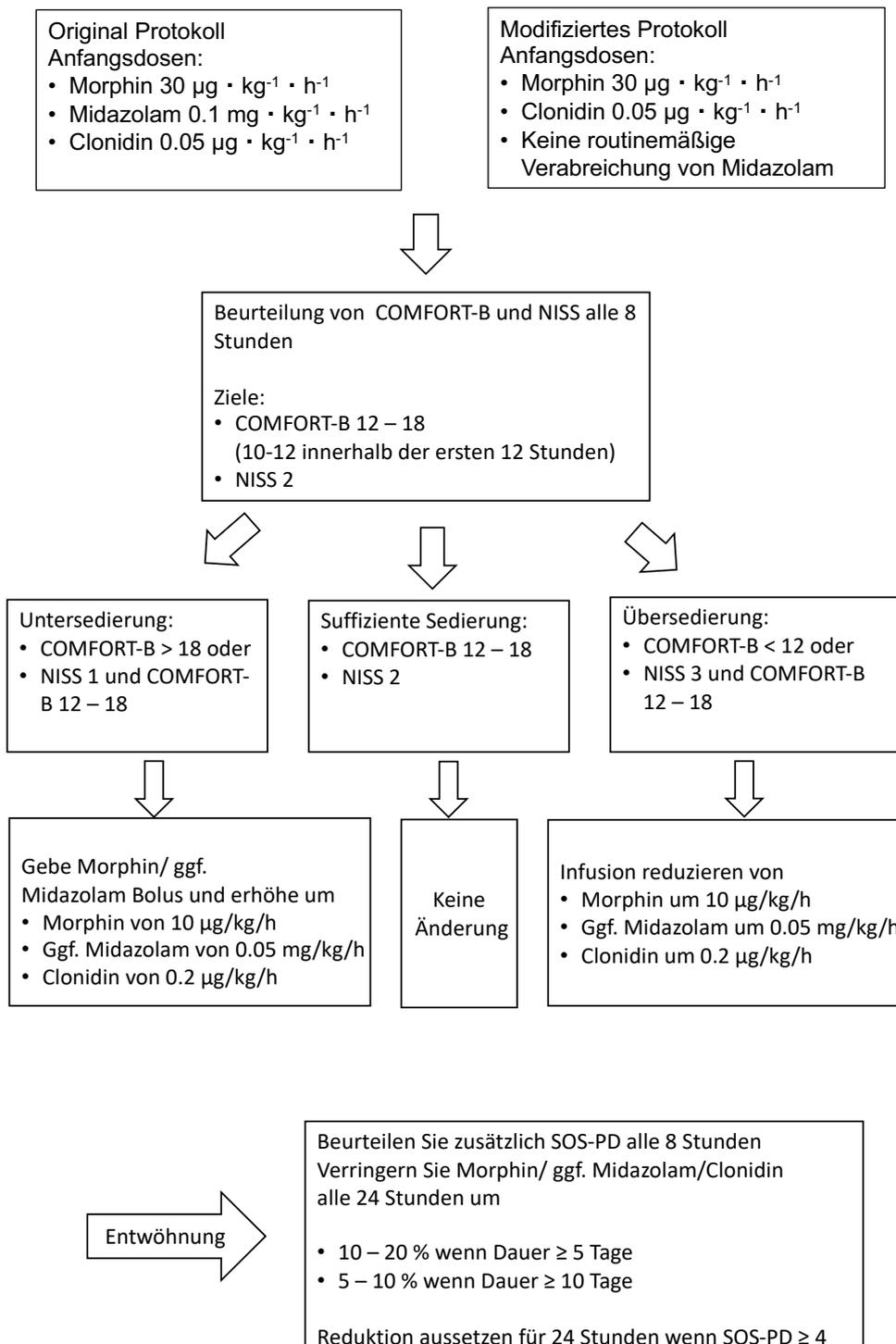


Abbildung 1: Analgosedierungsprotokoll zur Sedierung auf der PICU

2.5.3 Medikationsreduktionsplan

Um die Auftretenswahrscheinlichkeit von Entzugssyndrom zu minimieren finden Reduktionspläne ihre Anwendung zum Ausschleichen der verabreichten Medikation. Kritisch kranke Kinder auf pädiatrischen Intensivstationen erhalten verschiedene Medikamente zur Schmerzbekämpfung und Angstreduktion. Diese Medikamente wie Benzodiazepine oder Opiode können zu einer körperlichen Abhängigkeit führen. Um das Risiko eines Entzugssyndroms durch ein zu schnelles abruptes Absetzen beispielsweise zu verhindern, eignen sich Reduktionspläne. Auch in dem Analgosedierungsprotokoll unserer Studie fand ein Reduktionsplan seine Anwendung. Als Messinstrument um das Auftreten eines Entzugssyndroms oder eines Deliriums präventiv zu scoren wurde in der vorliegenden Studie die SOS-PD Skala verwendet, die später im Detail erläutert wird [173, 174].

Der Reduktionsplan für diese Studie beinhaltete eine Erhebung der SOS-PD Skala alle 8 Stunden und eine Verringerung der Medikation von Morphin, Clonidin und ggf. von Midazolam bei einer bisherigen Sedierungsdauer von ≥ 5 Tagen um 10-20% alle 24 Stunden. Bei einer Sedierungsdauer ≥ 10 Tage erfolgte eine Reduktion der Medikamente um 5-10%. Dabei zeigte ein SOS-PD von ≥ 4 das Auftreten eines Entzugssyndroms oder Deliriums an und es erfolgte laut Plan ein Aussetzen der Dosisreduktion für 24 Stunden. Lag eine Sedierungsdauer von weniger als 5 Tagen vor, so kam kein Reduktionsplan zur Anwendung und die Sedierung wurden nach dem jeweiligen Analgesiebedarf des Neugeborenen oder Säuglings durch das behandelnde Intensivmedizinteam ausschleichend beendet.

2.5.4 Prävention von Entzug und Delir

Neben einer Optimierung der Schmerztherapie unter Vermeidung einer Sedierung mit Midazolam kamen in der vorliegenden Studie auch präventive Maßnahmen und Ansätze zur Vermeidung von Entzug und Delir zur Anwendung,

die auf einen nicht-pharmakologischen Therapieansatz abzielen [66, 84, 97, 175].

Zu den in der vorliegenden Studie etablierten Maßnahmen gehörte die Vermeidung von weiteren Stressoren in der Entwöhnungsphase. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die akustische und optische Abschirmung der Kinder während der Phasen einer tiefen Sedierung in Form von Ohren- und Augenschützern sowie das Abdunkeln des Zimmers zur Nacht. Um in der Aufwachphase einen geregelten Tag-Nacht-Rhythmus zu etablieren, erfolgte die Einbeziehung der Eltern, die Etablierung einer für die Kinder erkennbaren Umgebung und die Stimulierung der Kinder in Form von Mobilisierung im Tagesverlauf. Eine Übersicht der präventiven Maßnahmen findet sich in Abbildung 2.

Präventive Maßnahmen	1. Tag			2. Tag		
	FD	SD	ND	FD	SD	ND
SOS-PD-Scale						
Phase Abschirmung (tiefe Sedierung medizinisch notwendig)						
Minimal Handling und Abschirmung Ohrschützer, geräuscharme Kulissee, kein grelles Licht bzw. abdunkeln						
Aufwachphase (Delir-Bundle; ab Beginn Ausschleichplan Analgosedierung)						
Tag-Nacht-Rhythmus Tagsüber natürliches Licht, abends kein grelles Licht bzw. abdunkeln Abends und nachts nicht laut sprechen oder Lärmen						
Mobilisation tagsüber zur besseren räumlichen Orientierung Oberkörperhochlagerung, Känguruhen, Arm der Eltern, Bettkante, Stuhl						
Kognitive Stimulation Anwesenheit der Familie, Anleitung zur Aktivierung des Kindes durch die Eltern (Trinken, Essen, Spielen, Körperpflege)						
Bezugsperson Schaffung eines gewohnten Umfeldes Regelmäßige Besuche der Eltern bzw. Angehörigen fördern, Häusliche Gewohnheiten auf Station einführen, z.B. Lieblingsmusik über Kopfhörer, Fotos, u.ä.						
Orientierungsmöglichkeiten zu Ort, Datum, Uhrzeit, Person v.a. bei extubierten Patienten, ab Schulkindalter Uhr in Sichtweite, Sicht nach Außen, Brille, Hörgeräte						
Elterninformationsbroschüre ausgehändigt						

Abbildung 2: Maßnahmen der Tübinger Kinderintensivstation zur Prävention des pädiatrischen Intensivdelirs. FD: Frühdienst, SD: Spätdienst, ND: Nachtdienst

2.5.5 Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung von Entzugssymptomen und Delirium sowie deren Prävention (SOS-PD Skala)

In der Entwöhnungsphase der Medikamente wurden die Kinder alle 8 Stunden mit Hilfe der SOS-PD Skala evaluiert, um Symptome eines Delirs oder Entzugssyndroms zu erfassen. Die Unterscheidung zwischen Entzugssyndrom und Delirium ist aufgrund der ähnlichen und sich teils überschneidenden Symptomatik nicht immer einfach. Jedoch ist eine präzise Differenzierung zwischen diesen Krankheitsbildern in Bezug auf die durchzuführende Therapie relevant. Zur Differenzierung wurde in dieser Studie die Sophia Observation withdrawal Symptoms -Paediatric delirium Scale (SOS-PD) eingesetzt [24, 137, 174]. Die SOS-PD Skala besteht aus 22 Kategorien, die sich teilweise hinsichtlich ihrer Symptome für Entzug und Delirium überschneiden [173]. So werden 10 Symptome als überschneidend gewertet: Schwitzen, Agitation, Angst, Tremor, motorische Unruhe, erhöhter Muskeltonus, untröstliches Weinen, Grimassieren, Schlaflosigkeit, und Halluzinationen gezählt [173, 174]. Hinsichtlich des Entzuges sind enthalten: Tachykardie, Tachypnoe, Fieber, Erbrechen und Diarrhoe [173, 174]. Dagegen kommen für das Delirium nur vor: Gestörte Aufmerksamkeit, Unbeholfenheit, fehlender Augenkontakt, sowie Desorientiertheit (bei Kindern die älter als 5 Jahre sind), unverständliche Sprache, akutes Einsetzen der Symptome und Symptomschwankungen [173, 174]. Die ursprüngliche SOS-Skala, die ein Messinstrument für das Entzugssyndrom ist, wurde durch Ista et al [173] um eine PD-Skala erweitert, die sich hinsichtlich des Auftretens eines pädiatrischen Deliriums als gutes Messinstrument erwiesen hatte [173, 174]. Diese modifizierte Skala kam in der vorliegenden Studie zur Anwendung, da sie sich auf Grund ihrer Praktikabilität gut im Tagesablauf des Pflegepersonals integrieren ließ.

Die Erhebung der SOS-PD Skala erfolgt in mehreren Arbeitsschritten (Abbildung 3). Im ersten Schritt für die Auswertung eines Entzugssyndroms werden die Vitalparameter Herzfrequenz und Atemfrequenz hinsichtlich ihrer Grundlinie verglichen. Dabei wird die Herzfrequenz der letzten 8 Stunden mit der jeweiligen individuellen Grundlinie des Säuglings oder des Kleinkindes verglichen und sollte nicht 15% über dieser Linie liegen. Dasselbe gilt ebenfalls für die Atemfrequenz.

Wird einer dieser Parameter als positiv gewertet so wird in einem zweiten Schritt der Säugling oder das Kleinkind hinsichtlich eines Entzugssyndroms mittels der SOS-Skala bewertet. Hinsichtlich eines Deliriums erfolgt zuerst die Befragung der Eltern in Bezug auf das Verhalten ihres Kindes. Erkennen die Eltern das Verhalten nicht wieder oder beschreiben es als auffällig und verändert, so wird das Kind in einem zweiten Schritt mittels PD-Skala beurteilt. Das Vorhandensein eines Symptoms wird positiv gewertet, wenn es während des zu beobachtenden Zeitintervalls von 8 Stunden auftrat [173, 174]. Die vorhandenen Symptome werden addiert und ab einem Wert von ≥ 4 die SOS-PD Skala als positiv gewertet [173, 174].

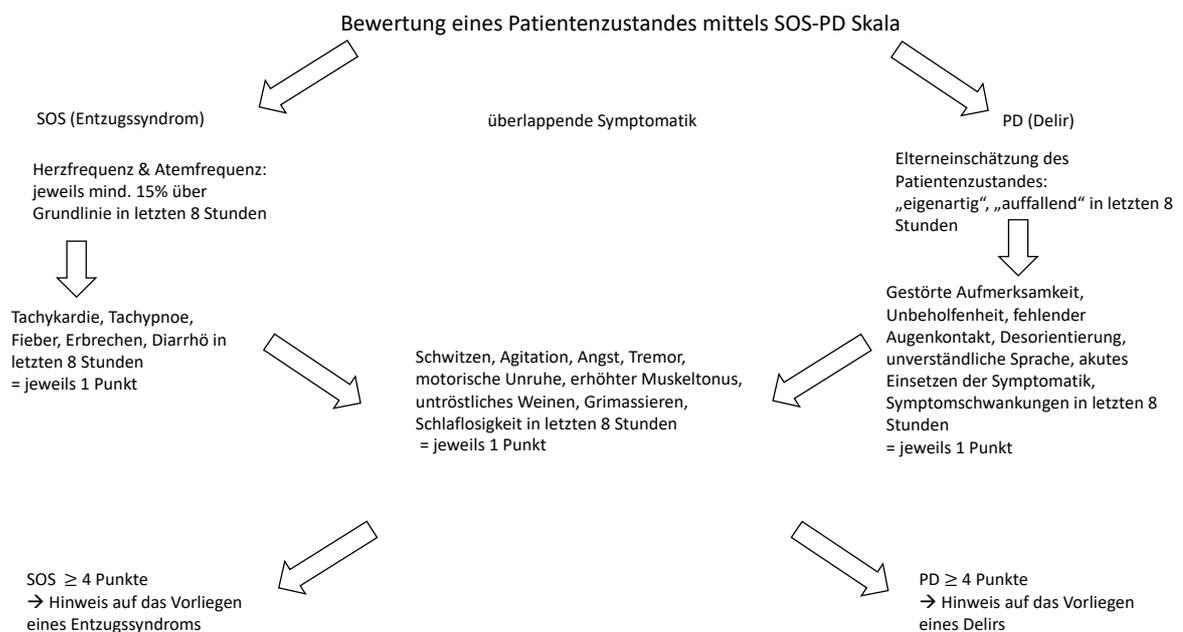


Abbildung 3: Grafik zur Bewertung des Patientenzustandes mittels SOS-PD Skala hinsichtlich Entzugssyndrom oder Delirium

2.6 Ethik

Das Studienprotokoll und Design wurde durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen geprüft und akzeptiert (Bearbeitungsnummer: 634/2011B01). Die Studie wurde im Einvernehmen mit der Deklaration von Helsinki (ethische Standards 1964) und den darauffolgenden Ergänzungen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung zur Überprüfung der Effektivität eines modifizierten Analgosedierungsprotokolls umfasst insgesamt 65 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 2,5 Monaten (SD 1,8) in der Gruppe vor Implementierung des modifizierten Analgosedierungsprotokolls und 2,9 Monaten (SD 2,7) in der Gruppe nach Implementierung des modifizierten Protokolls. Alle eingeschlossenen Neugeborenen und Säuglinge unterzogen sich einem herzchirurgischen Eingriff mit einem kardiopulmonalen Bypass. Die Diagnosen und die Patientenverteilung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht der Hauptdiagnosen in der vorliegenden Studie

Krankheitsbild	Prä (n = 33)	Post (n = 32)
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	5	10
Atriumseptumdefekt (ASD)	1	0
Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)	3	0
Fallot-Tetralogie	7	7
Transposition der großen Arterien (TGA)	7	6
Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVC)	3	0
Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)	3	2
Double outlet right ventricle (DORV)	1	0
Univentrikuläres Herz (UVH)	1	3
Truncus arteriosus communis (TAC)	2	0
Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PAiVS)	0	1
Kritische Aortenisthmusstenose	0	1
Aortenbogenhypoplasie	0	1
Fehlabgang linke Pulmonalarterie	0	1
<i>Prä: Prämodifikationsgruppe, Post: Postmodifikationsgruppe</i>		

Eine Übersicht über die Verteilung von Geschlecht, Alter, Gewicht, Beatmungsdauer, Intensivaufenthaltsdauer, die kumulativen Dosen von Morphin, Clonidin und Midazolam sowie Patienten ohne Midazolamgabe in den ersten 120 Stunden seit Beginn der Beobachtung sowie Hinsichtlich des Auftretens von Delir oder Entzug findet man in Tabelle 2. Es bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter und Gewicht.

Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich bei der kumulativen Midazolamdosierung (Prämodifikationsgruppe: kumulative Midazolamdosierung $1,17 \pm 0,84$ mg/kg, Postmodifikationsgruppe: kumulative Midazolamdosierung $0,67 \pm 0,74$ mg/kg, $p < 0,01$.) und hinsichtlich der Häufigkeit der Anwendung von Midazolam während der Postmodifikationsphase ($p = 0,04$). Nach der Einführung des modifizierten Analgosedierungsprotokolls, zeigten sich jedoch statistisch keine Unterschiede in Bezug auf die Beatmungsdauer sowie auf die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Beatmungsdauer $p = 0,48$; Aufenthaltsdauer $p = 0,86$).

Hinsichtlich der kumulativen Dosen von Morphin und Clonidin, Delir und Entzug fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Prä- und der Postimplementierungsgruppe.

Tabelle 2: Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen der Prämodifikationsgruppe und der Postmodifikationsgruppe.

Parameter		Prä	Post
Geschlecht (m / w)	n (%)	13 / 20 (39,4 % / 60,6 %)	20 / 12 (62,5 % / 37,5 %)
	p-Wert	p = 0,08	
Alter (in Monaten)	Mittelwert ± SD	2,5 ± 1,8	2,9 ± 2,7
	Differenz (95% CI), p- Wert	-0,36 (-1,48, 0,76), p = 0,52	
Gewicht (kg)	Mittelwert ± SD	4.4 ± 1.2	4.4 ± 1.4
	Differenz (95% CI), p- Wert	-0,10 (-0,69, 0,62), p = 0,92	
Dauer der Beatmung in Stunden	Mittelwert ± SD	94,3 ± 80,3	108,8 ± 85,33
	Differenz (95% CI), p- Wert	-14,5 (-55,58, 26,53), p = 0,48	
PICU Gesamt- aufenthaltsdauer (in Tagen)	Mittelwert ± SD	9,7 ± 13,9	10,1 ± 5,8
	Differenz (95% CI), p- Wert	-0,17 (-5,79, 4,86), p = 0,86	

Kumulative Morphin Dosen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Mittelwert \pm SD Differenz (95% CI), p-Wert	332,7 \pm 188,2 -35,1 (-124,6, 54,5), p = 0,44	367,8 \pm 172,5
Kumulative Midazolam Dosen (mg/kg)	Mittelwert \pm SD Differenz (95% CI), p-Wert	1,17 \pm 0,84 0,50 (0,11, 0,90), p = 0,014	0,67 \pm 0,74
Kumulative Clonidin Dosen ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Mittelwert \pm SD Differenz (95% CI), p-Wert	9,07 \pm 5,59 -1,61 (-4,54, 1,33), p = 0,28	10,67 \pm 6,23
Patienten ohne Midazolam Gabe während der ersten 120 Stunden		keine	11 Patienten (34,4 %)
p-Wert		p < 0,001	
Patienten mit Entzugssymptomen		3 Patienten (9,1 %)	5 Patienten (15,6 %)
p-Wert		p = 0,48	
Patienten mit Delir		4 Patienten (12,1 %)	8 Patienten (25,0 %)
p-Wert		p = 0,21	
SD Standardabweichung, CI Konfidenz Intervall, PICU (pediatric intensive care unit) pädiatrische interdisziplinäre Intensivstation			

3.2 Auswertung der verabreichten Medikation

In Bezug auf die kumulativen Dosen von Midazolam konnte nach der Implementierung des aktualisierten Analgosedierungsprotokolls ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Postmodifikationsgruppen konnten 11 der Neugeborenen und Säuglinge ohne Midazolamgabe in den ersten 120 Stunden postoperativ adäquat analgosediert werden ($p < 0,001$). Im Vergleich zur Prämodifikationsgruppe erfolgte die Analgosedierung der Postmodifikationsgruppe während des Aufenthaltes auf der pädiatrischen interdisziplinären Intensivstation mit einer signifikant niedrigeren kumulativen Midazolamdosis ($p = 0,014$).

In Bezug auf die kumulativen Dosen von Clonidin und Morphin konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Anstieg nach der Einführung des aktualisierten Protokolls festgestellt werden, (kumulative Dosierung Clonidin ($p = 0,28$); kumulative Dosierung Morphin ($p = 0,44$)).

Tabelle 3: Unterschiede zwischen den Patienten der Prämodifikationsgruppe und der Postmodifikationsgruppe, Midazolam, Morphin und COMFORT-B

PIT	Parameter	Midazolam (mg/kg/h)		Morphin (µg/kg/h)		COMFORT B	
		Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
PIT 1	Mittelwert ± SD	0,11 ± 0,05	0,05 ± 0,06	31,1 ± 12,0	26,6 ± 16,1	11,5 ± 3,8	11,9 ± 4,0
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,06 (0,03, 0,09), p = 0,0001		4,5 (-2,5, 11,6), p = 0,20		-0,4 (-2,6, 1,8), p = 0,71	
PIT 2	Mittelwert ± SD	0,11 ± 0,05	0,08 ± 0,12	30,8 ± 12,4	34,7 ± 17,5	11,6 ± 2,3	12,5 ± 3,2
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,01, 0,08), p = 0,19		-3,9 (-11,4, 3,6), p = 0,30		-1,0 (-2,6, 0,6), p = 0,21	
PIT 3	Mittelwert ± SD	0,10 ± 0,06	0,07 ± 0,07	29,8 ± 13,2	34,1 ± 18,6	12,3 ± 2,7	12,8 ± 3,4
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,001, 0,06), p = 0,06		-4,3 (-12,2, 3,7), p = 0,29		-0,5 (-2,1, 1,1), p = 0,53	
PIT 4	Mittelwert ± SD	0,11 ± 0,06	0,07 ± 0,07	27,2 ± 14,6	35,9 ± 15,5	14,2 ± 4,4	12,7 ± 3,6
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,04 (0,01, 0,07), p = 0,02		-8,7 (-16,1, -1,2), p = 0,02		1,5 (-0,7, 3,7), p = 0,18	
PIT 5	Mittelwert ± SD	0,10 ± 0,07	0,07 ± 0,07	27,4 ± 14,7	35,5 ± 16,7	13,1 ± 3,4	11,9 ± 3,3
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,004, 0,07), p = 0,08		-8,1 (-15,9, -0,3), p = 0,04		1,2 (-0,6, 2,9), p = 0,19	

PIT 6	Mittelwert ± SD	0,09 ± 0,07 0,06 ± 0,07	23,9 ± 31,2 ± 14,6 18,4	12,6 ± 11,7 ± 3,7 1,5
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,002, 0,07), p = 0,06	-7,4 (-15,6, 0,9), p = 0,08	0,9 (-0,6, 2,4), p = 0,24
PIT 7	Mittelwert ± SD	0,08 ± 0,08 0,05 ± 0,07	23,3 ± 28,1 ± 13,5 17,0	13,3 ± 12,9 ± 3,9 3,3
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,04 (0,001, 0,07), p = 0,04	-4,8 (-12,4, 2,8), p = 0,21	0,4 (-1,5, 2,3), p = 0,66
PIT 8	Mittelwert ± SD	0,07 ± 0,08 0,04 ± 0,06	22,2 ± 26,9 ± 16,3 17,8	13,3 ± 13,8 ± 3,3 3,8
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,002, 0,07), p = 0,06	-4,6 (-13,1, 3,8), p = 0,28	-0,5 (-2,4, 1,5), p = 0,62
PIT 9	Mittelwert ± SD	0,07 ± 0,07 0,04 ± 0,06	20,4 ± 25,9 ± 15,8 17,8	13,4 ± 14,0 ± 3,1 3,1
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,01, 0,06), p = 0,10	-5,6 (-13,9, 2,8), p = 0,19	-0,7 (-2,4, 1,1), p = 0,45
PIT 10	Mittelwert ± SD	0,07 ± 0,08 0,04 ± 0,06	19,3 ± 22,9 ± 16,0 17,9	12,2 ± 13,2 ± 1,6 2,7
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,002, 0,07), p = 0,06	-3,6 (-12,0, 4,8), p = 0,40	-1,0 (-2,2, 0,2), p = 0,10
PIT 11	Mittelwert ± SD	0,06 ± 0,08 0,04 ± 0,06	19,2 ± 18,3 ± 15,9 15,9	14,1 ± 12,2 ± 3,7 1,8
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,01, 0,06), p = 0,12	0,8 (-7,0, 8,7), p = 0,83	1,9 (0,3, 3,5), p = 0,02

PIT 12	Mittelwert ± SD	0,06 ± 0,03 ± 0,06 0908	17,4 ± 17,0 ± 15,8 15,9	13,2 ± 12,6 ± 2,5 3,1
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,01, 0,06), p = 0,13	0,3 (-7,5, 8,2), p = 0,94	0,6 (-1,1, 2,3), p = 0,49
PIT 13	Mittelwert ± SD	0,05 ± 0,07 0,03 ± 0,05	15,6 ± 14,2 ± 15,4 13,8	13,7 ± 14,4 ± 3,1 3,0
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (-0,002, 0,06), p = 0,07	1,4 (-5,8, 8,6), p = 0,70	-0,7 (-2,6, 1,2), p = 0,46
PIT 14	Mittelwert ± SD	0,05 ± 0,07 0,01 ± 0,03	13,0 ± 10,7 ± 15,4 13,0	14,1 ± 13,1 ± 4,0 1,9
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,04 (0,01, 0,06), p = 0,01	2,3 (-4,8, 9,3), p = 0,52	1,3 (-0,7, 3,3), p = 0,20
PIT 15	Mittelwert ± SD	0,04 ± 0,05 0,01 ± 0,02	12,2 ± 9,0 ± 14,7 12,1	14,2 ± 13,9 ± 3,7 3,8
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,03 (0,01, 0,05), p = 0,01	3,2 (-3,5, 9,9), p = 0,34	0,3 (-2,2, 2,7), p = 0,84
PIT Point in Time, SD Standardabweichung, CI Konfidenz Intervall, Prä Prämodifikationsgruppe, Post Postmodifikationsgruppe				

Die Analgosedierung in der Gruppe nach der Einführung des modifizierten Protokolls wurde postoperativ mittels Clonidin und Morphin durchgeführt, wobei durch den behandelnden Intensivmediziner jederzeit eine Abweichung vorgenommen werden konnte, indem Midazolam bei Bedarf verabreicht werden konnte. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, welche mittleren Dosierungen an Morphin und Midazolam über jeweils 8 Stunden durch die Pflegenden in der jeweiligen Gruppe vor und nach Implementierung des modifizierten Protokolls verabreicht wurden sowie die mittleren erhobenen COMFORT-B-Werte zum jeweiligen Zeitpunkt.

Die mittlere Midazolamdosis lag zu allen Erhebungszeitpunkten in der Postmodifikationsgruppe unter den Werten der Prämodifikationsgruppe. Zu mehreren Zeitpunkten (PIT 1, PIT 4, PIT 7, PIT 14, PIT 15) erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz (Tabelle 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9).

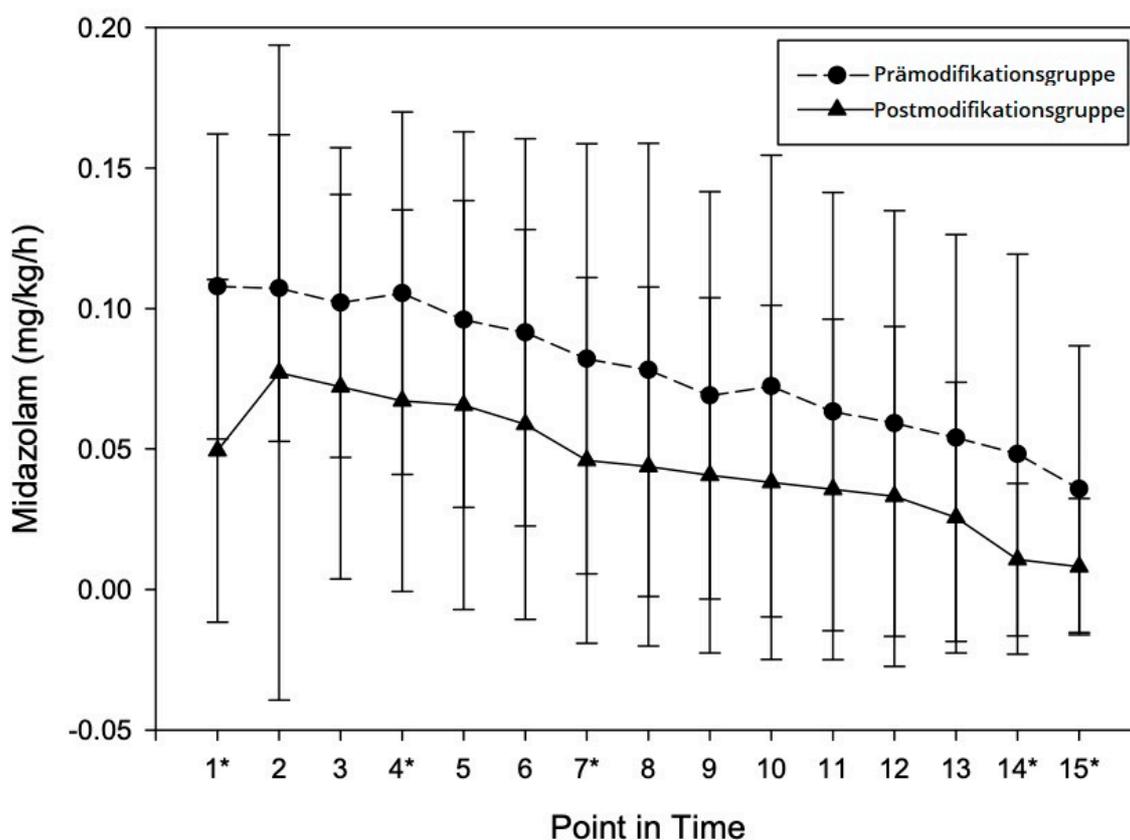


Abbildung 4: Vergleich der durchschnittlichen Midazolam Dosis (mg/kg/h) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).

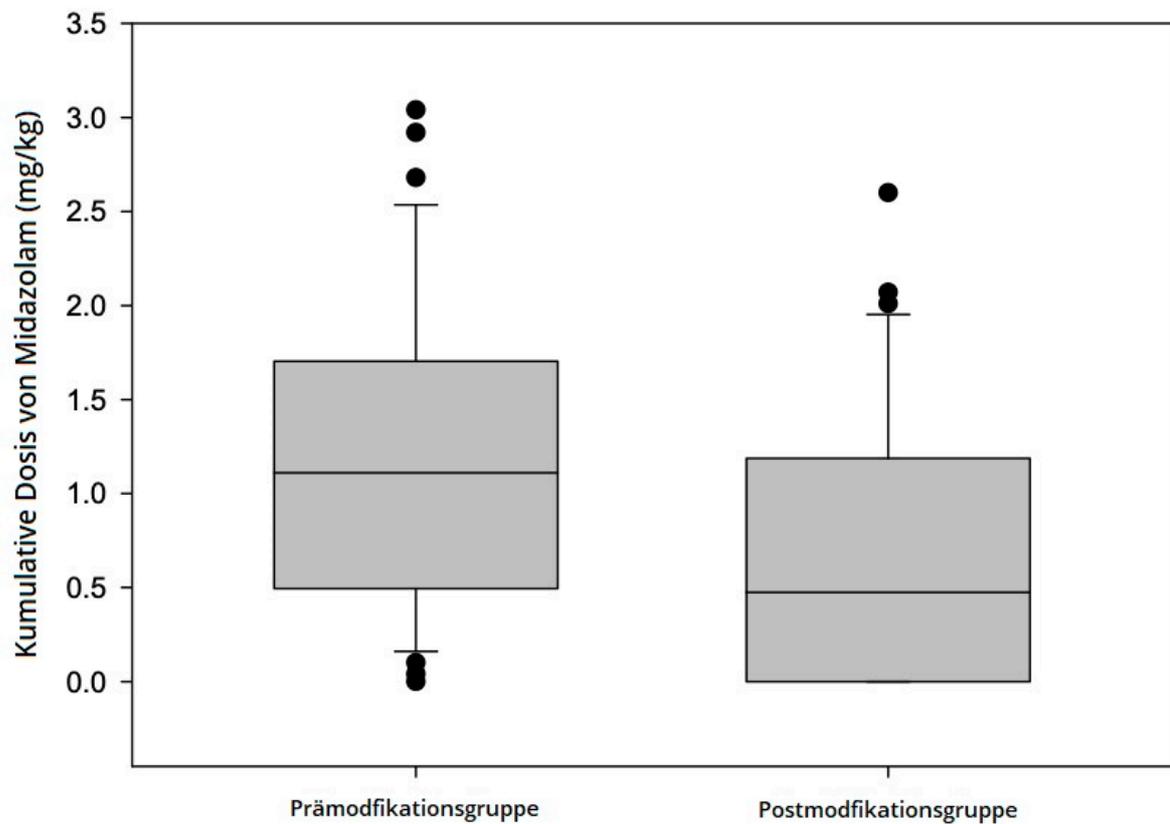


Abbildung 5: Kumulative Dosis von Midazolam mg/kg im Vergleich der Prämodifikations- und Postmodifikationsgruppe.

Die kumulative Dosis von Midazolam lag, wie aus Abbildung 5 zu entnehmen ist, in der Postmodifikationsgruppe unter der kumulativen Dosis in der Gruppe vor Implementierung des aktualisierten Protokolls ($p = 0,014$).

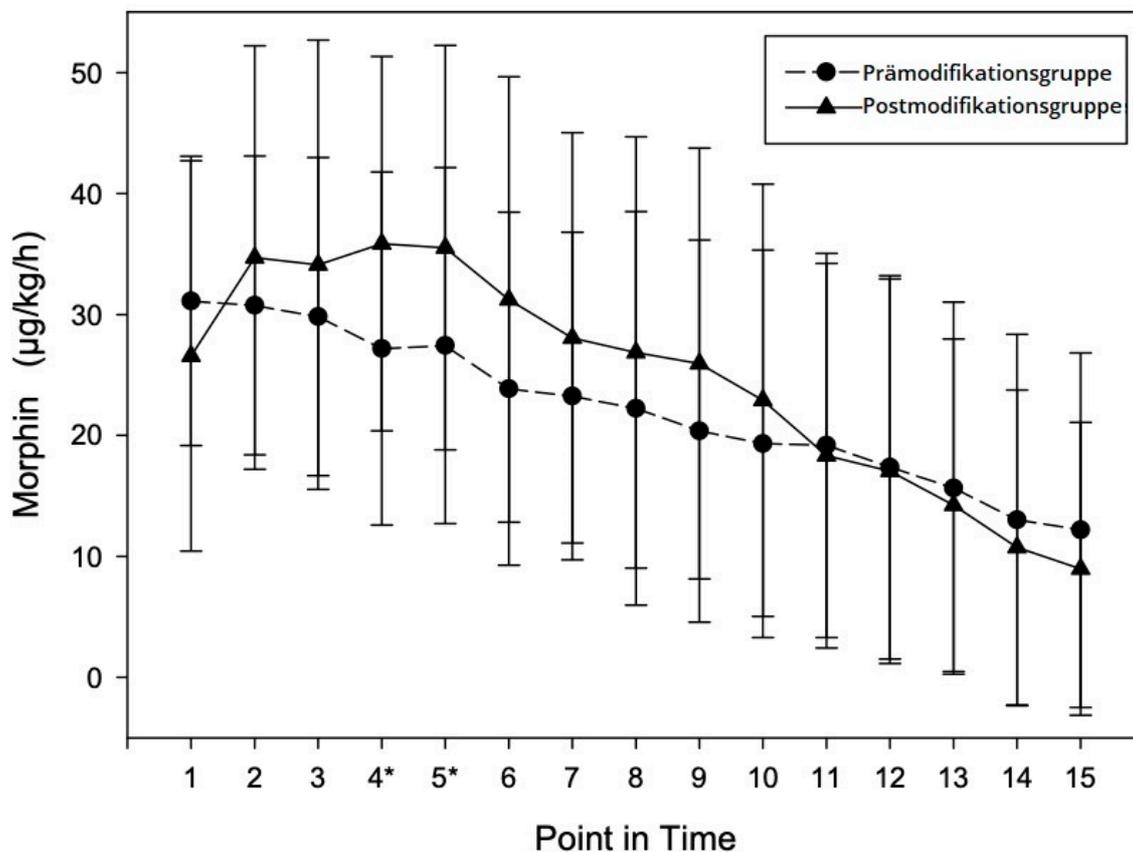


Abbildung 6: Vergleich der durchschnittlichen Morphin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).

Der Vergleich der durchschnittlichen Morphin Dosis zeigte eine höhere Dosis zu Beginn der postoperativen Phase in den Abschnitten PIT 2 bis PIT 9. Ab PIT 10 lag die durchschnittliche Morphin Dosis der Postmodifikationsgruppe gering unter den Werten der Prämodifikationsgruppe. Ein signifikanter Unterschied fand sich zwischen beiden Gruppen nur in den Abschnitten PIT 4 und 5 mit signifikant höheren durchschnittlichen Dosierungen in der Postmodifikationsgruppe (Tabelle 3, Abbildung 6).

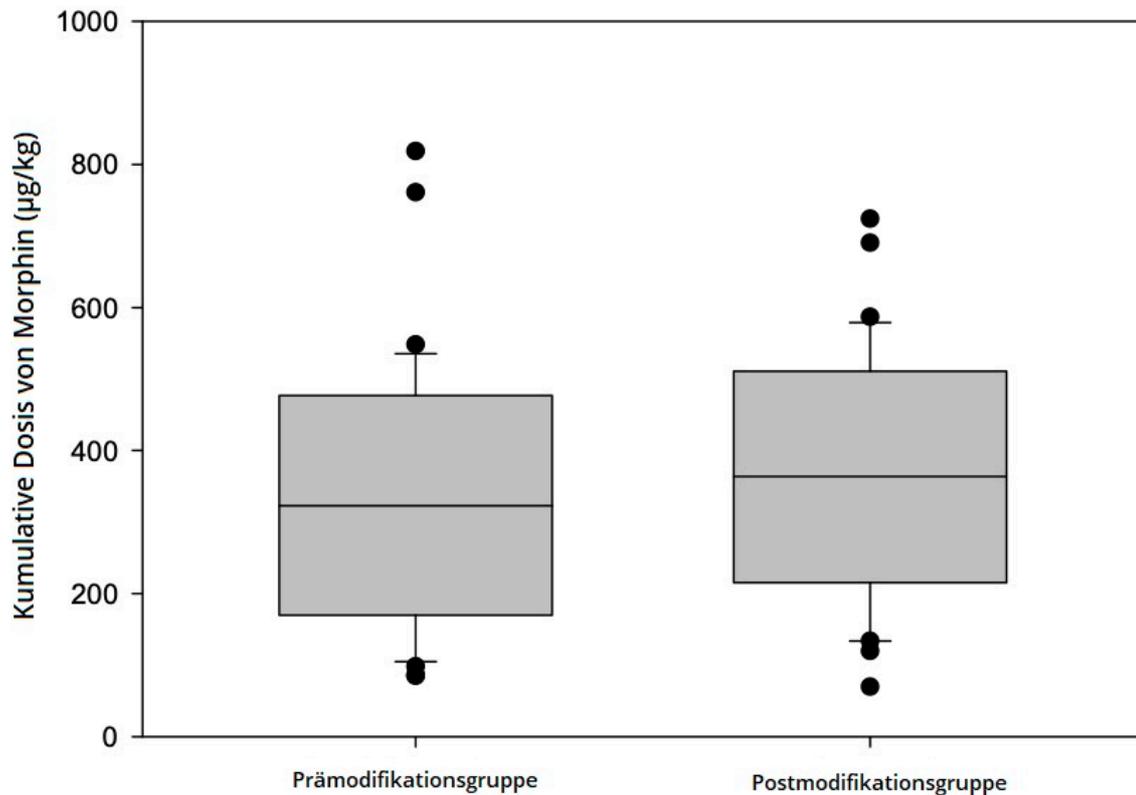


Abbildung 7: Kumulative Dosis von Morphin in $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Vergleich der Prämodifikations- und Postmodifikationsgruppe.

In Abbildung 7 ist die kumulative Dosis von Morphin (in $\mu\text{g}/\text{kg}$) zwischen den beiden Gruppen dargestellt. Deskriptiv gesehen lag die kumulative Dosis in der Postmodifikationsgruppe über dem kumulativen Verbrauch in der Gruppe vor der Implementierung des aktualisierten Protokolls. Statistisch fand sich aber kein signifikanter Unterschied ($p = 0,44$).

Tabelle 4: Unterschiede zwischen den Patienten der Prämodifikationsgruppe und Postmodifikationsgruppe hinsichtlich Clonidin Dosierung und dem NISS-Score

PIT	Parameter	Clonidin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)		NISS	
		Prä	Post	Prä	Post
PIT 1	Mittelwert \pm SD	0,14 \pm 0,26	0,18 \pm 0,42	1,90 \pm 0,40	1,92 \pm 0,27
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,04 (-0,22, 0,13), p = 0,62		-0,02 (-0,21, 0,16), p = 0,81	
PIT 2	Mittelwert \pm SD	0,22 \pm 0,37	0,41 \pm 0,49	1,91 \pm 0,39	1,73 \pm 0,45
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,19 (-0,41, 0,02), p = 0,08		0,18 (-0,05, 0,40), p = 0,12	
PIT 3	Mittelwert \pm SD	0,29 \pm 0,41	0,58 \pm 0,55	1,88 \pm 0,34	1,79 \pm 0,42
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,30 (-0,53, 0,06), p = 0,02		0,09 (-1,11, 0,28), p = 0,09	
PIT 4	Mittelwert \pm SD	0,40 \pm 0,41	0,78 \pm 0,53	1,75 \pm 0,44	1,74 \pm 0,45
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,38 (-0,62, -0,15), p = 0,002		0,01 (-0,22, 0,23), p = 0,94	
PIT 5	Mittelwert \pm SD	0,54 \pm 0,43	0,82 \pm 0,51	1,84 \pm 0,37	1,86 \pm 0,35
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,29 (-0,52, -0,05), p = 0,02		0,02 (-0,21, 0,16), p = 0,80	
PIT 6	Mittelwert \pm SD	0,62 \pm 0,43	0,87 \pm 0,51	1,83 \pm 0,47	2,00 \pm 0,27
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,25 (-0,48, -0,02), p = 0,04		-0,17 (-0,38, 0,03), p = 0,10	
PIT 7	Mittelwert \pm SD	0,73 \pm 0,49	0,84 \pm 0,53	1,77 \pm 0,50	1,97 \pm 0,41
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,11 (-0,37, 0,14), p = 0,37		-0,19 (-0,42, 0,04), p = 0,10	

PIT 8	Mittelwert ± SD	0,71 ± 0,51	0,89 ± 0,55	1,74 ± 0,45	1,89 ± 0,32
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,19 (-0,45, 0,08), p = 0,16		-0,15 (-0,36, 0,06), p = 0,15	
PIT 9	Mittelwert ± SD	0,79 ± 0,56	0,88 ± 0,60	1,85 ± 0,36	1,80 ± 0,41
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,09 (-0,38, 0,20), p = 0,27		0,05 (-0,15, 0,26), p = 0,62	
PIT 10	Mittelwert ± SD	0,81 ± 0,58	0,85 ± 0,62	1,96 ± 0,19	2,00 ± 0,00
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,04 (-0,34, 0,26), p = 0,79		-0,04 (-0,11, 0,04), p = 0,32	
PIT 11	Mittelwert ± SD	0,83 ± 0,59	0,82 ± 0,62	1,80 ± 0,41	1,96 ± 0,19
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,01 (-0,29, 0,31), p = 0,97		-0,16, (-0,34, 0,01), p = 0,07	
PIT 12	Mittelwert ± SD	0,81 ± 0,61	0,75 ± 0,65	1,96 ± 0,36	1,89 ± 0,42
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,06 (-0,25, 0,37), p = 0,70		0,07 (-0,15, 0,29), p = 0,53	
PIT 13	Mittelwert ± SD	0,83 ± 0,62	0,66 ± 0,65	1,78 ± 0,42	1,88 ± 0,34
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,16 (-0,15, 0,48), p = 0,31		-0,09 (-0,32, 0,13), p = 0,41	
PIT 14	Mittelwert ± SD	0,71 ± 0,68	0,67 ± 0,69	1,80 ± 0,42	1,91 ± 0,29
	Differenz (95% CI), p-Wert	0,04 (-0,30, 0,38), p = 0,81		-0,12 (-0,35, 0,10), p = 0,27	
PIT 15	Mittelwert ± SD	0,67 ± 0,69	0,68 ± 0,67	1,79 ± 0,42	1,91 ± 0,29
	Differenz (95% CI), p-Wert	-0,01 (-0,35, 0,33), p = 0,95		-0,12 (-0,35, 0,10), p = 0,27	
<i>PIT</i> Point in Time, <i>SD</i> Standardabweichung, <i>CI</i> Konfidenz Intervall, <i>Prä</i> Prämodifikationsgruppe, <i>Post</i> Postmodifikationsgruppe					

Aus Tabelle 4 sind die mittleren Dosierungen von Clonidin zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Point in time, PIT) zu entnehmen sowie die Mittelwerte der erhobenen NISS-Scores zum jeweiligen Zeitpunkt.

Die durchschnittliche Dosierung von Clonidin lag in den Abschnitten PIT 1 bis PIT 10 in der Postmodifikationsgruppe über den Werten der Prämodifikationsgruppe. Ab PIT 11 lagen die Werte in der Postmodifikationsgruppe niedriger als in der Prämodifikationsgruppe um sich im Abschnitt PIT 15 anzugleichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied mit höheren Werten in der Postmodifikationsgruppe fand sich in den Abschnitten PIT 3 bis PIT 6 (Tabelle 4 und Abbildung 8).

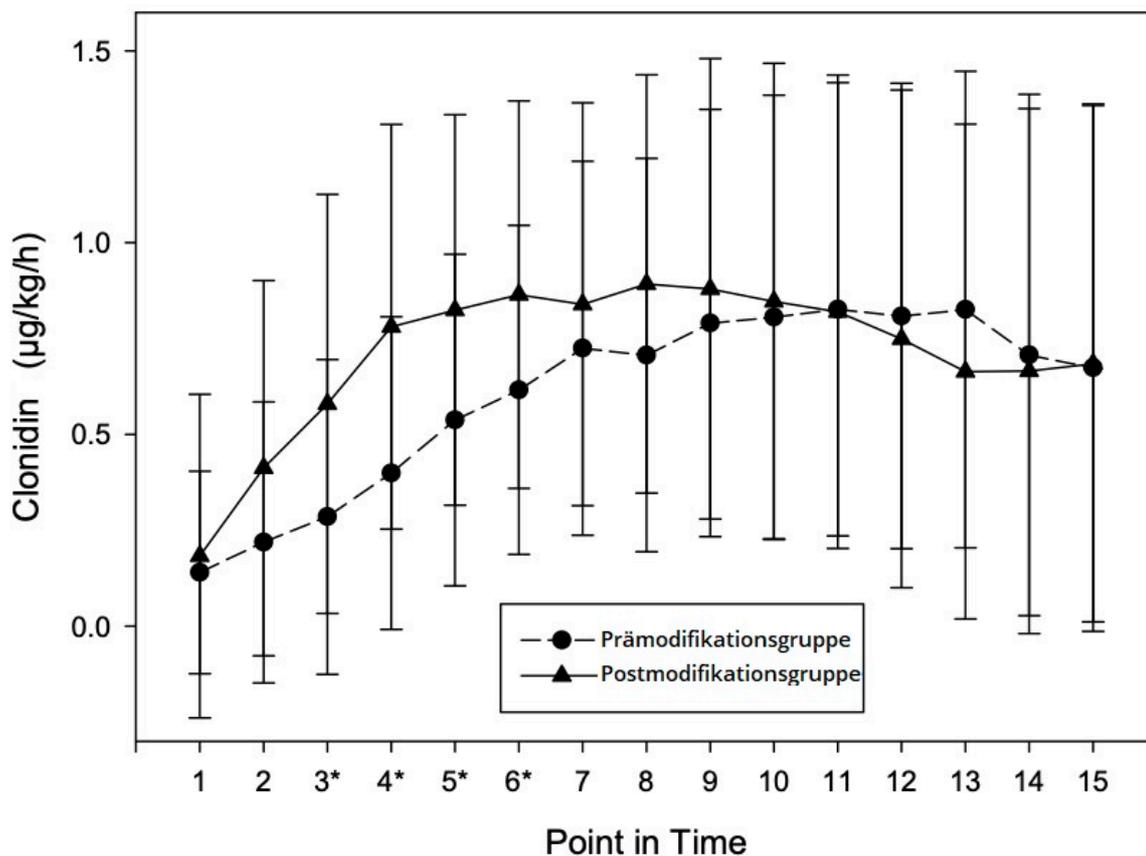


Abbildung 8: Vergleich der durchschnittlichen Clonidin Dosis in den unterschiedlichen postoperativen Zeitabschnitten ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) mit Standardabweichung zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe, * markiert statistisch signifikante Unterschiede beider Gruppen ($p < 0,05$).

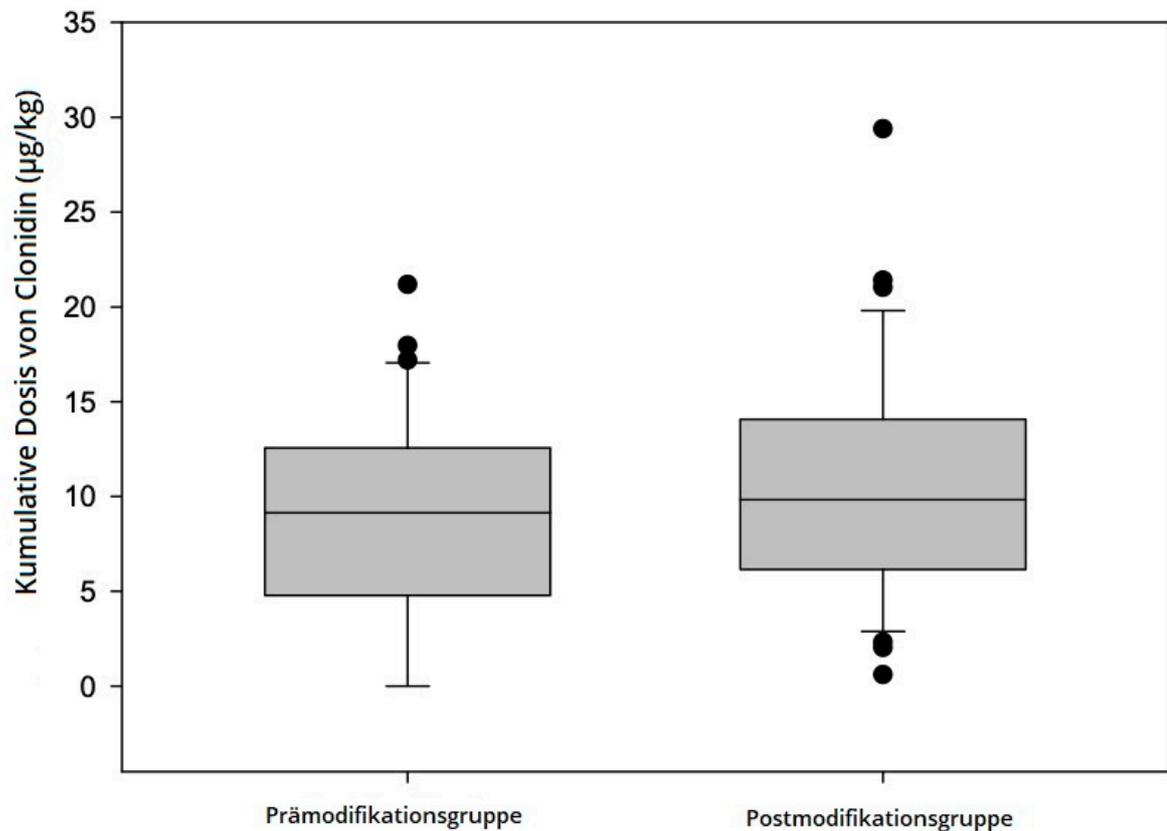


Abbildung 9: Kumulative Dosis von Clonidin in $\mu\text{g}/\text{kg}$ im Vergleich der Prämodifikations- zur Postmodifikationsgruppe.

Abbildung 9 zeigt den Vergleich der kumulativen Dosis von Clonidin (in $\mu\text{g}/\text{kg}$) in der Prämodifikationsgruppe und in der Gruppe nach Implementierung des aktualisierten Protokolls, ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,28$).

3.3 Auswertung der Analgosedierungsscores

Die Patienten dieser Studie wurden wie bereits beschrieben während ihres Aufenthaltes auf der pädiatrischen interdisziplinären Intensivstation mittels der COMFORT-B-Skala und dem NISS überwacht. Es wurde stets angestrebt, bei

den genannten Skalen und Scores den jeweiligen Zielbereich zu erreichen. Dabei lag der Zielwert des COMFORT-B Wertes innerhalb der ersten 12 Stunden zwischen 10 und 12, anschließend zwischen 12 und 18 Punkten. Hinsichtlich des NISS wurde durchgehend ein Wert von 2 angestrebt. In Abbildung 10 sind die durchschnittlichen Punktwerte beider Gruppen auf der COMFORT-B-Skala zu den unterschiedlichen Zeitabschnitten dargestellt.

Die Zielsetzung für eine optimale Sedierung basierend auf den COMFORT-B Werten konnte zu den meisten Erhebungszeitpunkten in beiden Gruppen erfüllt werden oder wurde allenfalls nur minimal unterschritten (Tabelle 3, Abbildung 10). Die mittleren Werte der COMFORT-B-Skala lagen in beiden Gruppen zwischen 11,5 und 14,4 Punkten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen fand sich nur einmalig zum Zeitpunkt PIT 11 mit einem niedrigeren Wert in der Postmodifikatonsgruppe ($p=0.02$).

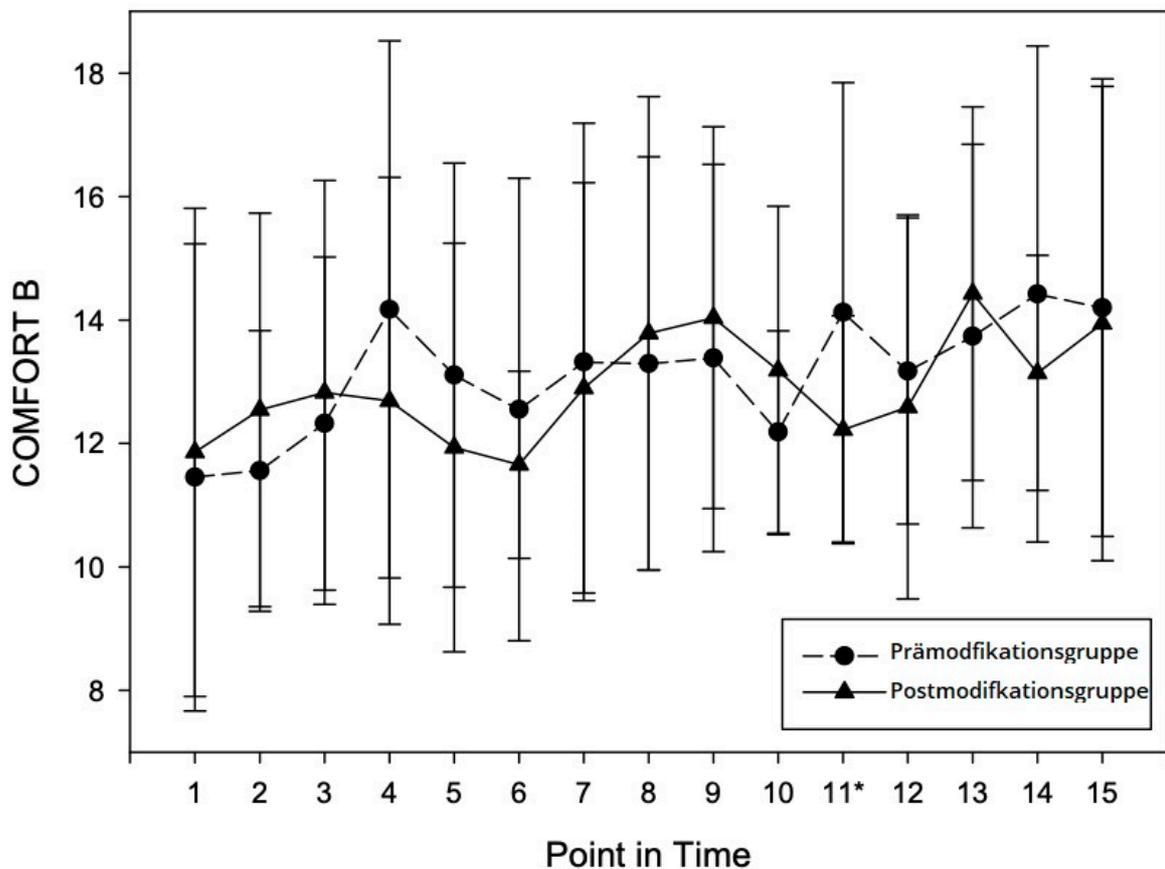


Abbildung 10: Mittlere Punktwerte der COMFORT-B-Skala vergleichend zwischen der Prä- und Postmodifikationsgruppe.

Tabelle 4 und Abbildung 11 zeigen die erhobenen mittleren Werte des NISS zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Es ist ein undulierender Verlauf der erhobenen Werte zu erkennen, wobei diese in beiden Gruppen fast ausschließlich im gewünschten Zielbereich lagen. Signifikante Unterschiede beider Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt des Erhebungszeitraums zu verzeichnen.

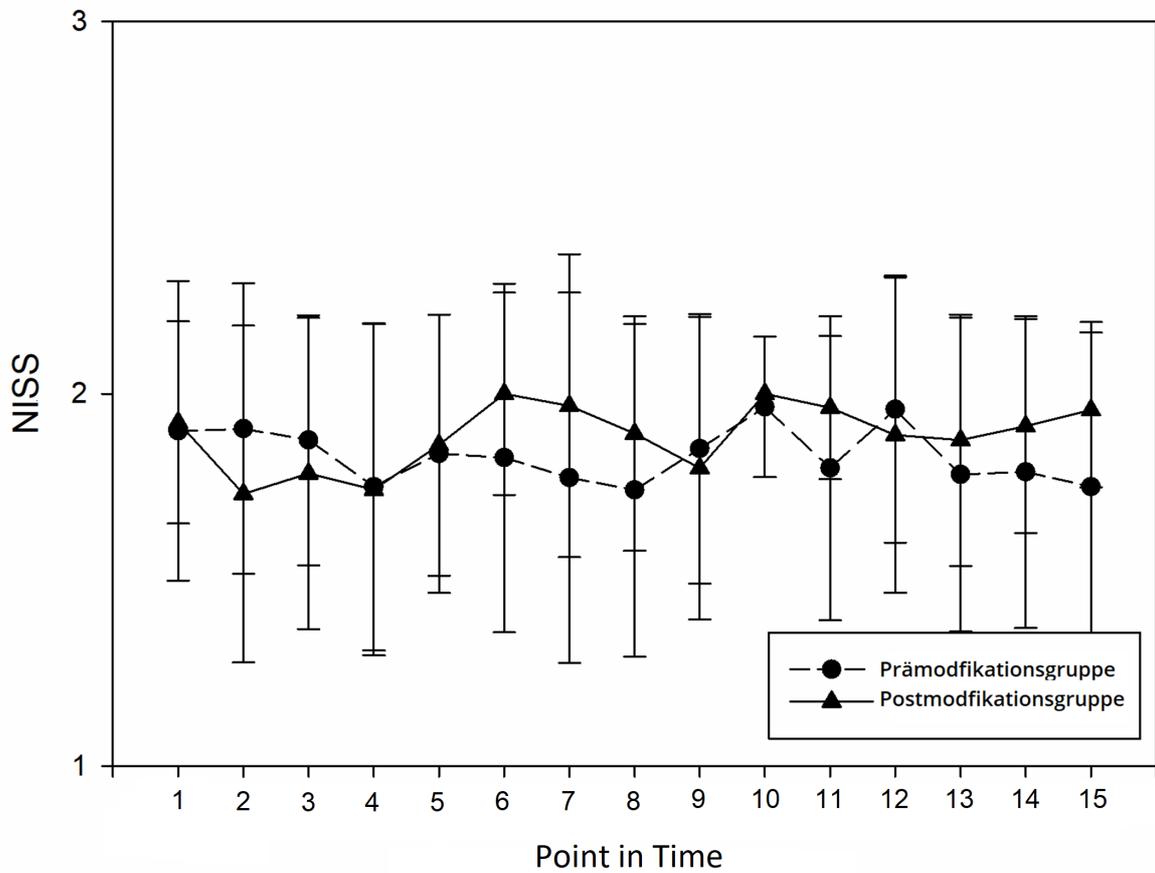


Abbildung 11: Mittlere Werte des erhobenen NISS-Scores im postoperativen Verlauf vergleichend zwischen der Prä- und der Postmodifikationsgruppe.

3.4 Ergebnisse der Erfassung von Entzugssymptomen und Delirium

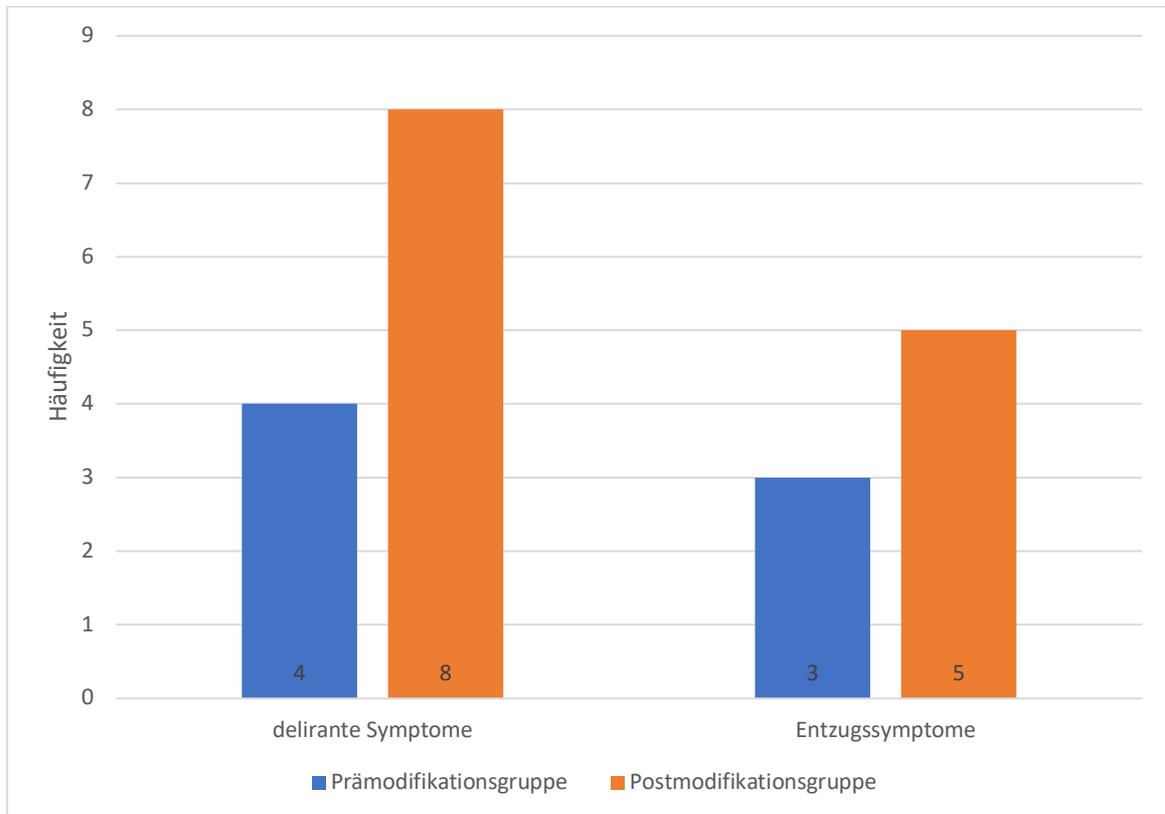


Abbildung 12: Häufigkeiten deliranter Symptome und Entzugssymptomatik in den Patientengruppen im Rahmen der Reduktion der verabreichten analgetischen und sedierenden Medikation.

Wie in Abbildung 12 ersichtlich ist, stellte sich in der Gruppe nach Implementierung des aktualisierten Protokolls ein Trend für das häufigere Auftreten eines Deliriums sowie für das Auftreten eines Entzugssyndrom dar. In der Prämodifikationsgruppe fanden sich bei 3 Neugeborenen oder Säuglingen Zeichen eines Entzugssyndrom (9,1 %). In der Postmodifikationsgruppe hingegen konnte ein Entzugssyndrom bei 5 Kindern (15,6 %) festgestellt werden. Dieser Trend erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p= 0,48$).

Symptome eines Deliriums traten in der Gruppe vor der Modifikation des Analgosedierungsprotokolls bei 4 Neugeborenen und Säuglingen auf (12,1 %). In der Postmodifikationsgruppe wurden insgesamt 8 Neugeborene und Säuglinge (25,0 %) positiv auf ein Delirium beurteilt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch auch hier nicht erkennen ($p= 0,21$).

3.5 Komplikationen

In beiden Gruppen wurden keine akzidentellen Extubationen, oder ein versehentliches Ziehen von Drainagen oder zentralen Kathetern durch die Patienten vermerkt. Es traten bei keinem der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen wie hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen auf. Außer dem Auftreten eines Deliriums und dem Auftreten von Entzugssymptomen ergaben sich keine weiteren Komplikationen bei den Kindern beider Gruppen.

4. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammengefasst und mit Bezug zum aktuellen Forschungsstand diskutiert. Abschließend werden daraus Implikationen für die Praxis abgeleitet und es erfolgt eine kritische Reflexion der hier vorliegenden Studie mit Ausblick auf zukünftige Forschung.

4.1 Methoden zur Verbesserung der Analgosedierung

Grundlegend sollte eine individuelle Optimierung der Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen erfolgen. Hierzu müssen Symptome richtig erkannt und eingeschätzt werden [23]. Die Einführung von validierten Bewertungsinstrumenten in Form von Skalen und Scoring Systemen für den Grad der Sedierung und die Einführung von Behandlungsprotokollen zur individuellen Therapie auf den pädiatrischen Intensivstationen ermöglicht eine bessere Behandlung und gewährleistet eine Vermeidung einer Über- oder Untersedierung [50, 64-67, 73, 74, 77, 79, 164, 167, 176]. Ziel einer optimalen Analgosedierung ist es, die Kinder wach und ruhig zu halten und gleichzeitig die medizinischen Ziele und die Schmerzbehandlung im Auge zu behalten, um so die Kinder schneller von der Sedierung, der mechanischen Beatmung und somit auch von der Intensivstation zu entwöhnen [77, 110]. Die Wirksamkeit durch die Einführung von solchen pflegegesteuerten Analgosedierungskonzepten konnte von mehreren Autoren gezeigt und bestätigt werden [50, 64-68, 73, 74, 77, 79, 167, 176]. Die umschriebene Wirksamkeit zeigte sich in einer Reduktion der Sedativa und Analgetika sowie in einer kürzeren Beatmungszeit und daraus resultierend einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf der PICU [50, 64-67, 73, 74, 77, 79, 167, 176]. Die Umsetzung solcher Protokolle wird überwiegend durch die

Pflegekräfte gewährleistet, welche die meiste Zeit am Patientenbett verbringen und so die Sedierungstiefe am besten einschätzen können. Neben objektiven Parametern wie dem Blutdruck oder der Herzfrequenz ist die Abschätzung von vielen subjektiven Faktoren abhängig. Hierzu zählen zum Beispiel die Erfahrung der jeweiligen Pflegekraft und die Dauer der Betreuung des jeweiligen Kindes.

Mit Hilfe von Skalen und Scoringsystemen wird das Verhalten der Patienten bewertet und Therapiekonzepte auf den pädiatrischen Intensivstationen entwickelt, um eine adäquate Analgosedierung zu gewährleisten. Somit soll eine Analgesie und Sedierung die Toleranz von einliegenden Drainagen und Zugängen auf der einen Seite ermöglichen, auf der anderen Seite nicht zu einer Übersedierung führen und somit die unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente reduzieren [29, 50, 64, 65, 67, 72-74, 177]. In Bezug auf unsere Studie, wurde die Unterbrechung der Dauermedikation als nicht sinnvoll angesehen, um das Risiko versehentlicher Dislokationen und Diskonnektionen, also das Entfernen des Tubus oder das Ziehen von Kathetern und Drainagen, zu verringern. Die Einführung von Analgosedierungsprotokollen, welche durch Pflegekräfte gesteuert werden, wurde bereits im Rahmen vorheriger Studien auf der PICU in Tübingen etabliert und der Nutzen ihrer Anwendung bewiesen [64, 70, 77, 79, 178].

4.2 Zusammenfassung und Ergebnisse des Analgosedierungskonzeptes

In unserer Studie wurde das bereits etablierte abteilungsinterne Analgosedierungsprotokoll der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation in Tübingen für Neugeborene und Säuglinge nach einer Herzoperation weiterentwickelt und evaluiert. Durch den verminderten Einsatz von Benzodiazepinen sollten Komplikationen reduziert werden, welche zu einem verlängerten Gesamtaufenthalt auf der PICU führen können.

Es mehren sich Hinweise, dass Benzodiazepine im Zusammenhang mit einer neurotoxischen Wirkung auf die frühkindliche Hirnfunktion stehen [12, 26, 53-59].

Außerdem besteht der Hinweis, dass Benzodiazepine ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Deliriums sind [22, 108, 110, 125]. Gleichzeitig sollte untersucht werden, inwiefern durch den verminderten Einsatz von Midazolam erhöhte Opiatgaben resultieren, die wiederum das Risiko von Entzugssyndromen bergen.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass eine Reduktion der kumulativen Midazolam Dosen mittels eines modifizierten Protokolls möglich ist, und dass ein Drittel der Patienten ohne Einzelgaben oder Dauerinfusionen von Midazolam behandelt werden konnte. Obgleich die Midazolamdosis verringert wurde, lag die Sedierungstiefe gemessen anhand der COMFORT-B-Skala und des NISS im festgelegten Zielbereich. Die gewünschten Sedierungsziele der Überwachungsinstrumente wurden somit eingehalten, daher kann von einer adäquaten Sedierung der Patienten ausgegangen werden, ohne die Sicherheit der Patienten, beispielsweise durch eine ungewollte Extubation oder das Ziehen von Drainagen durch die Kinder, zu gefährden. Trotz der Reduktion von Midazolam fand sich kein signifikanter kumulativer Anstieg der Morphin- oder Clonidin Dosierungen während des Beobachtungszeitraums. Jedoch fand sich in der Postmodifikationsgruppe in den ersten beiden Dritteln der postoperativen Erhebungszeiträume eine höhere Dosierung dieser Medikamente verglichen mit der Prämodifikationsgruppe. Auf Grund neuer Erkenntnisse scheint Clonidin aber zu der Gruppe der am wenigsten neurotoxischen Sedativa zu gehören und es werden dieser Substanzklasse eher protektive Eigenschaften zugeschrieben [41, 42, 54, 77]. Somit erscheinen die zeitweise höheren Dosierungen von Clonidin zur Einsparung von Midazolam gerechtfertigt zu sein.

Die höheren Dosierungen können auch durch die Modifikation des Protokolls zustande kommen, da die Startdosis von Clonidin nach der Veränderung des Protokolls auf das Vierfache gesteigert wurde und somit bei 0,2 µg/kg/h lag, verglichen mit der Prämodifikationsgruppe (0,05 µg/kg/h). Durch den geplanten Wegfall von Midazolam war ein Anstieg des Bedarfs an Clonidin und Morphin zu erwarten, was somit von Anfang an berücksichtigt wurde. Zudem sollten die Nebenwirkungen des Opioids Morphin, wie Obstipationen oder verstärkte

Entzugssymptome beim Auslassversuch, möglichst verhindert werden. Trotz Verwendung höherer Dosierungen kam es zu keinem Anstieg von Nebenwirkungen, die auf die Gabe von Clonidin zurückzuführen waren, wie beispielsweise Bradykardien oder AV-Blockierungen. Im Vergleich zu Dosierungsangabe aus der Literatur kann die verwendete Dosierung zudem als eher niedrig gewertet werden [31, 33].

Das Therapieziel, auf eine Midazolamgabe komplett zu verzichten, konnte bei 11 von 30 Patienten (34%) der Postmodifikationsgruppe umgesetzt werden. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$). Für die restlichen Patienten, die in die Postmodifikationsgruppe dennoch Benzodiazepine benötigten, können unterschiedliche Ursachen für die Gabe von Midazolam diskutiert werden. Die erhobenen Skalen und Scoring-Systeme beruhen zumindest größtenteils auf Fremdbeobachtungen, welche einem subjektiven Empfinden der jeweiligen Pflegekraft unterliegen. Darüber hinaus war im Protokoll der Studie explizit vorgesehen, dass die Indikation zum Einsatz von Midazolam als Bolus oder kontinuierliche Infusion vom betreuenden Intensivmediziner individuell gestellt werden konnte. Diese Entscheidung wurden sicherlich auch durch die individuellen Erfahrungen und Expertise der betreuenden Intensivmedizinerinnen und Intensivmediziner beeinflusst. Denkbar wäre, dass mit zunehmender Erfahrung mit dem modifizierten Protokoll eine weitere Reduktion von Midazolam möglich wäre.

4.3 Prävention von Entzug und Delirium

In unserem Patientenkollektiv und trotz Einhaltung des Protokolls wiesen in der Postmodifikationsgruppe 5 Patienten, das entspricht 15,6 % der Neugeborenen und Säuglinge, ein Entzugssyndrom auf. Im Vergleich dazu waren es in der Prämodifikationsgruppe 3 Patienten, was 9,1% entspricht. Für das Vorhandensein eines Deliriums zeigten sich ähnliche Trends. Während in der Prämodifikationsgruppe nur 4 Patienten (12,1%) ein Delirium aufwiesen, zeigte sich das Auftreten von Symptomen und die Manifestation des Delirs in der

Postmodifikationsgruppe bei 8 Neugeborenen und Säuglinge (25,0%). Beide Unterschiede waren jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Angaben für das Auftreten von Entzugssyndromen und Delirium auf pädiatrischen Intensivstationen variieren stark zwischen 10% bis 75%, [22, 24, 30, 80, 97, 101, 109, 110, 116, 117, 129, 136, 139, 143, 153, 179]. Dabei konnten Patel et al [180] aufzeigen, dass das Auftreten von Delirium auf pädiatrischen Intensivstationen durch Kliniker unterschätzt wird [14, 123, 179-181]. Dies kann zum einen an der Komplexität des Krankheitsbildes liegen, zum anderen deuten Untersuchungen daraufhin, dass bezüglich der Erkennung und Behandlung des Delirs deutliche Defizite unter den behandelnden Ärzten und Pflegekräften bestehen [101, 116, 127, 134, 179].

Hinsichtlich des Deliriums und des Entzugssyndroms existieren Daten, dass Säuglinge unter 6 Monaten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten aufweisen [108, 110, 138]. Hierfür konnten verschiedene Risikofaktoren definiert werden unter anderem auch die Verabreichung von Benzodiazepinen [18, 22, 25, 37, 43, 44, 80, 81, 84, 89, 93, 108-110, 112, 113, 116, 118, 119, 122-124, 128, 129, 135-140, 143, 144, 149, 177, 182] sowie die Schwere der zu Grunde liegenden Erkrankung [105].

Inzwischen existieren diverse Messinstrumente um Delirium und Entzugssyndrome auf pädiatrischen Intensivstationen zu bewerten und zu erkennen. Jedoch ist die zugrunde liegenden Ursache teils schwer zu identifizieren und somit aufgrund der Komplexität und Überschneidung der Erkrankungen nicht immer einfach zu behandeln [84, 101, 153]. Daher nimmt die Prävention einen wichtigen Stellenwert ein, um mögliche Risikofaktoren und somit das Auftreten von Delir oder Entzugssymptomen zu minimieren [66, 93, 97, 123]. Eine einheitliche Behandlung auf pädiatrischen Intensivstationen hat sich bisher allerdings nicht etabliert [14, 84, 101, 153], dabei ist eine Ausgeglichenheit zwischen der Deliriumprävention, einer adäquaten Sedierung sowie der Schlafqualität unerlässlich [84, 177]. In der intensivmedizinischen Behandlung von Erwachsenen erfolgte ein Paradigmenwechsel hin zu einer geringeren Sedierung, die das Erkennen von Schmerzen verbessert und somit die Schmerzbehandlung optimiert [23, 86, 136]. Durch eine bessere

Schmerzkontrolle besteht weniger Bedarf an Sedierung und somit kommt es bei geringerer Sedierung zu einer niedrigeren Inzidenz von Delirium, mehr Möglichkeiten einer frühzeitigen Mobilisation und Entwöhnung von der mechanischen Beatmung [23, 86]. Dieser Paradigmenwechsel erwies sich als effektiv und könnte basierend auf weiteren Daten auch auf kritisch kranke Kinder angewendet werden. Da Benzodiazepine als Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs gelten, sollten alternative Sedierungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden, um diesen Risikofaktor zu minimieren, und mit Hilfe des Ansatzes von Benzodiazepin sparenden Therapien die Versorgung auf den pädiatrischen Intensivstationen zu verbessern [22, 23, 86, 124, 183].

4.4 Möglichkeiten zur Reduktion oder Vermeidung von Benzodiazepinen in der Analgosedierung

In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze, um die Verabreichung von Benzodiazepinen auf den pädiatrischen Intensivstationen zu minimieren. Gupta et al. [51] beispielsweise stellten eine Studie vor, in der die tägliche Infusion von Sedierung bei mechanisch beatmeten Kindern unterbrochen wurde [18, 161]. Es konnte gezeigt werden, dass dadurch die Gesamtdosis an Midazolam reduziert werden kann [51]. Darüber hinaus wurde auch die Zeit der mechanischen Beatmung verkürzt sowie die Aufenthaltsdauer auf der PICU, was auch einen ökonomischen Faktor miteinschließt [51, 184]. Jedoch gab es hinsichtlich der Unterbrechung der Sedierung auch Bedenken, da bisher ein Nutzen nicht einheitlich belegt werden konnte [2, 23, 73, 135, 177].

Eine andere Strategie liegt in der Wahl des verabreichten Sedativums, die sich positiv auf das Outcome der Patienten auswirken kann. Durch Verabreichung eines alternativen Wirkstoffes wie eines α_2 -Agonisten, beispielsweise Dexmedetomidin oder Clonidin, kann der Einsatz von Benzodiazepinen reduziert werden. Darüber hinaus konnten Pandharipande et al. zeigen, dass hierunter das angestrebte Sedierungsniveau besser eingehalten wurde und es zu einem geringeren Auftreten von Delirium kam [7, 37]. Ein weiterer zu beachtender Punkt

ist, dass eine neurotoxische Wirkung von Benzodiazepinen diskutiert wird, α_2 -Agonisten jedoch eher als neuroprotektiv angesehen werden [54].

4.5 Diskussion der Ergebnisse des modifizierten Protokolls und der Literatur

Eine Einsparung von Benzodiazepinen konnte durch Implementierung von Analgosedierungsprotokollen gezeigt werden [38, 64, 77, 185]. Deeter et al. [50] konnten durch eine Anpassung ihres Protokolls den Einsatz von Midazolam ebenfalls reduzieren, was ein Beleg dafür ist, dass systematische Protokolle hierzu beitragen können [38, 50, 70, 77, 185]. Auch weitere Studien konnten eine Verringerung der verabreichten täglichen Gesamtdosis von Benzodiazepinen nachweisen, oder einen verkürzte Verabreichungszeitraum ermitteln [70, 77, 186, 187]. Hanser et al. konnten zusätzlich zur Reduktion des kumulativen Verbrauches von Benzodiazepinen durch Anwendung ihres Protokolls auch die Verringerung der Midazolamspitzendosierungen feststellen [77]. Somit konnte gezeigt werden, dass ein Analgosedierungskonzept für Säuglinge, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen, den Bedarf an Opioiden und Sedierung reduzieren kann.

Die vorliegende Arbeit evaluierte das Auftreten von Komplikationen wie dem Delirium und dem Entzugssyndrom vor und nach der Modifikation. Die höheren beobachteten Raten von Delirium und Entzugssyndrom in der Postmodifikationsgruppe, wenn auch nicht signifikant, könnten durch eine bessere Schulung und Fokussierung des Pflegepersonals auf diese Symptome verursacht worden sein, oder aufgrund der kleinen Gruppengröße zufällig entstanden sein. In der Literatur ist die Studienlage diesbezüglich nicht einheitlich: Während eine Studie in Bezug auf Medikamententoleranz und Delirium ebenfalls ein erhöhtes Aufkommen nach Reduktion von Benzodiazepinen feststellte [185], konnte eine andere Studie in diesem Zusammenhang von einem geringeren Auftreten eines Entzugssyndroms berichten [187]. Sanavia et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass durch eine Rotation der verabreichten Medikamente die Dauer der Benzodiazepin-Infusion

verkürzt werden konnte und es zu einem geringeren Auftreten von Entzugssyndromen kam [188]. Es bedarf somit weiterer Studien, um zu klären, ob eine Reduktion von Benzodiazepinen zu einem erhöhten Aufkommen von Delirium oder Entzugssyndromen auf den PICUs führt, oder ob lediglich durch die verbesserte Schulung und Aufklärung des Personals auf den Intensivstationen der Fokus dieser Erkrankungen in den Mittelpunkt gerückt wurde und somit ein größeres Augenmerk auf deren Erkennen und Bewertung gelegt wird.

Vielen Studien in der Literatur zeigen übereinstimmend, dass eine Verringerung des Opioidverbrauches nach Implementierung eines geänderten Analgosedierungskonzeptes nachgewiesen werden kann [38, 50, 64, 77, 187]. Yang et al. konnten allerdings in ihrer Studie durch die Einführung eines Analgosedierungsprotokolls keine Reduktion von Opioiden erreichen [185]. Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in unserer Studie: Es zeigte sich ein gewisser Anstieg der kumulativen Gesamt-Morphindosis, der allerdings keine Signifikanz erreichte. Signifikante Unterschiede zugunsten einer höheren Morphindosis fanden sich in der vorliegenden Studie nur in einzelnen Teilabschnitten zu Beginn des postoperativen Verlaufs.

Auch in Bezug auf den angewendeten α_2 -Agonisten Clonidin kam es in unserem Patientenkollektiv zu einem geringen, aber nicht signifikanten Anstieg der kumulativen Gesamtdosis. In einzelnen Abschnitten fand sich aber, ähnlich wie bei Morphin, zeitweise ebenfalls ein signifikant höherer Verbrauch. Yang et al. verzeichneten einen Anstieg des Verbrauchs des anderen in der pädiatrischen Intensivmedizin üblicherweise verwendeten α_2 -Agonisten Dexmedetomidin, der mutmaßlich durch ein heterogenes Patientenkollektiv in dieser Studie bedingt war [185]. Andererseits ist der erhöhte Verbrauch von α_2 -Agonisten auch dadurch zu erklären, weil damit die Sedierungslücke, die durch die Reduktion oder das Weglassen von Midazolam entstand, aufgefangen werden musste.

In der Literatur finden sich inhomogene Ergebnisse, inwieweit Analgosedierungsprotokolle die Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf PICU beeinflussen können. Es gibt Studien, die keinen Effekt auf die

Beatmungsdauer sehen [38, 64, 70, 73, 74, 185, 189]. In anderen Publikationen finden sich kürzere Beatmungsdauern nach Einführung von Analgosedierungskonzepten [29, 50, 77, 190]. In der vorliegenden Arbeit konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Beatmungszeit nachgewiesen werden.

In der Leitlinie der Society of Critical Care Medicine [177]) finden sich dennoch klare Empfehlungen, zur Verwendung von Protokollen zur Analgosedierung sowie zur Beurteilung des Sedierungsgrades mit Hilfe geeigneter Messinstrumente wie beispielsweise der COMFORT-B-Skala [177].

Die Anwendbarkeit modifizierter Protokolle zur Einsparung von Benzodiazepinen, konnte in Studien festgestellt werden und deren Sicherheit bestätigt werden [64, 70, 77, 185]. Durch die Einführung modifizierter Protokolle gab es nach der Modifikation keine signifikanten Unterschiede an ungewollten Ereignissen, wie einer akzidentellen Extubation oder das Ziehen von Drainagen durch die Patienten [38, 77, 185]. Auch in unserem Patientenkollektiv führte die Anpassung des Analgosedierungskonzepts zu keinem erhöhten Auftreten von Komplikationen.

4.6 Implikationen für die Praxis

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass durch Anpassung des Analgosedierungsprotokolls eine Einsparung von Midazolam mit Erhaltung einer adäquaten Analgosedierung möglich war. Bei diesem Vorgehen konnten die Sicherheit und Anwendbarkeit der modifizierten Protokolle bestätigt werden. Auch wenn sich zeitweise höheren Dosen von Opioiden und α_2 -Agonisten zeigten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen kumulativen Gesamtdosen dieser Medikamente in der Prä- und Postmodifikationsgruppe festgestellt. Aber aufgrund der Annahme, dass Benzodiazepine bei Neugeborenen und Säuglingen potentiell neurotoxisch wirken können und zudem als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs und Entzugssyndroms gelten, erscheinen die zeitweise höheren

Dosierungen der beiden Substanzgruppen Opiate und α_2 -Agonisten gerechtfertigt. Die gewünschte Sedierung lag nach Auswertung der Überwachungsinstrumente COMFORT-B-Skala sowie des NISS im festgelegten Zielbereich.

Ein weiterer wichtiger Punkt des untersuchten Analgosedierungsprotokolls war die Anwendbarkeit durch das Pflegepersonal sowie die Erleichterung von pflegerischen Arbeitsabläufen. Durch die gezielte Schulung über mögliche Komplikationen wie ein Entzugssyndrom oder Delirium, kommt es zu einer besseren Beurteilung und dem Erkennen der Symptome, sodass auch das Wissen um diese Erkrankungen steigt und einer möglichen Vollaussprägung des entsprechenden Krankheitsbildes präventiv begegnet werden kann. Ob durch die Reduktion von Midazolam eine Entzugssymptomatik möglicherweise doch reduziert werden kann, sollte in weiteren größeren Studien untersucht werden. Des Weiteren sollte auch die Auswirkung des modifizierten Protokolls auf das Auftreten und die Ausprägung eines Deliriums durch weitere klinische Studien erforscht werden.

4.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Als Limitation der vorliegenden Studie ist die retrospektive Datenanalyse sowie die kleine Gruppengröße der Prä- und Postmodifikationsgruppe zu erwähnen. Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt auf Grund des Studiendesigns war eine Randomisierung nicht möglich. Auch wenn sich die Population der Studie auf Neugeborene und Säuglinge nach Durchführung einer Herzoperation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und einem Alter bis 6 Monate beschränkte, lässt sich auf Grund der relativ kleinen Kohorte und der Vielzahl unterschiedlicher angeborener Herzfehler eine gewisse Inhomogenität beider Gruppen nicht mit Sicherheit ausschließen. Zudem muss untersucht werden, ob sich die Ergebnisse und Aussagen aus der vorliegenden Untersuchung auch auf andere Krankheitsbilder und Altersgruppen einer pädiatrischen Intensivstation

übertragen lassen. Ob beispielsweise auch deutlich ältere pädiatrische Patienten mit reduzierter Dosis von Benzodiazepinen auf einer Intensivstation behandelt werden können, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die Überwachung der Sedierungstiefe gestaltet sich bei pädiatrischen Patienten herausfordernd. Aus diesem Grund beruhte die Einschätzung in dieser Arbeit auf zwei verschiedenen Systemen (COMFORT-B-Skala und NISS). Die Scoringsysteme sind jedoch nicht unabhängig von der persönlichen Einschätzung und Erfahrung der Anwender. Hieraus entstehende Fehler können daher nicht ausgeschlossen werden. Zur Erfassung von Entzugssymptomen und von Delirium wurde die SOS-PD Skala eingesetzt, die jedoch nicht für Kinder unter 3 Monaten validiert ist. Zum Zeitpunkt der Studie war jedoch keine andere für diese Patientengruppe validierte Skala verfügbar, weshalb auf dieses Messinstrument zurückgegriffen werden musste. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es hierdurch zu falsch positiv oder falsch negativ erfassten Delirphasen kam. Zudem wurde das Personal auf der Intensivstation in der Phase der Implementierung des neuen Protokolls einer Schulung zur Erkennung der Symptome von Delir und Entzug unterzogen, was zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen geführt haben kann, sowie das häufigere Auftreten des positiven Scores in der Postmodifikationsgruppe erklären könnte. Eine Unterteilung der Delirarten wurde nicht erfasst, zudem wurden Medikamente, die über die im Protokoll genannten Medikamentengruppen hinaus verabreicht wurden, nicht ausgewertet, sodass eine mögliche Beeinflussung der Entstehung von Entzugssyndrom oder Delir durch die Begleitmedikation nicht erfasst wurde.

Die Erhebung der Daten fand über einen Zeitraum von je einem Jahr je Gruppe mit einer dazwischen liegenden Erhebungspause von einem Jahr statt. Es ist nicht auszuschließen, dass in diesem Zeitraum eingeführte andere Verbesserungen der Operationstechniken und der Intensiv-Behandlung von Säuglingen auf dieser Intensivstation die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben könnten. In Bezug auf das Delirium wurden mögliche Risikofaktoren wie beispielsweise ein Schlafentzug oder eine nicht vorhandene bzw. reduzierte

soziale Interaktion nicht bewertet, sodass diese Einflussfaktoren auf die mögliche Dauer des Delirs in beiden Gruppen nicht berücksichtigt werden konnten.

Trotz der beschriebenen Limitationen konnten in dieser Studie alle Neugeborenen und Säuglinge dank des modifizierten, pflegegesteuerten und zielgerichteten Analgosedierungsprotokolls standardisiert therapiert werden. Als Stärke kann das prospektive Design der Postmodifikationsgruppe, der Einsatz von qualifizierten Ärzten und geschultem Pflegepersonal, sowie die einheitliche Methodik angesehen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich Ausschnitte dieses Protokolls auch bei anderen Patientengruppen auf der PICU anwenden lassen. Dazu zählen unter anderem die Instrumente zur Überwachung der Sedierungstiefe, des Entzugssyndroms und Delirium sowie deren Präventionsmaßnahmen und ein individueller Reduktionsplan der Medikamente. Patienten mit anderer Erkrankung, die über eine längere Zeitdauer analgosediert werden müssen, könnten von individuell angewendeten ähnlichen Protokollen profitieren.

4.8 Schlussfolgerung

Durch die Modifizierung eines zielgerichteten, durch Pflegekräfte gesteuerten Analgosedierungskonzeptes konnte erreicht werden, dass eine adäquate Analgosedierung für postoperative Neugeborene und Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern aufrechterhalten werden konnte und dabei Midazolam eingespart wurde. Dank des angepassten Protokolls konnte jeder dritte Patient der Postmodifikationsgruppe der Studie ohne Verwendung von Benzodiazepinen behandelt werden. Obwohl sich nach Modifikation des Analgosedierungsprotokolls keine signifikante Erhöhung der kumulativen Dosen von Morphin und Clonidin zeigte, fand sich zu einzelnen Zeitpunkten ein signifikant höherer Verbrauch. Dieser zeitweise höhere Verbrauch ist aber als akzeptabel anzusehen hinsichtlich der Diskussion einer möglichen neurotoxischen Wirkung von Benzodiazepinen und einer neuroprotektiven Wirkung von α_2 -Agonisten. Die Arbeit bestätigt zudem, dass ein durch

Pflegekräfte gesteuertes Analgosedierungsprotokoll auch in diesem Kontext der postoperativen Behandlung nach Herzoperationen im frühen Säuglingsalter für eine adäquate Sedierung anwendbar ist.

Hinsichtlich der Beatmungsdauer und der Dauer des Intensivaufenthaltes konnte entgegen der Erwartungen in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied registriert werden. Möglicherweise ist dies aber der relativ geringen Größe des untersuchten Kollektivs geschuldet.

Die Anwendung von Skalen und Scoring Systemen zur Überwachung der Analgosedierung sowie zur verbesserten Erfassung des Auftretens von Delirium und Entzug sind wichtiger Bestandteil einer verbesserten Überwachung intensivpflichtiger Säuglinge. Auch für zukünftige Medikamentenreduktionspläne und Präventionsmaßnahmen werden sie ein essenzieller Bestandteil sein. Dies gilt insbesondere für Hochrisikogruppen der PICU, die einen längerdauernden intensivmedizinischen Support sowie eine maschinelle Beatmung benötigen. Weitere Optimierungen der Analgosedierungskonzepte und die verbesserte Erfassung von Symptomen eines Deliriums oder Entzugs werden die Basis bilden, um diese Komplikationen einer Intensivbehandlung auch bei Säuglingen zukünftig weiter zu reduzieren.

5. Zusammenfassung

Benzodiazepine stehen im Verdacht potentiell neurotoxischer Nebenwirkungen bei Säuglingen, sind aber zusammen mit Opioiden die häufigsten eingesetzten Medikamente in der Analgosedierung auf pädiatrischen Intensivstationen. Sie begünstigen das Entstehen eines Delirs, und können über eine Toleranzentwicklung und bei zu schneller Reduktion ein Entzugssyndrom hervorrufen. Therapeutische Bemühungen zielen deshalb darauf ab, in der Analgosedierung intensivpflichtiger Neugeborener und Säuglinge die Verwendung von Benzodiazepinen zu reduzieren. Ziel dieser Arbeit war es zu bewerten, ob es möglich ist, durch ein modifiziertes Analgosedierungsprotokoll die routinemäßige Verabreichung von Benzodiazepinen bei Säuglingen in einem Alter bis zu 6 Monaten zu reduzieren oder gänzlich zu vermeiden. Gleichzeitig sollte unter Wahrung einer adäquaten Analgosedierung eine wesentliche Erhöhung der kumulativen Dosierungen von Opiaten und alpha-2-Agonisten vermieden werden.

Untersucht wurden in einer retrospektiven, zweiarmigen, nicht-randomisierten Studie 65 Neugeborene und Säuglinge mit einem Alter von < 6 Monaten, die auf der pädiatrischen interdisziplinären Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen im postoperativen Verlauf nach herzchirurgischen Operationen behandelt wurden. Verglichen wurden dabei Patienten, die von 1/2016 – 12/2016 in der postoperativen Phase mit einem konventionellen Analgosedierungsregime mittels Morphin, Clonidin und Midazolam sowie einen darauf abgestimmten Reduktionsplan behandelt wurden mit Patienten aus dem Zeitraum 1/2018 – 12/2018, bei denen ein modifiziertes Protokoll zum Einsatz kam. In diesem Analgosedierungsregime, welches auf der Verwendung von Morphin und Clonidin als DTI basierte, war der Einsatz von Midazolam als Bolus- oder DTI-Applikation nicht primär vorgesehen. Der Einsatz von Midazolam konnte aber bei

Zeichen einer Untersedierung jederzeit begonnen werden. In beiden Gruppen erfolgte die Überwachung der Sedierung und Analgesie mittels der COMFORT-B-Skala und des NISS, dabei wurde zur optimalen Sedierung ein COMFORT-B Gesamtwert von 12-18 Punkten sowie ein NISS von 2 angestrebt. Bei niedrigeren oder höheren Werten wurde die Medikation entsprechend dem Protokoll adaptiert. Zur Erfassung eines Delirs oder eines Entzugssyndroms während der Entwöhnungsphase der Analgosedierung kam die SOS-PD Skala zum Einsatz, bei einem Punktwert von ≥ 4 erfolgte das Aussetzen der Analgosedierungs-Reduktion für 24 Stunden. Die Erfassung der Skalen erfolgte mindestens alle 8 Stunden.

Die erhobenen klinischen Daten der Patienten umfassten Alter, Geschlecht, Gewicht, die Art des Herzfehlers, das Operationsdatum, die Dauer der mechanischen Beatmung sowie die Aufenthaltsdauer auf der PICU. Der postoperative Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 120 Stunden und wurde in Intervalle von 8 Stunden Dauer aufgeteilt, deren Endzeitpunkte jeweils als Point in time (PIT) bezeichnet wurde. Es erfolgte eine Auswertung der durchschnittlichen Dosierung der verabreichten Medikamente Morphin, Clonidin und Midazolam in den jeweiligen Zeitabschnitten, zudem wurden die kumulativ verabreichten Dosen dieser Medikamente über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ermittelt.

In der Gruppe vor der Protokolländerung (Prämodifikationsgruppe) wurden 33 Patienten erfasst, in der Gruppe nach Einführung des modifizierten Protokolls (Postmodifikationsgruppe) wurden 32 Patienten erfasst. Die Studienkohorte aus Neugeborenen oder Säuglingen hatte ein Durchschnittsalter von 2,7 Monaten, das durchschnittliche Gewicht lag bei 4,4 kg. Diesbezüglich bestanden keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen. Behandelt wurden Neugeborene und Säuglinge mit Ventrikelseptumdefekten (n=15), Atriumseptumdefekt (n=1), atrioventrikulären Septumdefekten (n=3), Fallot-Tetralogien (n=14), Transposition der großen Arterien (n=13), totaler Lungenvenenfehlmündung (n=3), Hypoplastischem Linksherzsyndromen (n=5), Double Outlet Right Ventricle (n=1), Univentrikulären Herzen (n=4), Truncus arteriosus communis

(n=2), Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (n=1), kritischer Aortenisthmusstenose (n=1), Aortenbogenhypoplasie (n=1), sowie der Fehlengang der linken Pulmonalarterie (n=1).

Nach Einführung des modifizierten Protokolls konnte bei etwa einem Drittel der Patienten vollständig auf den Einsatz von Midazolam verzichtet werden. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere kumulative Dosierung von Midazolam in der Postmodifikationsgruppe ($1,17 \pm 0,48$ mg/kg im Vergleich Prämodifikationsgruppe $0,67 \pm 0,74$ mg/kg, $p= 0,014$). Die kumulativen Dosen von Clonidin und Morphin zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es wurden nominal mehr Fälle von Delirium (25% vs. 12,1%) und Entzugssyndromen (15,6 % vs. 9,1%) in der Postmodifikationsgruppe beobachtet, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden. Es gab keinen Unterschied in der Auswertung des NISS-Scores und der COMFORT-B-Skala, so dass von einer adäquaten Sedierung auch nach Einführung des modifizierten Analgosedierungsprotokolls ausgegangen werden kann. Die Dauer der mechanischen Beatmung sowie der Gesamtaufenthalt auf der PICU konnten durch Anwendung des modifizierten Protokolls allerdings nicht signifikant verkürzt werden. Komplikationen, wie akzidentelle Extubationen, medikamentöse Nebenwirkungen oder Herzrhythmusstörungen wurden in der Postmodifikationsgruppe nicht beobachtet.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass in einem Kollektiv von Neugeborenen und Säuglingen nach Operation angeborener Herzfehler durch Anpassung eines Analgosedierungsprotokolls die Einsparung von Midazolam unter Erhaltung einer adäquaten Analgosedierung möglich ist. Voraussetzung für die objektive Beurteilung der Analgosedierung sowie möglicher Nebenwirkungen wie Entzug und Delir war der Einsatz von Bewertungsskalen und Scoring Systemen durch die Pflegekräfte. Mögliche Komplikationen wie akzidentelle Extubation waren unter dem modifizierten Regime nicht zu beobachten. In der vorliegenden Studie zeigte sich aber keine Verkürzung der Beatmungs- und Intensivverweildauer der Patienten. Dies ist möglicherweise auf die relativ kleine untersuchte Kohorte zurückzuführen. Die

vorliegende Studie ist ermutigend im Hinblick auf die Möglichkeit der Einsparung von Benzodiazepinen in der Analgosedierung von intensivpflichtigen Neugeborenen und Säuglingen. Zukünftige Untersuchungen an größeren Kollektiven werden zeigen, ob es mit diesem Behandlungsregime nicht doch möglich ist Intensivverweildauer sowie Nebenwirkungen wie das Delir bei Kindern signifikant zu reduzieren.

6. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Czaja, A.S. and J.J. Zimmerman, *The use of dexmedetomidine in critically ill children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(3): p. 381-6.
4. Taddio, A., et al., *Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination*. *Lancet*, 1997. **349**(9052): p. 599-603.
5. Anand, K.J., *Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering?* *Nat Med*, 2000. **6**(9): p. 971-3.
6. Anand, K.J. and P.R. Hickey, *Pain and its effects in the human neonate and fetus*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(21): p. 1321-9.
7. Barnes, S.S. and S.R. Kudchadkar, *Sedative choice and ventilator-associated patient outcomes: don't sleep on delirium*. *Ann Transl Med*, 2016. **4**(2): p. 34.
8. Levin, D.L., J.J. Downes, and I.D. Todres, *History of pediatric critical care medicine*. *J Pediatr Intensive Care*, 2013. **2**(4): p. 147-167.
9. Pollack, M.M., et al., *Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(9): p. 821-7.
10. Epstein, D. and J.E. Brill, *A history of pediatric critical care medicine*. *Pediatr Res*, 2005. **58**(5): p. 987-96.
11. Yaster, M., et al., *The management of opioid and benzodiazepine dependence in infants, children, and adolescents*. *Pediatrics*, 1996. **98**(1): p. 135-40.
12. Anand, K.J., et al., *Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial*. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999. **153**(4): p. 331-8.
13. Anand, K.J. and D.B. Carr, *The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children*. *Pediatr Clin North Am*, 1989. **36**(4): p. 795-822.
14. 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.
15. Barnes, S., M. Yaster, and S.R. Kudchadkar, *Pediatric Sedation Management*. *Pediatr Rev*, 2016. **37**(5): p. 203-12.
16. Wolf, A.R. and L. Jackman, *Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery*. *Paediatr Anaesth*, 2011. **21**(5): p. 567-76.
17. Yaghmai, B.F., et al., *A Pediatric Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Patients Requires Sustenance Beyond Implementation*. *Pediatr Crit Care Med*, 2016. **17**(8): p. 721-6.
18. 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.
19. Rennick, J.E., et al., *Children's psychological and behavioral responses following pediatric intensive care unit hospitalization: the caring intensively study*. *BMC Pediatr*, 2014. **14**: p. 276.

20. Carnevale, F.A., *The experience of critically ill children: narratives of unmaking*. Intensive Crit Care Nurs, 1997. **13**(1): p. 49-52.
21. Westcott, C., *The sedation of patients in intensive care units: a nursing review*. Intensive Crit Care Nurs, 1995. **11**(1): p. 26-31.
22. Dervan, L.A., et al., *Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(1): p. 21-32.
23. Turkel, S.B., *Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome*. Curr Psychiatry Rep, 2017. **19**(12): p. 101.
24. Anand, K.J., et al., *Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. e1208-25.
25. 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.
26. Mondardini, M.C., et al., *Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit*. Minerva Anestesiol, 2014. **80**(9): p. 1018-29.
27. Masica, A.L., et al., *Clinical sedation scores as indicators of sedative and analgesic drug exposure in intensive care unit patients*. Am J Geriatr Pharmacother, 2007. **5**(3): p. 218-31.
28. Laures, E., et al., *Pain Assessment Practices in the Pediatric Intensive Care Unit*. J Pediatr Nurs, 2019. **48**: p. 55-62.
29. Dreyfus, L., et al., *Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 36.
30. Jenkins, I.A., et al., *Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care*. Paediatr Anaesth, 2007. **17**(7): p. 675-83.
31. Kleiber, N., et al., *Clonidine as a First-Line Sedative Agent After Neonatal Cardiac Surgery: Retrospective Cohort Study*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(4): p. 332-41.
32. 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.
33. Kleiber, N., et al., *Hemodynamic Tolerance to IV Clonidine Infusion in the PICU*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(8): p. e409-e416.
34. Twite, M.D., et al., *Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs*. Pediatr Crit Care Med, 2004. **5**(6): p. 521-32.
35. Cho, H.H., et al., *Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature*. J Intensive Care Med, 2007. **22**(3): p. 173-9.
36. Schulz, S. and V. Holtt, *Opioid withdrawal activates MAP kinase in locus coeruleus neurons in morphine-dependent rats in vivo*. Eur J Neurosci, 1998. **10**(3): p. 1196-201.
37. Pandharipande, P.P., et al., *Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **298**(22): p. 2644-53.
38. Donnellan, A., et al., *Reducing Exposure to Opioid and Benzodiazepine Medications for Pediatric Cardiac Intensive Care Patients: A Quality Improvement Project*. Pediatr Crit Care Med, 2019. **20**(4): p. 340-349.
39. Aydogan, M.S., et al., *Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(5): p. 446-52.
40. Sperotto, F., et al., *Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX)*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(7): p. 625-636.
41. Zhang, Y. and H.K. Kimelberg, *Neuroprotection by alpha 2-adrenergic agonists in cerebral ischemia*. Curr Neuropharmacol, 2005. **3**(4): p. 317-23.

42. 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.
43. 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.
44. Riker, R.R., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. *JAMA*, 2009. **301**(5): p. 489-99.
45. Pandharipande, P.P., et al., *Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial*. *Crit Care*, 2010. **14**(2): p. R38.
46. Fraser, G.L., et al., *Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Crit Care Med*, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S30-8.
47. Bichaff, P., et al., *Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review*. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2018. **64**(10): p. 909-915.
48. Tobias, J.D., *Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2000. **28**(6): p. 2122-32.
49. Francis, J., D. Martin, and W.N. Kapoor, *A prospective study of delirium in hospitalized elderly*. *JAMA*, 1990. **263**(8): p. 1097-101.
50. Deeter, K.H., et al., *Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(4): p. 683-8.
51. Gupta, K., et al., *Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. **13**(2): p. 131-5.
52. Vet, N.J., et al., *A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children*. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(2): p. 233-44.
53. Brambrink, A.M., et al., *Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain*. *Anesthesiology*, 2010. **112**(4): p. 834-41.
54. Andropoulos, D.B. and M.F. Greene, *Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(10): p. 905-907.
55. 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.
56. Young, C., et al., *Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain*. *Br J Pharmacol*, 2005. **146**(2): p. 189-97.
57. Mellon, R.D., A.F. Simone, and B.A. Rappaport, *Use of anesthetic agents in neonates and young children*. *Anesth Analg*, 2007. **104**(3): p. 509-20.
58. Vutskits, L., P.J. Davis, and T.G. Hansen, *Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? A pro/con debate*. *Paediatr Anaesth*, 2012. **22**(10): p. 973-80.
59. Rappaport, B., et al., *Defining safe use of anesthesia in children*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(15): p. 1387-90.
60. Loepke, A.W., *Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine?* *Pediatr Crit Care Med*, 2010. **11**(2): p. 217-26.
61. Fredriksson, A., et al., *Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits*. *Anesthesiology*, 2007. **107**(3): p. 427-36.
62. Creeley, C.E. and J.W. Olney, *The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(2): p. 442-8.

63. Liu, H., et al., *Sedation After Cardiac Surgery: Is One Drug Better Than Another?* *Anesth Analg*, 2017. **124**(4): p. 1061-1070.
64. 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.
65. Poh, Y.N., et al., *Sedation guidelines, protocols, and algorithms in PICUs: a systematic review.* *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(9): p. 885-92.
66. 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.
67. Motta, E., et al., *Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit.* *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2016. **62**(6): p. 602-609.
68. Brook, A.D., et al., *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation.* *Crit Care Med*, 1999. **27**(12): p. 2609-15.
69. De Jonghe, B., et al., *Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury.* *Crit Care Med*, 2005. **33**(1): p. 120-7.
70. Neunhoeffler, F., et al., *Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms-But Not in All Patients.* *Eur J Pediatr Surg*, 2017. **27**(3): p. 255-262.
71. Playfor, S., et al., *Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children.* *Intensive Care Med*, 2006. **32**(8): p. 1125-36.
72. Larson, G.E., et al., *How does the introduction of a pain and sedation management guideline in the paediatric intensive care impact on clinical practice? A comparison of audits pre and post guideline introduction.* *Aust Crit Care*, 2013. **26**(3): p. 118-23.
73. Curley, M.A., et al., *Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial.* *JAMA*, 2015. **313**(4): p. 379-89.
74. Gaillard-Le Roux, B., et al., *Implementation of a Nurse-Driven Sedation Protocol in a PICU Decreases Daily Doses of Midazolam.* *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(1): p. e9-e17.
75. Chanques, G., et al., *Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit.* *Crit Care Med*, 2006. **34**(6): p. 1691-9.
76. Brattebo, G., et al., *Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit.* *BMJ*, 2002. **324**(7350): p. 1386-9.
77. Hanser, A., et al., *A nurse-driven analgesia and sedation protocol reduces length of PICU stay and cumulative dose of benzodiazepines after corrective surgery for tetralogy of Fallot.* *J Spec Pediatr Nurs*, 2020. **25**(3): p. e12291.
78. Fenn, N.E., 3rd and K.S. Plake, *Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature.* *Pharmacotherapy*, 2017. **37**(11): p. 1458-1468.
79. Michel, J., et al., *Nurse-driven analgesia and sedation in pediatric patients with univentricular hearts requiring extracorporeal life support after first-stage palliation surgery: A pilot study.* *Paediatr Anaesth*, 2017. **27**(12): p. 1261-1270.
80. Patel, A.K., et al., *Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery.* *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(2): p. 165-171.
81. 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.
82. Turkel, S.B. and C.J. Tavaré, *Delirium in children and adolescents.* *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003. **15**(4): p. 431-5.

83. Laurila, J.V., et al., *Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications?* Int J Geriatr Psychiatry, 2004. **19**(3): p. 271-7.
84. 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).
85. Pandharipande, P.P., et al., *The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective.* Intensive Care Med, 2017. **43**(9): p. 1329-1339.
86. 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.
87. 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.
88. Girard, T.D., et al., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness.* Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
89. Pandharipande, P., et al., *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients.* Anesthesiology, 2006. **104**(1): p. 21-6.
90. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness.* N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.
91. Pisani, M.A., et al., *Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population.* Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(11): p. 1092-7.
92. Brummel, N.E., et al., *Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation.* Crit Care Med, 2014. **42**(2): p. 369-77.
93. Salluh, J.I., et al., *Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2015. **350**: p. h2538.
94. Maldonado, J.R., *Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways.* Am J Geriatr Psychiatry, 2013. **21**(12): p. 1190-222.
95. Peritogiannis, V., et al., *Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium.* Behav Neurol, 2015. **2015**: p. 416792.
96. Marra, A., et al., *The ABCDEF Bundle in Critical Care.* Crit Care Clin, 2017. **33**(2): p. 225-243.
97. Bettencourt, A. and J.E. Mullen, *Delirium in Children: Identification, Prevention, and Management.* Crit Care Nurse, 2017. **37**(3): p. e9-e18.
98. Pandharipande, P., et al., *Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients.* Intensive Care Med, 2007. **33**(10): p. 1726-31.
99. Peterson, J.F., et al., *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients.* J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(3): p. 479-84.
100. Stagno, D., C. Gibson, and W. Breitbart, *The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response.* Palliat Support Care, 2004. **2**(2): p. 171-9.
101. Schieveld, 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.
102. McPherson, J.A., et al., *Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors.* Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 405-13.
103. Stransky, M., et al., *Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011. **25**(6): p. 968-74.
104. O'Keefe, S.T. and J.N. Lavan, *Clinical significance of delirium subtypes in older people.* Age Ageing, 1999. **28**(2): p. 115-9.
105. Kazmierski, J., et al., *Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study.* J Psychosom Res, 2010. **69**(2): p. 179-85.

106. Skrobik, Y., et al., *Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors*. Crit Care Med, 2013. **41**(4): p. 999-1008.
107. Zaal, I.J., et al., *Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults*. Intensive Care Med, 2015. **41**(12): p. 2130-7.
108. 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.
109. Traube, C., et al., *Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study*. Crit Care Med, 2017. **45**(4): p. 584-590.
110. 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.
111. Jakob, S.M., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials*. JAMA, 2012. **307**(11): p. 1151-60.
112. Shehabi, Y., et al., *Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients*. Crit Care Med, 2010. **38**(12): p. 2311-8.
113. Ouimet, S., et al., *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 66-73.
114. Mancuso, C.E., M.G. Tanzi, and M. Gabay, *Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options*. Pharmacotherapy, 2004. **24**(9): p. 1177-85.
115. Traube, C., et al., *Cost Associated With Pediatric Delirium in the ICU*. Crit Care Med, 2016. **44**(12): p. e1175-e1179.
116. 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.
117. Ely, E.W., et al., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. JAMA, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
118. Lat, I., et al., *The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients*. Crit Care Med, 2009. **37**(6): p. 1898-905.
119. 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.
120. 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.
121. Kamdar, B.B., et al., *Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 135-141.
122. Franck, L.S., et al., *The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients*. Pediatr Crit Care Med, 2008. **9**(6): p. 573-80.
123. Meyburg, J., et al., *Patterns of Postoperative Delirium in Children*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. 128-133.
124. Turkel, S.B. and A. Hanft, *The pharmacologic management of delirium in children and adolescents*. Paediatr Drugs, 2014. **16**(4): p. 267-74.
125. 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.
126. Aad, G., et al., *Search for diphoton events with large missing transverse energy in 7 TeV proton-proton collisions with the ATLAS detector*. Phys Rev Lett, 2011. **106**(12): p. 121803.
127. Schievel, 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.
128. 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.

129. 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.
130. 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.
131. Rolfson, D.B., et al., *Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery*. *Can J Cardiol*, 1999. **15**(7): p. 771-6.
132. Sockalingam, S., et al., *Delirium in the postoperative cardiac patient: a review*. *J Card Surg*, 2005. **20**(6): p. 560-7.
133. Chang, Y.L., et al., *Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit*. *Am J Crit Care*, 2008. **17**(6): p. 567-75.
134. Schievel, J.N. and N.J. Janssen, *Delirium in the pediatric patient: On the growing awareness of its clinical interdisciplinary importance*. *JAMA Pediatr*, 2014. **168**(7): p. 595-6.
135. Sneyers, B., et al., *Strategies for the Prevention and Treatment of Iatrogenic Withdrawal from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates, Children and Adults: A Systematic Review of Clinical Studies*. *Drugs*, 2020. **80**(12): p. 1211-1233.
136. Amigoni, A., et al., *Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrome*. *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(2): p. e86-e91.
137. 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.
138. 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.
139. Franck, L.S., et al., *Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients*. *Pain*, 2012. **153**(1): p. 142-8.
140. Fernandez-Carrion, F., et al., *Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors*. *Med Intensiva*, 2013. **37**(2): p. 67-74.
141. Avidor-Reiss, T., et al., *Opiate-induced adenylyl cyclase superactivation is isozyme-specific*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(8): p. 5040-7.
142. Katz, R. and H.W. Kelly, *Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children*. *Crit Care Med*, 1993. **21**(7): p. 995-1000.
143. 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.
144. Franck, L.S., I. Naughton, and I. Winter, *Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients*. *Intensive Crit Care Nurs*, 2004. **20**(6): p. 344-51.
145. Anand, K.J., et al., *Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. **14**(1): p. 27-36.
146. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, *The Pediatric Risk of Mortality III--Acute Physiology Score (PRISM III-APS): a method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients*. *J Pediatr*, 1997. **131**(4): p. 575-81.
147. Fiser, D.H., *Assessing the outcome of pediatric intensive care*. *J Pediatr*, 1992. **121**(1): p. 68-74.
148. Arnold, J.H., et al., *Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation*. *Anesthesiology*, 1990. **73**(6): p. 1136-40.
149. Fonsmark, L., Y.H. Rasmussen, and P. Carl, *Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(1): p. 196-9.

150. MacKinnon, G.L. and W.A. Parker, *Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation*. Am J Drug Alcohol Abuse, 1982. **9**(1): p. 19-33.
151. Hasday, J.D. and M. Weintraub, *Propoxyphene in children with iatrogenic morphine dependence*. Am J Dis Child, 1983. **137**(8): p. 745-8.
152. Tobias, J.D., *Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children*. Crit Care Med, 1999. **27**(10): p. 2262-5.
153. Birchley, G., *Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature*. Nurs Crit Care, 2009. **14**(1): p. 26-37.
154. Anand, K.J. and J. Ingraham, *Pediatric. Tolerance, dependence, and strategies for compassionate withdrawal of analgesics and anxiolytics in the pediatric ICU*. Crit Care Nurse, 1996. **16**(6): p. 87-93.
155. Ista, E., et al., *Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(8): p. 761-9.
156. Michel, J., et al., *Evaluation of an updated sedation protocol to reduce benzodiazepines in a pediatric intensive care unit*. Curr Med Res Opin, 2020. **36**(1): p. 1-6.
157. Farmer, A.D., et al., *Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018. **3**(3): p. 203-212.
158. Patel, A.K., et al., *Sedation, Analgesia, and Neuromuscular Blockade: An Assessment of Practices From 2009 to 2016 in a National Sample of 66,443 Pediatric Patients Cared for in the ICU*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(9): p. e599-e609.
159. Gupta, N., et al., *Opioid use is Associated with ICU Delirium in Mechanically Ventilated Children*. J Crit Care Med (Targu Mures), 2020. **6**(3): p. 167-174.
160. Ghoneim, M.M. and S.P. Mewaldt, *Benzodiazepines and human memory: a review*. Anesthesiology, 1990. **72**(5): p. 926-38.
161. Pandharipande, P. and E.W. Ely, *Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 313-27, vii.
162. Ista, E., et al., *Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(1): p. 58-63.
163. Swieboda, P., et al., *Assessment of pain: types, mechanism and treatment*. Ann Agric Environ Med, 2013. **Spec no. 1**: p. 2-7.
164. Ista, E. and K. Joosten, *Nutritional assessment and enteral support of critically ill children*. Crit Care Nurs Clin North Am, 2005. **17**(4): p. 385-93, x.
165. van Dijk, M., et al., *Screening pediatric delirium with an adapted version of the Sophia Observation withdrawal Symptoms scale (SOS)*. Intensive Care Med, 2012. **38**(3): p. 531-2.
166. Traube, C. and G. Silver, *Iatrogenic Withdrawal Syndrome or Undiagnosed Delirium?* Crit Care Med, 2017. **45**(6): p. e622-e623.
167. Ista, E., et al., *Implementation of standard sedation management in paediatric intensive care: effective and feasible?* J Clin Nurs, 2009. **18**(17): p. 2511-20.
168. Dorfman, T.L., et al., *An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review*. Int J Nurs Stud, 2014. **51**(4): p. 654-76.
169. Ambuel, B., et al., *Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale*. J Pediatr Psychol, 1992. **17**(1): p. 95-109.
170. 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.
171. Lamas, A., et al., *Assessing sedation in critically ill children by bispectral index, auditory-evoked potentials and clinical scales*. Intensive Care Med, 2008. **34**(11): p. 2092-9.

172. van Dijk, M., et al., *The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants*. Am J Nurs, 2005. **105**(1): p. 33-6.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Staveski, S.L., et al., *Interprofessional Team's Perception of Care Delivery After Implementation of a Pediatric Pain and Sedation Protocol*. Crit Care Nurse, 2017. **37**(3): p. 66-76.
177. Smith, H.A.B., et al., *2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility*. Pediatr Crit Care Med, 2022. **23**(2): p. e74-e110.
178. Neunhoeffler, F., et al., *Ketamine Infusion as a Counter Measure for Opioid Tolerance in Mechanically Ventilated Children: A Pilot Study*. Paediatr Drugs, 2017. **19**(3): p. 259-265.
179. Staveski, S.L., et al., *Management of Pediatric Delirium in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients: An International Survey of Current Practices*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(6): p. 538-543.
180. Patel, A.K., et al., *Delirium in the Pediatric Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation Patient Population: A Case Series*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(12): p. e621-e624.
181. Leroy, P.L. and J.N. Schievel, *Mind the Heart: Delirium in Children Following Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. 196-198.
182. Pisani, M.A., et al., *Factors associated with persistent delirium after intensive care unit admission in an older medical patient population*. J Crit Care, 2010. **25**(3): p. 540 e1-7.
183. Kudchadkar, S.R., *Benzodiazepines and Delirium in the Young and Old: Truth Be Told or Still Not Sold?* Crit Care Med, 2017. **45**(9): p. 1562-1564.
184. Kress, J.P., et al., *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1471-7.
185. Yang, Y., et al., *Implementation of an Analgesia-Sedation Protocol Is Associated With Reduction in Midazolam Usage in the PICU*. Pediatr Crit Care Med, 2021. **22**(10): p. e513-e523.
186. Larson, G.E. and S. McKeever, *Nurse titrated analgesia and sedation in intensive care increases the frequency of comfort assessment and reduces midazolam use in paediatric patients following cardiac surgery*. Aust Crit Care, 2018. **31**(1): p. 31-36.
187. Amirnovin, R., et al., *Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(11): p. 1024-1032.
188. Sanavia, E., et al., *Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation: Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome*. Pediatr Crit Care Med, 2019. **20**(12): p. 1111-1117.
189. Yang, Y., et al., *Implementation Science in Pediatric Critical Care - Sedation and Analgesia Practices as a Case Study*. Front Pediatr, 2022. **10**: p. 864029.
190. Shildt, N., et al., *"Difficult to Sedate": Successful Implementation of a Benzodiazepine-Sparing Analgosedation-Protocol in Mechanically Ventilated Children*. Children (Basel), 2021. **8**(5).

7. Erklärung zum Eigenanteil an der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin auf der Kinderintensivstation unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. M. Hofbeck und Priv. Doz. Dr. med. J. Michel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv. Doz. Dr. med. Jörg Michel, Prof. Michael Hofbeck und Prof. Dr. Felix Neunhoeffer.

Die Datenerhebung wurde nach einer Einführung durch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jörg Michel eigenständig von mir durchgeführt. Die Konzeption der statistischen Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv. Doz. Dr. med. Jörg Michel. Die Durchführung der statistischen Auswertung und die Darstellung der Ergebnisse einschließlich der Erstellung der Tabellen 1-4 und der Grafiken 1, 3-12 erfolgten durch mich. Ebenso wurde die Einordnung der Ergebnisse im Rahmen der Diskussion eigenständig von mir vorgenommen.

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertationsschrift eigenständig von mir verfasst wurde und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die Korrektur des Manuskripts wurde von Herrn Priv. Doz. Jörg Michel durchgeführt.

Tübingen, den 14.02.2024

Ann-Kathrin Peper

8. Erklärung zum Eigenanteil an der erfolgten Publikation

Teile dieser Arbeit wurden wie in der in Kapitel 9 genannten Publikationen veröffentlicht. Die in die Publikation eingeflossenen Daten wurden von mir erhoben und statistisch ausgewertet. Die Darstellung der Ergebnisse sowie deren Interpretation und Diskussion wurden ebenso von mir durchgeführt.

Die Erstellung der Tabelle 1-2, sowie Abbildungen 1-2 der Publikation erfolgte eigenständig durch mich. Zugehörige Texte und Beschriftungen sowie das Layout der Abbildungen 1 bis 2 wurden von mir angefertigt.

Die Formulierung des Textes und das Layout der Publikation wurden von Herrn Priv. Doz. Jörg Michel übernommen.

Die Zusammenstellung der Inhalte der Studie für o.g. Publikation führte mehrheitlich Priv. Doz. Dr. J. Michel durch, teilweise in Zusammenarbeit durch Prof. Dr. Neunhoeffler, Dr. Matthias Kumpf, Prof. M. Hofbeck sowie Prof. Dr. Neunhoeffler lasen das Manuskript in Hinblick auf formale Aspekte Korrektur und waren an der Überarbeitung beteiligt.

Die Organisation der Einreichung für die o.g. Publikation erfolgte mehrheitlich durch Priv. Doz. Dr. J. Michel.

Tübingen, den 14.02.2024

Ann-Kathrin Peper

9. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurde in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Jörg Michel, Michael Hofbeck, Ann-Kathrin Peper, Matthias Kumpf & Felix Neunhoeffler- Evaluation of an update sedation protocol to reduce benzodiazepines in a pediatric intensive care unit-Current Medical Research and Opinion-2020-Volume 36- Seiten 1-6

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Arbeit und auf dem Weg dorthin unterstützt haben und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Prof. Dr. med. Michael Hofbeck gilt mein Dank, da er mich als Doktorandin angenommen hat.

Ein ganz besonderer Dank geht an Priv. Doz. Dr. med. Jörg Michel, meinem Betreuer, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke für die exzellente und hervorragende Betreuung. Er nahm mich für sein TüREX Programm auf und gab mir die Möglichkeit dieses spannende Thema weiter zu vertiefen. Er stand mir jederzeit für Rückfragen zur Verfügung und hat mich für die Fertigstellung dieser Arbeit bekräftigt. Vielen Dank!

Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. Felix Neunhoeffler recht herzlich bedanken. Er hat für das Erstgespräch beim TüREX eine zusätzliche Betreuung übernommen und zusammen mit Priv. Doz. Dr. med. Jörg Michel die Grundlagen dieser Arbeit gebildet.

Zum Schluss möchte ich mich noch ganz herzlich bei meinen Freunden und Familie bedanken, ihr habt mir immer zugehört und wart immer für mich da. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Alexander, der mir immer zur Seite stand und immer an mich geglaubt hat.