

**Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)**  
unter Mitwirkung der Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH),  
der Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF),  
der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie (DGGG),  
der Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin (DGIIN),  
der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI),  
der Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC),  
der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN),  
der Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN),  
der Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Gefäß- und Herzchirurgie (DGTHG) und  
der Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 001/012

Entwicklungsstufe:

3 + IDA



# Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin - Langfassung -

## Inhalt

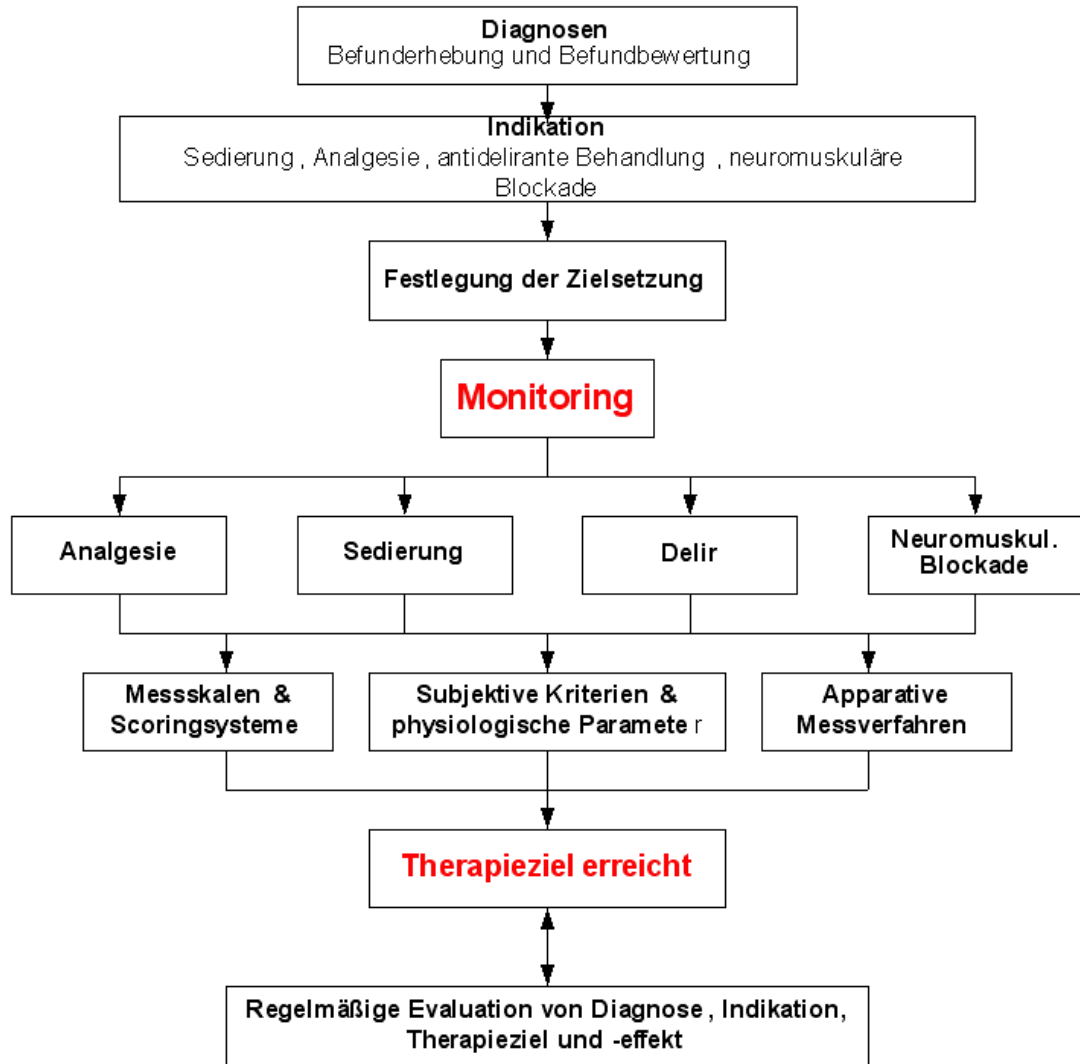
- A. [Methodenreport](#) (separate Datei)
- B. [Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen](#)
  - [B.I Monitoring](#)
  - [B.II Therapie und Weaning](#)
  - [B.III Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin](#)
  - [B.IV Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin](#)
  - [B.V Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie zur Analgesie und Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin](#)
  - [B.VI Spezielle Patientengruppen in der Versorgung hinsichtlich Analgesie, Sedierung und Delir auf der Intensivstation](#)
- C. [Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern](#)
  - [C.I Monitoring](#)
  - [C.II Therapie](#)

## B. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen

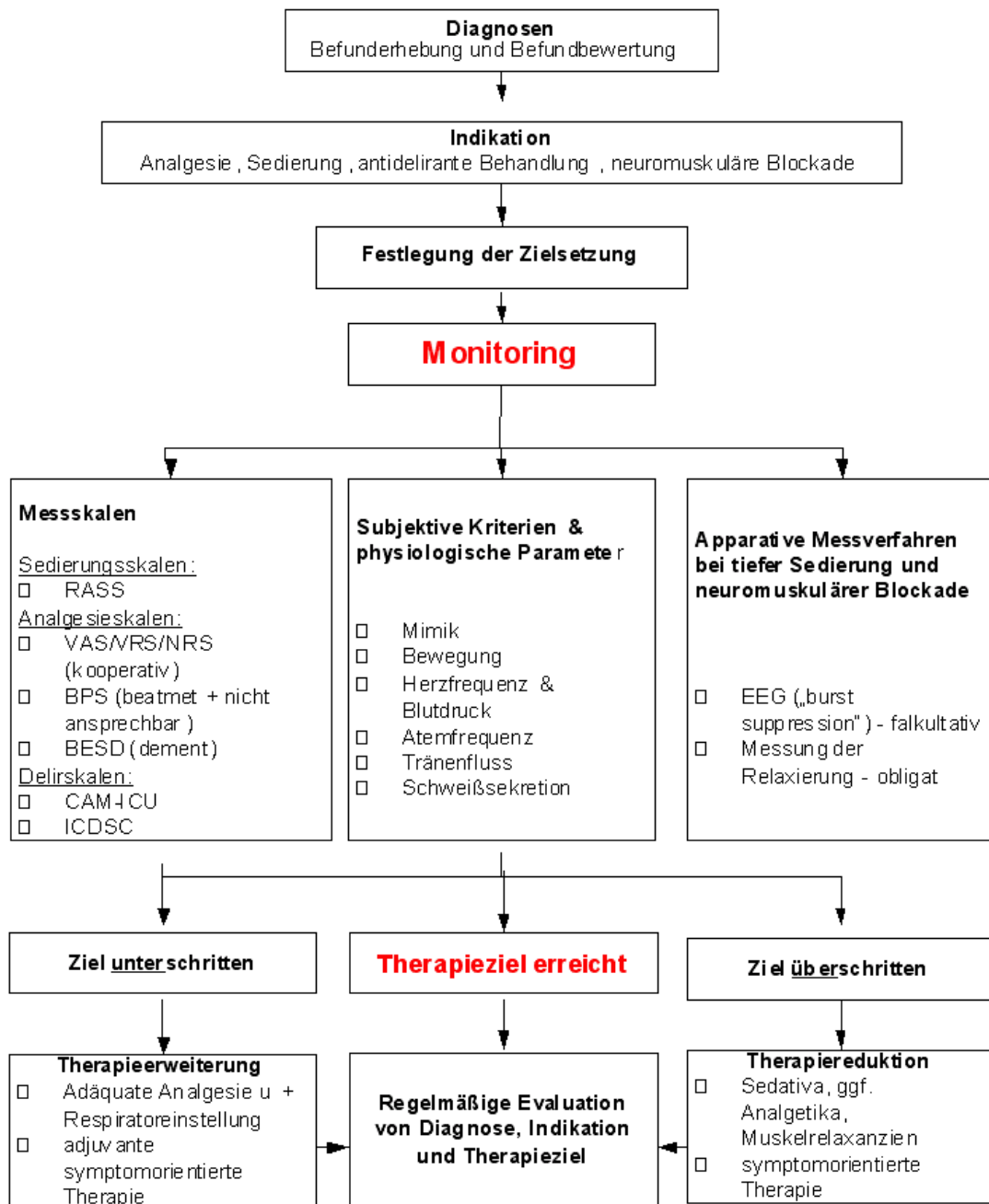
### B.I Monitoring

#### **B.I.1 Schemata zur Anwendung von Monitoringverfahren**

##### B.I.1.1 Kurzes Schema für das allgemeine Monitoring



B.I.1.2 Langes Schema für das allgemeine Monitoring

**Legende der Skalen:**

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale (-5 bis +4)

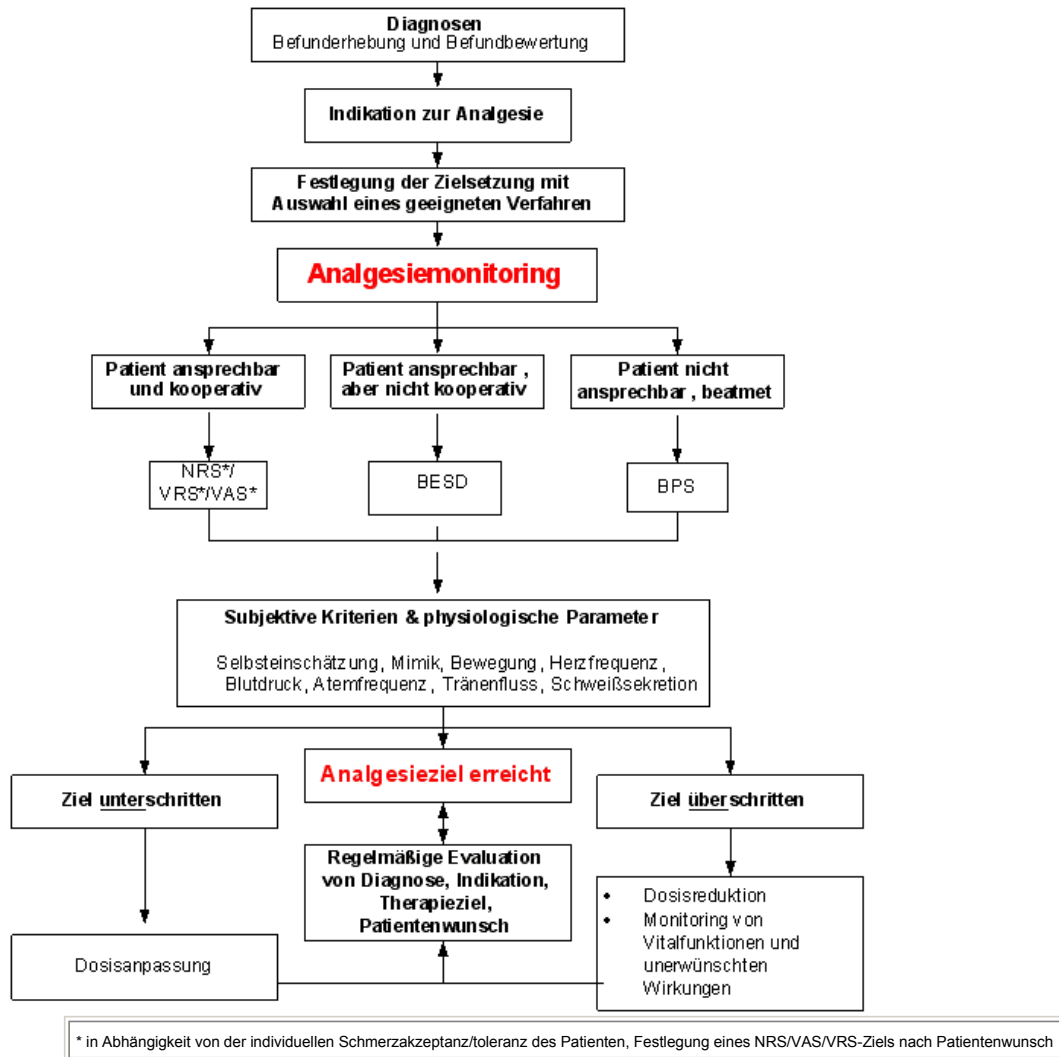
VAS: Visuelle Analog Skala, VRS: Verbale Rating Skala, NRS: Numerische Rating Skala (0-10)

BPS: Behavioral Pain Scale (3-12), BESD: Beurteilung v. Schmerzen bei Demenz (0-10)

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU (positiv/negativ)

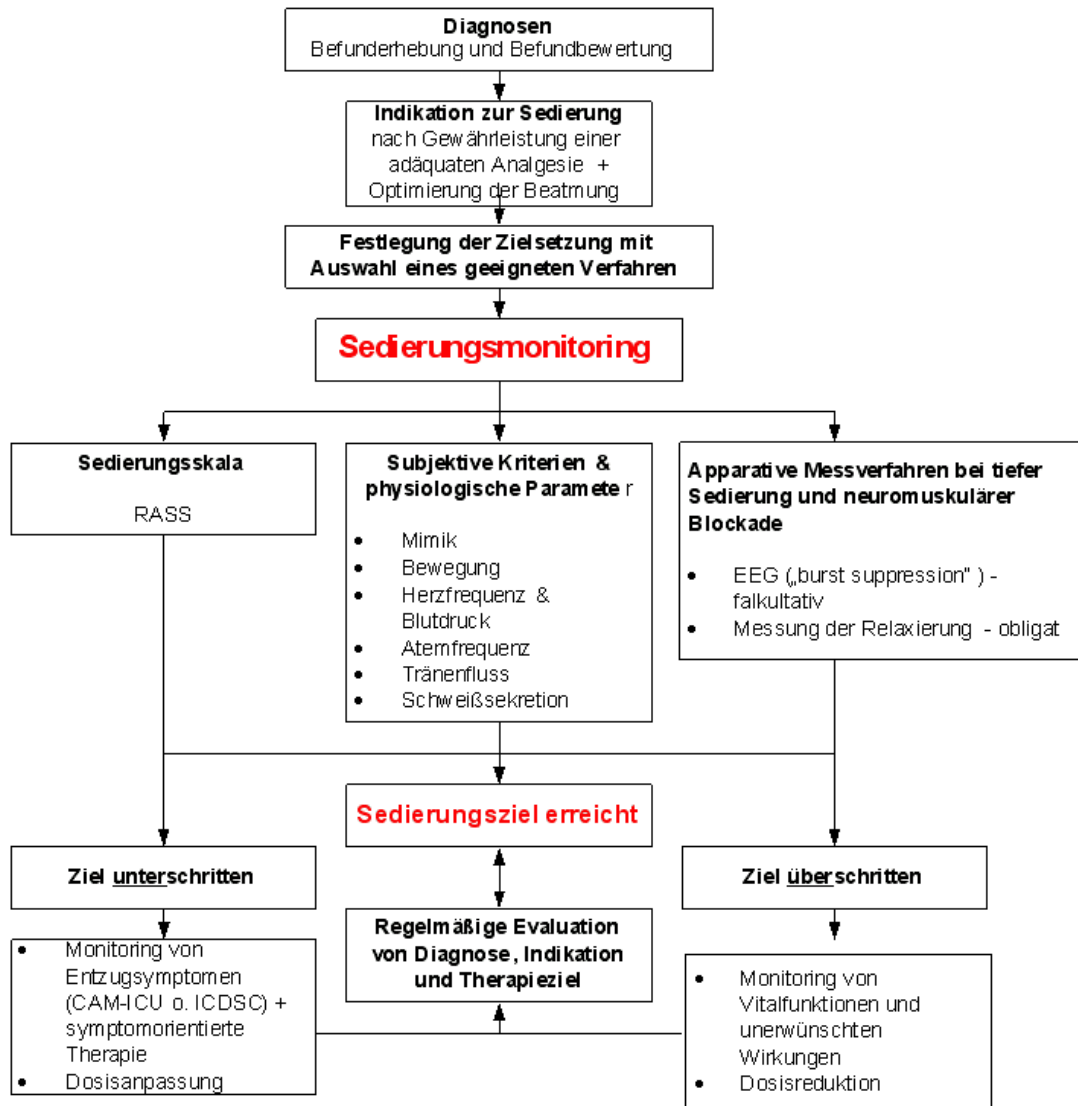
ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8)

B.1.1.3 Schema für das Monitoring der Analgesie

**Legende der Skalen:**

VAS: Visuelle Analog Skala, VRS: Verbale Rating Skala, NRS: Numerische Rating Skala (0-10)  
 BPS: Behavioral Pain Scale (3-12), BESD: Beurteilung v. Schmerzen bei Demenz (0-10)

**B.1.1.4 Schema für das Monitoring der Sedierung**

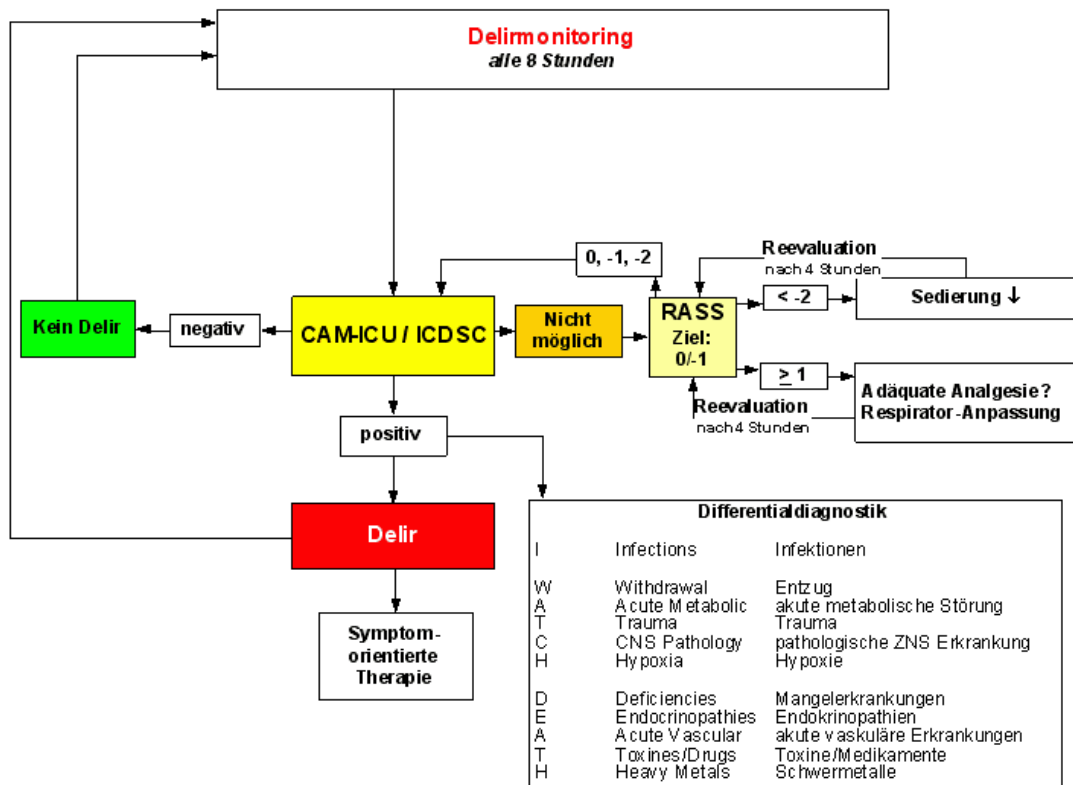
**Legende der Skalen:**

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale (-5 bis +4)

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU (positiv/negativ)

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8)

B.I.1.5 Schema für das Monitoring des Delirs



modifiziert nach [1]

**Legende der Skalen:**

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale (-5 bis +4)

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU (positiv/negativ)

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8)

**B.1.2 Empfehlungen für das Monitoring**

**B.1.2.1 Empfehlungen für das Monitoring der Analgesie**

	LOE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Intensivmedizin sollen patientenorientierte Behandlungskonzepte zur Analgesie, Sedierung und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen und einem adäquaten Monitoring der Behandlungseffekte Anwendung finden - sowohl im Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch Nebenwirkungen. [2,3], [4]</li> </ul>	1b 2b 2b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung und Delir sollen mindestens 8-stündlich dokumentiert werden. Dies soll Standard auf allen Intensivstationen sein [5],[6],[7]</li> </ul>	4	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Validierte Scoringssysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung und des Delirs eingesetzt werden. [8]</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>In Abhängigkeit vom Sedierungsgrad sollen zum Monitoring der individuellen Schmerzsituation zur Verfügung stehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>→ <u>bei wachen Patienten</u>: Numerische Ratingskala (NRS), alternativ Verbale Ratingskala (VRS) oder die Visuelle Analogskala (VAS) [9,10],[11], [12]</li> <li>→ <u>bei beatmeten Patienten</u>: Behavioral Pain Scale (BPS) sowie schmerzassoziierte Kriterien subjektiver Art wie Bewegung und Mimik und physiologische Parameter wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Tränenfluss und Schweißsekretion, sowie deren Veränderung unter analgetischer Therapie zur Beurteilung heranziehen. [13], [12]</li> <li>→ <u>bei dementen Patienten</u>: BESD (Behandlung von Schmerzen bei Demenz) [14] [15]</li> </ul> </li> </ul>	2b 2b 1b 2b 1b 2b	A

**B.1.2.2 Empfehlungen für das Monitoring der Sedierung**

	LOE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Sedierungsziel soll für den individuellen Patienten klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die veränderliche klinische Situation. [16]</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei kritisch kranken Patienten soll der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsalgorithmen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien erfolgen. [17]</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedierungsziel und Sedierungsgrad sollen mindestens 8-stündlich dokumentiert werden. [18]</li> </ul>	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es sollen valide und reliable Scores eingesetzt werden wie z.B. der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). [19],[2]</li> </ul>	1b 1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Der Stellenwert apparativer Messverfahren kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Ihr ergänzender</li> </ul>	2b	B

Einsatz sollte jedoch bei sehr tief sedierten (RASS -4/-5) bzw. neuromuskulär blockierten Patienten zur frühzeitigen Erkennung von Über- und Untersedierung angestrebt werden. [20] (2b), [21] (3b), [22] (2a)	<b>3b</b> <b>2a</b>
--	------------------------

### B.1.2.3 Empfehlungen für das Monitoring des Delirs

	LOE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden. [23], [24], [25] [1] (z.B. die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [26] oder Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [27], [28])</li> </ul>	<b>1b</b> <b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Ergebnis des Delirmonitorings soll mindestens 8-stündlich dokumentiert werden.</li> </ul>	<b>5</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Auf folgende Risikofaktoren für Delir sollte geachtet werden: anticholinerge Medikation [29] [30], Host-Faktoren (Alter, Komorbiditäten, chirurgischer Eingriff, Schmerzen), Schwere der Erkrankung (u.a. Einsatz von Sedativa, mechanischer Beatmung und Intubation), psychologische und soziale Faktoren, Umwelt und iatrogene Faktoren [31].</li> </ul>	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b>

### B.1.3 Volltext Monitoring

#### Monitoring von Analgesiedierung und Delir in der Intensivmedizin

Patientenorientierte Therapiekonzepte in der Intensivmedizin setzen die Formulierung individueller patientenspezifischer Behandlungsziele und eine adäquate Überwachung voraus. Während ein konsequentes hämodynamisches Monitoring selbstverständlicher Standard auf allen Intensivstationen ist, besteht in Bezug auf die Überwachung der Analgesiedierung und der Entwicklung eines Delirs noch deutlicher Handlungsbedarf. Etwa 75% der intensivpflichtigen Patienten berichten über starke bis stärkste Schmerzen während ihrer Behandlung; dagegen halten über 80% der Behandelnden die Schmerztherapie für adäquat [7]. Übersedierung ist mit längerer Beatmungsdauer, höhere Pneumonieinzidenz, Hypotension, Gastroparese, höherer Delirinzidenz, längerem Aufenthalt, höheren Kosten und einer höheren Mortalität assoziiert [16]. Nach ihrer Intensivbehandlung haben diese Patienten häufiger Schlafstörungen und mehr posttraumatischen Stress [32]. 50-80% der ITS-Patienten erleiden ein Delir. Das Delir ist ein Prädiktor für eine dreifach erhöhte Mortalität über 6 Monate [23], höhere Kosten [33], und eine signifikante anhaltende kognitive Verschlechterung [34].

Die Einführung von validierten Scores hat direkte positive Effekte auf das Ergebnis der Patientenbehandlung: die systematische Evaluation von Schmerz, Sedierungsgrad und Delir selbst ist assoziiert mit einer besseren Therapie von Schmerz, einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Infektionen, einer Verkürzung der Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer und der Reduktion der Letalität [8] [35].

Multidisziplinäre Protokolleinführung von zielgerichtetem Analgesie-, Sedierungsmanagement und Delirbehandlung kombiniert mit Protokollen zur Beatmungsentwöhnung senken signifikant die Beatmungsdauer, Behandlungsdauer und die Mortalität und sparen gleichzeitig Ressourcen ein [36], [37], [38],[39], [35].

Wie eine Umfrage von Martin J et al. [40] zeigt, besteht in Deutschland weiterhin Handlungsbedarf hinsichtlich einer adäquaten Überwachung der Analgesie, der Sedierung und des Delirs. So wurden vor Veröffentlichung der S2e-LL auf nur 21% der Intensivstationen Sedierungsskalen verwendet, nach Veröffentlichung bereits in 46% der befragten Stationen. Die aktuelle Sedierungstiefe ist häufig tiefer als gewünscht [41]. Die Verwendung von Sedierungsprotokollen stieg von 8% (2004) auf 52% (2006) [40].

Sowohl die Überwachung der Sedierungstiefe als auch die Einschätzung des Schmerzniveaus und des Delirs gestaltet sich bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen schwierig, da sich diese oft nicht verbal äußern können. Häufig sind Ärzte und Pflegepersonal auf die Interpretation klinischer Zeichen und persönlicher Erfahrungen angewiesen. Neben indirekten vegetativen Reaktionen, wie Tränenfluss, Pupillenweite, Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz ist eine sorgfältige Überwachung des Analgesie- und Sedierungsniveaus sowie einer Delirentwicklung mit Scoringssystemen unerlässlich, um sowohl Über- als auch Unterdosierungen zu vermeiden.

Es besteht weiterhin Bedarf hinsichtlich der Verbesserung der Monitoringverfahren [42]; [43]; [44]; [45], denn die Anforderungen an optimale Scores sind hoch:

- Sensitiv im Bezug auf die Medikamentenwirkung, so dass medikamenteninduzierte Veränderungen von Bewusstseinslage oder Schmerzqualität erkannt werden können
- Einsetzbarkeit sowohl bei wachen als auch bei sedierten und invasiv beatmeten Patienten
- Ausführungsmöglichkeit nicht nur durch den Patienten selbst sondern alternativ auch durch ärztliches und/oder Pflegepersonal
- Einfache und schnelle Durchführbarkeit in der täglichen Routine, schnelle Erlernbarkeit
- Basierend auf klinisch relevanten Kriterien
- Keine aufwendigen Zusatzapparate erforderlich
- Valide bei wiederholter Anwendung
- Klar definierte Kriterien und standardisierte Methoden der Anwendung [46]; [47]; [48].

Die Suche nach verbesserten Überwachungsmöglichkeiten hat mittlerweile zur Entwicklung einiger Scoringssysteme mit unterschiedlichen Vor- aber auch Nachteilen geführt. In diesem Zusammenhang verweisen Kong R und Payen D [49] auf den grundsätzlichen Nutzen von Scoringssystemen, wobei sie es als nicht so entscheidend betrachten, welches System genutzt wird, sondern dass ein System konsequent genutzt wird und sich daraus ergebende Handlungsabläufe klar definiert sind. Ein weiteres wesentliches Kriterium für eine erfolgreiche Anwendung von Einschätzungsverfahren ist laut Blenkarn A et al. [42] die Entwicklung von Verständnis für die Notwendigkeit und das Erlernen des Umgangs mit dem jeweils ausgewählten Monitoring- bzw. Scoringverfahren.

#### B.1.3.1 Analgesie monitoring

Die Erfassung des Schmerzniveaus und die sich daran anschließende adäquate und patientenorientierte analgetische Therapie sind von entscheidender Bedeutung für den Patientenkomfort auf Intensivstationen und verbessern den Behandlungserfolg [6], [7] (LoE 4), [50](LoE 2b), [4](LoE 2b), [8], [35]. Eine adäquate Schmerztherapie erfordert ein regelmäßiges, routinemäßiges Monitoring der individuellen Schmerzsituation des Patienten, sowie die Erstellung eines Analgesieplans unter Berücksichtigung der Schmerzursache und die Erfolgskontrolle der Therapie. Das Ziel und der Grad der Analgesie sollten mindestens 8-stündlich erfasst werden, sowie nach jeder Therapieänderung. Der Einsatz von validierten Scoringssystemen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie wird empfohlen [8](LoE 1b).

Professionelles Monitoring der Analgesie schließt die standardisierte Dokumentation von Nebenwirkungen der Schmerztherapie, wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation mit ein [51].

Angst vor Schmerzen gehört zu den am häufigsten geäußerten Befürchtungen von Patienten und Angehörigen, wenn eine intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit besteht. Eine von Ostermann ME et al. [51] durchgeführte Metaanalyse zur Analgesie und Sedierung auf Intensivstationen zeigte, dass sich von insgesamt 49 Arbeiten nur 2 Publikationen mit Analgetika beschäftigten.

#### Numerische Ratingskala (NRS) / Visuelle Analogskala (VAS) / Visuelle Ratingskala (VRS)

Das Kriterium zur Schmerzbeurteilung mit der höchsten Validität und Reliabilität ist die Selbsteinschätzung des Patienten. Im Wesentlichen stehen hierfür unterstützend folgende Erfassungsskalen zur Schmerzmessung zur Verfügung (siehe auch S3-LL Akutschmerztherapie AWMF [041/001](#)):

- Numerische Ratingskala (NRS)
- Visuelle Analogskala (VAS)
- Verbale Ratingskala (VRS)

Mit Hilfe dieser eindimensionalen Skalen soll die Schmerzintensität regelmäßig (mindestens alle 8 Stunden) sowohl in Ruhe als auch bei Aktivitäten, wie tiefem Einatmen oder Husten gemessen werden. Die NRS zeigt ein hohes Maß an Übereinstimmung [52]; [53]; [54]; [55]; [56]. Die insgesamt besten Ergebnisse bei der Schmerzerfassung liefert die NRS. Sie zeichnet sich durch eine geringe Fehlerquote, hohe Akzeptanz, einfache Handhabung und hohe Sensitivität aus [9]; [10]; [11] aus. Die Schmerzmessung sollte dementsprechend bevorzugt mit Hilfe der 11- stufigen NRS mit den Endpunkten 0 = keine Schmerzen und 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen erfolgen [5]. Die VAS zeigt im Vergleich eine höhere Fehlerquote, besonders bei älteren Menschen [54], [11]. Die VRS ist einfach anzuwenden und wird von den Patienten gut akzeptiert [10], [11].

Serlin et al. stufen auf einer NRS die Werte von 1 bis 4 als leichte, von 5 bis 6 als mittelstarke und von 7 bis 10 als starke Schmerzen ein [57]. Deutliche schmerzbedingte Funktionseinschränkungen wurden bei Werten über 4 und über 6 festgestellt; [57]; [58]. Als Interventionsgrenze kann auf einer NRS ein Wert von  $\geq 4$  festgelegt werden [5]. Die Interventionsgrenzen richten sich nach dem Wunsch des Patienten und dessen individueller Schmerzakzeptanz/ -toleranz [59]. So ist die Grenze, bei der der Patient Analgetika wünscht individuell unterschiedlich und sollte bei der analgetischen Therapie Berücksichtigung finden [59].

#### **Behavioral Pain Scale (BPS)**

Der individuellen Selbsteinschätzung durch die Patienten sind jedoch im Rahmen der Intensivmedizin aus den unterschiedlichsten Gründen Grenzen gesetzt, da insbesondere die Kommunikationsmöglichkeiten der Patienten oft stark eingeschränkt sind. Bei Patienten, die nicht oder nicht adäquat kommunizieren können, müssen subjektive Parameter zur Ermittlung des Schmerzniveaus wie Bewegung und Mimik und physiologische Parameter wie Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck sowie deren Änderung nach analgetischer Therapie herangezogen werden [13](LoE 2b), [12](1b). Der Einschätzung von Ärzten und Pflegepersonal kommt im Bezug auf die analgetische Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. Insbesondere den Pflegenden obliegt durch ihre Nähe zum Patienten die Erstellung einer Schmerzdiagnose. Dies umfasst die regelmäßige und systematische Beobachtung des Patienten auf Schmerzindikatoren, die Bewertung mittels adäquater Schmerzmessinstrumente und die Dokumentation der Ergebnisse. Hilfestellung hierbei bietet die von Payen et al. [13] publizierte Behavioral Pain Scale (BPS), die es ermöglichen soll, auch bei tiefer sedierten Patienten eine Quantifizierung der Schmerzintensität vorzunehmen. Diese wird bewertet an Hand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät.

#### **BESD**

Bei Patienten mit bereits vorbestehenden kognitiven Einschränkungen konnte der BESD zur Verbesserung der erforderlichen Analgesie auf chirurgischen Stationen beitragen [14, 57].

#### **Apparative Messverfahren zur Beurteilung der Analgesie**

Apparative Messverfahren wie z.B. Messung des Hautwiderstandes oder BIS Monitoring bei schmerzhaften Manipulationen können Hilfestellung bei der Einschätzung des Schmerzniveaus bieten [60](2b, [61]. Diese Messverfahren unterliegen jedoch vielen Störfaktoren (Alpha-2-Agonisten, Vasokonstriktiva, ggf. Relaxierung) [62], so dass eine Empfehlung zur Anwendung apparativer Messmethoden zur Beurteilung der Analgesie nicht gegeben werden kann.

### B.1.3.2 Sedierungsmonitoring

Das Sedierungsziel muss für den individuellen Patienten klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die sich verändernde klinische Situation [16]. Zur Erreichung dieses Ziels wird der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks bei kritisch kranken Patienten empfohlen [63]. Eine protokollgesteuerte Sedierung mit täglicher Unterbrechung der sedierenden Therapie mit Aufwach- (SAT) und Spontanatmungsversuch (SBT), ist dem alleinigen täglichen Spontanatmungsversuch hinsichtlich Beatmungsdauer, ITS- und Krankenhausverweildauer und der Mortalität überlegen [16, 63]. [64] stellten fest, dass mittels protokollgestützter Sedierung das Outcome von Patienten mit akutem Lungenversagen verbessert werden konnten und intensivmedizinisches Pflegepersonal in der Lage war, protokollgestützt sicher Sedativa zu titrieren. Als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe ist der Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS) anzusehen. Der RASS ist valide und reliabel bei ITS-Patienten, zeigt eine hohe Interrater-Reliabilität und valide Messungen von Änderungen der Sedierungstiefe im Verlauf [2].

Alternative Scoringssysteme zur Ermittlung des Sedierungsniveaus können sein:

#### RAMSAY-Sedation-Scale (RSS):

- Am weitesten verbreitet; im Rahmen seiner Einführung zum Vergleich zweier Medikamente nie wissenschaftlich getestet im Bezug auf Validität und Reliabilität; zeigt im Vergleich mit dem SAS eine akzeptable Interraterreliabilität; bietet Schwierigkeiten in der Diskriminierung unterschiedlicher Agitations- und Unruhezustände mit für den Patienten unterschiedlichen Gefährdungsmöglichkeiten bei RAMSAY 1 [65]; [66]; [67]; [68]

#### **Sedation-Agitation-Scale (SAS):**

- Erster Score, der im Bezug auf Reliabilität und Validität bei Intensivpatienten getestet wurde (Vergleich mit RAMSAY-Sedation-Scale und HARRIS-Score); für die Sedierung vergleichbar dem RSS; beschreibt aber differenzierter die Agitationsstadien [67]; [69].

#### **Motor Activity Assessment Scale (MAAS):**

- Adaptiert vom SAS; valide und reliable Sedierungsskala zur Einschätzung beatmeter Patienten; Überlegenheit gegenüber der subjektiven Visuellen Analogskala zur Schmerzereinschätzung [70]; [67]

#### **Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS):**

- Reliable, valide und wiederholbar im Bezug auf die Messung der Sedierungsqualität bei erwachsenen Intensivpatienten [47]; [67]

#### **Apparative Messmethoden für die Sedierung**

Besonders schwierig gestaltet sich die Einschätzung von Sedierungs- und Analgesiegrad bei sehr tief sedierten Patienten und Patienten, die im Rahmen einer Analgosedierung zusätzlich neuromuskulär blockierende Substanzen erhalten haben. Wie im Kapitel "Neuromuskuläre Blockade im Rahmen der Intensivmedizin" dargestellt, dient der Einsatz von Muskelrelaxantien ausschließlich der Therapieeskalation, wenn auch durch sehr tiefe Analgosedierung eine Adaptation zwischen Patient und maschineller Ventilation nicht möglich ist, bei steigendem intrakraniellen Druck und bei Muskelspasmen, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Die neuromuskuläre Blockade sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden. Patienten, die Muskelrelaxantien erhalten, müssen sowohl klinisch im Hinblick auf die Sedierungstiefe und den Relaxationsgrad als auch obligat mittels Messung der Relaxierung durch Nervenstimulation (TOF - Blockade bei 1-2 Reaktionen ausreichend) in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden [71]. Bei sehr tief sedierten (RASS -4 und -5) und/oder neuromuskulär blockierten Patienten liefern zum Teil das Monitoring der Sedierungstiefe mittels Scoringssystemen und klinischer Einschätzung nur insuffiziente Informationen. Zahlreiche Studien beschäftigen sich daher mit der besseren Objektivierbarkeit des Monitorings [72]; [73]; [74];[75]; [76]; [77]. [74] verweist darauf, dass neurophysiologisches Monitoring zwar in neurochirurgischen Zentren üblich ist, sich jedoch keine verbreitete Praxis der Nutzung eines kontinuierlichen neurophysiologischen Monitorings bei



sedierten oder komatösen Patienten auf allgemeinen Intensivstationen findet. Untersuchungen aus dem anästhesiologischen Bereich haben mittlerweile elektrophysiologische Korrelationen mit allen Stadien der Narkosetiefe gezeigt. Hierfür stehen zahlreiche kommerzielle Monitoringverfahren zur Verfügung, die aus Datenreduktionen bzw. -selektion des Verlaufs-EEGs bestehen z.B. EEG-Medianfrequenz, pEEG, Bispektraler Index (BIS) und Akustisch Evozierte Potentiale (AEPs). Das gegenwärtige Problem besteht in der Übertragung der Ergebnisse aus dem anästhesiologischen in den intensivmedizinischen Bereich und in der Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Validierung von Monitortechniken bei gleichzeitig bestehender ZNS-Depression aus anderer Ursache. Grundsätzlich ist die Entwicklung eines ZNS-Monitorings für den generellen Gebrauch auf Intensivstationen sinnvoll, um einerseits Übersedierung und andererseits Wachheitsphasen bei relaxierten Patienten zu vermeiden [72]; [73]; [74]. Sowohl EEG-Medianfrequenz [72]; und BIS [74]; [75]; [78] als auch AEPs (akustisch evozierte Potentiale) [76] sind in der Lage, die Sedierungstiefe bzw. kortikale Reaktionen bei Intensivpatienten zu beschreiben. Die Problematik der generellen Anwendung des EEG-Monitorings auf Intensivstationen besteht in der großen individuellen Variabilität der Werte und der artifiziellen Beeinflussung durch Muskelaktivität [67]; Riker RR et al. 2001). Die gegenwärtige Begrenzung einer generellen Empfehlung des EEG-Monitorings besteht zum einen darin, dass noch keine ausreichende Testung der Qualität dieses Monitoringverfahrens bei Patienten mit metabolischen Einschränkungen oder strukturellen zerebralen Normabweichungen besteht, [67] zum anderen darin, dass noch keine allgemeinen Schlussfolgerungen im Bezug auf die Verbesserung des Outcomes gezogen werden können [79] [67]. Grundsätzlich kann die fakultative Anwendung des EEG-Monitorings jedoch eine Hilfestellung zur Vermeidung von Übersedierung geben, insbesondere für tief komatöse Patienten ("burst suppression") oder zur Vermeidung der Untersedierung bei Patienten unter neuromuskulär blockierender Therapie [72] [67].

### B.1.3.3 Delirmonitoring

Eine der größten Herausforderungen für die Medizin ist das Management des Delirs, das in allen Altersstufen auftreten kann. Das Delir ist eine akuter Verwirrheitszustand mit Störung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und das Vorliegen einer eingeschränkten Orientierung [80], [81]. Risikofaktoren für das Delir sind z.B. ein höheres Lebensalter und kognitive Störungen, Alkohol- und Medikamentenabusus und schwere Erkrankungen [82]. Wenn ein Delir auftritt, muss organische Störung ausgeschlossen werden: z.B. Infektionen, Hypoxie, Entzug, Perfusionsstörung, endokrine oder metabolische Entgleisungen. In der Literatur werden zwar noch unterschiedliche Synonyme für die Beschreibung des Delirs verwendet, wie "ITS-Psychose", "ITS-Syndrom", "akuter Verwirrheitszustand", "Durchgangssyndrom" oder "septische Enzephalopathie", wobei aber nur noch Delir in der Vereinheitlichung von ICD-10 bzw. DSM Kriterien verwendet werden sollte.

Das Delir ist äußerst häufig bei beatmeten (>80%) [23] tritt jedoch auch bei nicht beatmeten Patienten auf (ca 50%) [83]. Die rein agitierte Form, wie z.B. das Delirium Tremens beim Alkoholentzug, beträgt nur etwa 2%. In der Regel sieht man Mischformen und rein hypoaktive Delirzustände, die häufig sehr schwer zu erkennen sind. Ca 2/3 aller deliranten Syndrome werden nicht korrekt identifiziert [39].

Ein regelmäßiges, gezieltes und aktives Screening auf delirante Symptome als relevanter Outcome-Parameter sollte bei Intensivpatienten mindestens 8-stündlich erfolgen [23] [24], [25]. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten unabdingbar, denn Alter ist ein starker Prädiktor für ein hypoaktives Delir bei ITS-Patienten [25].

Als Minimalforderung für die Einsatz eines validen und reliablen Delir-Scores, z.B. der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [2] oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [27]. Mit der Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC) [84] oder der Delirium Detection Score ([85]und [1]) stehen weitere Scores zur Verfügung, die sowohl für die postoperative Messung im Aufwachraum, als auch für die intensivstationäre Anwendung validiert sind [1]. Alle Scores existieren inzwischen in einer deutschen Version ([www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_German.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_German.pdf) (externer Link); [86], [87].

### B.1.3.4 Zusammenfassung Monitoring

Die praktische Umsetzung des Monitorings von Analgesie, Sedierung und Delir wird durch die Besonderheit der oft eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen limitiert, Ärzte und Pflegepersonal tragen deshalb eine hohe Verantwortung im Bezug auf die regelmäßige Evaluierung von Behandlungszielen und -effekten. Das Monitoring sollte regelmäßig (z.B. 8-Stündlich) erfolgen und dokumentiert werden. Dabei ist immer ein Sedierungs- und Analgesieziel für jeden Patienten individuell festzulegen und über ein regelmäßiges Monitoring zu überprüfen und zu dokumentieren und ggf. an neue Bedingungen zu adaptieren. Zumindest ein validierter Sedierungsscore, wie der RASS, sollte routinemäßig zum Einsatz kommen. Optimaler Standard für ein Analgesieziel wäre die individuelle Einschätzung durch den Patienten selbst. Sowohl die Numerische Rating Skala (NRS), als auch die Visuelle Analog- (VAS) oder die Verbale Rating Skala (VRS) können Hilfestellung bei der Einschätzung des Therapiezieles und der Kontrolle der Therapieeffekte bei kommunikationsfähigen Patienten bieten. Demente Patienten bzw Patienten mit kognitiven Störungen sind oft schwer hinsichtlich ihrer Schmerzsituation einzuschätzen. Die BESD-Skala bietet die Möglichkeit der Fremdeinschätzung dieser Patienten (s. auch Kapitel spezielle Patientengruppen). Bei Patienten, die nicht oder nur unzureichend zur Kommunikation in der Lage sind, müssen zur Beurteilung des Analgesiegrades durch Ärzte und Pflegepersonal subjektive Kriterien wie Bewegungen, Mimik und physiologische Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Tränenfluss und Schweißsekretion sowie die Veränderung dieser Faktoren unter analgetischer Therapie herangezogen werden. Unterstützend kann hier die Behavioral Pain Scale (BPS) angewendet werden.

Als Delirmonitoring sollten ebenfalls eine validierte Skala verwendet werden, dabei sind der CAM-ICU und die ICDSC am weitesten verbreitet. Delirante Symptome sind ein relevanter Outcome-Parameter und sollten zeitnah und symptomorientiert behandelt werden.

Eine generelle Empfehlung zur Anwendung apparativer Messmethoden - insbesondere des EEG-Monitorings - kann bei noch bestehendem Forschungsbedarf nicht gegeben werden. EEG-gestützte Monitoringverfahren stellen jedoch eine wichtige Option bei tiefer Sedierung dar. Sie sollten fakultativ ab einem RASS <-3 angestrebt werden. Des Weiteren sind EEG-gestützte Monitoringverfahren auch empfehlenswert, um bei neuromuskulär blockierten Patienten eine zu flache oder zu tiefe Sedierung zu erkennen.

## B.1.4 Anhang

Übersicht über die am häufigsten intensivmedizinisch eingesetzten Monitoringverfahren:

### B.1.4.1 Analgesie

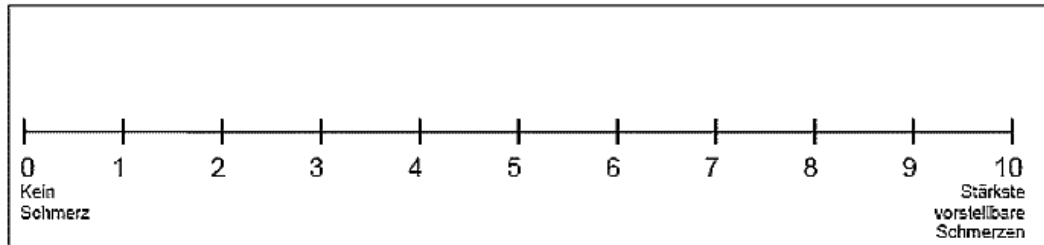
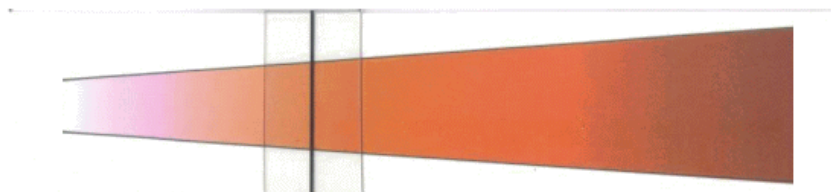
- 2.1.1. Verbale Rating Skala (VRS)
- 2.1.2. Visuelle Analogskala (VAS)
- 2.1.3. Behavioral Pain Scale (BPS)
- 2.1.4. Behandlung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

### B.1.4.2 Sedierung

- 2.1.5. Richmond Agitation Sedation Score (RASS)
- 2.1.6. RAMSAY Sedation Scale (RSS)
- 2.1.7. Sedation Agitation Scale (SAS)
- 2.1.8. Motor Activity Assessment Scale (MAAS)
- 2.1.9. Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)

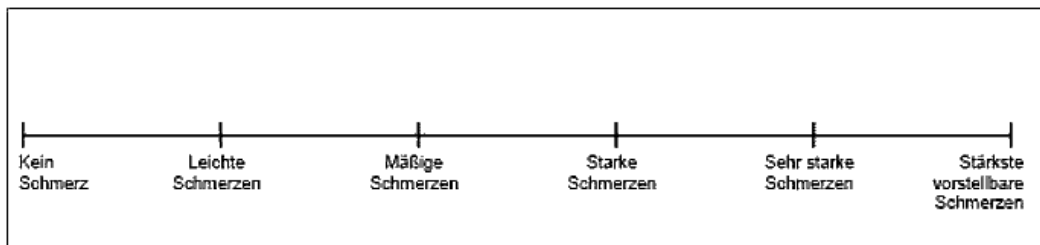
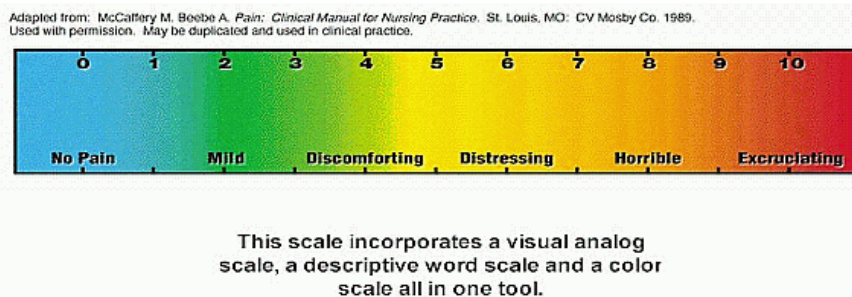
**B.1.4.3 Delir**

- 2.1.10. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)
- 2.1.11. Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)
- 2.1.12. Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)
- 2.1.13. Delirium Detection Score (DDS)

**B.1.4.1 Analgesie****B.1.4.1.1 Numerische Rating Skala****B.1.4.1.2 Visuelle Analog Skala (VAS)**

kein Schmerz

stärkster  
vorstellbarer  
Schmerz

**B.1.4.1.3 Verbale Rating Skala (VRS)****B.1.4.1.4 Kombination aus numerischer (NRS), visueller (VAS) und beschreibender (verbaler) Analog bzw. Ratingskala (VRS)****B.1.4.1.5 Behavioral Pain Scale (BPS)**

modifiziert nach [13] \*

Item	Beschreibung	Punkte
<b>Gesichtsausdruck</b>	Entspannt	1
	Teilweise angespannt	2
	Stark angespannt	3
	Grimmassieren	4

<b>Obere Extremität</b>	Keine Bewegung	1
	Teilweise Bewegung	2
	Anziehen mit Bewegung der Finger	3
	Ständiges Anziehen	4
<b>Adaptation an Beatmungsgerät</b>	Toleration	1
	Seltenes Husten	2
	Kämpfen mit dem Beatmungsgerät	3
	Kontrollierte Beatmung nicht möglich	4

**B.1.4.1.6 Beurteilung von Schmerzen bei Demenz =BESD**

Nach [15]

	0	1	2	Score
<b>Atmung unabhängig von Lautäußerung</b>	Normal	gelegentlich angestrengtes atmen, kurze Phasen von Hyperventilation	lautstark angestrengt atmen, lange Phasen von Hyperventilation, Cheyne-Stoke Atmung	
<b>Negative Lautäußerung</b>	keine	gelegentlich stöhnen oder ächzen, sich leise negativ oder missbilligend äußern	wiederholt beunruhigt rufen, laut stöhnen oder ächzen, weinen	
<b>Gesichts-ausdruck</b>	lächelnd, nichts-sagend	traurig, ängstlich, sorgenvoller Blick	grimassieren	
<b>Körpersprache</b>	entspannt	angespannt, nervös hin und her gehen, nesteln	starr, geballte Fäuste, angezogene Kniee, sich entziehen oder wegstoßen, schlagen	
<b>Trost</b>	trösten nicht notwendig	ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung möglich	trösten, ablenken, beruhigen nicht möglich	
<b>TOTAL</b>				

**B.1.4.2 Sedierung****B.1.4.2.1 Richmond Agitation Sedation Score (RASS)**

	<b>Ausdruck</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>+ 4</b>	Sehr streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
<b>+ 3</b>	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter; aggressiv
<b>+ 2</b>	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
<b>+ 1</b>	Unruhig	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
<b>0</b>	Aufmerksam und ruhig	
<b>- 1</b>	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (>10s)
<b>- 2</b>	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (<10s)
<b>- 3</b>	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
<b>- 4</b>	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
<b>- 5</b>	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

[2].: [www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_German.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_German.pdf) (externer Link)

Deutsche Version: modifiziert nach Schäfer BU, Massarotto P et al: Übersetzungsverfahren eines klein. Assessmentinstruments am Beispiel der RASS. Pflege 2009;22(1),7-17

**B.1.4.2.2 RAMSAY-SEDATION-SCALE**

	<b>Ausdruck</b>	
<b>0</b>	wach, orientiert	
<b>1</b>	Ängstlich, agitiert, unruhig	
<b>2</b>	wach, kooperativ, Beatmungstoleranz	
<b>3</b>	Sedierung, schlafend, aber kooperativ	öffnet Augen auf laute Ansprache oder Berührung
<b>4</b>	tiefe Sedierung	keine Augenöffnung auf laute Ansprache oder Berührung, aber prompte Reaktion auf Schmerzreiz
<b>5</b>	Narkose	träge Reaktion auf Schmerzreiz
<b>6</b>	tiefes Koma	keine Reaktion auf Schmerzreiz

modifiziert nach [65]\*

## B.1.4.2.3 Sedation Agitation Scale (SAS)

7	<b>Gefährliche Unruhe</b>	Ziehen am endotrachealen Tubus, Versuchen Katheter zu entfernen, steigen über das Bettgitter, nach dem Personal schlagen, nach beiden Seiten hauen
6	<b>Sehr agitiert</b>	Beruhigt sich nicht, trotz wiederholtem verbalem Aufzeigen der Grenzen; muss im Bett fixiert werden, beißt auf endotrachealen Tubus
5	<b>Agitiert</b>	Ängstlich oder leicht agitiert, versucht aufzusitzen, beruhigt sich nach mündlicher Belehrung
4	<b>Ruhig und kooperativ</b>	Ruhig, erwacht leicht, befolgt Anweisungen
3	<b>Sediert</b>	Schwierig aufzuwecken, erwacht auf Ansprache oder sanftes Schütteln aber driftet wieder weg, befolgt einfache Anweisungen
2	<b>Sehr sediert</b>	Erwacht auf körperlichen Reiz aber kommuniziert nicht und befolgt keine Anweisungen, kann sich spontan bewegen
1	<b>Nicht erweckbar</b>	Minimale oder keine Antwort auf schädigende Reize, kommuniziert nicht und befolgt keine Anweisungen

Modifiziert nach [88]\*

## B.1.4.2.4 Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Punkt-zahl	Beschreibung	Definition
0	Nicht ansprechbar	Bewegt sich nicht auf schädigende Reize
1	Reagiert nur auf schädigende Reize	Öffnet die Augen <b>oder</b> hebt die Augenbrauen <b>oder</b> dreht den Kopf zum Reiz <b>oder</b> bewegt Extremität auf schädigenden Reiz
2	Reagiert auf Berührung oder Name	Öffnet die Augen <b>oder</b> hebt die Augenbrauen <b>oder</b> dreht den Kopf zum Reiz <b>oder</b> bewegt Extremität auf Berührung <b>oder</b> auf lautes Sprechen des Namens
3	Ruhig und kooperativ	Kein externer Reiz ist notwendig, um Bewegung auszulösen, der Patient rückt gezielt sein Bettzeug oder seine Kleidung zurecht und befolgt Anweisungen
4	Unruhig und kooperativ	Kein externer Reiz ist notwendig um Bewegung auszulösen <b>und</b> Patient zupft am Bettzeug <b>oder</b> Schläuchen <b>oder</b> deckt sich auf und befolgt Anweisungen
5	Agitiert	Kein externer Reiz ist notwendig um Bewegung auszulösen <b>und</b> versucht aufzusitzen <b>oder</b> bewegt Extremitäten aus dem Bett <b>und</b> befolgt nicht beständig die Anweisungen (z.B. legt sich hin, wenn verlangt, aber kehrt bald zurück zu Bemühungen aufzusitzen oder die Extremitäten aus dem Bett zu bewegen)
6	Gefährlich agitiert, unkooperativ	Kein externer Reiz ist notwendig um Bewegung auszulösen <b>und</b> Patient zieht an Schläuchen oder Kathetern <b>oder</b> haut nach beiden Seiten, schlägt nach Personal oder versucht aus dem Bett zu klettern <b>und</b> beruhigt sich nicht, wenn verlangt

<sup>a</sup> Schädigende Reize: Absaugen oder 5 Sekunden kräftigen Druck auf Augenhöhle, Brustbein, oder Nagelbett

Modifiziert nach [70]\*

## B.1.4.2.5 Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)

Interaktionspunktzahl/30	Stimme sehr zu	Stimme zu	weniger
Patient interagiert	6	5	4
Patient kommuniziert	6	5	4
Die vom Patienten mitgeteilte Information ist glaubwürdig	6	5	4
Patient kooperiert	6	5	4
Patient benötigt Unterstützung um eine Frage zu beantworten	1	2	3
Ruhepunktzahl/30	Stimme sehr zu	Stimme zu	weniger
Patient erscheint ruhig	6	5	4
Patient erscheint unruhig	1	2	3
Patient erscheint notleidend	1	2	3
Patient bewegt sich unruhig im Bett herum	1	2	3
Patient zieht an Kabeln/Schläuchen	1	2	3

modifiziert nach [47]\*

## B.1.4.3 Delir

## B.1.4.3.1 Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

## Zusammenführung von Sedierungs- und Delir-Monitoring ein 2-stufiger Ansatz zur Beurteilung des Bewußtseins

### Stufe 1: Erfassen der Sedierung

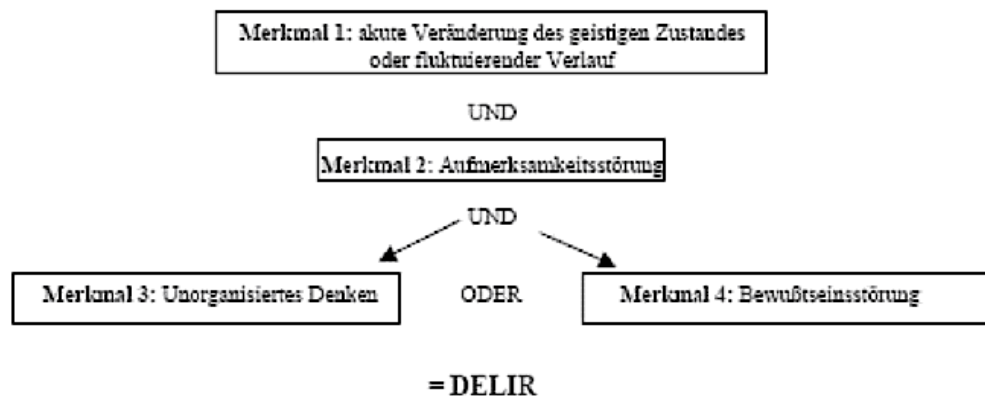
Die „Richmond Agitation and Sedation Scale“: RASS \*

Score	Bezeichnung	Beschreibung	
+4	sehr streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal	
+3	sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus	
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät	
+1	unruhig	ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig	
0	aufmerksam, ruhig		
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt $\geq 10$ sec)	} Ansprache
-2	leichte Sedierung	kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache $< 10$ sec.	
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt	} Berührung
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung	
-5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung	

falls RASS -4 oder -5 → STOP, spätere Wiederholung

falls RASS über -4 (-3 bis +4) → weiter zu Stufe 2

### Stufe 2: Delir-Einstufung

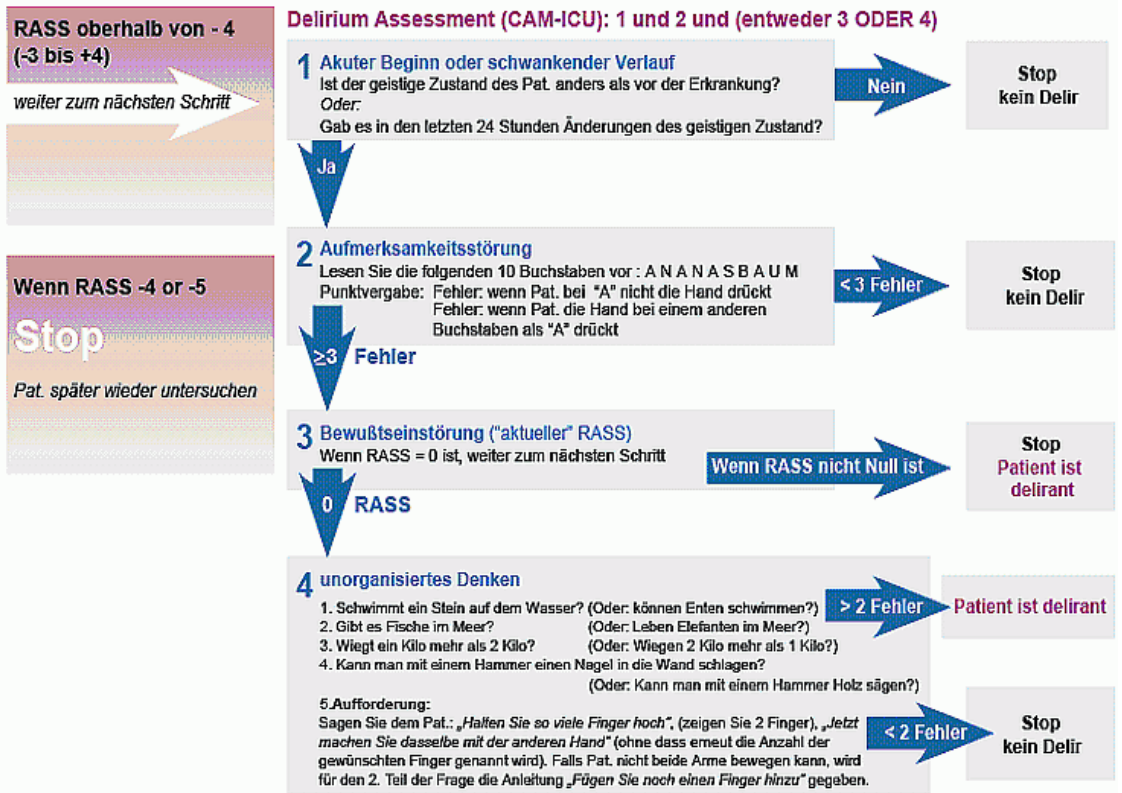


\*: [2]

<b>CAM-ICU Arbeitsblatt</b>												
<b>Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf</b> Positiv, wenn entweder in 1A oder 1B mit JA beantwortet	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>										
1 A: Ist der geistige Zustand des Pat. anders als vor der Erkrankung? <b>ODER</b> 1 B: Zeigt der Pat. in den letzten 24 h Veränderungen in seinem Geisteszustand, z.B. anhand der Richmond-Skala (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS) oder vormusgegebener Delir-Einstufung?												
<b>Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung</b> Positiv, wenn einer der beiden Scores (2A oder 2B) kleiner als 8 ist	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>										
Zuerst die ASE-Buchstaben versuchen. Falls Pat. diesen Test durchführen kann und das Ergebnis eindeutig ist, Ergebnis dokumentieren und weiter zu Merkmal 3. Falls der Pat. den Test nicht schafft oder das Ergebnis nicht eindeutig ist, werden die ASE-Bilder angewendet. Falls beide Tests notwendig sind, werden die Ergebnisse der ASE-Bilder zur Einstufung verwendet.												
2 A: ASE-Buchstaben: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst) Anleitung: Sagen Sie dem Patient: „Ich lese Ihnen jetzt hintereinander einige Buchstaben vor. Wenn Sie ein „A“ hören, drücken Sie meine Hand.“ Dann die folgenden Buchstaben in normaler Lautstärke vorlesen: <b>A N A N A S B A U M</b> (alternativ könnte z.B. A B R A K A D A B R verwendet werden) Einstufung: als Fehler wird gewertet, wenn Pat. die Hand bei einem „A“ nicht drückt und wenn Pat. die Hand bei einem anderen Buchstaben als dem „A“ drückt.	Summe (von 10): _____											
2 B: ASE-Bilder: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst)	Summe (von 10): _____											
<b>Merkmal 3: unorganisiertes Denken</b> Positiv, wenn die Summe aus Score 3A und 3B weniger als 4 ergibt	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>										
3A: Ja/Nein Fragen (entweder Set 1 oder Set 2 verwenden, falls notwendig tageweise abwechseln)	Summe (3A und 3B) _____ (max. 5)											
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Set 1</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Set 2</td> </tr> <tr> <td>1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?</td> <td>1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?</td> </tr> <tr> <td>2. Gibt es Fische im Meer?</td> <td>2. Leben Elefanten im Meer?</td> </tr> <tr> <td>3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?</td> <td>3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?</td> </tr> <tr> <td>4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?</td> <td>4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?</td> </tr> </table>	Set 1	Set 2	1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?	2. Gibt es Fische im Meer?	2. Leben Elefanten im Meer?	3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?	3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?	4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?		
Set 1	Set 2											
1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?											
2. Gibt es Fische im Meer?	2. Leben Elefanten im Meer?											
3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?	3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?											
4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?											
Summe _____ (1 Punkt für jede richtige der 4 Antworten, max. also 4)												
3B: Aufforderung Sagen Sie dem Pat.: „Halten Sie so viele Finger hoch“, (Untersucher hält 2 Finger hoch). „jetzt machen Sie dasselbe mit der anderen Hand“ (ohne dass erneut die Anzahl der gewünschten Finger genannt wird). Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, wird für den 2. Teil der Frage die Anleitung „fügen Sie einen Finger hinzu“ gegeben. Summe _____ (max. nur 1 Punkt, wenn Pat. alle Anleitungen vollständig ausführen kann)												
<b>Merkmal 4: Bewusstseinsstörung</b> Positiv, wenn der aktuelle RASS von Null verschieden ist	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>										
<b>Gesamt CAM-ICU</b> (Merkmale 1 und 2 UND entweder 3 oder 4 positiv)	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>										

[26] [89]

# Confusion Assessment Method auf Intensivstation CAM-ICU



[www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training\\_German.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training_German.pdf) (externer Link)

## B.1.4.3.2 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

<b>1. Veränderte Bewusstseinslage:</b>	
A) Keine Reaktion oder B) die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten, bedeutet, dass eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vorliegt, welche eine Bewertung unmöglich macht. Befindet sich der Patient die meiste Zeit der Untersuchungsperiode im Koma (A) oder im Stupor (B), so wird ein Strich eingetragen (-) und für diese Untersuchungsperiode wird keine weitere Bewertung vorgenommen. C) Ist der Patient schläfrig oder reagiert nur bei milder B.Is mittelstarker Stimulation, wird dies als eine veränderte Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet. D) Wache oder leicht erweckbare Patienten, werden als normal betrachtet und mit keinem Punkt bewertet. E) Überregbarkeit wird als eine nicht normale Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.	0 - 1
<b>2. Unaufmerksamkeit:</b>	
Schwierigkeiten einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar. Schwierigkeit, sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0 - 1
<b>3. Desorientierung:</b>	
Ein offensichtlicher Fehler der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft wird mit 1 Punkt bewertet	0 - 1
<b>4. Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose:</b>	
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzination oder Verhalten welches wahrscheinlich auf einer Halluzination (z.B. der Versuch, einen nicht existierenden Gegenstand zu fangen) oder Wahnvorstellung beruht. Verkennung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.	0 - 1
<b>5. Psychomotorische Erregung oder /Retardierung:</b>	
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um den Patienten vor sich selber oder anderen zu schützen (z.B. das Entfernen eines Venenkatheters, das Schlagen des Personals). Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.	0 - 1
<b>6. Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand:</b>	
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu bestimmten Geschehnissen und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0 - 1
<b>7. Störung des Schlaf-/ Wachrhythmus:</b>	

Weniger als 4h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht (das beinhaltet nicht Erwachen das durch das medizinische Personal oder durch laute Umgebung verursacht wurde) Die meiste Zeit des Tages schlafend. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	<b>0 - 1</b>
<b>8. Wechselnde Symptomatik:</b>	
Fluktuation des Auftretens eines der Merkmale oder Symptome über 24h (z.B. von einer Schicht zu einer anderen) wird mit 1 Punkt bewertet.	<b>0 - 1</b>
<b>Punkte Gesamt:</b>	
0 Pkt. = kein Delirium, 1 bis 3 Pkt. = V. a. subsyndromales Delirium, $\geq 4$ Pkt. = Delirium	

[27], [www.icudelirium.co.uk/uploads/ICDSC.pdf](http://www.icudelirium.co.uk/uploads/ICDSC.pdf), (externer Link) deutsche Übersetzung: [86]

#### B.1.4.3.3 Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)

Symptom	Intensität: 0-2 Punkte
<b>1 Desorientierung</b> Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>2 Unangemessenes Verhalten</b> Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verändern, Versuch aus dem Bett zu steigen wenn es kontraindiziert ist usw.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>3 Unangemessene Kommunikation</b> Unpassendes Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose- oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>4 Illusionen / Halluzinationen</b> Sehen und oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>5 Psychomotorische Retardierung</b> Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung, z.B. wenn der Patient nicht angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Summe</b>	
<b>Delir</b>	$\geq 2$ <input type="checkbox"/> ja $< 2$ <input type="checkbox"/> nein

[84], Deutsche Version: [87]

#### B.1.4.3.4 Delirium Detection Score (DDS)

<b>Orientierung</b>	<input type="checkbox"/> 0: orientiert zu Person, Ort, Zeit, Fähigkeit zur Konzentration <input type="checkbox"/> 1: nicht sicher orientiert zu Ort/Zeit, Unfähigkeit zur Konzentration <input type="checkbox"/> 4: nicht orientiert zu Ort und oder Zeit <input type="checkbox"/> 7: nicht orientiert zu Ort, Zeit und Person
<b>Halluzinationen</b>	<input type="checkbox"/> 0: normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1: gelegentlich leichte Halluzinationen <input type="checkbox"/> 4: permanent leichte Halluzinationen <input type="checkbox"/> 7: permanent schwere Halluzinationen
<b>Agitation</b>	<input type="checkbox"/> 0: normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1: leicht gesteigerte Aktivität <input type="checkbox"/> 4: moderate Unruhe <input type="checkbox"/> 7: schwere Unruhe
<b>Angst</b>	<input type="checkbox"/> 0: keine <input type="checkbox"/> 1: leichte Angst <input type="checkbox"/> 4: gelegentlich moderate Angst <input type="checkbox"/> 7: Panikattacken
<b>Schweißausbrüche</b>	<input type="checkbox"/> 0: keine <input type="checkbox"/> 1: meist unbemerkt, v.a. Hände <input type="checkbox"/> 4: Schweißperlen auf der Stirn <input type="checkbox"/> 7: starkes Schwitzen
<b>Summe</b>	
<b>Delir</b>	$> 7$ <input type="checkbox"/> ja $\leq 7$ <input type="checkbox"/> nein

Modifiziert nach [85]

Fussnote:

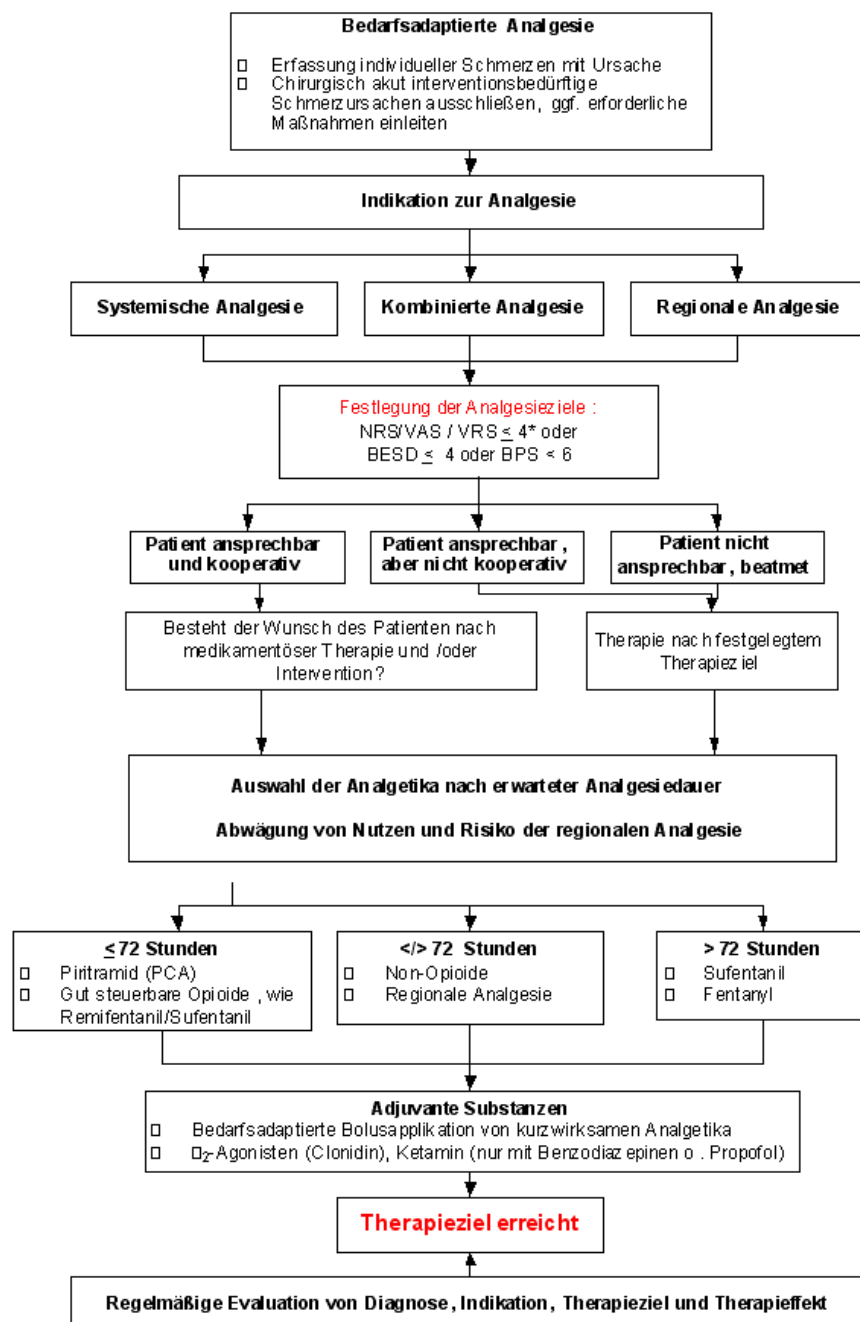


Für alle Scores, die mit \* gekennzeichnet sind, gibt es bisher keine Validierung der deutschen Übersetzung

## B.II Therapie und Weaning

### B.II.1 Schemata zur Anwendung von Therapieverfahren

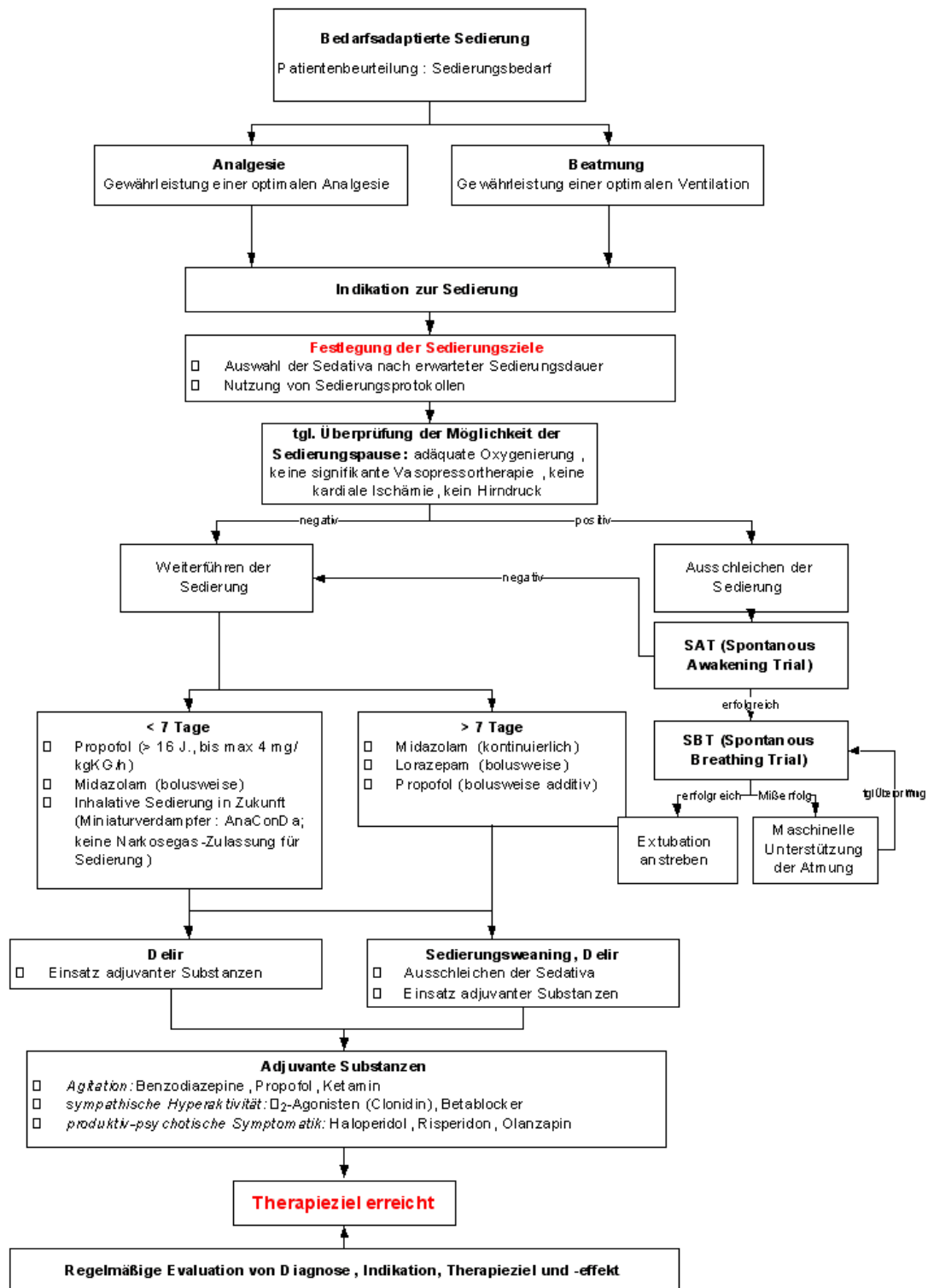
#### B.II.1.1 Schema für die Therapie der Analgesie



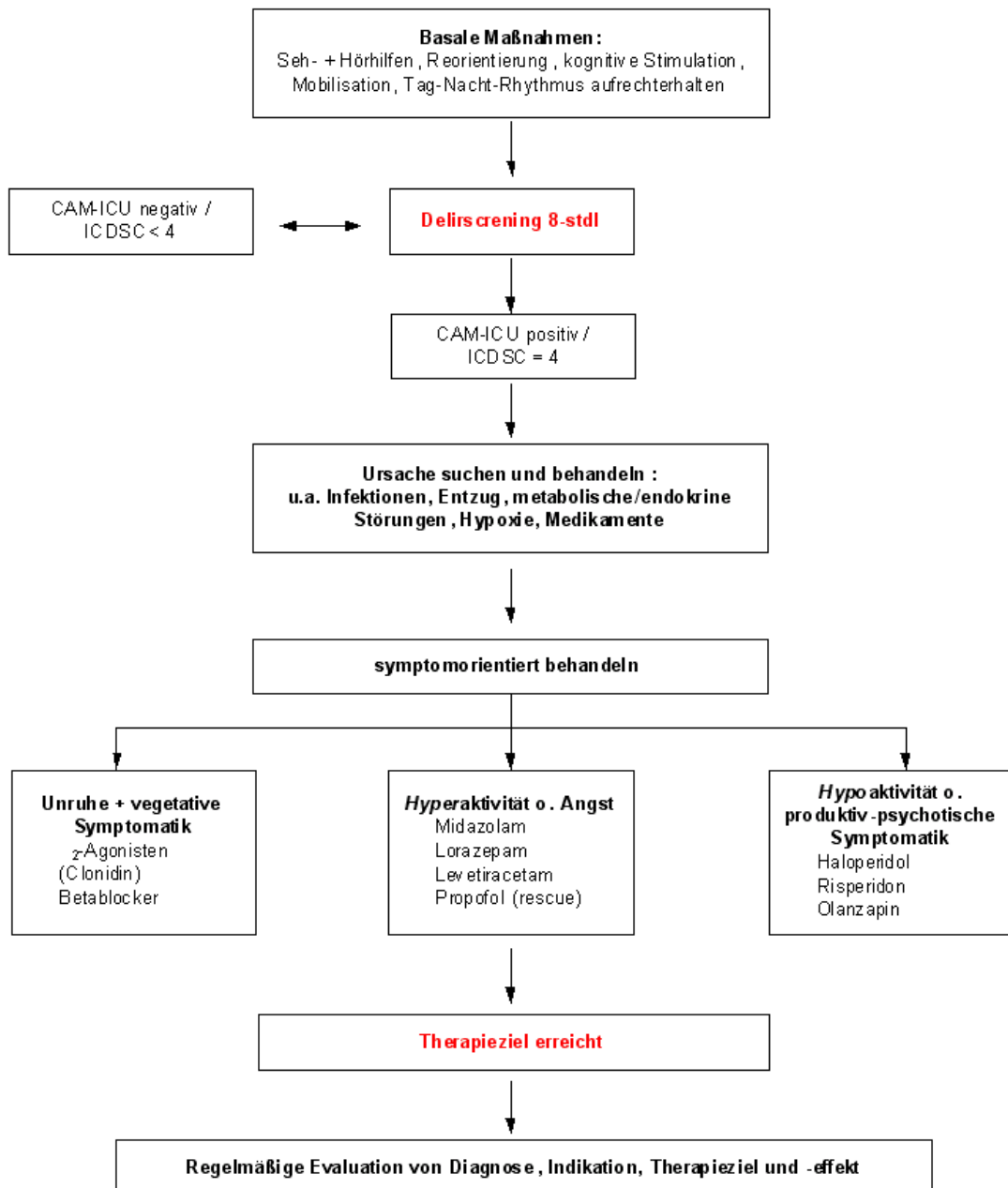
\* in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzakzeptanztoleranz des Patienten, Festlegung eines NRS/VAS/VRS-Ziels nach Patientenwunsch

**VAS:** Visuelle Analog Skala, **VRS:** Verbale Rating Skala, **NRS:** Numerische Rating Skala (0-10)  
**BPS:** Behavioral Pain Scale (3-12), **BESD:** Beurteilung v. Schmerzen bei Demenz (0-10)

#### B.II.1.2 Schema für die Therapie der Sedierung



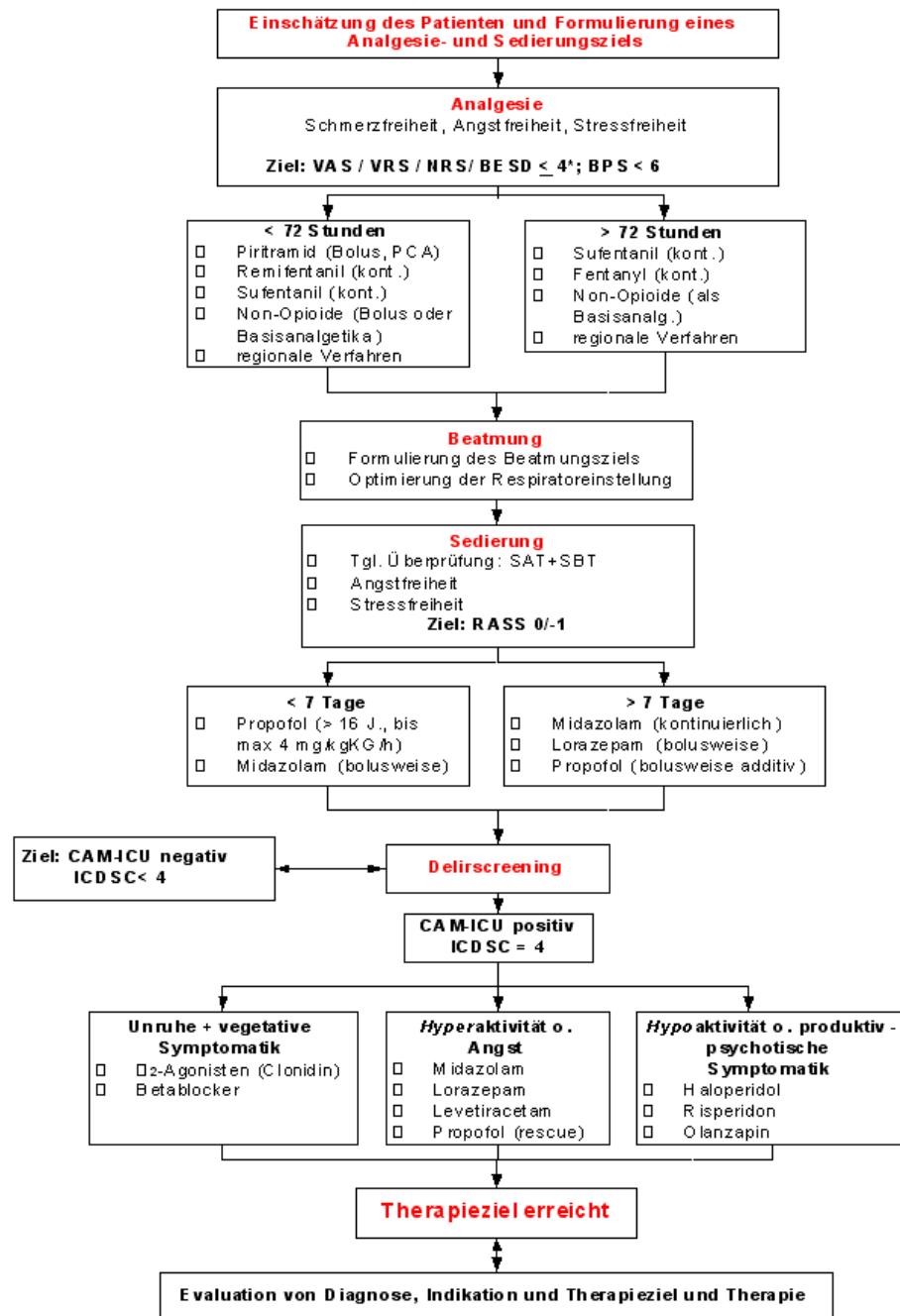
B.II.1.3 Schema für die Therapie des Delirs



**CAM-ICU:** Confusion Assessment Method for the ICU (positiv/negativ)

**ICDSC:** Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8)

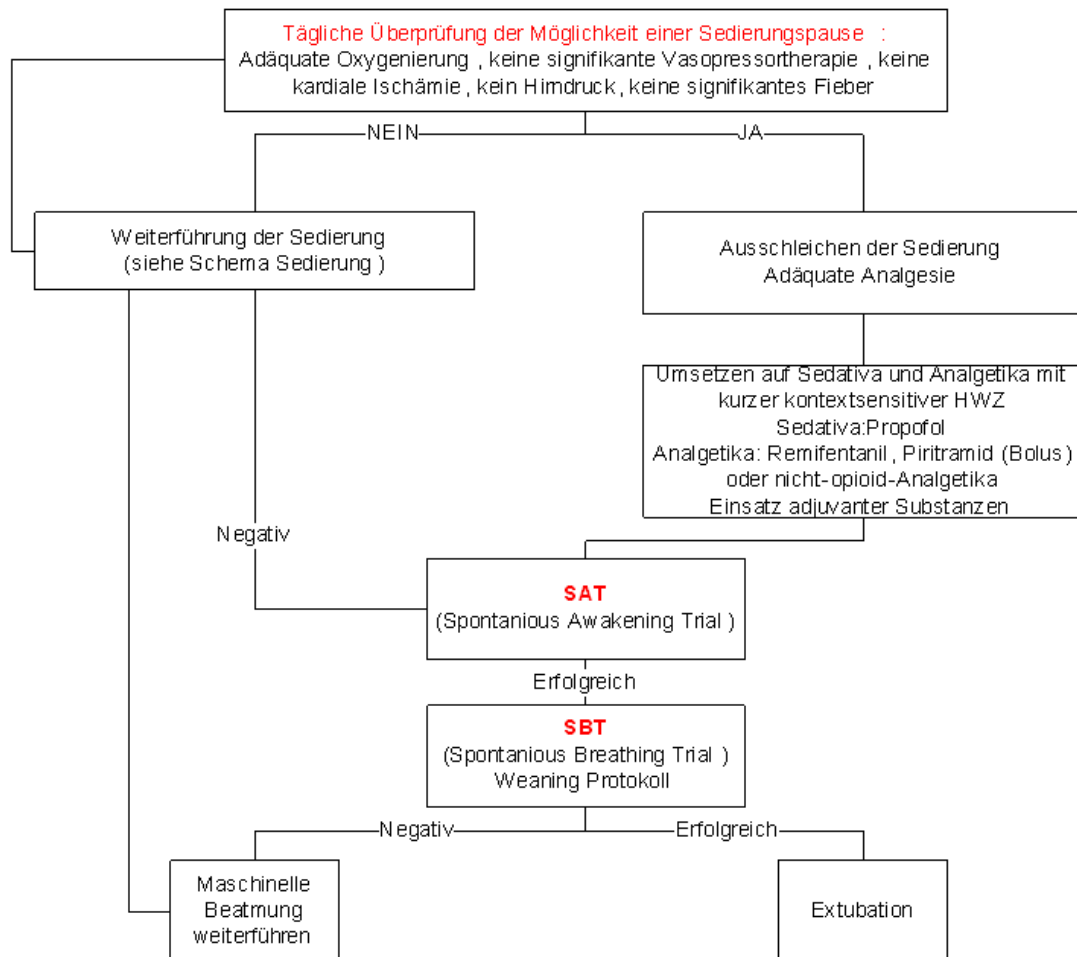
B.II.1.4 Gesamt-Schema Therapie der Analgesie, Sedierung und Delir bei Erwachsenen



\* in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzakzeptanztoleranz des Patienten, Festlegung eines NRS/VAS/VRS-Ziels nach Patientenwunsch

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale (-5 bis +4)  
 VAS: Visuelle Analog Skala, VRS: Verbale Rating Skala, NRS: Numerische Rating Skala (0-10)  
 BPS: Behavioral Pain Scale (3-12), BE SD: Beurteilung v. Schmerzen bei Demenz (0-10)  
 CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU (positiv/negativ)  
 ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist (0-8)

#### B.II.1.5 Schema zur Analgesie und Sedierung beim Weaning



## B.II.2 Empfehlungen für die Therapie

### B.II.2.1 Empfehlungen für die analgetische Therapie bei Erwachsenen

1.2	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten. [1]</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Durchführung einer länger dauernden Analgesie (&gt;72 Stunden) im intensivmedizinischen Bereich kann eine Opioidtherapie geeignet sein. [2], [3]</li> </ul>	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Durchführung einer kürzer dauernden Analgesie ≤ 72 Stunden kann die Bolusapplikation von Piritramid und/oder die kontinuierliche Applikation von gut steuerbaren Opioiden wie z.B. Remifentanyl, Sufentanyl durchgeführt werden. [4], [5]</li> </ul>	4 2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei kritisch kranken, &gt; 72 Stunden therapiebedürftigen Patienten kann Sufentanyl oder Fentanyl eingesetzt werden. [6], [7] [4])</li> </ul> Downgrading: open-label	2b 2b 2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn es der Zustand der Patienten ermöglicht (z.B. bei RASS 0/-1 oder im Rahmen des Weaningprozesses), kann auf eine patienten-kontrollierte Bedarfsmedikation umgestellt werden. [8], [9]</li> </ul> Downgrading: nur Herzchirurgie, kleine Patientengruppe	1a	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika sowie Clonidin oder Ketamin eingesetzt werden. [10]</li> </ul> Downgrading: Zulassung	1a	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Möglichkeit einer Kombination mit regionalen Analgesieverfahren (insbesondere der epiduralen Analgesie) sollte in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden [11]. Die Anlage von regionalen Kathetern und der Beginn der Therapie sollten möglichst präoperativ erfolgen. [12], [13]</li> </ul> Downgrading: keine Studien bei isolierter Anlage auf der Intensivstation und potentiell höheres Verletzungs-, Infektions- und Blutungsrisiko bei Intensivpatienten Siehe Kapitel 4 Regionalanalgesie	1a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Analgosedierung oder Narkose).</li> </ul>	5	A

Upgrading: Ethische Verpflichtung		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei wachen, kooperativen Patienten sollte die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) bevorzugt gegenüber konventioneller bedarfsweise applizierter Schmerztherapie eingesetzt werden, da dadurch eine bessere Schmerzkontrolle und Patientenzufriedenheit erzielt wird. [9]</li> </ul>	<b>1a</b>	<b>B</b>

### B.II.2.2 Empfehlungen für die sedierende Therapie bei Erwachsenen

1.3	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine tiefe Sedierung soll nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein [14], [15].</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Auswahl der Sedativa sollte sich unter anderem nach der zu erwartenden Sedierungsdauer unter Berücksichtigung der kontextsensitiven HWZ richten. [14]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen sollte bevorzugt Propofol eingesetzt werden. [16], [17], [18]</li> </ul>	<b>1b</b> <b>1a</b> <b>5</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für eine Sedierungsdauer über 7 Tagen kann sollte Midazolam verwendet werden. Propofol weist bei der Langzeitsedierung keinen Vorteil bezüglich der Dauer der Entwöhnung vom Respirator gegenüber Midazolam auf [17, 18]</li> </ul> <p>] Downgrading: Daten über Langzeitsedierung (&gt;54h) waren nicht aussagekräftig</p>	<b>1a</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten = 16J. soll zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Propofoldosis von 4 mg/kg/h und eine Anwendungsdauer von 7 Tagen nicht überschritten werden. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter soll durchgeführt werden. [18]</li> </ul> <p>Upgrading: Patientensicherheit, keine weiteren Studie aus ethischen Gründen möglich.</p>	<b>5</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Etomidate soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden [19], [20], [21]</li> </ul>	<b>5</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Etomidate sollte nur noch als Einleitungshypnotikum zur Intubation und nur bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz verwendet werden. [22] [23].</li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Der adjuvante Einsatz von Clonidin kann in allen Sedierungsphasen erfolgen und reduziert die Dosis der anderen sedierenden und analgetisch wirksamen Medikamente. [24], [25]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>0</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patienten angestrebt werden, wobei primär nicht-medikamentöse Maßnahmen wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten. [26] [27], [28]</li> </ul> <p>Upgrading: klinische Relevanz</p>	<b>4</b> <b>4</b> <b>3b</b>	<b>B</b>

### B.II.2.3 Empfehlungen für die inhalative Sedierung

	LoE Oxford	GoR
Patienten, die über Trachealtubus oder Tracheostoma beatmet werden, können alternativ zur intravenösen Sedierung auch inhalativ sediert werden [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35]	<b>1b</b>	<b>0</b>
Die inhalative Sedierung kann angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten, rasche Erholung kognitiver Funktionen oder eine schnelle Mobilisierung angestrebt werden. [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35]	<b>2b</b>	<b>0</b>
Downgrading: kleines Patientenkollektiv, Methodik		

### B.II.2.4 Empfehlungen für die Therapie des Delirs

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaktisch kann bei geriatrischen / deliranten Patienten niedrig dosiertes Haloperidol eingesetzt werden. [36], [37]</li> </ul> <p>Downgrading: Risikopatienten kleines Patientenkollektiv</p>	<b>1b</b>	<b>0</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei der Behandlung des Delirs können sowohl Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin eingesetzt werden. [37]</li> </ul> <p>Downgrading: nicht nur ITS-Patienten</p>	<b>1a</b>	<b>0</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden. [38]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Diagnose Entzugssyndrom als Ursache eines Delirs soll als Ausschlussdiagnose gestellt werden. [39, 40] [36]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>B</b>

Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Clonidin). [39]		
Downgrading: keine ausreichenden Daten für Sedierungsdauer		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei jüngeren Erwachsenen mit einer Sedierungsdauer über 72 Stunden und beginnender Entzugssymptomatik können längerwirksame Benzodiazepine gegeben werden[41].</li> </ul>	<b>2b</b>	<b>0</b>

#### B.II.2.5 Empfehlungen für das Weaning von der Beatmung

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Weaning soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen, um die Komplikationen der Beatmung zu vermeiden, den Outcome zu verbessern und die ITS-Behandlung zu verkürzen[42] [15]</li> </ul>	<b>1a</b>	<b>A</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten, bei denen Weaning angestrebt wird, sollten Sedativa mit kurzer kontextsensitiver HWZ eingesetzt werden. [43]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten, bei denen Weaning angestrebt wird, sollten Analgetika mit kurzer kontextsensitiver HWZ eingesetzt werden [44] [45]</li> </ul>	<b>2b</b>	<b>B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für das Weaning soll ein Weaningprotokoll in Kombination mit einem Sedierungsprotokoll angewendet werden. [15], [42]</li> </ul>	<b>1b</b>	<b>A</b>

### B.II.3 Volltext Leitlinie

#### B.II.3.1 Analgetische Therapie im Rahmen der Intensivmedizin

##### **Einsatz analgetischer Substanzen in der Intensivmedizin**

(siehe auch S3-LL Akutschmerztherapie)

Patienten auf Intensivstationen bedürfen einer gezielten und adäquaten Schmerztherapie, insbesondere um schmerzbedingte Stressreaktionen mit negativen Auswirkungen auf den gesamten Organismus zu verhindern. Schmerzen bei intensivstationär behandelten Patienten entstehen dabei einerseits im Rahmen ihrer Grund- und Begleiterkrankungen, andererseits als Folge erforderlicher Operationen oder intensivmedizinisch notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie pflegerischer Maßnahmen. Neben der Abhängigkeit von technischen Geräten gehört die Angst vor Schmerzen zu den größten Sorgen, die Patienten und Angehörige beim Gedanken an einen erforderliche intensivstationäre Behandlung äußern. Grundsätzlich muss vor einer sedierenden Therapie zunächst eine adäquate Analgesie sichergestellt werden.

Die Relevanz dieser Problematik wird durch eine Arbeit von Whipple et al [46] verdeutlicht, in der 70 Prozent der Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden, als unangenehmste Erinnerung Schmerzen angaben. Im Gegensatz dazu steht die Einschätzung von ärztlichem und pflegerischem Personal, das zu 70 bis 90 Prozent die Meinung vertrat, dass diese Patienten schmerzfrei waren.

Neben der kontinuierlichen Schmerzproblematik besteht eine relevante Schmerzintensivierung im Rahmen von kurzdauernden medizinischen und pflegerischen Maßnahmen. In einer prospektiven Fallserie konnte gezeigt werden, dass die Entfernung von Drainagen, Atemgymnastik mit Anleitung zum Abhusten, endotracheales Absaugen und das Drehen von Patienten zu einer signifikanten Zunahme der Schmerzintensität um 2 bis 4 Stufen auf einer numerischen Skala (von 0 bis 10) auf einen Bereich von 4 bis 6,5 führte, wogegen ein einfacher Verbandswechsel und das Entfernen von intravasalen Kathetern zwar zu einer Schmerzzunahme führten, die Intensität im Mittel aber unter einem Scorewert von 3 Punkten blieb [47] [prospektiv, Fallserie, nicht konsekutiv, wache Patienten]. Es zeigten sich als indirekte Hinweise auf Schmerzen nur eine geringe Zunahme der Herzfrequenz/Blutdruck (weniger als 10% vom Ausgangswert), die nicht signifikant waren und als Indikator nicht ausreichend genau zu sein schienen. Daten aus Interventionsstudien sind uns nicht bekannt, die für eine Abwägung zwischen dem humanitären Nutzen einer Schmerzreduktion und möglichen Ergebnis-relevanten Komplikationen einer Bolus- bzw. akuten Gabe von Analgetika (z.B. Blutdruckabfall, übermäßige Sedierung, Atemsuppression, anhaltende Wirkung weit über die Dauer der schmerzhaften Maßnahme hinaus) erlauben.

Die Durchführung einer adäquaten Schmerztherapie bei intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Patienten wird vor allem durch die häufig erheblich eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten insbesondere bei der Langzeittherapie (z.B. Intubation oder Tracheotomie) erschwert. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings der aktuellen Schmerzsituation des Patienten durch subjektive und objektive Kriterien seitens der Ärzte und des Pflegepersonals (siehe Kapitel Monitoring Analgesie).

Ein weiteres wesentliches Problem der Schmerztherapie auf Intensivstationen stellt die Auswahl des geeigneten Medikamentes bzw. der geeigneten Medikamenten-Kombination, insbesondere die Kombination mit Sedativa zur Angstreduktion, dar.

Ein ideales Analgetikum sollte folgenden Anforderungen genügen:

- Effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Akkumulation oder aktive Metabolite
- Einfache Anwendung und Titration möglich
- Keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Von Organinsuffizienzen unbeeinträchtigte Metabolisierung

Ein ideales Analgetikum existiert jedoch ebenso wenig wie ein ideales Analgesiekonzept. Die Auswahl und der Einsatz des geeigneten Analgetikums wird in der Intensivmedizin zusätzlich dadurch erschwert, dass die zur Dosisfindung herangezogenen pharmakologischen Kenndaten nicht problemlos vom Normalpatienten auf den Intensivpatienten übertragen werden können. Metabolismus und Elimination der Medikamente werden oft durch zahlreiche Kofaktoren wie veränderte Leber- und Nierenfunktion beeinflusst. Des Weiteren führt die Notwendigkeit der gleichzeitigen Applikation zahlreicher Medikamente zu teilweise unüberschaubaren Medikamenteninteraktionen, so dass gerade bei Intensivpatienten mit unkalkulierbaren Wirkungen im Bezug auf Wirkungseintritt, Wirkungsstärke, Wirkdauer sowie unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden muß [48]. Analgesie bei Intensivpatienten erfordert eine balanzierte Schmerztherapie, die neben der Festlegung und wiederholten Überprüfung des Therapiezieles und dem Monitoring des Analgesiegrades ein an die jeweiligen Bedürfnisse angepasstes Therapieschema beinhaltet, das situationsadaptiert systemische Verfahren der Schmerztherapie mit regionalen Verfahren kombiniert.

Das Konzept der Schmerztherapie bei perioperativ im Rahmen eines ausgedehnten operativen Eingriffes oder aufgrund schwerer Begleiterkrankungen nur kurzfristig intensivüberwachungs- bzw. -therapiepflichtigen Patienten erfolgt nach den allgemein üblichen Grundsätzen der perioperativen Schmerztherapie. Brodner G et al. [49] konnten im Rahmen einer prospektiven Datenanalyse zur Durchführung der perioperativen Akutschmerztherapie zeigen, dass die intensivstationäre Behandlungsdauer durch die Festlegung eines Akutschmerzmanagements im Mittel um 2,5 Tage gegenüber dem traditionellen Management gesenkt werden konnte. Wesentlich schwieriger als das kurzfristige perioperative Management stellt sich die Frage der Langzeitanalgesie bei kritisch kranken Patienten im Rahmen der Intensivmedizin dar.

### B.II.3.1.1 Opioide

Kernbestandteil im Analgesiekonzept der amerikanischen Leitlinien zur Sedierung und Analgesie bei kritisch kranken erwachsenen Patienten [50] sind die Opioide. Fentanyl, Hydromorphon und Morphin stellen die dabei empfohlenen Substanzen dar. NSAIDs oder Paracetamol sowie das in Deutschland nicht zur Verfügung stehende Ketorolac (Therapiebegrenzung 5 Tage) gehören zu den laut amerikanischen Leitlinien adjuvant einsetzbaren Medikamenten. Die 1996/1997 durchgeführte Erfassung der Nutzung von Analgetika, Sedativa und neuromuskulär blockierenden Substanzen auf dänischen Intensivstationen erbrachte, dass auf 94% der Intensivstationen Morphin zur Anwendung kam. 76% nutzten Fentanyl, 43% Sufentanil [51]. In einer Folgeuntersuchung [52] zeigte sich eine Zunahme der kontinuierlichen Applikation von Fentanyl (65% auf 79%) und Ketamin (6% auf 13%), bei gleich bleibender Anwendung von Sufentanil (29% auf 26%), Alfentanil (6% auf 6%), während die Anwendung von Morphin (59% auf 38%) deutlich rückläufig war. Aktuelle Umfrageergebnisse aus Deutschland zeigten, dass Sufentanil inzwischen signifikant häufiger zur systemischen Analgesie (<24h/24-72h: 42%/58%) eingesetzt wird als Fentanyl, und dabei zunehmend Fentanyl (<24h/24-72h: 27%/41%) zurückdrängt [53]. Fentanyl wurde signifikant seltener eingesetzt in allen Sedierungsphasen verglichen mit der ersten Umfrage von Martin et al. [45]. Bei Sedierung bis 24 Stunden (6% versus 17%) und in der Weaningphase (6% versus 15%) wurde Remifentanil im Vergleich 2002 versus 2006 vermehrt eingesetzt. Die Applikationsraten von Morphin, Piritramid oder nicht-opioid Analgetika waren vergleichbar [53].

Generell gilt, dass bei Einsatz einer Opioid-Dauerinfusion das Opioid niemals abrupt abgesetzt werden soll. Die Dauerinfusion sollte ausgeschlichen und durch ein festes Schema mit zusätzlicher Bedarfsmedikation überführt werden. Hierbei können Opioide mit Nicht-Opioiden, Koanalgetika, adjuvanten Substanzen und Regionalverfahren kombiniert werden. Zur Kontrolle von Entzugssymptomen insbesondere nach längerdauernder Opioidtherapie kann der Einsatz von Clonidin erwogen werden. Wenn der Patient zu einer selbständigen Steuerung in der Lage ist, sollte ein PCA Verfahren bevorzugt werden.

#### Zulassungsstatus:

Die schwachen Opioide (z.B. Tramadol, Tilidin) können bei mittelstarken Schmerzen durchaus wirksam sein, wobei eine Tageshöstdosis und, ggf. bei nicht-retardierten Formen, die kurze Wirkdauer beachtet werden müssen. Starke Opioide (z.B. Piritramid, Morphin, Fentanyl, Sufentanil) haben den Vorteil, dass es keine klinisch relevante Maximaldosis gibt. Für die Wahl des geeigneten Opioids in der postoperativen Phase ist darüber hinaus die Pharmakokinetik (Wirkeintritt, Wirkdauer) von Bedeutung. In Deutschland wird vornehmlich bei intermittierender Applikation der reine  $\mu$ -Rezeptor-Agonist Piritramid zur intravenösen Schmerztherapie postoperativ eingesetzt (relative Wirkstärke 0,7 i.v. zu Morphin).

**Morphin** ist zugelassen für die Behandlung starker Schmerzen. Die Anwendungsdauer liegt in im Ermessen des Arztes und richtet sich nach Dauer und Schwere der Erkrankung (siehe Fachinfo).

**Fentanyl** ist zugelassen für die Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin. Bei der Anwendung zur intensivmedizinischen Schmerztherapie ist die Dosierung individuell einzustellen (siehe Fachinfo).

Für **Sufentanil** besteht die Zulassung zur Anästhesie bei allen Maßnahmen bei denen Intubation und Beatmung durchgeführt werden, zur Aufrechterhaltung der Analgesie im Rahmen von Narkosen. Es bestehen keine speziellen Angaben zur Dauer oder zeitlicher Begrenzung der Therapie (siehe Fachinfo).

**Remifentanil** ist zugelassen zur Analgesie von künstlich Beatmeten intensivmedizinisch betreuten Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remifentanil bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten wurde in kontrollierten klinischen Prüfungen über eine Dauer von bis zu drei Tagen nachgewiesen. Die Anwendung von Remifentanil wird daher über eine Dauer von länger als drei Tagen nicht empfohlen (siehe Fachinfo).

**Piritramid** ist zugelassen zur Behandlung stärkster Schmerzen. Es gibt keine Beschränkungen zur Dauer der Therapie (siehe Fachinfo).

#### B.II.3.1.1.1. Fentanyl und Sufentanil

Nach der aktuellen Umfrage von Martin et al. [53] werden Fentanyl und Sufentanil (54% versus 51%) inzwischen nahezu gleich häufig zur Langzeitanalgesie > 72 Stunden eingesetzt. 2004 dagegen wurde in einer Umfrage [54] Fentanyl noch häufiger als Sufentanil (65% versus 44%) verwendet. Sufentanil weist in Bezug auf die kontextsensitive Halbwertszeit eindeutig Vorteile gegenüber Fentanyl auf. Insbesondere die Universitätskliniken applizierten in der Sedierungsphase > 72 Stunden mit 64% signifikant häufiger Sufentanil als die allgemeinen Krankenhäuser mit 42% [54]. Sufentanil kann aufgrund seiner bei äquianalgetischer Dosierung stärker sedierenden Eigenschaften auch als Monosubstanz zur Analgesie und Sedierung eingesetzt werden. Sowohl Fentanyl als auch Sufentanil zeichnen sich neben der analgetischen Wirkung durch eine sehr gute kardiovaskuläre Stabilität aus [55]. Kroll W und List WF [56] konnten in einer Studie zur Effektivität der Analgesie mit Sufentanil bei kritisch kranken beatmeten Patienten feststellen, dass Sufentanil in einer Dosis von  $1\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  ein adäquates Analgetikum ist. Sie verwiesen jedoch auf die Gefahr der Hypotension bei vorbestehender Hypovolämie bzw. Dehydrierung. In einer Dosierung von 0,25 bis  $0,35\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{h}$  war der Sufentanileinsatz auch in der Weaningphase bei spontan atmenden Patienten problemlos ohne das Auftreten von Atemdepressionen möglich. Auch Prause A et al. [57] konnten bestätigen, dass die kontinuierliche Sufentanilgabe den Atemantrieb bei spontan atmenden Patienten auch bei hohen Dosierungen unter der Voraussetzung eines adäquaten Sedierungs- und Analgesieniveaus nicht beeinträchtigt, verweisen jedoch auf die Gefahr der Apnoe nach Bolusinjektionen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Vitalfunktionen sorgfältig zu überprüfen und bei assistierter maschineller Beatmung die Alarmpunkte sowie die Apnoe-Ventilationsfunktion sorgfältig einzustellen. Die rasche Verteilung und relativ kurze Eliminationshalbwertszeit führen zu einer raschen Reversibilität der Analgesie mit Sufentanil auch nach längerer Infusion [58]. Den verbreiteten Einsatz von Sufentanil während der Entwöhnung von der Beatmung bestätigten auch die Umfrageergebnisse von Martin J et al. [54] [53]: Zur Analgesie im Weaning gaben 42/50 % bzw. 30/22% Prozent der deutschen Krankenhäuser an, Sufentanil bzw. Fentanyl zu applizieren. Dabei setzten die Universitätskliniken während der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung mit 64 Prozent signifikant häufiger Sufentanil ein als die allgemeinen Krankenhäuser (40%) [54].

Direkte Vergleiche zwischen Morphin und den neueren Opioiden gibt es nur wenige. In einer kleinen Kohorte wurden Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen entweder mit Bolusgaben von Morphin oder einer Sufentanil-Dauerinfusion behandelt, jeweils an einer NRS orientiert. Während der Grad der Analgesie in Ruhe in beiden Gruppen gleich war, zeigte sich in der Sufentanilgruppe bei der Extubation, Lagerungsmanöver und bei der Physiotherapie eine reduzierte Schmerzintensität [59] (Kardiochirurgische Patienten, kleines Kollektiv, N=26) die zwar die Berechtigung der Trends in der tatsächlichen klinischen Praxis bestätigen, aber nicht ausreichend sind, um hier eine klare Empfehlung auszusprechen. Bedeutsamer für die Empfehlung gegen Morphin sind eher die u.g. Gesichtspunkte.

Im Gegensatz zu den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinien und zur dänischen Untersuchung wird Morphin aufgrund seiner häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen wie Histaminfreisetzung, Pruritus, ausgeprägt obstipierende Wirkung und Akkumulation sowie unvorhersehbarer Wirkdauer bei Niereninsuffizienz durch renal eliminierte Metabolite in Deutschland kaum eingesetzt [54] [53] [60]

#### B.II.3.1.1.2. Alfentanil

Alfentanil wird als kurz wirksames Opioid im Rahmen der Intensivmedizin nur in Ausnahmefällen zur Langzeitanalgesie verwendet, kann jedoch Vorteile in der Bolusapplikation zur Optimierung des Analgesieniveaus im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bringen [61]. Allerdings ist bei der kontinuierlichen (Infusions-)Dosierung von Alfentanil aufgrund der langsamen Metabolisierung mit einer Kumulation zu rechnen [62].

#### B.II.3.1.1.3. Remifentanil

Zur Durchführung einer kürzer dauernden Analgesie = 72 Stunden und bei postoperativen Patienten, bei denen Weaning angestrebt wird, kann die kontinuierliche Applikation von Remifentanil empfohlen werden [4, 63]. Auf der Grundlage seiner



pharmakologischen Besonderheiten gewinnt auch Remifentanyl zunehmend an Bedeutung im intensivmedizinischen Analgesiekonzept [4]). Insbesondere multimorbide Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen profitieren von gut steuerbaren Substanzen mit kontrollierter Wirkdauer. Dies verringert die Gefahr der Akkumulation und sich daraus ergebenden verlängerten Beatmungszeiten mit erhöhtem Pneumonierisiko. Remifentanyl wird durch unspezifische Esterasen unabhängig von Leber- und Nierenfunktion abgebaut, wobei mit Remifentanilsäure ein Metabolit mit nur minimaler Affinität zum Opioidrezeptor entsteht, so dass insbesondere bei der bei Intensivpatienten häufig vorkommenden renalen Dysfunktion selbst bei längerfristiger Remifentanylanwendung keine prolongierten Wirkungen auftraten [4] [44]; [64].

Durch den Einsatz von Remifentanyl bei geplanter Kurzzeitsedierung < 72 Stunden ist eine zügigere Extubation mit Einsparung von 20% der Propofoldosis möglich, ebenso wird eine kürzere Beatmungs- und Weaningzeit und intensivstationären Behandlungsdauer beobachtet [45] [14] [65] [66]. Rozendaal und Spronk [45] et al. konnten eine Verbesserung der Sedierungs-Agitationsscores (SAS) und eine erhöhte Zufriedenheit beim intensivstationären Personal nachweisen. Im Rahmen einer deskriptiven Studie konnten Andel H et al. [67] feststellen, dass die Verwendung von Remifentanyl zur Langzeitanalgesie trotz ausgeprägter Tachyphylaxie problemlos möglich war und insbesondere bei kurz andauernden schmerzhaften Eingriffen eine titrierte Analgesie nebenwirkungsfrei durchgeführt werden konnte. Ein weiterer Vorteil der Remifentanyltherapie besteht in der rasch erzielbaren neurologischen Beurteilbarkeit der Patienten [68] [69] [66].

Die Gefahr eines akuten Entzugs ist bei Gabe von hohen Dosen kurzwirksamer Opiode erhöht und wurde nach Gabe von Remifentanyl beobachtet [70].

Klinisch kann dieser Effekt durch die Gabe von Clonidin positiv beeinflusst werden. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass sich Remifentanyl-induzierte pro-nozizeptive Effekte durch Ketamine, Propofol und Parecoxib abschwächen lassen [71, 72]. In einer doppel-blinden randomisierten Studie mit 40 Patienten zum Vergleich von Remifentanyl und Morphium zeigte sich in der Remifentanylgruppe gegenüber der Morphingruppe ein höher Erreichungsgrad des Sedierungszielscores und eine schnellere Extubation nach Absetzen der Medikation (17 vs. 73 min) [7].

In einer anderen randomisierten doppelblinden Untersuchung wurden bei 152 Patienten mit einer Beatmungszeit zwischen 12 und 72 Stunden Remifentanyl und Fentanyl miteinander verglichen. Der Analgosedierungseffekt und der Bedarf an zusätzlicher Propofolapplikation sowie die Beatmungszeiten waren vergleichbar. Die Schmerzen waren in der unmittelbaren Extubationsphase in der Remifentanylgruppe größer. [63]

In einer ungeblindeten Studie wurden 80 Patienten randomisiert für entweder Remifentanyl und bedarfsweise Propofol oder Midazolam mit Fentanyl. Die mittlere Beatmungszeit zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Extubation verringerte sich in der Remifentanylgruppe signifikant um ca. 4 Stunden, ebenso wie die Intensivstationsliegezeit. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass die Studie unverblindet durchgeführt wurde [5]

In einer kleinen retrospektiven Studie wurden jeweils 30 Patienten nach neurochirurgischer Tumoroperation mit entweder Remifentanyl und Propofol versus Fentanyl und Midazolam verglichen. Nach durchschnittlich knapp 10 Stunden Nachbeatmung konnten die Patienten mit Remifentanyl/Propofol 47 vs. 481 min nach Abstellen der Analgosedierung extubiert werden, auch die Intensivstationsliegedauer war reduziert. Allerdings kann daraus nicht geschlossen werden, welchen Anteil an diesem Zeitvorteil der Einsatz von Propofol oder Remifentanyl hat [73] hat.

In einer randomisierten Studie wurden 75 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen per Infusionspumpe entweder Remifentanyl, Morphium oder Fentanyl appliziert. Dabei zeigte sich eine vergleichbare analgetische und sedierende Wirkung der 3 Substanzen, wobei die Patienten der Morphingruppe über vermehrte Übelkeit und Erbrechen, die Patienten der Fentanylgruppe über verstärkten Juckreiz klagten [74].

Bei der Behandlung von respiratorischen Versagen mit nichtinvasiver Beatmung (NIV) ist die Remifentanyl-basierte Sedierung sicher und effektiv aufgrund niedriger Toleranzentwicklung. In dieser kleinen Studie wurde der Einsatz von Remifentanyl bei 13 Patienten während Nicht-Invasiver-Beatmung untersucht. 3 der Patienten benötigten zusätzliches Propofol. Es konnte gezeigt werden, daß sich die Oxygenierung verbesserte, die Atemfrequenz verringerte. Sowohl bei Patienten mit hypoxischer als auch obstruktiver respiratorischer Insuffizienz kam es zu einer Normalisierung der pCO<sub>2</sub>-Werte [75].

#### **B.II.3.1.1.4. Piritramid**

Das auf deutschen Intensivstationen am häufigsten zur diskontinuierlichen Analgesie eingesetzte Opioid nach Extubation ist Piritramid. Wie Umfrageergebnisse von Martin J et al. zeigten, verwendeten 35 Prozent aller Kliniken Piritramid im Analgesiebereich bis 24 Stunden, 17 Prozent im Bereich zwischen 24 und 72 Stunden und 8 Prozent zur Langzeitanalgesie > 72 Stunden. Im Rahmen des Beatmungsweinings setzten 24 Prozent der Kliniken Piritramid ein [53]. Neben der Möglichkeit der Bolusapplikation durch Ärzte bzw. Pflegepersonal bietet sich bei wachen, kooperativen Patienten der Einsatz einer PCA-Pumpe an.

Im Rahmen einer langfristigen und kontinuierlichen Applikation von Opioiden bei Beatmungspatienten kann sich, insbesondere wenn keine bedarfsadaptierte Titration der Medikamente erfolgt, eine Toleranz entwickeln. Dieser Effekt muss jedoch streng von einer bei Intensivpatienten möglichen Steigerung der Metabolisierungsrate der Leber oder einer aktiven Umverteilung der aktiven Substanzmengen unterschieden werden.

#### **B.II.3.1.2 Applikationsformen**

Neben der für die intensivmedizinische Therapie klassischen intravenösen Applikationsform von Opioiden sind im Einzelfall alternative Applikationswege abzuwägen, wie oral, rektal, subkutan, epidural und neuerdings auch transdermal (iontophoretisch).

##### *Oral*

Die Wahl des Applikationsweges ist nach dem Erkrankungsbild des Intensivpatienten zu treffen, nach der Möglichkeit seiner enteralen Resorption, sowie nach dessen Schmerzstärke mit Abwägung der Dringlichkeit sofort zu behandelnder starker Schmerzen. Bei nicht-intensivstationären, nicht-operierten Patienten ist im allgemeinen die orale Gabe der Weg der Wahl - abgesehen von sofort zu behandelnden starken Schmerzen - und sollte den anderen Applikationsformen vorgezogen werden. In der postoperativen Phase jedoch ist die orale Gabe aufgrund von z.B. Übelkeit, Erbrechen, Magen-Darm-Atonie, Darmeingriffen oder fehlender Verfügbarkeit der Darreichungsform allerdings schwierig

##### *Intravenös*

Die Wahl des Weges erfolgt nach der Schmerzstärke sowie nach dem individuellen Krankheitsbild (z.B. Möglichkeit der enteralen Resorption). Gegenüber sämtlichen Verabreichungstechniken kommt es durch die intravenöse Injektion bzw. Kurzinfusion am schnellsten zu einer Analgesie.

##### *Rektal*

Generell ist die Resorption nach rektaler Gabe häufig variabel und die Plasmaspiegel sind geringer als nach oraler oder intravenöser Gabe; deshalb ist z.B. eine rektale Paracetamol-Gabe den anderen Applikationswegen unterlegen [76].

##### *Subkutan*

Voraussetzung für die Wirksamkeit der subkutanen Injektion ist eine ausreichend perfundierte Peripherie. Daher ist dieser Applikationsweg bei Hypothermie oder Schock kontraindiziert.

##### *Intramuskulär*

Für einige Analgetika besteht eine Zulassung zur intramuskulären Injektion, dies wird in der postoperativen Phase inzwischen als obsolet angesehen. Intramuskuläre Injektionen sind schmerzhaft (LoE: 4) [77]. Außerdem ist diese Form der Applikation mit Risiken, wie z.B. Nervenverletzungen, Verletzung von Blutgefäßen und Hämatomen, verbunden (LoE: 4); [78]; [79]. Es stehen genügend alternative Applikationsformen zur Verfügung, so dass diese Form der Schmerzmittelgabe generell zu vermeiden ist.

#### *Epidural*

Siehe Kapitel Regionalanalgesie

Für die epidurale Katheteranalgesie erweist sich die Gabe eines Lokalanästhetikums allein oder in Kombination mit einem Opioid der alleinigen epiduralen Opioidgabe in der Schmerztherapie überlegen [80]. Durch eine epidurale Applikation von einem Lokalanästhetikum mit einem Opioid lässt sich eine suffiziente Schmerztherapie erzielen insbesondere bei Bewegung/Lagerung des Patienten mit positiver Beeinflussung des Outcomes ohne signifikante zentrale Opioidnebenwirkungen, insbesondere bei regional begrenzten Schmerzproblemen. Die systemische Therapie mit Benzodiazepinen und Opioiden kann reduziert werden, die die Atmung, Immunsystem und Darmmotilität negativ beeinträchtigen können.

#### *Transdermal*

Wie bei dem subkutanen Applikationsweg ist bei der neuen iontophoretischen transdermalen Opioidverabreichung ebenso eine ausreichend perfundierte Haut erforderlich. Das Wirkungsmaximum wird innerhalb von 10-15 Minuten erreicht [81]. Im Gegensatz dazu ist die nicht durch Iontophorese betriebene transdermale Opioidverabreichung aufgrund der trägen Pharmakokinetik nur zur Therapie chronischer Schmerzen geeignet, sie ist zur postoperativen Analgesie nicht zugelassen und kontraindiziert.

Hautverbrennungen durch Medikamenten-Iontophorese sind beschrieben worden [82].

### B.II.3.1.3 Adjuvante Substanzen

Der Einsatz adjuvanter Substanzen zur Analgesie und Sedierung und die Kombination mit "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs" (NSAID) und anderen Nicht-Opioid-Analgetika können unter strikter Beachtung der Kontraindikationen in allen Phasen der Analgosedierung empfohlen werden. Die Vorteile des Einsatzes adjuvanter Substanzen bestehen in ihrem opioid-sparenden Effekt und damit der Möglichkeit der Reduktion der Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Harnverhalt, Pruritus, und der Optimierung der Darmfunktion mit Minderung der postoperativen Ileusgefahr. Der Einsatz adjuvanter Substanzen kann einerseits die Toleranzentwicklung hinauszögern, andererseits eine sich in der Weaningphase evtl. entwickelnde Entzugssymptomatik unterdrücken [83].

#### **$\alpha$ 2 Agonisten**

Für  $\alpha$ 2 Agonisten konnte ein sedierender und in Kombination mit Analgetika auch schmerzreduzierender Effekt gezeigt werden. Der Einsatz von Dexmedetomidin zur Sedierung ist darüber hinaus mit einer geringeren Delirinzidenz im Vergleich zu Midazolam assoziiert. Dieser Effekt konnte allerdings nicht für den weniger selektiven  $\alpha$ 2-Agonisten Clonidin gezeigt werden. [84], [85].

Wie die Umfrage von Martin J et al. [53] zeigte, wurde Clonidin auf deutschen Intensivstationen in allen Phasen der Analgosedierung adjuvant eingesetzt, wobei der Anwendungsschwerpunkt in der Phase der Langzeitsedierung > 72 Stunden (53% der Krankenhäuser) und in der Entwöhnung von der Beatmung (59% der Krankenhäuser) lag.

#### **Ketamin**

Ketamin wurde in deutschen Kliniken nur selten zur Analgosedierung eingesetzt [53] Analgosedierung <24h 15% der Kliniken; Analgosedierung 24-72h 26%; Analgosedierung >72h 20%; Weaning 4%. Ketamin ist ein stark analgetisch, aber nur schwach hypnotisch wirksames Anästhetikum. Der Vorteil des Ketamins besteht darin, dass Spontanatmung und Schutzreflexe nur gering eingeschränkt werden, jedoch kommt es unter Ketaminmonotherapie häufig zu unangenehmen Traumerlebnissen oder deliranten Erregungen. Daher ist eine Kombination mit Propofol oder Benzodiazepinen dringend erforderlich. Ein weiterer Vorteil des Einsatzes von Ketamin ist die Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs bei nur milden bis fehlenden Nebenwirkungen [10] mit fraglicher Reduktion der opioidbedingten Nebenwirkungen, wie die postoperative Übelkeit und Erbrechen [86]; [87] (LoE 1a)). Nach kardiopulmonalem Bypass in der Kardiochirurgie verminderte die Gabe von Ketamin zur Narkoseeinleitung das postoperative Delir [88]LoE 1b).

Durch die Aktivierung zentraler sympathischer Areale führt Ketamin in höherer Dosierung (> 5 mg/kg/h) zu einem Anstieg des Drucks im Hoch- und Niederdrucksystem, der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und auch des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, was seinen Einsatz bei kritisch kranken insbesondere kardial stark eingeschränkten Patienten limitiert. Die bronchodilatatorische Komponente von Ketamin macht es zu einem im intensivmedizinischen Bereich für die Analgesie bei Patienten mit Bronchokonstriktion interessanten Medikament.

### B.II.3.1.4 Nicht-Opioid-Analgetika

In Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation können alternativ oder ergänzend zur Opioidtherapie auch Nicht-Opioid-Analgetika appliziert werden [50]. NSAIDs verwandten laut Umfrage von Martin J et al. [53]. 24 Prozent der deutschen Kliniken zur Kurzzeitanalgesie bis 24 Stunden. Eine Indikation für Nicht-Opioid-Analgetika im Analgesieintervall zwischen 24 und 72 Stunden sahen durchschnittlich 17 Prozent, in der Langzeitanalgesie > 72 Stunden 10 Prozent aller Kliniken. Im Rahmen der Weaningphase setzten 19 Prozent der Kliniken regelmäßig Nicht-Opioid-Analgetika ein. Grundsätzlich verwandten Universitätskliniken in allen Analgosedierungsphasen signifikant häufiger Nicht-Opioid-Analgetika als allgemeine Krankenhäuser [54]. Die Vorteile des Einsatzes von Nicht-Opioid-Analgetika bestehen im opioid-sparenden Effekt und damit der Reduktion der Ileusgefahr, dem verminderten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, der geringeren Atemdepression und der weniger beeinträchtigten Bewusstseinslage [89]; [90]. Im intensivmedizinischen Bereich kommen vorrangig nicht saure antipyretische Analgetika (Paracetamol, Metamizol) oder bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patienten Coxibe (Parecoxib) zur Anwendung, da ihre gastrointestinale Toxizität geringer ist als die der sauren antipyretischen Analgetika. Eine neben der Schmerzreduktion intensivmedizinisch oft erwünschte weitere Wirkung der genannten Medikamente besteht in der Fiebersenkung. Im Rahmen einer Testung des antipyretischen Effektes von Metamizol versus Propacetamol konnten Cruz P et al. [91] feststellen, dass es sich um effektive Antipyretika handelt, die jedoch unerwünschte hämodynamische Wirkungen, wie die Blutdrucksenkung, verursachen können, die insbesondere von ITS-Patienten schlecht toleriert werden. Die kontinuierliche i.v.-Applikation von Metamizol mittels Perfusor kann die kreislaufdepressiven Effekte reduzieren. NSAIDs können zur renalen Vasokonstriktion beitragen und bei Patienten mit Hypovolämie oder anderen Risikofaktoren eine renale Dysfunktion begünstigen. Auch bei Coxiben muss Hypovolämie unbedingt vermieden werden, da es sonst zur Entwicklung einer renalen Dysfunktion kommen kann [92]. Zu beachten ist, dass beim Intensivpatienten neben der gastrointestinalen Toxizität häufig Kontraindikationen für die Gabe von NSAID bestehen (eingeschränkte Nierenfunktion, Hypovolämie oder Vasopressorgabe). Coxibe (Parecoxib) dürfen nur zur Anwendung bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patienten kommen (Press release 22.10.2004: EMEA to review COX-2 inhibitors). Außerdem sollte beachtet werden, dass - wenn auch die gastrointestinale Toxizität von Coxiben geringer als bei NSAID ist -, die anderen Kontraindikationen (reduzierte Kreatininclearance, Hypovolämie und Katecholamintherapie) bestehen bleiben. Die Gabe von Coxiben ist daher bei Intensivpatienten unter Kenntnis der neuesten Studienergebnisse zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen äußerst kritisch zu bewerten und sollte nur nach dokumentierter Güterabwägung erfolgen.

### B.II.3.1.5 Zusammenfassung Therapie der Analgesie bei Erwachsenen

Grundsätzlich empfiehlt sich zur Optimierung der analgetischen Therapie bei kritisch kranken längerfristig intensivtherapeutisch behandlungsbedürftigen Patienten die Anwendung eines bedarfsadaptierten Konzeptes [93]. Unerlässliche Voraussetzung dafür ist das routinemäßige Monitoring der individuellen Schmerzsituation des Patienten mit nachfolgender Festlegung des Therapiezieles, sowie die regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolges. Dies sollte mindestens 8-stündlich bzw. zusätzlich nach jeder Umstellung oder Dosisänderung der analgetischen Medikation erfolgen. Im Rahmen der Initialphase der Therapie empfiehlt sich dabei eine kontinuierliche i.v. Applikation der Opioide, um das Schmerzniveau konstant im gewünschten Zielbereich zu halten, mit einer Bedarfsadaptation an spezielle Situationen (z.B. schmerzhaft Manipulationen) mittels Bolusgaben. Bei kooperativen Patienten in späteren Therapiephasen empfiehlt sich eine bedarfsadaptierte Schmerzmedikation durch das Pflegepersonal und, wenn möglich, eine patientenkontrollierte Analgesie z.B. mittels PCA-Pumpe. Im Rahmen der Rehabilitationsphase sollten wenn möglich Alternativen zur parenteralen Schmerztherapie Anwendung finden. Opioidsparende Effekte sollten grundsätzlich integraler Bestandteil des schmerztherapeutischen Konzeptes sein. Eine Kombination mit Regionalverfahren, insbesondere der epiduralen Analgesie, sollte zu jedem Zeitpunkt in die Überlegungen zur adäquaten Schmerztherapie einbezogen, und wenn nicht kontraindiziert, durchgeführt werden. Neben dem analgetischen Effekt ist vor allem die Sympathikolyse und die Möglichkeit der früheren postoperativen Ernährung von Bedeutung [80]. Der Einsatz adjuvanter Substanzen wie Clonidin, Ketamin sowie die Anwendung von Nicht-Opioide-Analgetika sollte insbesondere unter dem Aspekt der positiven Effekte einer Opioidsparung Berücksichtigung finden. Insbesondere bei den im Rahmen der Langzeittherapie eingesetzten Opioiden müssen auch therapiebedingte Nebenwirkungen (z.B. Obstipationen) überwacht und ggf. behandelt werden [78]. Zur Senkung der Ileusinzidenz kann, falls eine opioidsparende Therapie nicht möglich ist, gegenwärtig die enterale Applikation von Naloxon (4 x 8 mg) empfohlen werden [79].

### B.II.3.2 Sedierende Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Erwachsenen

Mehr als 75 Prozent aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patienten erhalten eine sedierende und/oder analgetische Therapie [60]. In den meisten Fällen sollte als Sedierungsziel ein wacher, kooperativer Patient, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert (RASS 0/-1), angestrebt sein. Eine moderate Sedierung bewirkt ein hohes Maß an Patientenzufriedenheit und ein niedriges Risiko für schwere Nebenwirkungen ([94] LoE 1a). Eine sehr tiefe Sedierung dagegen sollte nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein [14], [15], (z.B. Schwierigkeiten bei der maschineller Beatmung, chirurgische Indikationen, wie freie Lappen, Spalthauttransplantate, Zelltransplantation, oder Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung, zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie). Durch eine effiziente Analgesie und Sedierung werden eine Toleranz der intensivmedizinischen Behandlung erreicht, vegetative Stressreaktionen des Patienten wie Angst- und Unruhezustände gedämpft und deren negative Auswirkungen auf den Organismus begrenzt. Neben den medizinisch begründeten Erfordernissen einer adäquaten Analgesie und Sedierung ergibt sich für Ärzte und Pflegepersonal die ethische Verpflichtung, das Bewusstsein des Patienten vor möglicherweise schädigenden und schmerzhaften diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen zu schützen. Die Notwendigkeit einer begleitenden analgosedierenden Therapie gilt mittlerweile als unumstrittener Konsens. Im Bezug auf Ziele und Wege der sedativen Therapie existieren noch Unterschiede. Moderne Beatmungstechniken und neue Medikamente haben in den letzten Jahren einen grundsätzlichen konzeptionellen Wechsel ermöglicht. Eine Umfrage von Merriman HM aus dem Jahre 1981 ermittelte, dass zum damaligen Zeitpunkt nur 9 von 34 britischen Intensivstationen als Zielvorstellung den gut orientierten Patienten angaben, der die medizinischen Maßnahmen toleriert und Medikamente nur im Rahmen schmerzhafter Manipulationen benötigt. Weiter wurde in dieser Untersuchung gezeigt, dass 21 verschiedene Medikamente zur Analgosedierung eingesetzt wurden. Die Zielstellung, Patienten so tief zu sedieren, dass sie während der gesamten Beatmungszeit in einem narkoseähnlichen Zustand sind, wurde in den letzten Jahren zunehmend verlassen [14]. Eine tiefe Sedierung oder gar begleitende neuromuskuläre Blockade sollte nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein [95] [96] [97]. Moderne Analgosedierungskonzepte basieren auf einer kontrollierten Dämpfung der Bewusstseinslage und einer effektiven Ausschaltung des Schmerzempfindens mit einem Ziel-RASS-Score von 0/-1 und stellen keine Fortsetzung einer Allgemeinanästhesie dar. Eine tiefe Sedierung mit einem Ziel-RASS von <-2 führt zu einer kardiovaskulären Depression, die höhere Dosen an positiv inotropen Substanzen und Vasokonstriktoren zur Stabilisierung erfordert. Soliman et al. führten eine Befragung zur Sedierungspraxis in 16 europäischen Ländern durch und fanden deutliche regionale Unterschiede [60]. So erhielten z.B. 75 Prozent aller beatmeten Patienten in Großbritannien kontinuierlich ein Medikament zur Analgesie und Sedierung, während nur 30 Prozent der italienischen Patienten kontinuierlich sediert wurden. Des Weiteren finden sich im Bezug auf die zur Anwendung kommenden Medikamente deutliche Unterschiede. Während in Europa das mit 92% am häufigsten zur längerfristigen Sedierung > 72 Stunden eingesetzte Medikament Midazolam ist [53], wird im Rahmen der amerikanischen Leitlinie [50] Lorazepam zur Langzeitsedierung bevorzugt. Die bestehenden regionalen bzw. länderspezifischen Unterschiede zeigen, dass es einerseits zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich ist, allgemeingültige Leitlinien zu erstellen, zum anderen keine 1:1-Übernahme der amerikanischen Leitlinien für Europa erfolgen kann.

Generelles Ziel der Analgosedierung sollte die für den Patienten optimale Sedierung und adäquate Schmerzbehandlung sein, die ein individuell optimiertes Beatmungsmuster, ein problemloses Weaning und eine möglichst programmierte Extubation gewährleistet sowie keine unerwünschten kardiopulmonalen Nebenwirkungen hervorruft ([98]). Zum Erreichen dieser Zielstellung ist ein individuelles patientenadaptiertes Sedierungskonzept erforderlich ([99]; [100]). Um das jeweils für den Patienten optimale Sedierungs- und Analgesieniveau zu erreichen, ist eine regelmäßige Reevaluierung erforderlich. Neben der geeigneten Medikamentenauswahl beeinflussen zahlreiche Faktoren die Sedierungspraxis. Dazu zählen die medizintechnische Ausrüstung, Motivation ([101]; [102]; [97]; [103],) und das Vorhandensein von Ressourcen, wie effektives Zeitmanagement und die personelle Besetzung der Intensivstation mit Fachpersonal ([101]; [102] [104]; [105]).

Eine niedrigere Anzahl von pro Pflegeperson zu versorgenden Patienten begünstigt eine geringere Sedierungstiefe [102] [104]. Des Weiteren wird das Sedierungsniveau von der Arztverfügbarkeit und der Kommunikation zwischen ärztlichem und pflegerischem Personal beeinflusst [102] [104], aber auch durch die Einflussnahme von Familienangehörigen auf das medizinische Personal [104]. Im Rahmen ihrer fokussierten Gruppenbefragung zur Erkennung und Beschreibung von Motivation, Einfluss- und Kontrollfaktoren zur Praxis der Analgosedierung durch das Pflegepersonal stellten Weinert CR et al. [104] das für sie unakzeptable Ergebnis fest, dass soziale Faktoren die Sedierungspraxis auf der Intensivstation beeinflussen, und forderten die regelmäßige Diskussion der Sedierungsziele mit allen Beteiligten, d.h. Arzt, Pflegepersonal, wenn möglich Patient bzw. dessen Angehörigen, auch im Hinblick auf die Verbesserung der Patientensicherheit. Sie verwiesen auf die Notwendigkeit weiterer Forschungen, um den Einfluss der patientenunabhängigen Faktoren auf die Sedierungsregime zu minimieren.

Die Sedierung kritisch kranker Patienten erfolgt zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf unterschiedlichste Art und Weise. Ebenso wenig, wie es ein einziges ideales Medikament zur Analgesie oder ein allumfassendes Analgesie- oder Monitoringkonzept gibt, gibt es das ideale Sedierungskonzept. Ein ideales Sedativum müsste folgenden Anforderungen genügen:

- Effektive Sedierung mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Akkumulation oder aktive Metabolite
- Einfache Anwendung und Titration möglich
- Keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Metabolisierung durch Organinsuffizienzen nicht beeinträchtigt
- Keine Toleranz- und Suchtentwicklung [48].

Sedierungsrichtlinien mit wenigen Standardmedikamenten gewähren einen sicheren Umgang und vermeiden Polypragmasie [54]. Idealerweise sollte eine bestimmte Dosis eines Medikamentes dabei das gewünschte Sedierungsniveau ohne Toxizität oder Überdosierung erreichen. Meist ist dies jedoch nicht mit einer einzigen Substanz erreichbar. Bei ITS-Patienten werden Metabolismus und Elimination der Medikamente oft durch zahlreiche Zusatzfaktoren, wie Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion und eine Vielzahl gleichzeitig verabreichter Medikamente, reduziert ([48]). Bei jüngeren Patienten stehen pharmakodynamische Effekte im Vordergrund, d.h. trotz steigender Plasmaspiegel treten reduzierte Wirkungen auf; bei älteren Patienten ist die Wirkdauer der einzelnen Medikamente

häufig verlängert [106]; [107], [108]. Um Über- oder Unterdosierungen der sedierenden Medikamente zu vermeiden, ist das Monitoring der Sedierungstiefe unerlässlich (vgl. Kapitel Monitoring). Die Nachteile einer insbesondere zu tiefen Analgosedierung bestehen in der kardiorespiratorischen Depression mit unnötiger Verlängerung der Beatmungsdauer und daraus resultierender steigender Infektionsgefährdung sowie Immobilisierung des Patienten, dem erhöhten Risiko der Entwicklung einer venösen Thrombose und der Störung der Darmmotilität. Hauptsächliche Probleme einer Untersedierung sind Hypertension, Tachykardieentwicklung und eine weitere Steigerung des intrakraniellen Druckes bei bereits vorbestehender Hirndruckproblematik. Des Weiteren kann Untersedierung zur Eigengefährdung des Patienten führen, insbesondere wenn sich Angst- und Unruhezustände entwickeln, und bedeutet einen erheblichen Diskomfort für den Patienten [97]. Sowohl Untersuchungen von Kollef MH et al [109] als auch von Kress [14] zeigten, dass eine bedarfsadaptierte Sedierung die Beatmungsdauer und die intensivstationäre Behandlungsdauer vermindern konnte. Basierend auf diesen Untersuchungen, stellten Girard TD et al. 2008 ein weiterentwickeltes, protokollgesteuertes Sedierungskonzept vor, dass neben einer täglichen Unterbrechung der sedativen Therapie einen Aufwach- (SAT) und Spontanatmungsversuch (SBT) nach spezifischen Sicherheitschecks enthielt. Er konnte zeigen, dass sowohl die Beatmungsdauer als auch die ITS- und Krankenhausverweildauer, sowie die Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt wurden, die ohne Aufwachversuch mit einem RASS von -4 bis -2,5 geführt wurde [15].

Schwierig gestaltet sich die Frage nach dem geeignetsten Medikament, um ein adäquates Sedierungsniveau zu erreichen. Grundsätzlich werden dafür langfristige, qualitativ hochwertige, randomisierte, kontrollierte Studien benötigt, um die Effektivität verschiedener Substanzen für die Kurz- oder Langzeitsedierung zu rechtfertigen. Trotz einer Vielzahl zu einzelnen Medikamenten existierender Studien ist deren Vergleichbarkeit erheblich eingeschränkt, z.B. durch Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten oder variable Gründe für die intensivmedizinische Behandlung (postoperative Intensivtherapie, Infektion, Polytrauma etc. [50]; [110]). Die Auswahl der Sedativa sollte sich unter anderem nach der zu erwartenden Sedierungsdauer richten unter Berücksichtigung der kontextsensitiven HWZ [14].

Während in den amerikanischen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei kritisch kranken Patienten als Standard Lorazepam empfohlen wird [50], kommen im europäischen Raum vorrangig Midazolam und Propofol zur Anwendung [110]. Hauptkriterium für die Bevorzugung von Midazolam und Propofol ist deren im Vergleich zu Lorazepam deutlich kürzere kontext-sensitive Halbwertszeit und damit bessere Steuerbarkeit [100].

Wie in der neueren Literatur gezeigt, führt Lorazepam zu einer Erhöhung der Delirinzidenz [84]. Ausserdem ist Lorazepam zur Sedierung in der Intensivmedizin nicht zugelassen (Information der Med. Wiss. Abtlg. der Firma Wyeth). Die Zulassung gilt für lediglich für die Beruhigung vor operativen und diagnostischen Eingriffen, bei Angstsymptomatik und für den Status epilepticus (Fachinfo Hersteller).

Die Ergebnisse einer nationalen Umfrage zur Praxis der Sedierung und Analgesie auf deutschen Intensivstationen durch Martin J et al. [53] zeigten, dass in Deutschland Propofol das am meisten eingesetzte Medikament zur Kurzzeitsedierung bis zu einem Zeitintervall von 72 Stunden war, während bei Langzeitsedierung vorrangig Midazolam zur Anwendung kam. Dies begründet sich auch in der begrenzten Zulassung für Propofol für eine Applikationsdauer von bis zu 7 Tagen. Adjuvant wurde in nahezu allen Phasen der Sedierung Clonidin in einem hohen Anteil eingesetzt, wobei sich jedoch als Indikationsschwerpunkte die Phase der Sedierungsdauer >72 Stunden und die Phase des Beatmungswanings herausstellten. Der sinnvolle Einsatz von Clonidin in der Weaningphase wurde von Huber FT et al. [111] dargestellt. Des Weiteren zeigten die Ergebnisse der Umfrage von Martin J et al. [53] den Einsatz von Ketamin bevorzugt in den Sedierungsphasen zwischen 24-72 Stunden und >72 Stunden an, obwohl bisher nur wenige Untersuchungen zur Anwendung dieses Medikamentes zur Langzeitsedierung existieren. Die Auswahl der Medikamente erfolgte nach Angabe der Kliniken im Hinblick auf die zu erwartende Sedierungsdauer, zunehmend mehr deutsche Kliniken verwendeten 2006 [53] im Vergleich zu 2002 Sedierungsprotokolle (21% vs. 46%) und Sedierungsskalen (8% vs. 51%). Inzwischen konnte in diversen Publikationen gezeigt werden, dass der konsequente Einsatz dieser Methoden zu einer Verringerung der Beatmungszeit und der intensivstationären Behandlungsdauer führen kann [112], [113], [14], [15]. Dieser Fakt gewinnt auch im Hinblick auf die Kostenreduktion an Bedeutung. Die Kosten für die analgetische und sedative Therapie stellen einen erheblichen Anteil an den Gesamtkosten für die intensivmedizinische Behandlung dar. Devlin JW et al. [114] sowie Mascia MF et al. [115] konnten zeigen, dass die Anwendung von Leitlinien zu einer Reduktion der Behandlungskosten führen kann.

Grundsätzlich können folgende Sedierungsprinzipien empfohlen werden:

- Durchführung einer protokollgestützten Analgesie und Sedierung statt Fortführung einer Narkose, wobei das angestrebte Sedierungsziel ein RASS-Score von 0/-1 ist und eine sehr tiefe Sedierung nur noch wenigen speziellen Indikationen vorbehalten bleiben sollte (nicht adäquate Ventilation bei Schwierigkeiten den Patienten an die maschinelle Beatmung zu adaptieren, Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung, Senkung des Sauerstoffverbrauchs bei drohender Hypoxie)
- Täglich mehrfache Evaluation der Notwendigkeit der sedierenden Therapie, Monitoring des Sedierungsgrades und Erfassung des dazu erforderlichen individuellen Medikamentenbedarfs mit entsprechender Dosisanpassung (Empfehlung mindestens 8-stündlich)
- Gezielte Auswahl der Medikamente im Hinblick auf die zu erwartende voraussichtliche Sedierungsdauer
- Bei kontinuierlicher Gabe getrennte Verabreichung von sedierenden Medikamenten und Analgetika und Vermeidung fixer Medikamentenkombinationen, um die Einzelkomponenten bedarfsgerecht steuern zu können
- Kein abruptes Absetzen der Medikamente nach Langzeitsedierung, dafür Durchführung einer ausschleichenden Therapie zur Vermeidung der Entwicklung einer Entzugsproblematik und Anwendung eines Weaningprotokolls.

Vertreter folgender Substanzklassen kommen im Rahmen der Analgosedierungskonzepte vorrangig zur Anwendung:

#### B.II.3.2.1 Propofol

Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen sollte bevorzugt Propofol eingesetzt werden. Bei Patienten ≥ 16J. soll zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden. Die Anwendungsdauer sollte maximal 7 Tage betragen. Eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter sollte durchgeführt werden. [18]

#### Dosierung und Zulassung

Propofol ist in Deutschland erst ab dem 17. Lebensjahr und für maximal 7 Tage zur Sedierung in intensivmedizinischen Bereich zugelassen [18].

Nichtpublizierte Daten einer Studie an insgesamt 327 Kindern zeigten eine erhöhte Sterblichkeit unter Sedierung mit hochdosiertem Propofol gegenüber nicht mit Propofol sedierten Kindern. Die Daten sind nur unpräzise und nur unvollständig einsehbar auf der Internetseite der Federal Drug Association (FDA) ([www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan_deardoc.pdf)), (externer Link)

Wegen der besonderen Gefährdungssituation darf Propofol nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Bei Erwachsenen sollte zur Sedierung bei einer Intensivbehandlung eine Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden.

#### Klinischer Einsatz

Propofol besitzt eine sedativ-hypnotische, jedoch keine analgetische Wirkung. Propofol ist gut steuerbar und daher besonders zur kurz- und mittelfristigen Sedierung und im Rahmen der Entwöhnungsphase von der maschinellen Beatmung geeignet aufgrund der hohen Metabolisierungsrate und der über beliebige Applikationszeiten fast konstant kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit mit rascher Aufwachzeit und der Tatsache, dass es keine aktiven Metabolite bildet und kaum kumuliert [90] [53].

Die Dauer einer adäquaten Sedierung war länger mit Propofol im Vergleich zu Midazolam mit einer Effektivität der

Sedierung von 60% bis 97% bei Propofol und 47% bis 95% bei Midazolam [91]. Die Beatmungsdauer konnte bei Patienten mit mehr als 48h Beatmung und täglicher Sedierungspause um 2,6 Tage reduziert werden bei Sedierung mit Propofol verglichen mit Patienten, die eine intermittierende Lorazepam-Sedierung erhielten ([16]. Ebenfalls erweist sich der Einsatz von Propofol günstig bei einer angestrebten Frühextubation oder zur Induktion eines Tag-Nacht-Rhythmus. Durch dem Einsatz eines kombinierten Sedierungsregime mit Remifentamil und Propofol, kann die Propofoldosis um bis zu 20% gesenkt werden und eine Verkürzung der Beatmungs- und Weaningzeiten, sowie der intensivstationären Behandlungsdauer erreicht werden [45].

#### Nebenwirkungen

Eine Dosisverminderung sollte erwogen werden, um die Gefahr der Entwicklung eines Propofol-Infusions-Syndroms zu reduzieren (mögliche Symptome: Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Rhabdomyolyse, schwere metabolische Azidose, akutes Nierenversagen) [21]; [92], [45]. Zur frühzeitigen Erkennung eines Propofol-Infusions-Syndroms wird eine engmaschige Überwachung des Säure-Basen-Haushalts (insbesondere des Laktat- und pH-Werts) und Kontrolle der Rhabdomyolyse-Parameter empfohlen [45]. Folgende Nebenwirkungen einer Propofoltherapie wurden im Vergleich zu einer Sedierung mit Midazolam signifikant häufiger berichtet, arterieller Blutdruckabfall durch peripheren Widerstandsverlust und ein Anstieg von Triglyceriden, Lipase und Amylase, da das Medikament als Fettemulsion vorliegt (ggf. Mitbilanzierung besonders bei Langzeitanwendung und Kontrolle der entsprechenden Laborparameter) [91], [93]; [116]; [50]. Keine Studien berichtete über eine Infektion in Zusammenhang mit einer Propofol-Gabe aufgrund der Kontaminationsgefahr der Propofol-Lösung [17, 117].

#### Anwendungsdaten

Propofol ist das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Medikament für die Kurzzeitsedierung bis 24 Stunden (83 Prozent der befragten Kliniken) und für den Entwöhnungsprozess von der maschinellen Beatmung (75 Prozent) [53]. Im Sedierungsintervall zwischen 24 und 72 Stunden erfolgte der Einsatz bei 67 Prozent und in der Phase über 72 Stunden bei 23 Prozent der Kliniken [53].

#### Kosten

Der Einsatz eines analgetischen Regimes in Kombination mit Propofol ist zumindest kostenneutral durch Einsparung von Personalkosten, Reduzierung der Beatmungsdauer und Reduktion der Intensivbehandlung [14].

#### B.II.3.2.2 Benzodiazepine

Von den zur Verfügung stehenden Benzodiazepinen wird nach der Umfrage von Martin J et al. [53] in Deutschland im intensivstationären Bereich hauptsächlich Midazolam mit der vorrangigen Indikationsstellung der Langzeitsedierung (> 72 Stunden) eingesetzt (92 Prozent aller Kliniken). Die Anwendung von Midazolam zur Kurzzeitsedierung erfolgte 2006 bei 35 Prozent der Kliniken, dies ist eine signifikante Abnahme gegenüber 2002 von 11 Prozent. Zur mittellangen Sedierung (24 - 72 Stunden) wurde mit 62 Prozent signifikant seltener Midazolam verwendet als 4 Jahre zuvor (77 Prozent). Im Weaning erfolgte der Einsatz zu 32 Prozent ([53]). Für eine Sedierungsdauer über 7 Tagen kann Midazolam verwendet werden. Propofol weist bei der Langzeitsedierung keinen Vorteil bezüglich der Dauer der Entwöhnung vom Respirator gegenüber Midazolam auf (Martin J et al. 2007).

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend-hypnotisch. Sie besitzen eine große therapeutische Breite, bieten aber auch einen Ceiling-Effekt. Ein Abhängigkeitspotential besteht auch bei therapeutischen Dosierungen und führt zur Gefahr der Entwicklung einer Entzugssymptomatik. Benzodiazepine haben häufig aktive Metabolite mit längerer Halbwertszeit als die Grundsubstanz selbst, was die Kumulationsgefahr erhöht, insbesondere bei intensivmedizinisch behandelungspflichtigen Patienten mit Organfunktionsstörungen, [107]. Probleme in der praktischen Anwendung ergeben sich auch aus der Möglichkeit paradoxer Reaktionen, die vorrangig bei Kindern und älteren Patienten auftreten können, und der zum Teil erheblich verlängerten Wirkdauer im Alter (Diazepam - Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit bis 200% und Midazolam - Wirkungsverstärkung und Kumulation) [48]; [50] [41]; [103]. Das Hauptkriterium für den bevorzugten Einsatz von Midazolam im europäischen Bereich ist dessen im Vergleich zu Lorazepam kürzere kontext-sensitive Halbwertszeit und die damit verbundene bessere Steuerbarkeit [100]. Bei jüngeren Erwachsenen mit einer Sedierungsdauer über 72 Stunden und beginnender Entzugssymptomatik können längerwirksame Benzodiazepine aufgrund des pharmakodynamischen Effekts gegeben werden [41].

Zu bevorzugen ist eine Co-Sedierung von Midazolam mit einem Opioid. Für die kontinuierliche Cosedierung von Midazolam und Fentanyl konnte gezeigt werden, dass sie einfacher und zielgenauer zu titrieren war als Midazolam allein ohne signifikanten Unterschied der Nebenwirkungen wie Ileus [1].

#### B.II.3.2.3 Etomidate

Etomidate soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden [60], [20], [21]. Auch die Einmalgabe von Etomidate führt zu einer 24-48-stündigen signifikanten Suppression der Cortisolproduktion. Der Einsatz von Etomidate als Einleitungshypnotikum zur Intubation sollte daher auf Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz beschränkt bleiben [22]. Hier hat es die Vorteile einer guten hämodynamischen Stabilität, eines schnellen Wirkeintritts und einer geringen Atemdepression.

#### Nebenwirkungen

Etomidate bewirkt eine Depression der Nebennierenrinden-Steroidsynthese durch Inhibition der 11beta-Hydroxylase [22]. Etomidate ist, wie bereits oben beschrieben, daher nur nach sorgfältiger Nutzenabwägung anzuwenden. Eine möglicherweise bereits vorbestehende Nebennierenrindeninsuffizienz, z.B. im Rahmen eines septischen Schocks, kann aggraviert werden [118]. Bereits eine Intubationsdosis Etomidate könnte durch die Suppression der Steroidsynthese das Outcome septischer Patienten verschlechtern [118] [20] Dagegen fand eine andere Studie mit 159 septischen Patienten keinen Zusammenhang zwischen dem Einleitungshypnotikum und der Vasopressorgabe, sowie keinen Hinweis auf eine klinische Verschlechterung oder dem Nutzen einer Steroidgabe nach Intubation mit Etomidate [21].

#### B.II.3.2.4 Barbiturate

Barbiturate wirken hypnotisch und antikonvulsiv [119]. Ihre vorrangige Indikationsstellung liegt im neurochirurgischen und neurotraumatologischen Bereich, wenn eine Reduktion des Hirnstoffwechsels (CMRO<sub>2</sub>?) durch Senkung des Sauerstoff- und Glukoseverbrauchs erzielt werden soll. Barbiturate besitzen einen hirndrucksenkenden Effekt (ICP?), sie können jedoch auch schwere Hypotensionen auslösen mit Reduktion des cerebralen Blutflusses (CBF?). Ihr hyperalgetischer Effekt macht in der Regel die Kombination mit einem Opioid erforderlich [120]. Thiopental ist ein kurzwirksames Barbiturat, jedoch kommt es bei kontinuierlicher Anwendung zur Akkumulation im Fettgewebe, daher sollte es nur zur Bolusgabe verwendet werden [119]. Phenobarbital ist lang wirksam und daher am ehesten zur antikonvulsiven Therapie einzusetzen. Generell werden Barbiturate nur selten zur kontinuierlichen Sedierung eingesetzt. Aufgrund der langen (effektiven) Halbwertszeit sind sie schwer zu titrieren und daher nicht zur routinemäßigen Sedierung von insbesondere neurochirurgischen Patienten zu empfehlen, da die neurologische Beurteilbarkeit erschwert wird (siehe auch Kapitel Spezielle Patientengruppen).

#### B.II.3.2.5 Alpha2-Adrenozeptoragonisten

Wie die Umfrage von Martin J et al. [53] zeigte, fand sich auf nahezu allen deutschen Intensivstationen eine verbreitete Anwendung von Clonidin als adjuvante Substanz in allen Sedierungsphasen. Clonidin wurde von 34 Prozent der Kliniken in

der Sedierungsphase bis 24 Stunden, von 50 Prozent bei Sedierung zwischen 24 und 72 Stunden und von 53 Prozent bei Langzeitsedierung > 72 Stunden eingesetzt. Im Rahmen des Weaningprozesses vom Respirator nutzten 59 Prozent der deutschen Kliniken Clonidin.

Die Relevanz der  $\alpha$ -2-Adrenozeptoragonisten hat in den letzten Jahren sowohl unter klinischen als auch ökonomischen Aspekten zugenommen. Klinisch zeichnen sich diese Substanzen vorrangig durch eine analgosedative, anxiolytische und antihypertensive Wirkung aus. Der Sympathikotonus wird gesenkt. Clonidin kann bei folgenden Indikationsstellungen eingesetzt werden: Basissedierung (insbesondere bei hypertensiven Intensivpatienten), Therapie sympathikoadrenerg-stimulierter und paradoxer Aufwachreaktionen, Prophylaxe und Behandlung von Entzugssyndromen nach Langzeitanalgesiedierung oder bei vorbestehendem Alkoholabusus, sowie Reduktion des postoperativen Shiverings. Eine adjuvante Therapie mit Alpha2-Adrenozeptoragonisten kann eine Dosisreduktion von Sedativa und Analgetika induzieren und damit deren Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression durch Opioide und Benzodiazepine) reduzieren sowie zu einer Einsparung teurer Medikamente führen [24] [121] [122] [123] [124]. Folgende Nebenwirkungen begrenzen den Einsatz von Clonidin: bradykarde Herzrhythmusstörungen durch Verlängerung der Refraktärzeit des AV-Knotens, Blutdruckabfall durch Reduktion des peripheren Widerstandes und Hemmung der gastrointestinalen Motilität jedoch ohne Beeinträchtigung der Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt.

Ein weiterer  $\alpha$ -2-Agonist mit günstigen Eigenschaften für die Sedierung ist Dexmedetomidin, allerdings ist es in Deutschland noch nicht zugelassen [85]. Riker et al wiesen unter Einsatz von Dexmedetomidin im Vergleich mit Midazolam eine kürzere Beatmungsdauer und eine geringere Delirprävalenz nach [125] (LoE 2a).

#### B.II.3.2.6 Ketamin

Ketamin wird auf deutschen Intensivstationen, wie die Umfrage von Martin J et al. ([53] zeigt, vorzugsweise adjuvant zur Sedierung eingesetzt mit Schwerpunkt in den Sedierungsphasen 24 bis 72 Stunden (26% aller Kliniken) und größer 72 Stunden (20% aller Kliniken). Die Anwendung zur Kurzzeitsedierung < 24 Stunden erfolgte nur bei 15%, die regelmäßige Anwendung in der Weaningphase nur bei 4% der befragten Kliniken.

Ketamin wirkt dosisabhängig in subanästhetischer Dosis ausschließlich analgetisch, eine höhere Dosierung bewirkt eine Somnolenz bis dissoziative Anästhesie. Aufgrund der psychomimetischen Wirkung kann die Kombination mit einem Benzodiazepin sowie ggf. einem Vagolytikum zur Salivationsreduktion erforderlich werden. Die vorrangigen Indikationen zum Einsatz von Ketamin sind die Analgesiedierung bei Patienten mit Bronchospasmus (z.B. Asthmapatienten) und die Beatmung von Patienten mit hypotensiver Kreislaufsituation aus nichtkardiogener Ursache [10].

Ketamin kann inzwischen auch bei intubierten und beatmeten Patienten mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann, wenn der  $\text{paCO}_2$  durch Modifikation der Beatmungsparameter konstant gehalten wird [126](LoE 2b); [127](LoE 2b), [128] und darin enthaltene Referenzen; [129]; (jeweils LoE 2a). [130](LoE 2b).

#### B.II.3.2.7 Tag-Nacht-Rhythmus

Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patienten angestrebt werden, wobei primär nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten. [26] (LoE 4), [27] (LoE 4), [28](LoE 3b).

Die Erzielung eines möglichst normalen Tag-Nacht-Rhythmus ist von erheblicher Bedeutung für intensivstationär behandelungspflichtige Patienten [131]. Schlaf ist entscheidend für die Erholung von Erkrankungen und beeinflusst Wundheilung und zelluläre Immunfunktion positiv. Schlafentzug wird als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs angesehen bei kritisch kranken Patienten. Schlaflosigkeit bedeutet zusätzlichen Stress für kritisch kranke Patienten und wird nach der ICU Environmental Stressor Scale als zweitwichtigster Stressor nach Schmerz angegeben [131]. Die Umgebungsbedingungen der Intensivstationen, die diagnostisch, pflegerisch oder therapeutisch erforderlichen Maßnahmen (z.B. Monitoring, Lagerungswechsel, endotracheales Absaugen) und die verabreichten Sedativa bewirken zum Teil erheblich von der Norm abweichende Schlafzyklen und Schlafmuster [106] [50]. So konnte gezeigt werden, dass 40-50% der Schlafphasen bei intensivstationären Patienten tagsüber beobachtet wurden [132]. Rundshagen I et al. [132] erfassten die Häufigkeit des Erinnerungsvermögens und des Auftretens von Alpträumen oder Halluzinationen bei Patienten, die während ihrer intensivstationären Behandlungsdauer analgosediert wurden, und konnten feststellen, dass Patienten, deren Behandlung auf der Intensivstation länger als 24 Stunden erfolgte, sich häufig an Träume und Halluzinationen erinnern konnten. Auch Pochard F et al [133] ermittelten bei der Evaluierung des psychischen Status von Patienten nach Respiratortherapie, dass mit steigender Behandlungsdauer häufig über zunehmende Schlafstörungen berichtet wurde. Umfrageergebnisse aus Deutschland zeigten, dass die Relevanz der Schlafproblematik allgemein bekannt war, da im Durchschnitt 81 Prozent der allgemeinen Kliniken und 93 Prozent der Universitätskliniken versuchten, bei den Patienten auf ihren Intensivstationen einen normalen Tag-Nacht-Rhythmus zu erreichen [134]. Eine steigende Schlafqualität kann helfen, den normalen Tag-Nacht-Rhythmus wiederherzustellen [135]. Im Rahmen der amerikanischen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei kritisch kranken Patienten wird empfohlen, vor dem Einsatz von Medikamenten zur Schlafinduktion zunächst nichtpharmakologische Strategien wie Schaffung ruhiger Umgebungsbedingungen, Einsatz von Entspannungstechniken, Musiktherapie und Massage anzuwenden [50]. Insbesondere im Bezug auf die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Lärm- und Lichtreduktion, Beschränkung der erforderlichen Maßnahmen auf das Notwendigste) tragen Ärzte und Pflegepersonal eine hohe Verantwortung. So wurde die Unterhaltung des Personals als eines der störendsten Umweltgeräusche empfunden [27].

Eine mögliche Option hinsichtlich medikamentöser Strategien besteht darin, die tagsüber bestehende Basissedierung zur Nacht additiv durch Medikamente mit kurzer kontext-sensitiver Halbwertszeit (z.B. Propofol) zu ergänzen [28]. Es muss aber auch darauf hingewiesen werden, dass Propofol hypnotisch wirkt und daher die unter Propofolgabe beobachteten EEG-Veränderungen different von einem regulären Schlaf-EEG sind (Anmerkung: Propofol bewirkt wahrscheinlich keinen "normalen" Schlaf mit entsprechenden REM-Phasen). Als diagnostischer Standardtest für Schlafstörungen wird die Polysomnographie (PSG) verwendet [136]. Aufgrund von Schwierigkeiten und der benötigten Erfahrung, ein PSG in der intensivstationären Umgebung zu erheben, werden alternative, EEG gestützte Methoden empfohlen, wie der bispektrale Index (BIS) [137] [138] berichteten über eine gute Korrelation zwischen BIS und dem natürlichen Schlaf.

#### B.II.3.2.8 Lebensqualität nach Langzeitsedierung

Nelson BJ et al. [139] untersuchten die Lebensqualität von intensivstationär behandelungspflichtigen Patienten und stellten eine Steigerung des Posttraumatic Stress Disorder-Scores (PTSD) mit zunehmender Sedierungsdauer fest. Ely EW et al. [140] konnten zeigen, dass flach sedierte Patienten keinem größeren Stress ausgesetzt waren als die tiefer sedierte Kontrollgruppe.

#### B.II.3.2.9 Volatile Anästhetika

##### **Inhalative Sedierung**

Patienten, die über Trachealtubus oder Tracheostoma beatmet werden, können alternativ zur intravenösen Sedierung auch inhalativ sediert werden. Die inhalative Sedierung erfolgt durch Inhalationsanästhetika, wie sie auch zur Anästhesie im Rahmen einer Operation eingesetzt werden, allerdings in niedrigerer Dosierung.

##### **Off-label use**

Inhalationsanästhetika sind zur Anwendung im Rahmen einer Anästhesie zugelassen. Eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer wird nicht angegeben. Allerdings ist die inhalative Sedierung von Intensivpatienten als eine andere Indikation anzusehen; der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung stellt einen "off-label-use" dar. (Fachinformation). Daraus folgt: Hämodynamik, Beatmungsparameter, sowie Leber- und Nierenwerte sollten engmaschig überwacht werden.

Die Indikation zur Sedierung sollte täglich überprüft werden.

#### **Sicherheit**

Die Sicherheit insbesondere von Isofluran zur Langzeitsedierung (> 1 Woche) ist in der wissenschaftlichen Literatur hinreichend gut dokumentiert:

In der Literatur finden sich über die letzten 25 Jahre zahlreiche befürwortende Fallberichte und Fallserien, die insgesamt mehr als 75 Patientenverläufe beschreiben. Mittlerweile gibt es 8 publizierte RCTs, davon 7 von hoher wissenschaftlicher Qualität, mit etwa 200 inhalativ sedierten Patienten [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35]. Darüber hinaus wurden in publizierten Studien (keine RCTs) mit speziellen Fragestellungen über 300 weitere Patienten inhalativ sediert, zum Teil über mehrere Wochen [141] [142] [143]; . Demnach gibt es in der Fachliteratur über 500 publizierte Fälle inhalativ sedierter Patienten, davon die meisten mit Isofluran. Nach Publikationslage wird die inhalative Sedierung seit über 25 Jahren in vielen, geographisch weit gestreuten Zentren in mindestens 12 Ländern praktiziert (USA, Kanada, Mexiko, Australien, Japan, Ägypten, Schweden, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien). Während und nach Isofluransedierung wurden keine nennenswerten, schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben.

#### **Vorteile**

**Bessere Steuerbarkeit:**

Inhalative Sedierung ist besser steuerbar als intravenöse Sedierungsregimes, d. h. sie erlaubt eine raschere Anpassung der gewünschten Sedierungstiefe. So fanden Kong et al., dass die Sedierungstiefe unter Isofluransedierung häufiger im Zielbereich lag als unter Midazolamsedierung [29]. Das Monitoring der endtidalen Konzentration kann helfen, die korrekte Funktion der Applikationstechnik zu überprüfen und exzessive Dosierungen (Übersedierung) auf einen Blick zu erkennen und zu vermeiden.

**Kürzere, vorhersagbare Aufwachzeiten:**

In sieben RCTs konnten deutlich kürzere Aufwachzeiten nach inhalativer versus intravenöser Sedierung belegt werden [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35]. Auch war die Spannweite der Aufwachzeiten nach inhalativer Sedierung wesentlich enger, so dass die Patienten in einem engen Zeitfenster aufwachten und z.B. extubiert werden konnten. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich die kognitiven Funktionen rascher erholten. Die Patienten waren früher orientiert und in der Lage, ihre Situation zu begreifen [29] [30] [32].

**Schnellere Mobilisierung:**

In der Studie von Hanafy konnten postoperative kardiochirurgische Patienten nach Isofluran rascher aus dem Bett mobilisiert werden als nach Midazolam Sedierung [34]. Bislang gibt es allerdings keine publizierte Studie, die eine schnellere Verlegung von der Intensivstation belegt. Studien mit dieser Fragestellung mit langzeitsedierten Patienten wurden bislang nicht durchgeführt. Lediglich 2 RCTs ließen eine Applikation der Studienmedikation über mehr als 24h zu. Anders als bei Opioiden und Benzodiazepinen findet bei Inhalationsanästhetika nahezu keine Toleranzentwicklung statt, so dass die Dosis auch bei mehrtägiger Anwendung nicht gesteigert werden muss. Nach Beendigung einer mehrtägigen Isofluransedierung kommt es zu einem milden Entzugssyndrom mit einem moderaten Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und des spontanen Atemminutenvolumens. Die Kreislaufwirkungen können durch Clonidin gut beherrscht werden.

#### **Nachteil**

**Aufwendige Applikationstechnik:**

Die Notwendigkeit des Einsatzes von teuren und sperrigen Anästhesiebeatmungsgeräten mit Kreisteil, Verdampfer, Atemkalk, Anästhesiegas-Scavenging sowie eingeschränkter Beatmungsmöglichkeiten und limitierter Flowgenerierung stand bislang einer breiten Anwendung entgegen.

Inzwischen steht ein einfach zu handhabendes Applikationssystem für volatile Anästhetika zur Verfügung (AnaConDa® Sedana Medical, Geretsried), welches zusammen mit normalen Intensivrespiratoren eingesetzt werden kann. Es wird wie ein BefeuchtungsfILTER zwischen Tubus und Y-Stück platziert. Neben Befeuchtungs- und Bakterienfilter besteht es aus zwei Funktionseinheiten: einem Reflektor und einem Evaporator. Bei der Ausatmung werden Anästhetikamoleküle an aktivierte Kohlenfasern im Reflektor angelagert und bei der nächsten Einatmung wieder zur Verfügung gestellt. Solange die Reflektionskapazität von 10 ml dampfförmigem Anästhetikum pro Atemhub, also z.B. 1 Vol% in 1000 ml oder 2 Vol% in 500 ml Tidalvolumen, nicht überschritten wird, werden 90% der Anästhetikamoleküle reflektiert [144]. Die Effizienz des Systems entspricht dann derjenigen eines Anästhesiegerätes, welches mit einem Frischgasfluss von etwa 1 L/min betrieben wird. Bei höheren expiratorischen Konzentrationen oder Volumina, wie sie auf der Intensivstation nicht wünschenswert sind, wird das System vergleichsweise ineffizient. Die Zufuhr der volatilen Anästhetika erfolgt in flüssiger Form mit Hilfe einer Spritzenpumpe über eine Zuleitung in den Evaporator, der sich auf der Patientenseite des Reflektors befindet. Der Evaporator besteht aus einem Hohlstab aus porösem Material, durch dessen Poren die flüssigen Anästhetika auf dessen Oberfläche hindurchsickern, wo sie verdampfen. Die im Dauerbetrieb resultierende Anästhetikakonzentration ist proportional zur Infusionsrate und umgekehrt proportional zum Atemminutenvolumen.

Die Präzision verschiedener Algorithmen zur Vorhersage der Anästhetikakonzentration ist mittlerweile durch Studien belegt [145] [146]. Die Handhabung des Systems wurde in mehreren Studien evaluiert und nach Unterweisung der Mitarbeiter und Beachtung mehrerer Besonderheiten, als sicher eingestuft [33] [34] [35]. In Übersichtsarbeiten werden die Handhabung des Systems, sowie wichtige, zu beachtende Tricks und Fallen beschrieben [147] [148].

#### **Voraussetzungen für eine inhalative Sedierung**

Zur Überwachung der korrekten Funktion des Systems ist ein Anästhesiegasmonitor erforderlich. Für den Dauerbetrieb sind nur Gasmonitore mit Wasserfalle geeignet. Bei Verwendung des neueren Applikationssystems (AnaConDa®) wird das Probengas patientennah ohne zwischengeschalteten Bakterienfilter entnommen. Da der Gasmonitor zwischen Patienten nicht speziell gereinigt und aufbereitet wird, muss das Probengas aus hygienischen Gründen verworfen, also dem Gasscavenging zugeführt werden.

Im Sinne des Arbeitsschutzes ist die Vermeidung einer Raumluftkontamination durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen: Anästhesiegasscavenging durch Absauganlage oder Restgasfilterung, ausreichende Luftwechselrate (Empfehlung: mind. 8/Stunde), sorgfältiges Arbeiten beim Befüllen und Konnektieren der Spritzen, Vermeiden häufiger Diskonnektionen zwischen System und Patient, gegebenenfalls Überwachung der Raumluftkonzentration (Richtlinie zur Arbeitsplatzkontamination von Gasen).

Das den Patienten betreuende Fachpersonal muss nach Medizinproduktegesetz in die verwendeten Geräte eingewiesen und für die Methode speziell geschult sein.

Die Schulung sollte nach einem festgelegten Curriculum an spezialisierten Zentren erfolgen.

#### **Welches Inhalationsanästhetikum?**

Halothan wird zu einem erheblichen Anteil verstoffwechselt (20%). Dabei entstehen Bromid (ungeklärte Toxizität) und Trifluoressigsäure. Das Risiko einer fulminanten, durch Trifluoressigsäure-Epitope getriggerten Autoimmunhepatitis nach Kurzzeitanwendung von Halothan im Rahmen einer Anästhesie wird mit 1:20.000 angegeben [149] [150]. Bei wiederholter Anwendung oder bei Langzeitapplikation ist das Risiko entsprechend erhöht. Daher sollte Halothan für die Sedierung nicht eingesetzt werden.

Lachgas ( $N_2O$ ) oxidiert das Cobaltatom in Vitamin B12 und inaktiviert dadurch die Methionin-Synthetase. Als Folge kommt es zu einer manchmal irreversiblen, megaloblastischen Knochenmarkdepression und zu einer axonalen sensorimotorischen Polyneuropathie sowie Degeneration der Hinter- und Seitenstränge im Rückenmark mit Beinparese und Gleichgewichtsstörungen [151] [152] [153] [154]. Wegen der erhöhten Toxizität soll Lachgas nicht über längere Zeit (>24h) eingesetzt werden und darf bei Veganern und alkoholkranken Patienten nicht eingesetzt werden.

Mit Isofluran gibt es weltweit insgesamt die meiste Erfahrung in der Langzeitanwendung.

Desfluran erscheint aufgrund seiner raschen Kinetik und niedrigen Metabolisierung im Körper als ideales Langzeitsedativum, kann jedoch mit dem zur Verfügung stehenden Applikationssystem (ANACONDA) nicht eingesetzt werden. Der Einsatz erfordert damit derzeit einen wesentlich höheren Aufwand.

Sevofluran wird zu ca 5% verstoffwechselt. Hierbei entstehen keine Trifluoressigsäure, allerdings Fluorid-Ionen in großer Menge. Nach 24h Sedierung mit Sevofluran werden 50  $\mu\text{mol}$  Serumfluorid häufig erreicht, nach mehrtägiger Anwendung steigen die Spiegel bis mehrere hundert  $\mu\text{mol}$  an (unveröffentlichte Beobachtungen mehrerer unabhängiger Arbeitsgruppen).

Seit Bekanntwerden der Nephrotoxizität von Methoxyfluran, die mit erhöhten Fluoridspiegeln einhergeht, wurde in der Literatur viel über eine mögliche (Nephro-) Toxizität von Fluorid diskutiert. Spätere Untersuchungen fanden heraus, dass die Nephrotoxizität von Methoxyfluran nicht mit dem Serumfluorid, sondern mit der Verstoffwechslung des Anästhetikums in der Nierzelle selbst zusammenhängt [155]. Die postulierte "toxische Schwelle" von 50  $\mu\text{mol}$  für Serumfluorid [156] wurde wieder fallengelassen.

Bei einer Massenvergiftung durch Fehlfunktion einer Trinkwasseranlage wurde ein max. Serumfluoridspiegel von 480  $\mu\text{mol}$  gemessen. Gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoen), Parästhesien und Verschiebungen der Serumelektrolyte mit Herzrhythmusstörungen standen im Vordergrund. Einer von 300 exponierten Personen, ein 41 jähriger Mensch ohne wesentliche Vorerkrankungen, verstarb [157]. Möglicherweise sind Fluoridspiegel nach oraler Ingestion anders zu bewerten als solche, die durch Verstoffwechslung im Körper selbst entstehen.

5 mmol Serumfluorid führten in einer Kaninchen-Nierenzelllinie zu Zellschäden mit Bildung von Natriumfluoridkristallen in den Mitochondrien. Ab 1 mmol wurde die Na-K-ATPase gehemmt [158]. Postuliert man einen 10fachen Sicherheitsabstand, sollte bei Patienten ein Spiegel von 100  $\mu\text{mol}$  nicht überschritten werden. Daher darf Sevofluran ohne zeitnahe Kontrolle der Fluoridspiegel für maximal 48h verwendet werden. Falls dann eine Beendigung der Sedierung nicht möglich erscheint, muss auf ein anderes Sedierungsregime, z.B. mit Isofluran, umgestellt werden.

Auch Xenon wurde als Sedativum im Crossover-Vergleich mit Propofol nach thoraxchirurgischen Eingriffen untersucht [31]. Für eine flache bis mittlere Sedierung waren im Mittel 28 Vol% erforderlich. Patienten waren unter Xenon hämodynamisch stabiler und wachten signifikant schneller auf. Wegen potenter neuroprotektiver Eigenschaften wird ein Einsatz nach hypoxischem Hirnschaden, nach kardiopulmonaler Reanimation oder nach Asphyxie während der Geburt befürwortet. Allerdings stehen die Kosten und die aufwändige Technik, die eingesetzt werden muss, um das Edelgas sparsam zu verwenden, einem breiten Einsatz im Wege. Auch ist offen, ob bei Patienten mit schwerem Lungenversagen, die eine erhöhte Sauerstofffraktion benötigen, Xenon ausreichend hoch dosiert werden kann.

#### **Indikationen und Kontraindikationen für eine inhalative Sedierung**

Inhalative Sedierung wurde bei postoperativen Patienten etwa nach Kardio-, Thorax-, Abdominal- oder Unfallchirurgie, bei internistischen (z.B. Asthma, COPD) und neurologischen (status epilepticus) Krankheitsbildern, sowie bei pädiatrischen Intensivpatienten erfolgreich eingesetzt. Sie ist insbesondere dann von Vorteil, wenn Patienten, z.B. bei Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, gegen intravenöse Medikamente eine zunehmende Toleranz entwickeln und die Dosis dieser Medikamente exzessiv gesteigert werden muss. Eine Unterbrechung der Zufuhr intravenöser Medikamente (drug holiday), überbrückt durch eine inhalative Sedierung, führt häufig bereits innerhalb von 48 h zu einer Erholung des Rezeptorstatus, so dass danach die intravenösen Medikamente wieder effektiv und in niedriger Dosierung eingesetzt werden können.

Bei genetischer Prädisposition zu **maligner Hyperthermie** dürfen volatile Anästhetika (z.B. Isofluran, Sevofluran, Desfluran) nicht eingesetzt werden. (Fallbericht Sevofluran) [159]. Bei anamnestischer Autoimmunhepatitis in Folge einer Inhalationsanästhesie ("**Halothanhepatitis**") dürfen volatile Anästhetika wegen der Möglichkeit einer stattgehabten Immunisierung gegen Trifluoressigsäure-Epitope nicht eingesetzt werden.

Nach Isofluran und Desfluran ist das Hepatitisrisiko äußerst gering, da diese Medikamente nur zu einem sehr geringen Anteil (0,2 bzw. 0,02%) verstoffwechselt werden. Dennoch wurden Hepatitiden nach vorausgegangenen Inhalationsanästhesien beschrieben [160] [161]. Auch nach Sevofluran, welches nicht zu Trifluoressigsäure metabolisiert wird, wurde ein ähnliches Krankheitsbild beschrieben [162].

#### **Kombinationspartner**

Für eine inhalative Sedierung sollten volatile Anästhetika mit niedrig dosierten Opioiden eingesetzt werden. Insbesondere erhöhen Opiode die Tubustoleranz und dämpfen den Hustenreflex, etwa beim endotrachealen Absaugen. Opiode und volatile Anästhetika zeigen synergistische Effekte, wodurch die Dosis beider Medikamente reduziert werden kann. In Studien und Fallserien wurden Opiode im Rahmen der inhalativen Sedierung meist in niedriger Dosierung eingesetzt [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [141] [143].

Im Rahmen einer inhalativen Sedierung sollte die Opioiddosis so eingestellt werden, dass Spontanatemaktivität erhalten bleibt [163] [164] [165].

Bei Beendigung einer inhalativen Sedierung können Anstieg von Blutdruck und Pulsfrequenz mit Clonidin therapiert werden [24].

#### **Monitoring der Sedierungstiefe unter inhalativer Sedierung**

Volatile Anästhetika wirken konzentrationsabhängig auf verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems. In hoher, anästhetisch wirksamer Konzentration hemmen sie Reflexbahnen im Rückenmark. Bei etwa einem Drittel dieser Konzentration hemmen sie selektiv die Großhirnrinde, während wichtige Regelzentren im Hirnstamm (Kreislauf-, Temperaturregulation, Atemzentrum) bereits funktionieren. Sinkt die Konzentration noch weiter ab, wachen die Patienten plötzlich nahezu ohne Zwischenstadien auf (on/off).

Das Sedierungsziel des wachen, kooperativen, aber ruhigen Patienten, der die intensivmedizinischen Maßnahmen toleriert, lässt sich mit inhalativer Sedierung nicht immer erreichen. Meistens ist das Bewusstsein ausgeschaltet, der Muskeltonus reduziert, Spontanbewegungen finden nicht statt. Selbstextubationen, oder patientenbedingte Katheter- oder Drainagedisllokationen werden nicht beobachtet, eine Fixierung der Patienten ist nicht erforderlich. Die Patienten müssen regelmäßig gelagert werden.



Klinische Parameter, um die Tiefe einer inhalativen Sedierung zu beurteilen, sind Spontanatmung, Hustenreflex beim Absaugen, sowie Reaktionen auf Schmerzreiz. Bislang wurde kein Score zum Monitoring der Sedierungstiefe bei inhalativ sedierten Patienten validiert. Mit einem täglichen Aufwachtest können die neurologischen Funktionen überprüft werden. Das Monitoring der endtidalen Konzentration hilft, zu hohe Dosierungen zu erkennen und zu vermeiden. Selbstverständlich gilt: Soviel wie nötig, so wenig wie möglich. Die Indikation für die Fortführung der Sedierung muss ständig neu evaluiert werden. Auf Vorhandensein von Spontanatemaktivität sollte immer geachtet werden.

#### **B.II.4 Anti-delirante Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Erwachsenen**

##### **B.II.4.1 Nichtmedikamentöse Therapie**

Im intensivmedizinischen Bereich ist die Verbesserung der Umgebungsbedingungen mit dem Ziel der Stressreduktion von großer Bedeutung.

Nicht-medikamentöse Delirbehandlung (und auch Prävention) beinhaltet die Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus, Re-Orientierung des Patienten (z.B. durch Uhr und Kalender in Sichtweite), Hör- und Sehhilfen müssen verfügbar sein, kognitive Stimulation, frühe Mobilisation und enterale Ernährung sowie frühzeitige Entfernung von Drainagen. Inouye et al konnten zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren Patienten mit einer Reduzierung der Delirinzidenz assoziiert ist [166]. Auch für intensivpflichtige Patienten ist dieses Vorgehen indiziert [38].

##### **B.II.4.2 Medikamentöse Therapie**

Ein Delir sollte vermieden werden, falls es auftritt, muss es zeitnah behandelt werden. Die präoperativer Gabe von Haloperidol in niedriger Dosis (3 x 0,5 mg/d) konnte bei bei geriatrischen Patienten mit Hüft-TEP die Ausprägung eines Delirs vermindern [36], LoE 1b; [36], LoE 1a).

Zur Vermeidung von Entzugssyndromen sollten Analgetika und Sedativa ausschleichend reduziert werden. Dabei wird eine initiale Reduktion der Medikamente um 25 Prozent und im Anschluss eine tägliche Reduktion um 10 Prozent als sicher erachtet [167]; [122]. Neben der individuellen Evaluierung der Notwendigkeit und des Zieles der analgetischen und sedativen Therapie sollte daher mehrfach täglich (Empfehlung: 8-stündlich) ein Monitoring im Hinblick auf mögliche Entzugssymptome erfolgen. Als Scoring-System kann beispielsweise die CAM-ICU [168] angewendet werden (siehe Kapitel Monitoring Delir).

Eine Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden [169] (LoE 1b). Zur symptomorientierten Therapie des Delirs können die folgenden Substanzen empfohlen werden [40] [123] [37].

- **Agitation:** Benzodiazepine (bei akutem Delir: kurzwirksame Benzodiazepine z.B. Midazolam; bei chronischen Krankheitsbildern wie Alkoholkrankheit und Entzug langwirksame Benzodiazepine z.B. Lorazepam, Diazepam; ohne chronische), add-on bei fluktuierender Symptomatik. Medikamente mit kurzer kontextsensitiver Halbwertszeit (z.B. Propofol)
- **Sympathische Hyperaktivität:** Clonidin,  $\beta$ -Blocker
- **Produktiv-psychotische Symptome:** Haloperidol, Risperidon, Olanzapin

Bei Delirformen akuter Genese ohne chronische Anamnese wie bei Alkoholkrankheit ist der Einsatz von mittellangwirksamen Benzodiazepinen wie Lorazepam kritisch zu sehen, da sie auch eine delirogene Potenz haben [170]. Zur Therapie des hypoaktiven Delirs gibt es keine Studien an Intensivpatienten; im Prinzip können sowohl Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin bei hypo- und hyperaktiven Delirformen eingesetzt werden [37].

Bei höher dosierter Anwendung, insbesondere bei älteren mit Antidepressiva vorbehandelten Patienten, ist auf das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen und im EKG eine potentielle Verlängerung des QT-Intervalls zu achten [50].

#### **B.II.5 Weaning: Analgesie und Sedierung des Intensivpatienten bei Entwöhnung von der Beatmung und geplanter Extubation**

Weaning ist eine im ITS-Team abgestimmte Maßnahme, die dann beginnt, wenn der Patient die erforderlichen Kriterien erfüllt und die von der Einleitung des Beendens der maschinellen Beatmung bis hin zur Extubation bei suffizienter Spontanatmung mit dem dazu angepaßten Regime der Analgesiedierung reicht ("Weaning beginnt mit der Beatmung").

Um den Patienten nach Erreichen des Therapiezieles möglichst schnell zu extubieren, soll die Entwöhnung von der Beatmung so früh wie möglich begonnen werden. Dies führt zu einer Vermeidung von Beatmungskomplikationen, einer Verkürzung des ICU-Aufenthaltes und somit zu einer Verbesserung des Behandlungserfolges [42]; [171].

Eine invasive Beatmungstherapie setzt eine adäquate Analgesie und Sedierung des Patienten voraus. Bei Patienten, bei denen eine Entwöhnung angestrebt wird, sollten Sedativa mit kurzer kontextsensitiver HWZ eingesetzt werden [43]. So zeigt Propofol wesentliche Vorteile in der Phase der Entwöhnung, da aufgrund der kurzen kontextsensitiven Halbwertszeit eine gute Steuerung der Sedierungstiefe des Patienten möglich ist. In einer Übersichtsarbeit von Ho und Mitarbeitern konnte dargelegt werden, dass Patienten, die mit Propofol sediert wurden, eine kürzere Beatmungszeit und einen kürzeren Intensivaufenthalt hatten, als Patienten, die mit Benzodiazepinen sediert wurden [43]. Zu gleichen Ergebnissen kam Barrientos-Vega in seiner Untersuchung bei Patienten die länger als 7 Tage sediert waren [172].

Auch zur analgetischen Therapie sollten Medikamente eingesetzt werden, die eine kurze kontextsensitiven Halbwertszeit haben [44], [4]; [45]. In einigen Arbeiten wurde dargestellt, dass bei Patienten, die mit Remifentanil sediert wurden, auch nach längerer Anwendung kürzere Beatmungszeiten und damit ein schnelleres Weaning möglich war. So fand [44] und Mitarbeiter bei der Gruppe, die zur Analgesie Remifentanil erhielt, kürzere Beatmungszeiten und es war ein schnelleres Weaning möglich [44]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Rozendaal und Mitarbeiter in ihrer Arbeit [45]. Karabinis fand bei Patienten, die einer Analgesie mit Remifentanil erhielten, dass eine schnellere klinische neurologische Beurteilung möglich war, als Patienten, die mit einem Standardregime analgetisch und sedierend behandelt wurden [4]. Die Anwendung der Sedativa in der Entwöhnungsphase sollte nach einem Sedierungsprotokoll erfolgen [173]. Zur Graduierung der Sedierungstiefe sollten Score-Systeme verwendet werden [140].

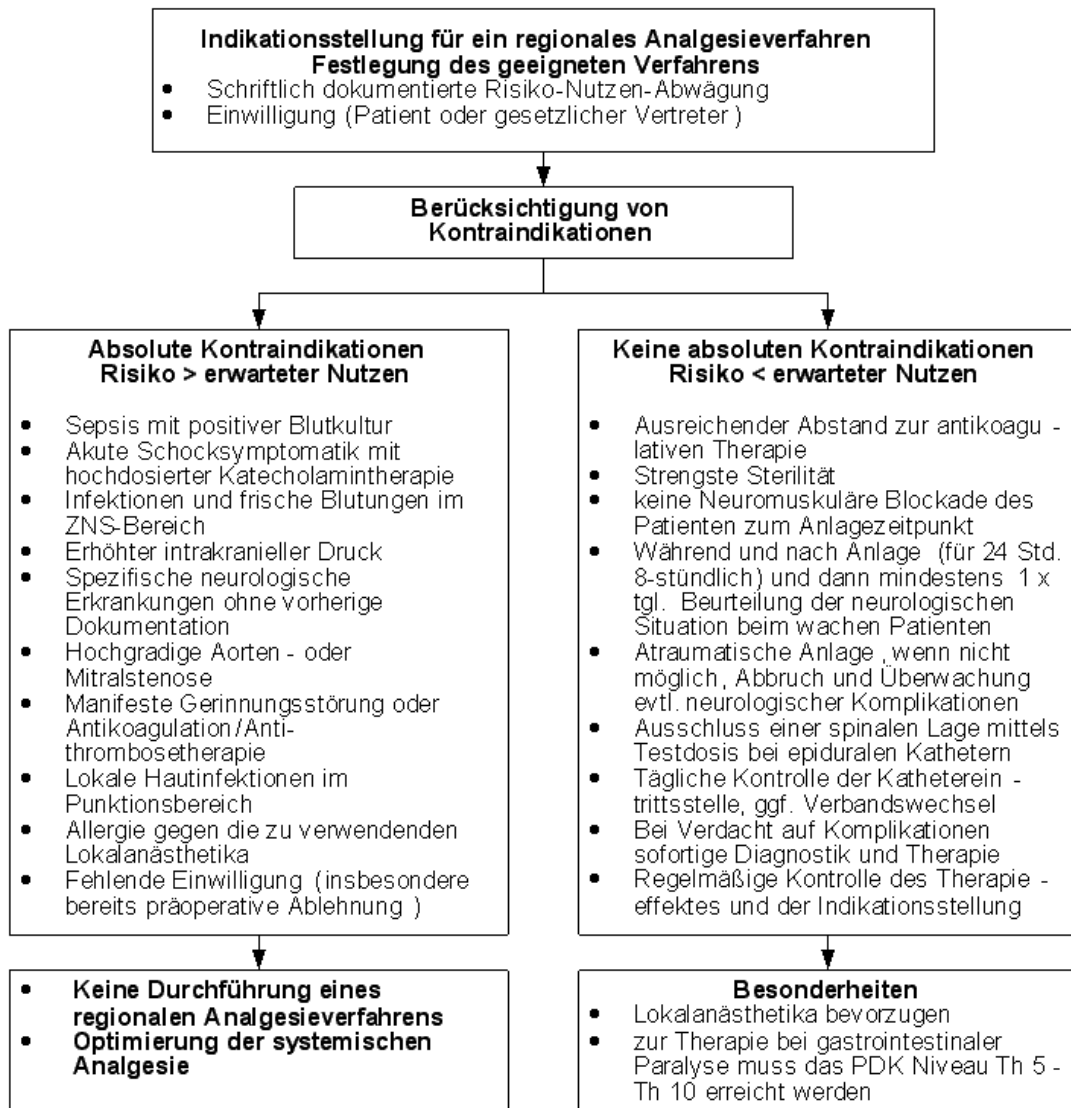
Die eigentliche Entwöhnung soll nach standardisierten und validierten Protokollen erfolgen. Der Gebrauch von solchen "Weaningprotokollen" führt in der Mehrzahl der Fälle zur raschen Beendigung der Beatmung [42]; [171].

In der Entwöhnungsphase sollte ein täglicher Aufwachversuch (Sedierungspause) erfolgen [14]. Falls notwendig wird dabei die Analgesie in der erforderlichen Dosis fortgesetzt. In dieser Sedierungspause sollte der Patient durch Anruf erweckbar sein, den Tubus aber tolerieren [14]. Girard zeigte in einer Arbeit, dass die Kombination eines Sedierungsprotokolls mit einem täglichen "Wake Up" und einem Entwöhnungsprotokoll zu kürzeren Beatmungszeiten, kürzerem Intensivaufenthalt, kürzerem Krankenhausaufenthalt und zu einer geringeren Einjahresmortalität führt [171]. In Kombination mit einem Sedierungsprotokoll und einem täglichen Aufwachversuch soll in der Beatmungsentwöhnung und geplanter Extubation ein Extubationsprotokoll angewendet werden. Vor geplanter Extubation soll der Patient wach, kooperativ, und schmerzfrei sein sowie einen ausreichenden Reflexstatus haben [174]. Nach Erreichen des erforderlichen Wachheitsgrades soll der Patient spontan oder mit minimaler Unterstützung atmen [171].

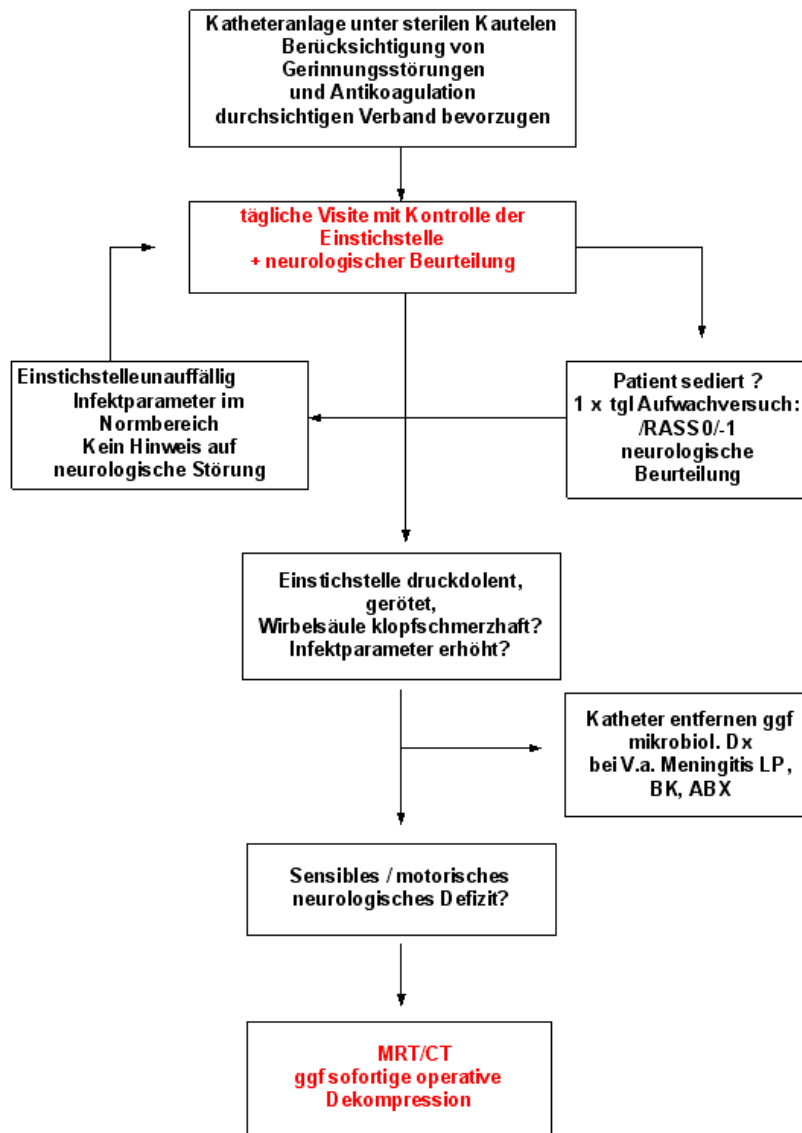
### **B.III Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin**

#### **B.III.1 Schemata zur Regionalanalgesie**

##### **B.III.1.1 Allgemeines Vorgehen**



#### B.III.1.2 Vorgehen bei Komplikationen



ABX: Antibiose , BK: Blutkultur, CT: Computertomographie, Dx: Diagnostik, MRT: Magnetresonanztomographie

### B.III.2 Empfehlungen für die Regionalanalgesie

	LoE Oxford	GoR S3- LL
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vor der Anwendung regionaler Analgesieverfahren sollte für jeden einzelnen Patienten eine kritische und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, die täglich zu überprüfen ist.</li> </ul>	5	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei entsprechender Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Abwägung soll die epidurale Kathetertechnik bevorzugt eingesetzt werden, da sie im Vergleich zur intravenösen Opiattherapie zu einer Verbesserung der perioperativen Analgesie führt [1], [2] sowie eine Reduktion pulmonaler Komplikationen und der systemischen Opiattherapie, eine Verbesserung der Darmmotilität durch Sympathikolyse, eine Verbesserung der Mobilisierbarkeit sowie Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer bewirken kann. [3]</li> </ul>	1a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die epidurale Katheteranalgesie sollte entweder mit einem Lokalanästhetikum allein oder in Kombination mit einem Opioid erfolgen, da diese der alleinigen epiduralen Opioidgabe in der Schmerztherapie überlegen ist. [4]</li> </ul>	1a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die technische Durchführung von rückenmarksnahen Regionalverfahren sollte atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist das Verfahren abzubrechen und der Patient bzgl. möglicher Komplikationen intensiv zu überwachen. [5]</li> </ul>	5	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Erkennung neurologischer Komplikationen soll insbesondere zur Ermöglichung einer neurologischen Verlaufskontrolle der Sedierungsgrad bei/nach Anlage, innerhalb der ersten 24 Stunden 8-stündlich und dann mindestens 1 x täglich einem RASS von 0/-1 entsprechen. [5]</li> </ul>	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei der Anwendung von rückenmarksnahen Regionalverfahren und antikoagulativer Therapie sollen die Zeitintervalle zur Verabreichung antithrombotischer Substanzen entsprechend den Empfehlungen der DGA1 eingehalten werden. [6] [7]</li> </ul>	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Durchführung einer optimierten Schmerztherapie und zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen soll eine tägliche Visite (Überwachung des Katheters auf Dislokationen, Blutungen und Infektionszeichen sowie ggf. Verbandswechsel) und Qualitätskontrolle mit Dosisanpassung an die jeweiligen Erfordernisse durchgeführt werden. [8], [9] Upgrading wg klin. Relevanz</li> </ul>	2a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Verdacht auf Komplikationen soll die sofortige Einleitung diagnostischer und ggf. therapeutischer Maßnahmen erfolgen. Wenn dies aus patientenspezifischen oder organisatorischen Gründen nicht möglich ist, soll kein</li> </ul>	5	A

rückenmarksnahes Regionalverfahren zur Anwendung kommen.		
Upgrading: klin. Relevanz		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, sollte die Implementierung klinischer Standards zur Anwendung regionaler Analgesieverfahren im Rahmen der Intensivmedizin erfolgen. [10]</li> </ul>	4	B

### B.III.3 Leitlinie Volltext

#### Regionale Analgesieverfahren im Rahmen der Intensivmedizin

Die Anwendung von Regionalverfahren, wann immer möglich, zählt mittlerweile im operativen Bereich zu den Standardtechniken der Anästhesiologie. Die Entwicklung neuerer, gut steuerbarer Lokalanästhetika, die Optimierung der Analgesiequalität durch Opioidzusatz bei rückenmarksnahen Verfahren und die Entwicklung verbesserter Möglichkeiten zur Katheteranwendung haben zur allgemeinen Akzeptanz und zunehmenden Verbreitung beigetragen. Optimierungen des postoperativen Managements wie die Organisation von Schmerzdiensten zur perioperativen Betreuung von Katheterverfahren haben deren Einsatz auch außerhalb von Operationsaal, Aufwachraum oder Intensivstation sicher gemacht [11]. Während die von Merriman [12] durchgeführte Umfrage zur Sedierungspraxis auf britischen Intensivstationen erbrachte, dass lokale bzw. regionale Verfahren zur Analgesie nur selten genutzt wurden, zeigten Umfrageergebnisse späterer Jahre einen verbreiteten Einsatz regionalanalgesieologischer Verfahren - insbesondere der kontinuierlichen Epiduralanalgesie mittels Kathetertechnik - im Konzept der intensivmedizinischen Schmerztherapie. Im Rahmen einer Umfrage zum Management der Epiduralanalgesie auf 216 Intensivstationen in England (Rückantwortrate 159 Stationen = 75%) durch Low JH [13] konnte festgestellt werden, dass 89 Prozent Epiduralanästhesien zur Schmerztherapie nutzten. Bestätigt wird dies durch dänische Untersuchungen. Hier werden von 84 Prozent der Intensivstationen Regionalverfahren, meist epidurale Schmerzkatheter, eingesetzt [14]. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den Erfahrungen aus Deutschland. Martin J et al. [15] bestätigten auch hier einen hohen Anteil des Einsatzes von Regionalverfahren zur Schmerztherapie auf Intensivstationen. Im Analgesieintervall bis 24 Stunden wurden von 72 Prozent aller Kliniken regelhaft Epiduralkatheter zur Schmerztherapie eingesetzt, periphere Blockaden wurden durchschnittlich von 24 Prozent aller Kliniken angewendet, damit ist der Anteil der peripheren Blockaden signifikant gegenüber 2002 gestiegen. Der Einsatz der Verfahren im Analgesieintervall zwischen 24 und 72 Stunden lag im Bezug auf die Epiduralkatheter bei 60 Prozent, im Bezug auf die peripheren Blockaden bei 13 Prozent. Bei einer Analgesie- und Sedierungsdauer über 72 Stunden stiegen die Epiduralanalgesie von 59 auf 74 Prozent, die periphere Blockaden von 13 auf 22 Prozent. Ein Einsatz der Epiduralanalgesie in der Weaningphase erfolgte zu 53%, während periphere Blockadetechniken hier nur zu 14 % angewendet wurden.

Folgende regionale Anästhesie- und Analgesieverfahren kommen in der Intensivmedizin vorrangig zur Anwendung:

- Rückenmarksnahes Leitungsanästhesien/-analgesien, vorzugsweise die thorakale Katheter-epiduralanästhesie/-analgesie.
- Periphere Leitungsanästhesie/-analgesie der oberen und unteren Extremitäten, ebenfalls bevorzugt als Kathetertechnik.
- Andere Regionalanästhesie/-analgesieverfahren wie die Intercostal-Blockaden oder die Intrapleuralanalgesie entweder als "single shot" oder als Kathetertechnik.

Offensichtlich dient eine große Anzahl der auf Intensivstationen eingesetzten Regionalverfahren der Fortführung des normalen postoperativen Managements bei Patienten, die einer kurzfristigen intensivmedizinischen Überwachung im Rahmen eines ausgedehnten operativen Eingriffes oder aufgrund schwerwiegender Begleiterkrankungen bedürfen. Hier gelten die für Regionaltechniken üblichen allgemeinen Bedingungen wie im Rahmen des Anästhesiemanagements. Grundsätzlich gilt, dass bei allen Elektiveingriffen regionale Katheter möglichst präoperativ angelegt werden sollten. Kontrovers wird der Einsatz von Regionalverfahren, insbesondere die Anlage von thorakalen oder lumbalen Epiduralkathetern, bei analgosedierten Patienten auf Intensivstationen diskutiert. Die Datenlage zur Anlage von Epiduralkathetern unter Analgosedierung auf der Intensivstation bietet zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf Grund der geringen Anzahl der publizierten Fälle keinen eindeutigen Hinweis auf die Überlegenheit dieser Maßnahme im intensivmedizinischen Verlauf und ermöglicht ebenfalls keine klaren Aussagen bzgl. der Risikoerhöhung der Inzidenzen von neurologischen Komplikationen [16] [17] [18].

Die Vorteile der postoperativen, v. a. thorakalen epiduralen Schmerztherapie sind eine signifikante Senkung der Inzidenz der pulmonalen Morbidität mit einer Reduktion der postoperativen Intubation von 20%. [3] [19]. Verglichen wurden hierbei randomisierte, kontrollierte Studien zum Einfluss der Effekte von 7 verschiedenen analgetischen Therapiekonzepten auf die postoperative Lungenfunktion nach thorax- und abdominalchirurgischen Eingriffen (epidurale Opiode - epidurale Lokalanästhetika - epidurale Opiode + Lokalanästhetika - Intercostalner Blockade - Wundinfiltration mit Lokalanästhetikum - intrapleurale Lokalanästhetikagabe).

Pöpping DM et al. wiesen in ihrer Metaanalyse ebenfalls die protektive Funktion der Epiduralanalgesie nach mit Schutz vor Pneumonie nach abdominalen oder thorakalen Eingriffen [19]. Die Inzidenz der Pneumonie mit Epiduralanalgesie blieb bei ca. 8% in den letzten 35 Jahren, jedoch konnte die Inzidenz bei systemischer Analgesie gesenkt werden von 34% auf 12% (p<0.001). Epiduralanalgesie reduzierte die Notwendigkeit einer verlängerten Beatmung oder Reintubation, verbesserte die Lungenfunktion und Oxygenierung, erhöhte jedoch das Risiko für eine Hypotension, Harnverhalt und Juckreiz. Technisches Versagen trat in 7% der Fälle auf. Die Epiduralanalgesie bietet eine verbesserte Schmerztherapie, insbesondere bei Lagerung des Patienten, dies konnte gezeigt werden bis zu 3. postoperativen Tag [20]. Das Auftreten von verlängerter postoperativer Beatmung, kardialen, thorakalen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen war durch die Epiduralanalgesie reduziert.

Bestätigung findet sich in den Untersuchungen von Major CP Jr et al. [21], die retrospektiv über einen 1,5-jährigen Zeitraum 65 Patienten mit elektiver Aortenaneurysmachirurgie verglichen, die entweder mittels epiduralem Katheter (n=34) oder intravenöser Opiattherapie (n=31) behandelt wurden. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Senkung sowohl der kardialen (p=0,0002) als auch pulmonalen Komplikationen (p=0,019), eine zügigere Mobilisierung (p=0,002) und eine Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer (p=0,024) zugunsten der Epiduralkathetergruppe.

Ullman DA et al. [22] konnten bei Patienten mit schwerem Thoraxtrauma mit multiplen Rippenfrakturen durch die Anwendung der epiduralen Katheteranalgesie eine deutliche Reduzierung von Beatmungs- und intensivstationärer Behandlungsdauer, sowie eine verkürzte Krankenhausverweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe (Morphin i.v.) feststellen. Die Vorteile der kontinuierlichen epiduralen Katheteranalgesie gegenüber der patientenkontrollierten i.v.-Analgesie zur Schmerztherapie bei Patienten mit Thorakotomie zeigten Azad SC et al. [23]. Von Dossow V et al. [24] verglichen die thorakale epidurale Anästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie bei thoraxchirurgischen Eingriffen mit Ein-Lungen-Ventilation mit einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) und konnten im Bezug auf die postoperative Schmerztherapie ebenfalls deutliche Vorteile der PDK-Gruppe, gegenüber der postoperativ mit Piritramid behandelten TIVA-Gruppe feststellen. Des Weiteren war die intensivstationäre Behandlungsdauer in der Patientengruppe mit epiduralem Katheter kürzer. (Wijesundera, Beattie et al. 2008) et al. konnten 2008 eine geringe Reduktion der 30-Tages-Mortalität nachweisen, diese Ergebnisse müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden, da eine grenzwertige Signifikanz erreicht wurde trotz großer Patientengruppe (n= 259 037). Jedoch unterstützen diese Ergebnisse die Sicherheit der Epiduralanalgesie. Nach kolorektalen Eingriffen konnten Verbesserungen bzgl. Krankenhausverweildauer, Rate an insuffizienten Anastomosen und Häufigkeiten kardiopulmonaler Komplikationen nicht nachgewiesen werden [25] [26].

Aus den Vorteilen der regionalen Kathetertechniken ergeben sich ihre Indikationen im intensivmedizinischen Behandlungskonzept:

- Erzielung einer suffizienten Schmerztherapie insbesondere bei Bewegung/Lagerung des Patienten mit positiver Beeinflussung des Behandlungsergebnisses ohne signifikante zentrale Opiatnebenwirkungen, insbesondere bei regional begrenzten Schmerzproblemen.

- Nutzung zur kontinuierlichen Schmerztherapie mit Erweiterungsmöglichkeit bei rezidivierend erforderlichen lokalen operativen Eingriffen oder schmerzhaften Manipulationen wie Verbandswechseln oder physiotherapeutischen Maßnahmen.
- Ermöglichung der Reduktion der systemischen Therapie mit Benzodiazepinen und Opioiden, die Atmung, Immunsystem und Darmmotilität negativ beeinträchtigen können.
- Erzielung einer Sympathikusblockade mit Prävention der Entwicklung bzw. Therapie einer postoperativen Ileusproblematik.

In den letzten Jahren haben regionale Analgesieverfahren, vor allem im perioperativen Management, aber auch in der Entwöhnungsphase nach Langzeitanalgesie und -sedierung zunehmend an intensivmedizinischer Bedeutung gewonnen. Wenngleich die Anwendung von regionalen Analgesieverfahren mittlerweile Bestandteil des Konzeptes zur Schmerztherapie in der Intensivmedizin ist, so wirft die praktische Umsetzung, insbesondere bei kritisch kranken maschinell beatmeten Intensivpatienten, manifestem oder drohendem Multiorganversagen, Sepsis und/oder Gerinnungsstörungen zahlreiche Fragen auf. Der Versuch der Beantwortung dieser Fragestellungen verdeutlicht die Notwendigkeit von Leitlinien zur Optimierung der Sicherheit von Patienten, Angehörigen sowie Ärzten und Pflegepersonal.

Vor dem Hintergrund der bekannten Problematik, dass viele intensivstationäre Patienten von der Anwendung einer epiduralen Katheteranalgesie profitieren würden, jedoch eine oder mehrere Kontraindikationen für deren Anwendung bieten, führte die bereits oben erwähnte Untersuchung von Low JH [13] auf 216 englischen Intensivstationen mit dem Ziel der Erfassung der gängigen Praxis des Managements der Epiduralanästhesie auf Intensivstationen zur Festlegung eines Standards zum Einsatz von epiduralen Kathetern unter Berücksichtigung von absoluten und relativen Kontraindikationen. Während 89 % der antwortenden Intensivstationen die Epiduralanästhesie in ihrem therapeutischen Konzept nutzten, existierten jedoch nur bei 32 % davon eine generelle schriftliche Verfahrensanweisungen zur praktischen Umsetzung.

Die Bewertung der **Kontraindikationen** durch die beteiligten 158 Klinikdirektoren erfolgte folgendermaßen:

- Positive Blutkultur 68% (82 Meinung / 26 Verfahrensanweisung)
- Sepsis mit negativer Blutkultur 52% (69 Meinung / 14 Anweisung)
- Subklinische Koagulopathie 49% (56 Meinung / 22 Anweisung) (AWMF-LL 001/005)
- Einsatz von Inotropika 20%; Antikoagulation 29%; prolongierte Beatmung 30%
- Fehlen einer Patienteneinwilligung 12%.

Bezüglich der Verschreibung von Blutprodukten, um die Katheteranlage zu ermöglichen, gab es bei 77 Prozent der Intensivstationen keine Richtlinie, bei vorhandener Verfahrensanweisung bestand jedoch zu 79 Prozent ein Verbot [13].

### Liegedauer von Kathetern

Uneinheitlich wird auch die Frage der Liegedauer von Kathetern beantwortet. Bei 69 Prozent der Intensivstationen existierte dazu keine Anweisung. Bei bestehender Anweisung gaben 63 Prozent keine zeitliche Limitierung an, 37 Prozent begrenzten die Lagedauer auf einen Zeitbereich von 2 bis 7 Tagen. 71 Prozent entfernten den Katheter, wenn der Patient nach der Anlage eine Sepsis mit positiven Blutkulturen entwickelte. Ergibt sich die Notwendigkeit der Katheterentfernung bei einem fortbestehend antikoagulierten Patienten, so wurde eine sorgfältige neurologische Untersuchung und Kontrolle in den nächsten 4 Stunden als unerlässlich betrachtet, um bei Problemen, wie dem Verdacht auf die Entwicklung eines epiduralen Hämatoms innerhalb des 8-Stunden-Intervalls, die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können. Im Wesentlichen vernachlässigt wurde die mikrobiologische Kontrolle der liegenden Katheter. Nur 4 von 159 Intensivstationen führten eine Überwachung mittels Kulturen von Haut und/oder Katheterfilter durch [13].

### Komplikationen

Eine der schwerwiegendsten, weil unter Umständen mit verheerenden neurologischen Folgen einhergehenden Komplikationen bei epiduralen Kathetern, ist die Entwicklung eines epiduralen Abszesses. Die Inzidenzraten für infektiöse Komplikationen variieren zwischen den Studien und bewegen sich zwischen 3,7 und 7,2/100.000 für spinale anästhesie-assoziierte Meningitiden und von 0,2 bis 83/100.000 für Anästhesie-assoziierte epidurale Abszesse [27]. Wenige prospektive randomisierte Studien wurden bisher auf diesem Gebiet durchgeführt und die meisten Fallberichte geben nur wenig Informationen über die Praxis der Infektionskontrolle, abgesehen von Einzelfallberichten existieren im Vergleich zur Anzahl der bei Patienten auf Intensivstationen genutzten epiduralen Katheter nur wenige Daten zum Risiko epiduraler Infektionen.

Neben der erhöhten Infektionsgefährdung stellen vor allem Gerinnungsstörungen bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei rückenmarksnahen Analgesieverfahren, ein gravierendes Problem dar. Intensivmedizinische Patienten sind dabei einerseits durch in Zusammenhang mit ihrer Erkrankung auftretende Gerinnungsstörungen, andererseits durch die meist erforderliche Antikoagulationsprophylaxe gefährdet. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (AWMF-LL 001/005) verweisen darauf, dass die Durchführung von zentralen Nervenblockaden bei Patienten, bei denen eine Antikoagulation durchgeführt oder geplant ist, kontrovers bleibt. Das Risiko von spinalen Hämatomen wird zwar als äußerst gering betrachtet, kann jedoch, insbesondere bei beeinträchtigter Gerinnung, dramatische neurologische Folgen für den Patienten haben. Als Risikofaktoren für ein spinales Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien wurden das Fehlen von Leitlinien, die Gabe von Antithrombotika, weibliches Geschlecht sowie schwierige Punktionsverhältnisse identifiziert. Dennoch wird eine Durchführung solcher Nerven Blockaden unter Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen Zeitintervalle zur antikoagulativen Therapie, Kontrolle der Gerinnungsparameter, atraumatischer Punktion und individueller Nutzen-Risiko-Analyse als möglich betrachtet.

### Diagnose und Therapie bei möglichen Infektionen und Blutungen

Das im Vergleich zum operativen Bereich höhere potentielle Risiko von Infektionen oder Blutungen verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Überwachung bei rückenmarksnahen Katheterverfahren.

Darchy B et al. [28] untersuchten 75 ITS-Patienten, von denen 21 systemische oder lokalisierte Infektionen hatten, und konnten keine Spinalrauminfektion beobachten. Ihr Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Jakobsen KB et al. [29], die 69 Patienten mit insgesamt 120 Epiduralkathetern untersuchten, die diese aufgrund wiederholt notwendiger chirurgischer Eingriffe erhielten. Zwölf Mal ergab sich die Indikation für eine Entfernung des Katheters bei lokaler Infektion an der Kathetereintrittsstelle, eine epidurale Infektion trat in keinem der Fälle auf. Von großer Wichtigkeit ist die tägliche Inspektion der Katheter, um Fehllagen und Infektionen rechtzeitig zu erkennen [30]. Im Gegensatz zu Patienten auf der Normalstation fällt bei Patienten auf der Intensivstation meist deren Kontrollfunktion mit Klagen über neu aufgetretene Schmerzen oder Wärmegefühl an der Kathetereinstichstelle weg. Auch unter diesem Aspekt sollte bei den Patienten ein Sedierungsniveau mit einem RASS 0/-1 angestrebt werden. Ein adäquates neurologisches Monitoring mittels regelmäßiger klinischer Untersuchung, Überprüfung der Wirkung der eingesetzten Medikamente, Kontrolle des Katheterrückflusses (blutig, trübe Flüssigkeit, Liquor?) und der Kathetereinstichstelle helfen, mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und diagnostische sowie therapeutische Maßnahmen ohne zeitliche Verzögerung einzuleiten. Bei sedierten Patienten kann jedoch ein adäquates neurologisches Monitoring abhängig von der Sedierungstiefe nicht oder erschwert möglich sein. Bei diesen Patienten ist daher eine strenge individuelle Nutzen-Risiko-Analyse vor Anlage eines Regionalanalgesieverfahrens erforderlich. Zur Anlage des Katheters und zur Verlaufskontrolle in den ersten 24 Stunden sollte mindestens 3 x ein Sedierungsniveau mit einem RASS-Wert von 0/-1 erreicht werden, danach mindestens 1 x pro Tag. Wenn möglich, sollte dieses Sedierungsniveau gehalten werden.

Bei Verdacht auf eine Infektionen oder Blutung sollte nach folgendem Schema vorgegangen werden [27]:

- Wird aufgrund neurologischer Zeichen ein epiduraler Abszess oder ein Hämatom vermutet, sollte der Patient sofort mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) untersucht werden, wenn kein MRT verfügbar ist. Wenn indiziert, sollte bei Patienten eine chirurgische Dekompression innerhalb von maximal 8 Stunden ab dem Beginn neurologischer Zeichen erfolgen. Gegebenenfalls muss der Patient in ein geeignetes Zentrum sofort verlegt werden.
- Bei Verdacht auf eine Infektion sollte der fragliche Katheter entfernt und zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt werden. Wurde der Katheter bereits entfernt und tritt aus der Einstichstelle Sekret aus, sollte dieses Sekret ebenfalls mikrobiologisch untersucht werden. Wenn eine Meningitis möglich ist, sollten Patienten ohne Hirndruckzeichen sofort eine Lumbalpunktion erhalten. Ferner sollten unmittelbar zwei Blutkulturen von verschiedenen Orten entnommen werden. Eine empirische Antibiotikatherapie, die die häufigsten Erreger abdeckt, ist unmittelbar nach Lumbalpunktion und Blutkultur zu beginnen.

### Medikamente zur Regionalanalgesie

Für das in der Intensivmedizin am häufigsten zur Anwendung kommende Regionalverfahren, die epidurale Katheteranalgesie, werden in Deutschland vorrangig Ropivacain und Bupivacain eingesetzt. Die Verwendung von Opioiden und anderen Zusatzsubstanzen unterliegt krankenhausspezifischen Schwankungen. Zur Anwendung kommen Sufentanil, Morphin aber auch die in Deutschland für diesen Anwendungsbereich nicht zugelassenen Substanzen Fentanyl und Clonidin. Zur Optimierung der Therapiesicherheit für Patienten und medizinisches Personal empfehlen wir die Festlegung von klinikinternen Standards, insbesondere wenn die Patienten mit liegendem Katheter von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt werden. Bevorzugt sollte dabei die Kombination aus einem Lokalanästhetikum mit einem Opioid zur Anwendung kommen. Sie ermöglicht ein adäquates Analgesieniveau mit niedrigeren Lokalanästhetikakonzentrationen und reduziert damit die Lokalanästhetika-assoziierten Hypotensionen und einen motorischen Block [31]. Neuere Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination von niedrig-dosiertem LA mit niedrigdosiertem Fentanyl / Sufentanil und niedrigdosiertem Adrenalin (1,5 - 2,0 µg/mL), um die Analgesie zu verbessern und die systemischen Opioid-Nebewirkungen zu reduzieren [32, 33] [34]

Die positiven Effekte der epiduralen Katheteranwendung auf das postoperative Analgesieniveau und die Optimierung der Darmfunktion nach abdominalchirurgischen Eingriffen wurden durch eine Metaanalyse von Jorgensen H et al. [4] bestätigt. Sie konnten feststellen, dass bei epiduraler Lokalanästhetikaapplikation im Vergleich zur systemischen oder periduralen Opioidgabe ein früheres Wiedereinsetzen der gastrointestinalen Funktion nach perioperativer Darmparalyse zu verzeichnen war. Die Kombination einer epiduralen Lokalanästhetika- und Opioidgabe führte zu einer Verbesserung des Analgesieniveaus. Der Effekt des additiven Opioidzusatzes auf die gastrointestinale Funktion ist noch nicht ausreichend geklärt, weitere Untersuchungen sind erforderlich. Im Bezug auf das Analgesieniveau zeigte die Metaanalyse von (Block, Liu et al. 2003), dass mit der epiduralen Katheteranalgesie (Lokalanästhetikum +/- Opioid) eine gegenüber der parenteralen Opioidtherapie bessere postoperative Analgesie, insbesondere bei thoraxchirurgischen Eingriffen, zu erzielen war.

### Kontraindikationen

Aus der Analyse der Literatur empfehlen wir folgende absolute Kontraindikationen für die Durchführung von rückenmarksnahen Analgesieverfahren bei intensivstationären Patienten:

- Sepsis mit positiver Blutkultur
- Akute Schocksymptomatik mit hochdosierter Katecholamintherapie
- Infektionen oder frische Blutungen im ZNS-Bereich
- Erhöhter Hirndruck
- Spezifische neurologische Erkrankungen ohne Dokumentation
- Hochgradige Aorten- oder Mitralstenose
- Manifeste Gerinnungsstörung oder Antikoagulation / Antithrombolyse (AWMF-LL 001/005)
- Lokale Hautinfektionen im Punktionsbereich
- Allergie gegen die zu verwendenden Lokalanästhetika
- Fehlende Einwilligung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters (eine präoperative Ablehnung des Verfahrens im Aufklärungsgespräch gilt auch postoperativ).

Absolute Indikationen und Kontraindikationen für den Einsatz regionaler Verfahren zur Schmerztherapie auf Intensivstationen sind nur schwer definierbar. Die Risiko-Nutzen-Abwägung variiert von Patient zu Patient und von Tag zu Tag. Tägliche Qualitätskontrolle der Analgesie und Anpassung der Analgesiemethode an die erforderliche Situation sind von wesentlicher Bedeutung für die Minimierung des Risikos für den Patienten [35], [13]; [36]

Für die **Anlage von Epiduralkathetern bei analgosedierten Patienten** auf der Intensivstation empfehlen wir folgendes Procedere:

1. Es sollte eine vor der Anlage anästhesiologisch-fachärztlich begründete und dokumentierte Risiko/Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Indikationsstellung stattgefunden haben. Soll nach sorgfältiger Güterabwägung ein Epiduralkatheter zur Verbesserung der Magen-Darm-Motilität oder zur Behandlung einer Darmparalyse unter intensivmedizinischen Bedingungen gelegt werden, ist zu bedenken, dass das Niveau Th 5- Th 10 angestrebt werden muss, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Daher sollte vorzugsweise die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters erfolgen. Sollten thorakale Epiduralkatheter in einer Einrichtung nicht praktiziert werden, so kann im Ausnahmefall auch die Anlage eines lumbalen Katheters erfolgen. Um das erforderliche Niveau (Th 5 - Th 10) zu erreichen, sollte jedoch zur Verhinderung einer motorischen Blockade mit den niedrigst möglichen Lokalanästhetikakonzentrationen gearbeitet werden (ggf. Blasenkateter, evt. Einsatz oder Dosissteigerung von Vasopressoren zur Kreislaufstabilisierung erforderlich). Alternativ kann als ultima ratio auch eine einzeitige spinale Applikation von Lokalanästhetikum zur Darmmotilitätssteigerung erwogen werden.
2. Die Risiko-Güterabwägung sollte schriftlich dokumentiert werden.
3. Absolute Kontraindikationen sind vor der Anlage auszuschließen.
4. Bezüglich der antikoagulativen Therapie bei Katheteranlage (und -entfernung) gelten die Leitlinien der AWMF (2007) zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe / antithrombotischer Medikation. Besonders beachtet werden sollte hierbei die verlängerte Wirkdauer niedermolekularer Heparine bei eingeschränkter Nierenfunktion.
5. Es sollte die Genehmigung durch einen gerichtlich bestellten Betreuer / Vormund eingeholt werden.
6. Die Durchführung der Katheteranlage erfordert die Qualifikation nach anästhesiologischem Facharztstandard. Die Anlage muß unter strengsten sterilen Kautelen inklusive hygienischer Händedesinfektion, steriler Handschuhe, Kittel, Haube und Mundschutz sowie ausreichender Punktionsbereichs-Desinfektion geschehen. Angestrebt wird ein RASS-Wert von 0/-1 bei der Anlage und der neurologischen Nachbeobachtung.
7. Die Patienten dürfen nicht relaxiert sein, um evtl. Zeichen einer Nervenwurzelberührung durch die Tuohy-Nadel zu registrieren. Wie Auroy et al. [16] zeigen konnten, sind Parästhesien häufig verbunden mit Nervenschäden, ebenso motorische Abwehrbewegungen.
8. Grundsätzlich sollte die Anlage der Katheter atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist der Anlageversuch abbrechen und der Patient im Hinblick auf mögliche Komplikationen intensiv zu überwachen.
9. Unmittelbar nach Anlage sollte eine Testdosis mit höher konzentriertem Lokalanästhetikum z. B. Bupivacain 0,5% 3-4 ml und nachfolgende motorische Funktionskontrolle der unteren Extremitäten erfolgen, um eine spinale Lage des Epiduralkatheters zu detektieren.
10. Es sollte zur/nach Anlage des Epiduralkatheters so schnell wie möglich eine Reduktion der Analgosedierung durchgeführt werden, um einen RASS-Wert von 0/-1 zu erreichen. Das niedrige Sedierungsniveau sollte möglichst beibehalten werden. Dies ermöglicht evtl. aufgetretene epidurale / spinale Raumforderungen durch den Verlust von Spontanmotorik zu erkennen. Besteht weiterhin die Notwendigkeit einer tieferen Sedierung, so sollte zur neurologischen Verlaufsbeobachtung dennoch ein Sedierungsniveau mit einem RASS-Wert von 0/-1 in den ersten 24 Stunden nach Anlage 3 x 8-stündlich, dann mindestens 1 x pro Tag erreicht werden.
11. Zur Infektionsprophylaxe bei der Fortführung der Epiduralanalgesie mittels eines Katheters sollen die von Fachgesellschaften empfohlenen Hygieneempfehlungen beachtet werden. Täglich muss die Einstichstelle kontrolliert werden. Durchschnittliche Verbände sind zu bevorzugen, um die Beurteilbarkeit zu vereinfachen. Bei Verdacht auf Komplikationen ist eine sofortige Inspektion des Katheters und der Kathetereintrittsstelle notwendig. Besonders zu beachten ist, dass Rückenschmerzen als wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium bei epiduraler bzw. spinaler Abszedierung fehlen können. Ohne die Gewährleistung der erforderlichen Überwachung darf keine rückenmarksnahen Regionalanästhesie durchgeführt werden. Zur Optimierung der Schmerztherapie sollte täglich eine Qualitätskontrolle mit Dosisanpassung an die jeweiligen Erfordernisse sowie eine tägliche Überprüfung des Risiko/Nutzen Verhältnisses durchgeführt werden [8], [9].
12. Bei bestehendem Verdacht auf Komplikationen sind die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sofort einzuleiten. Bei Verdacht auf eine epidurale / spinale Raumforderung ist schnellst möglich eine MRT-Untersuchung erforderlich. Steht kein MRT zur Verfügung oder bestehen Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung, muss als Methode der 2.Wahl

eine Spiral-CT-Untersuchung nach intravenöser und intraduraler Kontrastmittelgabe sowohl im Weichteil- als auch im Knochenfenster durchgeführt werden. Patienten, bei denen dies nicht möglich ist (z.B. aufgrund von eingebrachten Fremdmaterialien und Kontrastmittelallergie), sollten keine Anlage eines epiduralen Katheters in Analgosedierung erhalten.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einsatz von regionalen Analgesieverfahren, insbesondere der epiduralen Katheteranalgesie, Bestandteil des schmerztherapeutischen Konzeptes auf deutschen Intensivstationen ist. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgt der Einsatz dabei im Rahmen des routinemäßigen perioperativen Managements bei ausgedehnten operativen Eingriffen und unterliegt somit den anästhesiologischen Standardbedingungen zur Anwendung der gewählten Verfahren. Die Vorteile der Regionalverfahren, insbesondere der epiduralen Katheterverfahren, führten dazu, dass diese Verfahren zunehmend auch bei intensivmedizinischen Patienten zum Einsatz kamen, bei denen ihre Anwendung eigentlich als kontraindiziert betrachtet werden könnte, z.B. bei Patienten mit systemischen Infektionen. Absolute Indikationen und Kontraindikationen insbesondere für die Epiduralanalgesie auf Intensivstationen sind dabei nur schwer definierbar.

### B.III.4 Anhang

Bei Patienten, bei denen im Rahmen intensivtherapeutischer Maßnahme ein rückenmarks-nahes Analgesieverfahren indiziert ist, sollte vor Anlage und Entfernung der entsprechenden Katheter immer eine komplette Analyse der Gerinnungsparameter unter besonderer Berücksichtigung der eingesetzten Antikoagulation vorliegen.

**Tabelle 1. Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung**

	Vor Punktion/Katheterentfernung*	Nach Punktion/Katheterentfernung*	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (low dose)	4h	1 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Unfraktionierte Heparine (high dose)	4-6h	1 h (keine i.v. Bolusgabe)	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe**)	12 h	2-4 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Niedermolekulare Heparine (Therapie)	24 h	2-4 h	Thrombozyten (anti-Xa)
Fondaparinux(Prophylaxe, ≤ 2,5 mg/d)	36-42 h	6-12 h	(anti-Xa)
Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine)	INR < 1,4	Nach Katheterentfernung	INR
Hirudine (Lepirudin, Despirudin)	8-10 h	2-4 h	aPTT, ECT
Argatroban***	4 h	2 h	aPTT, ECT, ACT
Acetylsalicylsäure****	keine	keine	
Clopidogrel	7 Tage	Nach Katheterentfernung	
Ticlopidin	10 Tage	Nach Katheterentfernung	
NSAR	keine	keine	

\* alle Zeitangaben beziehen sich auf Patienten mit einer normalen Nierenfunktion

\*\* prophylaktische Dosierungen für NMH bei Hochrisikopatienten sind in Tabelle 2 aufgeführt

\*\*\* verlängertes Zeitintervall bei Leberinsuffizienz

\*\*\*\* NMH einmalig pausieren, kein NMH 36-42 h vor der Punktion oder der geplanten Katheterentfernung.

Quelle: [7]

**Tabelle 2: Generische und Handelsnamen zur Zeit verwendeter Antithrombotika / Thrombozytenaggregationshemmer**

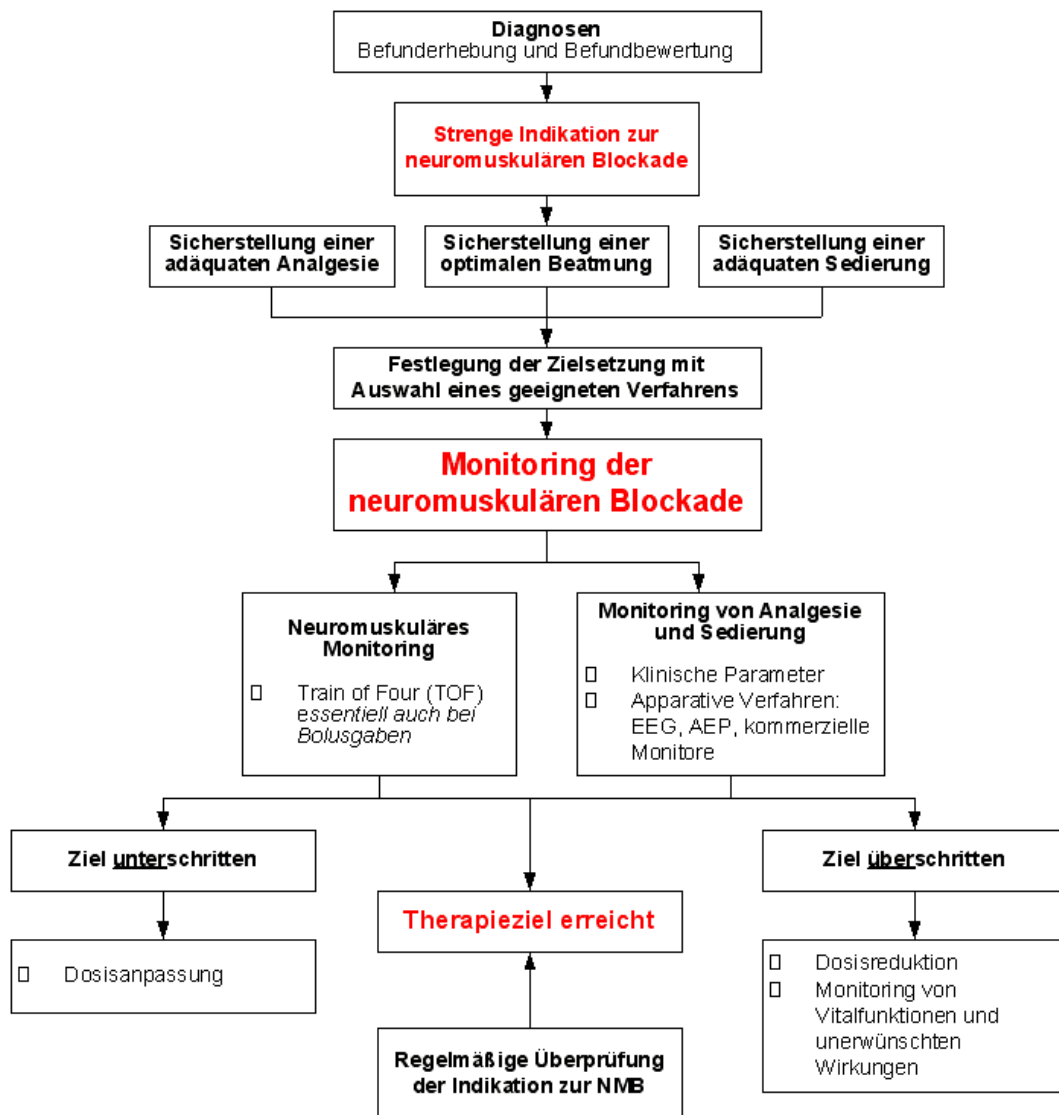
	Generikum(max. Prophylaxedosierung/Tag)	Handelsname (Auswahl)
Acetylsalicylsäure	Acetylsalicylsäure	Aspisol® Aspirin® ASS® Togal® Thomapyrin®
Unfraktioniertes Heparin	Heparin (3 x 5.000 IE oder aPTT im Referenzbereich)	Calciparin® Heparin® Liquemin® Thrombophob®
Niedermolekulares Heparin	Certoparin (1 x 3.000 aXaE s.c.) Dalteparin (1 x 5.000 aXaE s.c.) Enoxaparin (1 x 40 mg s.c.) Nadroparin (2.850 aXaE (0,3 ml)), oder gewichtsadaptiert, max. 5.700 iE s.c. (0,6 ml) Reviparin (1 x 1.750 iE s.c.) Tinzaparin (1 x 4.500 iE. s.c.)	Mono-Embolex Fragmin® Clexane® Fraxiparin® Clivarin® Innohep®
Synthetisches Pentasaccharid	Fondaparinux (1 x 2,5 mg s.c.)	Arixtra®
Danaparoid	Orgaran (2 x 750 i.E. s.c.)	Orgaran®

Thrombininhibitoren	Desirudin (2 x 15 mg s.c.) Lepirudin (Therapie) Argatroban (Therapie)	Revasc® Refludan® Argatra®
Vitamin-K-Antagonisten	Phenprocoumon (Therapie) Warfarin	Faltithrom® Marcumar® Coumadin®
Thienopyridine ADP-Antagonisten)	Ticlopidin Clopidogrel	Tiklyd® Iscover® Plavix®
GIIb/IIIa-Antagonisten	Abciximab Eptifibatidb Tirofiban	Reopro® Integrilin® Aggrastat®

## B.IV Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin

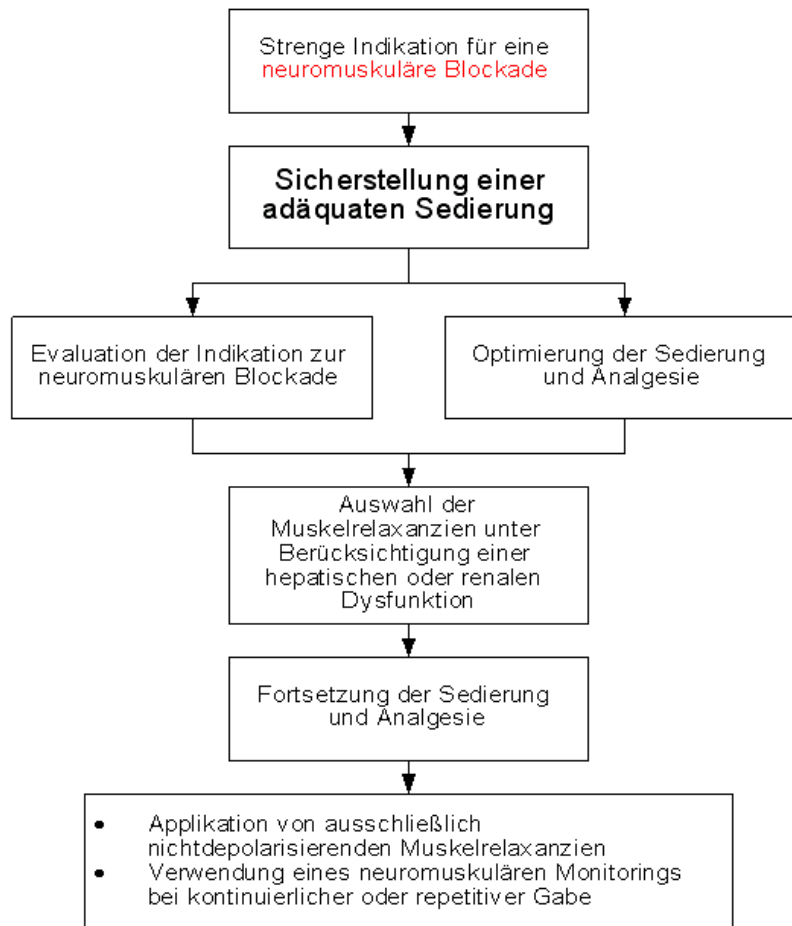
### BIV.1 Schema zur neuromuskulären Blockade

#### BIV.1.1 Monitoring



#### BIV.1.2 Therapie





#### BIV.2 Empfehlungen für die neuromuskuläre Blockade

Monitoring und Therapie der Neuromuskulären Blockade	LoE Oxford	GoR S3-LL
<ul style="list-style-type: none"> <li>Muskelrelaxantien sollen nur bei speziellen Indikationen auf ITS eingesetzt werden.</li> </ul> <i>Upgrading: Nutzen</i>	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein. Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade sollen engmaschig kontrolliert werden. [1]</li> </ul> <i>Upgrading: Ethik wegen ausreichender Sedierungstiefe</i>	2b	A

#### BIV.3 Volltext neuromuskuläre Blockade

##### Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen in der Intensivmedizin

Die Anwendung von neuromuskulär blockierenden Substanzen im Rahmen der Behandlung von Intensivpatienten hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren. Sowohl neue Beatmungsverfahren als auch die Einführung neuer Pharmaka zur Analgesie und Sedierung ermöglichen eine patientenadaptierte Anpassung der Sedierungstiefe an die jeweilige klinische Situation. Intensivpatienten bedürfen nur noch selten einer tiefen, komatösen Sedierung mit zusätzlicher Relaxierung. Ziel ist der kooperative, angst- und schmerzfreie Patient, der die zur Behandlung seiner Erkrankung erforderlichen diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen stressfrei toleriert.

Eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Muskelrelaxantien bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen gibt es nicht. Muskelrelaxantien stehen erst am Ende der therapeutischen Maßnahmen, wenn konventionelle Analgesie und Sedierung nicht zum erforderlichen Erfolg führen. Muskelrelaxantien stellen keine Alternative zur Analgesie und Sedierung dar.

Eine von Merriman HM [2] durchgeführte Umfrage zur Praxis der Analgosedierung auf 34 britischen Intensivstationen erbrachte die regelmäßige Anwendung von Pancuronium auf 91% der Intensivstationen. Umfrageergebnisse späterer Jahre verzeichnen einen deutlichen Rückgang der Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen in der Routinemedikation. Eine ebenfalls in Großbritannien durchgeführte Analyse von Murdoch S und Cohen A [3] zur Erfassung der Praxis der Analgosedierung auf 323 Intensivstationen (Rückantwortrate 79%) in den Jahren 1997/98 zeigte, dass im Mittel nur noch 10% der allgemeinen Intensivstationen und 15% der neurologischen Intensivstationen häufig Muskelrelaxantien (bevorzugt Atracurium) verwendeten. Sie verwiesen aber auch auf einen hohen Einsatzanteil auf pädiatrischen Intensivstationen, der bei 32,5% lag. Als mögliche Ursache des deutlichen Unterschiedes diskutierten sie die schwierigere Sedierungssituation und die häufiger auftretenden Beatmungsprobleme bei Kindern.

Den fortbestehend hohen Prozentsatz der Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen bei pädiatrischen Patienten bestätigten die von Playfor SD et al. [4] erzielten Umfrageergebnisse auf 18 pädiatrischen Intensivstationen in Großbritannien. Insgesamt kamen bei 31 Prozent der Kinder im Rahmen ihrer intensivstationären Behandlung Muskelrelaxantien zum Einsatz (59% Vecuronium, 29% Atracurium, 6% Pancuronium, 6% Rocuronium). Besonders hoch war dabei mit 88 Prozent der Anteil des Einsatzes im Rahmen therapeutischer Temperatursenkungen. Das begleitende Konzept zur Analgesie und Sedierung beinhaltete vorwiegend Midazolam in Kombination mit Morphin.

Eine von Christensen BV und Thunedborg LP [5] veröffentlichte Analyse der Anwendung von Analgetika, Sedativa und Muskelrelaxantien auf allen dänischen Intensivstationen (Rückantwortrate 92,5%) in den Jahren 1995/96 zeigte, dass neuromuskulär blockierende Substanzen zwar auf 65% der Intensivstationen eingesetzt wurden, ihr Anwendungsbereich sich jedoch nur auf 20% der

Patienten erstreckte. Das mit 63% am häufigsten verwendete Muskelrelaxans war Pancuronium (33% Vecuronium: Problem der Tachykardieentwicklung).

Auch die prospektive Untersuchung von Murray MJ et al. [6] auf einer amerikanischen Intensivstation über einen 3-monatigen Zeitraum bestätigte, dass nur wenige Patienten (5% der pädiatrischen und 1% der erwachsenen Patienten) Muskelrelaxantien erhielten. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde nur kurzfristig (< 24 Stunden) damit behandelt. Gleichzeitig zeigten sie, dass Patienten, bei denen neuromuskulär blockierende Substanzen zur Anwendung kamen, extrem schwer erkrankt waren. Die Mortalitätsrate lag bei 51 Prozent. Die gegenwärtige Praxis der Analgosedierung in Deutschland bestätigt die seltene Anwendung von Muskelrelaxantien, die dann meist als Bolusapplikation erfolgt [7]. Nahezu übereinstimmend finden sich in den einzelnen Untersuchungen die Indikationen für den Einsatz von neuromuskulär blockierenden Substanzen. Als Hauptindikation gilt die Erleichterung der mechanischen Beatmung [5]; [8]; [9]; [1]; [3]; [10]. Gannier et al. [8] zeigten bei Patienten mit ARDS, die mit kleinen Atemzugvolumina von 6 - 8 ml/kg idealen KG Volumen-kontrolliert beatmet wurden, dass der Einsatz von Muskelrelaxantien über einen Zeitraum von 48 Stunden mit einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung verbunden war. Hierbei ist aber zu beachten, dass die Patienten mit einem Volumen-kontrollierten Beatmungsmodus beatmet wurden, der eine schlechte Interaktion von spontaner und maschineller Beatmung erlaubt. Experimentelle und klinische Untersuchungen hingegen zeigen, dass gegenüber einer tiefen Analgosedierung keine weitere Verbesserung der Lungenmechanik zu erwarten ist [11]; [12]. Zudem wird das Ergebnis der Untersuchung von Gannier [8] auf Grund der mit dem Einsatz von Muskelrelaxantien verbundenen Gefahren wie unbemerkten Respiratordiskonnektionen und Verschlechterung der neurologischen Beurteilbarkeit kontrovers diskutiert [13]. Radiologische Untersuchungen von Froese AB und Bryan AC (1974) weisen darauf hin, dass es durch eine tiefe Sedierung gleich einer Anästhesie in Kombination mit Muskelrelaxierung durch den intraabdominellen Druck zu einer Verlagerung des Zwerchfells nach kranial kommt. Diese Untersuchungen wurden später mittels Computertomographie bestätigt [14]. Dadurch nimmt das Lungenvolumen ab. Sydow et al [15] und Putensen C et al. [16] konnten zeigen, dass selbst bei Patienten mit schwerem ARDS der Erhalt einer minimalen nicht restriktiven Spontanatmung während druck-limitierter Beatmung mit Airway Pressure Release Ventilation (APRV) zu einer signifikanten Verbesserung des intrapulmonalem Shunts, der arteriellen Oxygenation und des Herzzeitvolumens im Vergleich zur kontrollierten Beatmung mit vergleichbarer Analgosedierung und Muskelrelaxierung führte. Die bei erhaltener Spontanatmung beobachtete Zunahme der Sauerstoffverfügbarkeit ging nicht mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches einher [16]; [17]; [15]. Basierend auf diesen Daten sollte daher versucht werden, die Erleichterung der maschinellen Beatmung und Optimierung des Gasaustausches durch Wahl einer geeigneten Beatmungsform zu erreichen. Erst wenn dies bei weiterer Vertiefung der Analgosedierung nicht gelingt, könnte der Einsatz von Muskelrelaxantien erwogen werden. Ein Einsatz von Muskelrelaxantien in einer solchen Situation ist aber nur dann sinnvoll, wenn dadurch tatsächlich eine Vermeidung einer Hypoxie unter Minderventilation resultiert. Eine häufig genannte Indikation zur Muskelrelaxation ist der erhöhte intrakranielle Druck bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder Hirnödemen [5]; [18]; [9]; [3]; [10]. Die amerikanischen Leitlinien verweisen in diesem Zusammenhang auf einen Mangel an kontrollierten Studien zur Evaluierung des Nutzens von Muskelrelaxantien im Routinemanagement des erhöhten intrakraniellen Druckes. Eine retrospektive Analyse prospektiv in einer Trauma-Coma-Bank gespeicherter Daten (514 Patienten der Jahre 1984-1987, davon 239 mit Muskelrelaxantien behandelt) mit der Zielstellung der Überprüfung der Effizienz eines frühzeitigen und routinemässigen Einsatzes von Muskelrelaxantien zur Hirndrucktherapie bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Glasgow Coma Score <8) erfolgte durch Hsiang JK et al. [18]. Als Ergebnis multivariater Regressionsanalysen konnte durch den Einsatz von Relaxantien keine Verbesserung des generellen Outcomes festgestellt werden, jedoch traten eine Anzahl extrakranieller Komplikationen auf. Patienten der Relaxantiengruppe zeigten eine signifikant höhere Pneumonierate und eine signifikant längere intensivstationäre Behandlungsdauer. Sie empfahlen daher den Einsatz von Muskelrelaxantien nur zur Eskalation der Behandlungsintensität in kritischen Situationen.

Im Gegensatz dazu konnten Gannier M et al. [8] im Rahmen eines 48-stündigen Relaxantieneinsatzes bei Patienten mit ARDS keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Auftretens ventilatorassoziierter Pneumonien, der Dauer der Beatmung und der Mortalität im Vergleich zur relaxantienfrei behandelten Kontrollgruppe feststellen. Auch sie verweisen jedoch darauf, den Einsatz der neuromuskulär blockierenden Substanzen auf den kurzen Zeitraum der ersten 48 Stunden zu beschränken.

Eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches bei akutem respiratorischen Versagen wurde erstmals anhand eines Falles von Coggeshall JW et al. [19] diskutiert. In der Folge wurde der Einfluss der Muskelrelaxierung auf den Sauerstoffverbrauch in mehreren Studien untersucht. Allen Untersuchungen gemeinsam ist, dass das Niveau der gleichzeitigen Analgosedierung nicht durch Scores oder ein EEG-basiertes Monitoring bestimmt wurde. Freebairn et al. [13] konnten zeigen, dass eine Muskelrelaxierung mit einer "Closed-Loop Infusion" von Vecuronium um eine T1 zwischen 5% und 15% zu erzielen zu keiner Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität, des Sauerstoffverbrauches, und des gastralen intramucosalen pH-Wertes bei Patienten mit schwerer Sepsis führt. Sie empfahlen daher, zu einer tiefen Analgosedierung die routinemässige Anwendung von Muskelrelaxantien zu vermeiden. Bei maschinell beatmeten pädiatrischen Patienten beobachteten Vernon DD und Witte MK [20] unter Sedierung mit Midazolam und/oder Fentanyl bei Gabe von Muskelrelaxantien in einem Cross-Over-Design eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches von  $6.54 \pm 0.49$  ml/kg/min zu  $5.90 \pm 0.40$  ml/kg/min und des Energieumsatzes von  $46.5 \pm 3.7$  kcal/kg/24h zu  $41.0 \pm 2.8$  kcal/kg/24h. Russell WC et al. [12] beobachteten bei maschinell beatmeten Patienten mit akutem respiratorischen Versagen keine Reduktion des Sauerstoffverbrauches oder eine Verbesserung der Compliance unter Gabe von Atracurium in Standarddosis. Sie empfahlen daher die Anwendung von Muskelrelaxantien allenfalls in selektiven Fällen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass unter tiefer Analgosedierung eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches durch die Applikation von Muskelrelaxantien nicht regelhaft erwartet werden kann und diese daher nur selektiv zur Anwendung kommen sollten. Seltene Indikationsstellungen beinhalten den Einsatz von Muskelrelaxantien zur Behandlung von Muskelspasmen, zur Tetanus- und Tollwuttherapie [3]; [10].

Eine häufige aber nicht durch Studien objektivierbare Indikation ist der kurzfristigen Einsatz von Muskelrelaxantien zur Durchführung kleiner diagnostischer und therapeutischer Eingriffe (Umintubation, Bronchoskopie, Tracheotomie) auf der Intensivstation und bei Transporten.

Gravierende potentielle Risiken verdeutlichen die Notwendigkeit eines kritischen Umganges mit neuromuskulär blockierenden Substanzen. Dazu gehören vor allem die Möglichkeit fataler Hypoxien bei unerkannten Diskonnektionen vom Beatmungsgerät, Fehleinstellungen und technischen Fehlern des Respirators [13]; [9], die Unterdrückung des Hustenreizes mit nachfolgender Sekretakkumulation und Infektion [18]; [9] und die Möglichkeit einer Verlängerung der Wirkdauer [21]; [9]; [6]; [10]. Weitere mit der Anwendung von Muskelrelaxantien assoziierte Komplikationen sind unerwünschte kardiovaskuläre Reaktionen, eine Verminderung des Lymphflusses, periphere Nervenläsionen, Hautschäden, Hornhautläsionen, Konjunktividen und die Myositis ossificans [10] sowie die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät [22]. Falldarstellungen weisen daraufhin, dass die langfristige Anwendung von Muskelrelaxantien im Rahmen der Beatmungstherapie auf der Intensivstation infolge Atrophie der Muskulatur, Schädigung der neuromuskulären Endplatte und andere Muskelfunktionsstörungen, die Entwöhnung vom Beatmungsgerät verhindern oder verzögern kann [23]; [24]; [25]; [22]. Die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät wurde insbesondere bei der Anwendung von Muskelrelaxantien und Kortikoiden beobachtet [22].

Ein insbesondere im Hinblick auf die Patientenzufriedenheit und die Vermeidung von Angst- und Stresszuständen wesentliches Problem ist die Gewährleistung einer adäquaten begleitenden analgetischen und sedierenden Therapie. Obwohl es selbstverständlich erscheint, zeigen Analysen, dass nicht alle Patienten ausreichend vor Wachheitsepisoden unter Muskelrelaxierung geschützt sind.

Die Umfrage von Klessig et al. [9] unter 374 amerikanischen Anästhesisten mit Zertifikat für den Bereich Intensivmedizin (Rückantwortrate 55%) zeigte den Einsatz von Muskelrelaxantien ausschließlich in der Kombination mit sedierenden oder narkotisierenden Medikamenten (vgl. [6]; [26])

Nicht zuletzt daraus wird die Notwendigkeit einer Einschätzung der Sedierungstiefe, der ausreichenden Analgesie und des Relaxierungsgrades mittels subjektiver und objektiver Parameter deutlich. Diese Empfehlung wird auch in den amerikanischen Leitlinien unterstützt [10]

Die Umfrage von Klessig et al. [9] zeigte, dass bei 11% der Patienten kein Monitoring angewandt wurde, 55% mittels klinischer Einschätzung bewertet wurden und bei 34% ein peripherer Nervenstimulator zum Einsatz kam. Umfrageergebnisse späterer Jahre bestätigen, dass ein adäquates Monitoring des Relaxierungsgrades keinesfalls Standard ist. In ihrer Umfrage zur Praxis des Einsatzes neuromuskulär blockierender Substanzen auf pädiatrischen Intensivstationen in Großbritannien mußten Playfor SD et al. [4] feststellen, dass nur bei 16 Prozent der mit Relaxantien behandelten Kinder eine Überwachung der Blockadentiefe und nur bei 40 Prozent eine routinemässige Überwachung der Sedierungstiefe erfolgte.

Die klinische Relevanz des Monitorings beim Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen verdeutlicht die Untersuchung von

Lagneau F et al. [1] zum Vergleich unterschiedlicher Blockadetiefen durch Cis-Atracurium bei beatmeten Intensivpatienten. Sie konnten bei einem Train-of-four-Ergebnis (TOF) von 2/4 im Vergleich zu 0/4 ein identisches Relaxierungsergebnis im Hinblick auf die Beatmungsparameter feststellen. Bei TOF 2/4 zeigten sich jedoch statistisch signifikant kürzere Erholungszeiten nach Beendigung der Medikamentengabe.

Neuere Konzepte könnten die Relaxierung mit Rocuronium und dessen sofortige Wirkungsauflösung durch die Gabe von Sugammadex sein [27] [28].

Neben der Einschätzung des Relaxationsgrades kommt der Einschätzung der Tiefe der Analgesie und Sedierung eine besondere Bedeutung zu, da die herkömmlichen klinischen Scoringssysteme hier oft nur unzureichende Ergebnisse liefern können. Gute Informationen, um sowohl Über- als auch Untersedierung zu vermeiden, kann hier das BIS-Monitoring liefern (vgl. Kapitel Monitoring). Es ist hierbei allerdings zu beachten, dass unter Muskelrelaxation ein niedrigerer Bispectral Index (BIS) bei äquivalenter Analgosedierung beobachtet werden kann [29]. Dies wurde durch einen Wegfall der Muskelaktivität erklärt.

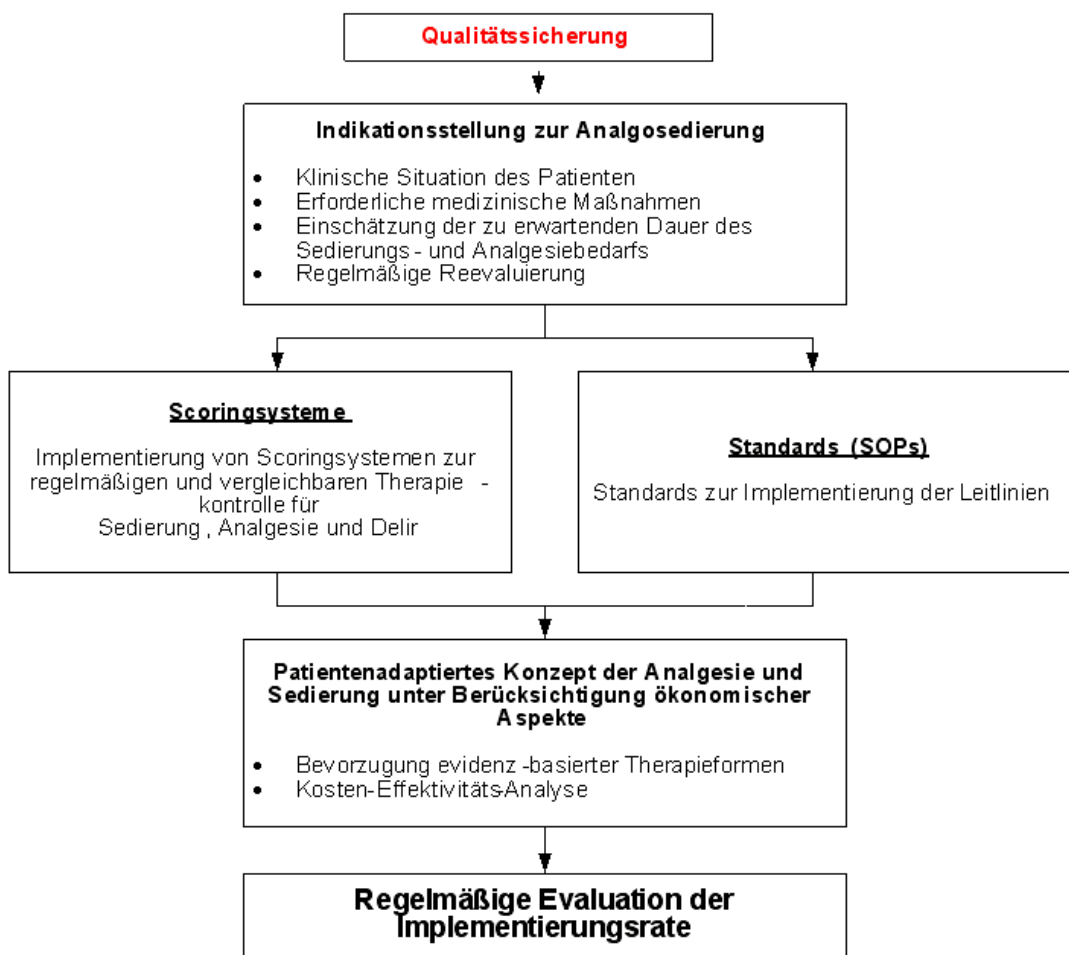
Eine für die klinische Praxis relevante Frage ist die Problematik der enteralen Ernährung von Intensivpatienten unter Gabe von Muskelrelaxantien. Die Vorteile der enteralen Ernährung im Rahmen der Intensivmedizin sind durch zahlreiche Studien ebenso bestätigt, wie die Assoziation zwischen adäquatem Ernährungsstatus und niedrigerer Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten. Vor diesem Hintergrund führten Tamion F et al. [30] eine Untersuchung der gastrointestinalen Funktion bei beatmeten Intensivpatienten durch, in deren Ergebnis sie feststellen konnten, dass keine Beeinflussung der Magenentleerung durch die Gabe neuromuskulär blockierender Substanzen erfolgte. Effektive enterale Ernährung ist auch unter Muskelrelaxierung möglich und sicher.

Die bisher umfangreichste Literaturliteraturanalyse (78 Quellen) zur Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen und die evidenzbasierte Einschätzung wesentlicher Studien findet sich in den amerikanischen Leitlinien zum Einsatz der neuromuskulären Blockade bei kritisch kranken Patienten [10] deren Ergebnisse bei der Erstellung unseres Vorschlages primäre Berücksichtigung fanden.

Übereinstimmend kann aus der Analyse der Literatur festgestellt werden, dass der Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen im Rahmen der Intensivmedizin nur wenigen speziellen Indikationen vorbehalten ist. Er sollte sich auf den kürzest möglichen Zeitraum beschränken und sowohl von einem adäquaten Monitoring der Relaxierungstiefe als auch des Sedierungs- und Analgesiegrades begleitet werden.

## B.V Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie zur Analgesie und Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin

### B.V.1 Schema zu Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung



### B.V.2 Empfehlungen

#### B.V.2.1 Empfehlungen zur Ökonomie und Qualitätssicherung

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesie und Sedierung auf der ITS sollen Leitlinien konform erfolgen und einer Qualitätssicherung unterliegen.</li> </ul>	5	A
Upgrading: Erhöhung der Patientensicherheit		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten vorweist, kann die Steuerung der Analgesie und Sedierung (mittels einer Spritzenpumpe) nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen. [1]; [2]; [3]</li> </ul>	1b 1b 3b	0
Downgrading: Umsetzbarkeit		

#### B.V.2.2 Empfehlungen zur Implementierung

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, soll die Implementierung klinischer Standards zur Analgesie, Sedierung und Delirtherapie (einschließlich der Anwendung von Sedierungsprotokollen) erfolgen.[4, 5]</li> </ul>	2b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur konsequenten Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards soll eine Schulung des Personals in deren Anwendung erfolgen. [6]</li> </ul>	2b	A
Upgrading: Ausschluss von Anwendungsfehlern		

### B.V.3 Volltext zu Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung

#### B.V.3.1 Ökonomie und Qualitätssicherung

Unter dem Aspekt der Kostenreduktion im Gesundheitssystem hat die Intensivmedizin eine besondere Bedeutung. In Krankenhäusern der Maximalversorgung werden für die Intensivstationen ca. 20 Prozent des Gesamtetats aufgewendet, obwohl nur ca. 5 Prozent aller Krankenhauspatienten in diesem Bereich behandelt werden [7]. Somit gehören die Intensivstationen neben den Operationseinheiten zu den teuersten Abteilungen einer Klinik. Eine Befragung unter deutschen anästhesiologisch geführten Intensivstationen zeigte, dass ein Behandlungstag abhängig von der Bettenzahl und der Versorgungsstufe der Klinik (ohne Einbeziehung der Abschreibung für die Investitionskosten der apparativen Ausstattung) ca. 900 Euro (874 -1889 Euro) kostet [8]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Jacobs et al. [9] für britische Intensivstationen ermittelt. Dabei liegen die Arzneikosten auf europäischen Intensivstationen laut der EURICUS III Erhebung [10] bei durchschnittlich 15,4 Prozent. Bei der Kostenanalyse nehmen Analgetika und Sedativa neben Blut, Blutprodukten, Antibiotika und parenteraler Ernährung einen vorderen Rang ein. Auch in den USA werden ca. 15 Prozent des Budgets von den Intensivstationen verbraucht, wobei der Anteil der Medikamentenkosten ebenfalls zwischen 10 und 15 Prozent beträgt [11]. Viele der Sedativa, Analgetika und neuromuskulär blockierenden Substanzen haben nicht nur hohe Anschaffungskosten, sondern verursachen auch indirekte Kosten [11]. Hohe indirekte Kosten werden insbesondere bei Fehlsteuerung, z.B. durch Zunahme der Beatmungsdauer und Erhöhung der Pneumonieinzidenz verursacht. Um die unter ökonomischem Aspekt angestrebte Reduktion der Therapiekosten sinnvoll zu erzielen, ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse unter besonderer Berücksichtigung evidenz-basierter Therapieformen durchzuführen [12]. Als generelle Zielstellung gilt es dabei, eine optimale Behandlung zu angemessenen Preisen zu fördern und unnötige oder gar schädliche Therapiemaßnahmen auszuschließen. Dies beinhaltet die Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Was ist notwendig?
- Was ist in Einzelfällen nützlich?
- Was ist überflüssig?
- Was ist obsolet?

Sinnvoll ist es, Therapiekosten im Kontext mit Konzepten in der Prozesskette einer Behandlung zu analysieren. Eine Kostendiskussion ohne Erhebung von patientengruppen-bezogenen Qualitätsdaten ist strikt abzulehnen. Der Kerndatensatz Intensivmedizin [13] bietet hierfür die Grundlage. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse von Analgesie- und Sedierungskonzepten muss sich messen lassen an Qualitätsmerkmalen wie der Mortalität, besser noch der adjustierten Standardisierten Mortalitätsrate (SMR) [14], die die tatsächliche in Relation zur vorhergesagten Sterblichkeit betrachtet, der Beatmungsdauer, der intensivstationären Behandlungsdauer, der Wiederaufnahmerate auf die Intensivstation binnen 48 h und der Infektionsrate (speziell nosokomialer Pneumonien). Eine Kosten-Minimierungsanalyse würde bezogen auf das gleiche Behandlungsergebnis, z.B. bezogen auf die Gruppe der Überlebenden, die Therapiekosten oder in diesem Fall die Kosten für Analgesie und Sedierung betrachten. Geht man vom reinen Kostenminimierungsansatz aus, so wäre zunächst das Ziel, die Kosten für die Pharmaka möglichst gering zu halten. Dies beinhaltet jedoch die Gefahr, dass man unter Umständen eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer auf Grund schwerer kalkulierbarer Wirkungen der kostengünstigeren Medikamente in Kauf nimmt. Eine Kosten-Minimierungsanalyse ist nur dann sinnvoll hochwertig, wenn bei den genannten Qualitätsmerkmalen keine Verschlechterung auftritt.

Ein grundsätzliches Problem von Kostenerhebungen im Krankenhaus ist neben der Gruppenspezifität des Patientenkollektivs die Methode der Kostenerhebung selbst. Man unterscheidet zwischen Top-Down-Analysen (Kostenstellenrechnung) und "Bottom-Up-Analysen" (Kostenträgerrechnung). Top-Down-Analysen ermitteln die Kosten der Intensivstation über einen Zeitraum bezogen auf das Patientenkollektiv. Sie sind mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Bottom-Up-Analysen gehen von einer fallbezogenen Kostenermittlung aus. Sind ausreichend Daten vorhanden, die eine Differenzierung von Patientengruppen erlauben, ist dieses Verfahren vorzuziehen. Therapiekosten sollten immer im Kontext der Prozessqualität (z.B. wie hochwertig ist der Sedierungsstandard) und im Hinblick auf die Ergebnisqualität (z.B. Beatmungsdauer, Liegedauer, Infektionsrate, Sterblichkeit, Lebensqualität) analysiert werden. Die ökonomische Evaluation von Therapieformen hilft, sich die Konsequenzen und Kosten zu verdeutlichen. Sie kann und darf jedoch niemals die alleinige Basis der klinischen Entscheidung für den individuellen Patienten sein, sondern stellt lediglich eine Hilfe im Entscheidungsprozess dar. Des Weiteren muß bei der Entscheidungsfindung die lokal vorhandene Strukturqualität (z.B. technische Möglichkeiten) berücksichtigt werden [15].

Schmerz eignet sich in besonderer Weise als fachübergreifender Qualitätsindikator für Krankenhäuser, da er alle von der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) geforderten Kriterien erfüllt [16]. Das Ziel sollte eine maximale mögliche Schmerzreduktion bei minimalen Nebenwirkungen während der gesamten Behandlungskette sein. Die Teilnahme an einer internen und externen Qualitätssicherung (Benchmarking) wird empfohlen; die Ergebnisse sollten in den Qualitätsberichten der Krankenhäuser ihren Niederschlag finden.

Das Vorliegen standardisierter Dokumentations- und Schmerz-, Sedierungs- und Delirinstrumente ist ein Parameter der Strukturqualität und Voraussetzung für die Erhebung von Prozess- und Ergebnisparametern. Indikatoren für die Prozessqualität sind beispielsweise die regelmäßige Dokumentation der Schmerz-, Sedierungs- und Delirintensität, Ergebnisparameter sind z. B. Schmerzintensität, Beatmungsdauer, Liegedauer, Sterblichkeit, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Eine Verbesserung der Prozess- und Ergebnisqualität scheint bereits durch Veränderungen der Organisationsstrukturen erreicht werden zu können [17]. Bei der Durchführung von Qualitätsmanagementprojekten ist es sinnvoll zu Beginn eine Ist-Analyse durchzuführen und Defizite aufzudecken, um nach Einführung qualitätsverbessernder Maßnahmen Veränderungen feststellen zu können [17].

Die Finanzierung der Krankenhausleistungen hat sich durch die German Diagnosis-Related-Groups (G-DRG) und die damit verbundene Aufgabe des Selbstkostendeckungsprinzips grundlegend verändert. Daher ist zur Berechnung der Stellenpläne der Nachweis des tatsächlichen Personalbedarfes essentiell. Zur Personalbedarfsplanung in der Intensivmedizin kann die Verwendung eines leistungsorientierten Kalkulationsmodell hilfreich sein, berechnet auf Basis der erbrachten intensivmedizinischen Leistungen und unter Berücksichtigung der eigenen Betriebsorganisation, wie das ärztliche Qualitätsniveau, der Effizienz von Prozessabläufen, sowie

individueller räumlicher und struktureller Bedingungen [18]. Pronovost PJ et al. [19] [20] konnten zeigen, dass allein die Einhaltung und Kontrolle von Therapiemaßnahmen zu einer Verbesserung der Qualität und zu ökonomischen Vorteilen führt. Brattebo et al. [3] stellten fest, dass die Anwendung von Scoringssystemen und Sedierungsprotokollen bei mechanisch beatmeten Patienten einer chirurgischen Intensivstation zu signifikanten Effekten im Bezug auf die Verkürzung der Beatmungsdauer führte. Den Nutzen von Scoringssystemen verdeutlichen auch die Untersuchungen von Kress JP et al. [21]. Hier führte eine tägliche Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwecken zu einer Reduktion der Beatmungs- und intensivstationären Behandlungsdauer. Costa J et al. [22] verglichen die Kosten einer empirischen Sedierung mit Midazolam gegenüber einer kontrollierten Sedierung und konnten feststellen, dass sowohl die Dosierungen als auch die Kosten der empirischen Sedierung doppelt so hoch waren. Im Gegensatz dazu war die bessere Sedierungsqualität mit der kontrollierten Methode zu erzielen. Bestätigung findet dies in den Untersuchungen von MacLaren R et al. [23] die ebenfalls sowohl eine Verbesserung der Sedierungs- und Analgesiequalität als auch eine Kostenreduktion bei protokollgeleiteter Therapie gegenüber empirischer Therapie feststellen konnten. Devlin JW et al. [24] verglichen die Weaningzeiten von der maschinellen Beatmung und die Sedierungskosten vor und nach der konsequenten Umsetzung von Sedierungsleitlinien und konnten eine bis zu 75%-ige Reduktion der Kosten für Sedativa ohne negative Effekte auf den Weaningprozess verzeichnen. Eine deutliche Kostenreduktion ohne Veränderung der Mortalitätsrate durch die Einführung von Protokollen zur gezielten Anwendung von Sedativa, Analgetika, neuromuskulär blockierenden Substanzen und von Protokollen für den Weaningprozess von der maschinellen Beatmung konnten auch Marx et al. [25] zeigen. Durch eine kritische Indikationsstellung für Muskelrelaxanzien gelang es, hierbei nicht nur die Kosten für Muskelrelaxanzien um 75 Prozent zu senken, sondern auch die Beatmungsdauern konnten um 35 Prozent von 140 auf 90 Stunden reduziert werden. Des Weiteren wurden die durchschnittliche Dauer der intensivstationären Behandlung um 1,5 Tage und die Infektionsrate gesenkt. Die Sicherheit und Kosteneffektivität durch den rationalen Gebrauch von Leitlinien findet auch in der Untersuchung von Mascia MF et al. [26] Bestätigung. So wurde beispielsweise der Einsatz von Muskelrelaxanzien durch die Umsetzung der Leitlinien von 30 Prozent auf 5 Prozent gesenkt. Nicht nur die direkten Medikamentenkosten sondern auch die Beatmungsdauer und die intensivstationäre Behandlungsdauer konnten vermindert werden. Dies gelang, obwohl die Gruppe nach Einführung der Leitlinien eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Erkrankungsstärke hatte, ohne dass eine statistisch signifikante Steigerung der Mortalität zu verzeichnen war. Das die konsequente Anwendung evidenz-basierter klinischer Behandlungspfade, einschließlich der Nutzung von Sedierungs- und Weaningprotokollen, nicht nur zu einer erheblichen Kosteneinsparung sondern auch zu einer zum Teil statistisch signifikanten Verbesserung klinischer Outcomeparameter führen kann, verdeutlicht die Untersuchung von Burns SM et al. [27] bei intensivstationären Patienten mit einer Beatmungsdauer von über 72 Stunden. Sowohl Beatmungsdauern als auch intensivstationäre Behandlungs- und Krankenhausverweildauer konnten signifikant gesenkt werden.

Während der Nutzen von Leitlinien bzw. Standards/SOPs mittlerweile unumstrittener Konsens ist, gestaltet sich die Frage nach dem idealen Sedierungs- und Analgesieregime weiterhin schwierig. Es existiert eine Vielzahl von Studien mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist erheblich eingeschränkt [28]. Folgende Faktoren führen insbesondere bei Medikamentenvergleichen neben unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsformen (z. B. kontinuierliche Gabe oder Bolusapplikation) zu einer zum Teil erheblichen Beeinflussung der Ergebnisse:

- Profil und personelle sowie technische Ausstattung der Intensivstation (z. B. Qualität der Beatmungsgeräte)
- Altersstruktur der Patienten
- Grunderkrankung und Erkrankungsstärke
- Komorbidität
- Begleitmedikation
- Festlegung der Zielpunkte der Untersuchung (z.B. Extubationszeit, Beatmungsdauer, intensivstationäre Behandlungsdauer, Patientenzufriedenheit, Erfassung von Komplikationen, Krankenhausverweildauer, Lebensqualität).

Devlin JW et al. [24] stellten fest, dass sich die Applikation von Lorazepam bei Patienten mit einer Beatmungsdauer > 6 Stunden als kosteneffizienter im Bezug auf die Sedierungskosten (Vergleich mit Midazolam und Propofol) erwies, ohne die Entwöhnungsphase von der maschinellen Beatmung negativ zu beeinflussen. Bei kardiochirurgischen Patienten fanden Searle NR et al. [29] keinen Unterschied in der Zeit bis zur Extubation bei Verwendung von Midazolam oder Propofol. Die Analysen von Anis AH et al. [30] demonstrierten bei der Anwendung von Propofol im Vergleich zu Midazolam eine Verkürzung der Extubationszeit bei höheren Sedierungskosten. Eine Beeinflussung der intensivstationären Behandlungsdauer und der intensivstationären Gesamtkosten erfolgte nicht. Im Gegensatz dazu verzeichneten Carrasco G et al. [31] insbesondere bei Patienten mit einer Sedierungsdauer unter 24 Stunden, bei der kontinuierlichen Anwendung von Propofol (Vergleich mit Midazolam) eine identische Sicherheit und ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Die Untersuchungen von Barrientos-Vega R et al. [32] verweisen auf die kürzeren Weaningphasen von der maschinellen Beatmung bei Anwendung von Propofol im Vergleich mit Midazolam und geringere Sedierungskosten. Auch bei der Anwendung von Propofol 2% im Vergleich zu Midazolam kompensierten die kürzeren Weaningzeiten die höheren Medikamentenkosten [32]. De Bellis P et al. [33] bevorzugten nach ihren Untersuchungsergebnissen Remifentanyl, da im Vergleich mit Midazolam und Propofol die geringsten kardiovaskulären Beeinflussungen auftraten.

Die dargestellten kontroversen Ergebnisse verdeutlichen die Problematik der Betrachtung der Analgesie- und Sedierungskonzepte unter ökonomischen Aspekten. Die Sedierungskosten stellen nur einen (wenn auch beträchtlichen) Anteil an den Gesamtkosten dar. Sie unterliegen zahlreichen direkten und indirekten Beeinflussungen und können selbst indirekte Kosten steigern oder reduzieren [11]. Dies wird auch durch die Untersuchung von Brodner G et al. [34] verdeutlicht. Die Bevorzugung der patienten-kontrollierten Epiduralanalgesie zur Schmerztherapie im Rahmen des Fast-track-Konzeptes mit frühzeitiger Extubation und optimalem perioperativem Management bei großen chirurgischen Operationen führte zwar zu initial höheren Kosten. Diese wurden jedoch im Verlauf wieder kompensiert durch ein verbessertes Schmerzmanagement und die Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer. Dieses Beispiel belegt ferner, dass die Betrachtung von Therapiekosten allein aus der Kostenstellen-Perspektive ohne prozessbezogenen Kontext sowohl medizinisch als auch ökonomisch kontraproduktiv ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine abschließende Evidenzgrundlage für die Bevorzugung eines einzigen optimalen Konzeptes zur Analgesie und Sedierung in der heterogenen Population der intensivstationär behandelnden Patienten gibt [35]. Die angemessene Medikamentenauswahl ist nicht nur unter therapeutischen sondern auch unter pharmakoökonomischen Aspekten von Bedeutung [36]. Die konsequente Anwendung von Leitlinien bzw. deren Umsetzung in klinikinternen Standards/SOPs kann Kosten reduzieren. Klare Indikationsstellungen und Scoringssysteme sowie klinische Behandlungspfade vermitteln Hilfen zur Entscheidungsfindung nicht nur im Bezug auf das therapeutische Vorgehen sondern auch im Hinblick auf eine kosteneffiziente Therapie mit maximalem Vorteil für den Patienten. Die endgültige Entscheidungsfindung erfolgt jedoch grundsätzlich im Interesse des individuellen Patienten, sollte bei Abweichungen von den Standardtherapien aber begründet werden.

### B.V.3.2 Implementierung der Leitlinie zur Analgesie und Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Unter Berücksichtigung der regionalen Besonderheiten sollten sie in klinikinterne Richtlinien bzw. "Standard Operating Procedures" (SOPs) integriert werden [37]; [38]. Die Notwendigkeit von Leitlinien bzw. Standards im Interesse der Therapiesicherheit für Patienten und medizinisches Personal ist mittlerweile unumstrittener Konsens [39] [40]. Dabei ist es zunächst nicht so entscheidend, welches Konzept zur Anwendung kommt, sondern dass ein Konzept konsequent genutzt wird, und die sich daraus ergebenden Entscheidungs- und Handlungsabläufe klar und nachvollziehbar definiert sind [41]. Die ökonomischen Vorteile der Anwendung von Leitlinien ohne Verschlechterung der Ergebnisqualität sind mittlerweile vielfach bestätigt. Wissenschaftliche Erkenntnisse werden allerdings nicht 1:1 in den Alltag auf der Intensivstation übertragen. Verschiedene Studien haben gezeigt, wie groß die Lücke zwischen "best evidence" und "best practice" ist. Etwa 30-40% aller Patienten werden nicht nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand behandelt und 20-25% erhalten sogar potentiell gefährliche Therapien. [42]. Auch wenn die Erstellung und Verbreitung von Leitlinien die Versorgung kritisch kranker Patienten verbessern kann, gibt es dennoch Barrieren für die breite Umsetzung. Gründe dafür sind fehlende Kenntnis der Existenz solcher Leitlinien, fehlende Zustimmung oder fehlende Ressourcen zur Implementierung. Selbst wenn Ärzte sowohl die Kenntnis als auch den Willen zur Anwendung neuer Erkenntnisse haben, kann dies an der mangelnden Unterstützung der Umgebung scheitern [42]. Ärzte sind Teil eines Teams zusammen mit Pflegekräften,

Physiotherapeuten und anderen. Gerade im intensivmedizinischen Bereich ist sowohl interdisziplinäre als auch interprofessionale Zusammenarbeit von großer Bedeutung, doch in einer entsprechenden Befragung bezeichneten nur 20% die Zusammenarbeit als "sehr gut". Interessanterweise stuften Ärzte die Zusammenarbeit dabei besser ein als Pflegekräfte [43].

Eine Möglichkeit, Organisationsstrukturen im Sinne der Prozesskette zu verbessern, stellt die Schnittstelle zwischen Arzt und Pflege dar. Aufgabe der Pflege ist es unter anderem, den Analgesie- und Sedierungsbedarf zu ermitteln, und die Informationen zeitnah an den Arzt weiterzuleiten. Je nach Struktur der jeweiligen Intensivstation und abhängig von der Arbeitsbelastung der einzelnen Mitarbeiter kann viel Zeit vergehen bis dies zu einer angemessenen Adaption der Analgosedierung führt. Dies bedingt entweder unnötig tiefe Analgosedierung oder ein Leiden des Patienten durch zu flache Analgosedierung. Eine Möglichkeit der Strukturverbesserung stellt deshalb die Möglichkeit dar, die Steuerung der Analgesie und Sedierung (mittels einer Spritzenpumpe) nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen zu lassen, unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten vorweisen kann. Mehrere Studien belegen, dass dies zu einem verbesserten Outcome von Patienten führen kann. So konnte gezeigt werden, dass es unter pflegegeleiteter, protokollgestützter Analgosedierung zu signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer, des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts kommen kann [2], [3] Quenot et al. [1] konnten zudem eine signifikante Verringerung der Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) nachweisen. In keiner der genannten Studien wurden negative Ereignisse beobachtet. Verbesserungen in der Implementierung evidenzbasierter Erkenntnisse werden klar gefordert [44] Die Umsetzung der Leitlinie setzt das Vorhandensein von Ressourcen voraus wie Fachpersonal, effektives Zeitmanagement und Motivation [38] [18]). Für die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis sind insbesondere in der Einführungsphase neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung notwendig [3] [45]; [6].

## B.VI Spezielle Patientengruppen in der Versorgung hinsichtlich Analgesie, Sedierung und Delir auf der Intensivstation

### B.VI.1 Empfehlungen für das Vorgehen bei speziellen Patientengruppen

#### B.VI.1.1 Patienten mit schweren Brandverletzungen

	LoE Oxford	GoR
<b>Basisanalgesie Schwerbrandverletzter</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Lidocain zur Analgesie bei Verbrennungspatienten soll nicht erfolgen. [1]</li> </ul>	1a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Gabe von Co-Analgetika wie Gabapentin kann bei Erwachsenen Brandverletzten zusätzlich zur Gabe von Opioiden erfolgen. [2]</li> </ul>	3b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie [3] [4] und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs [5] bei Brandverletzten verwendet werden.</li> </ul>	1b 1b 4	B
<b>Prozedurenschmerz bei Kindern mit Brandverletzungen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketamin sollte gegenüber Opioiden bevorzugt eingesetzt werden [6]</li> </ul>	2b	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-pharmakologische Verfahren (Massage in nicht verbrannten Arealen, Hypnose) in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opioidanalgesie Schmerzscores und sollten bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden. [7]; [8]; [9]</li> </ul>	1b	B

#### B.VI.1.2 Polytraumatisierte Patienten

	LoE Oxford	GoR S3-LL
<b>Analgesie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei polytraumatisierten Patienten soll das individuelle Schmerzniveau besonders beachtet werden, da dies häufig durch Intensivtherapeuten und Pflegekräfte unterschätzt wird. [10]</li> </ul>	4	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Validierte Scoringssysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir verwendet werden[11]. Die Behavioral Pain Scale ist zum Monitoring des Schmerzniveaus an beatmeten, analgosedierten Trauma-Patienten validiert. [12]</li> </ul>	1b 2b	A
<b>Sedierung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Auch für Traumapatienten soll täglich ein Sedierungsziel formuliert und die Sedierungstiefe regelmäßig mittels einer geeigneten Sedierungsskala (z. B. RASS) überprüft werden. [13], [14,15]</li> </ul>	1b 1b 2b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Propofol sollte bevorzugt werden, wenn rasches Erwachen (neurologische Beurteilung/Extubation) erwünscht ist. [16] [17]</li> </ul>	1a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketamin kann in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe benutzt werden. [18]</li> </ul>	5	0
<b>Delir</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Traumapatienten soll aufgrund des hohen Delirrisikos mehrmals täglich ein Delirscreening mit einem validen Scoring Instrument durchgeführt werden. [13], [15] [14]</li> </ul>	1b 2b 1b	A
<b>Weaning</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Kombination aus Sedierungs-, und Weaningprotokoll sollte bei Schwerverletzten zur Reduktion der Beatmungsdauer eingesetzt werden. [15], [19]</li> </ul>	1b 2b	B

#### B.VI.1.3 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension

Empfehlung zum Monitoring	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anhand der aktuellen Datenlage kann keine Empfehlung für die Anwendung eines bestimmten Instruments zum Monitoring von Analgesie oder Sedierung bei Intensivpatienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension gegeben werden. Eine neurologische Untersuchung soll bei diesen Patienten engmaschige durchgeführt werden. [20]</li> </ul>	5	A

Empfehlungen zur Analgesie	LoE Oxford	GoR S3-LL
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ketamin-Razemat</b> kann bei kontrollierter Beatmung (<math>p_a\text{CO}_2</math> konstant) und additiver Sedierung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Unterdrückung der exzitatorischen Komponente) auch bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension eingesetzt werden. [18] [21] [22] [23] [24]</li> </ul>	2a 2a 2b 2b 4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Durch den Einsatz von <b>Ketamin-Razemat</b> mit seiner sympathomimetischen Wirkung und Gewährleistung einer hämodynamischen Stabilität kann eine klinisch relevante Reduktion von MAP und CPP vermieden werden. [21] [22]</li> </ul>	2a 2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ein <b>Ketamin-Razemat</b>/Midazolam-basiertes und ein <b>Opioid</b>/Midazolam-basiertes Sedierungs-Regime können bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension gleichermaßen sicher (ICP, CPP) eingesetzt werden. [22] [23]</li> </ul>	2a 2b 2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ein <b>S(+)-Ketamin</b>/Methohexital-basiertes und ein <b>Fentanyl</b>/Methohexital-basiertes Sedierungs-Regime können bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension gleichermaßen sicher (ICP, CPP) und effektiv (Sedierungstiefe) eingesetzt werden. [25]</li> </ul>	2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bolus-Gaben von Opioiden</b> (Sufentanil, Fentanyl, Alfentanil) sollten aufgrund eines signifikanten Abfalls des MAP und des damit verbundenen autoregulatorischen Anstiegs von CBV und ICP bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension nur verabreicht werden, wenn der MAP überwacht und konstant gehalten wird. [24] [26]</li> </ul>	4 4	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine <b>kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden</b> (Remifentanil, Sufentanil, Fentanyl, Morphin) sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Kontrolle des MAP erfolgen. [23] [27] [22]</li> </ul>	2b 2b 2b 2b	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aufgrund der günstigen Pharmakokinetik und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit sollte <b>Remifentanil</b> im Vergleich mit anderen Opioiden vorrangig zur Analgosedierung von Neurointensivpatienten verwendet werden, sofern die Analgosedierung als kurzfristig erforderlich eingeschätzt wird (maximal 72 Stunden). [28] [20] [29] [30] [31]</li> </ul>	2b 2a 2a 2a 2b	B
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Remifentanil</b> kann bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension sicher (ICP, CPP) angewendet werden, wenn <math>p_a\text{CO}_2</math> und MAP überwacht und konstant gehalten werden. [28] [20] [29] [30] [32]</li> </ul>	2b 2a 2a 2a 4 4	0

Empfehlungen zur Sedierung	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine <b>adäquate Analgesie und Sedierung</b> soll in der Therapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension durchgeführt werden. [33]</li> </ul>	1a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aufgrund des günstigen pharmakokinetischen Profils, der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit sowie der signifikanten Reduktion von ICP und CMRO2 sollte <b>Propofol</b> vorrangig zur Sedierung Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten eingesetzt werden. [34] [29] [20, 35] [36]</li> </ul>	1b 1b 2a 2a 2a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Gefahr des Propofol-Infusions-Syndroms mit erhöhter Inzidenz bei Patienten mit SHT) und der negativen Beeinflussung der zerebralen Autoregulation in hohen Dosierungen sollte <b>Propofol</b> bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten nicht zur langfristigen Anwendung (&gt; 7 Tage) und nicht in Dosierungen &gt; 4 mg/kgKG/h eingesetzt werden. [33, 34] [37] [38]</li> </ul>	1a 1b 2b 4	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ein <b>Propofol</b>-basiertes und ein Midazolam-basiertes Sedierungs-Regime können bei Gewährleistung konstanter <math>p_a\text{CO}_2</math> und MAP-Werte gleichermaßen sicher und effektiv zur Sedierung Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten eingesetzt werden bei signifikant verkürzter Aufwachzeit für Propofol. [20] [29] [34] [39] [36]</li> </ul>	1b 2a 2a	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie zur Prophylaxe einer intrakraniellen Hypertension soll bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht erfolgen. [33] [40] [41]</li> </ul>	1a 1b 1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie unter EEG-Monitoring sollte bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nur bei anderweitig (medikamentös und chirurgisch) nicht beherrschbarer intrakranieller Hypertension eingesetzt werden, sofern hämodynamische Stabilität gewährleistet ist. [42] [43] [44] [45]</li> </ul>	1a 1a 1b 2b 1b	B

#### B.VI.1.4 Schwangere und Stillende Patientinnen

<b>Analgesie bei Schwangeren und stillenden Patientinnen</b>	<b>LoE Oxford</b>	<b>GoR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Pharmakotherapie akuter Schmerzen bei Schwangeren soll die Wirkungen auf das ungeborene Kind berücksichtigen.</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Indikation zur Pharmakotherapie soll immer streng gestellt werden.</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine suffiziente Schmerztherapie nach Sectiones soll erfolgen. [46]</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>NSAID's können in der Stillzeit gegeben werden. [47] [48]</li> </ul>	5	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Als Mittel der 1. Wahl unter den non-Opioiden in der Schwangerschaft kann Paracetamol gegeben werden. [49] [50] [51] [52, 53] [47]</li> </ul>	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Metamizol ist im 1. und 3. Trimenon kontraindiziert, kann aber im 2. Trimenon gegeben werden. [47] [54]</li> </ul>	2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft können Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin gegeben werden; im 3. Trimenon besteht eine relative Kontraindikation für NSAID [55] [56] [56].</li> </ul>	2b 3b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>COX-2 Inhibitoren sollten in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht gegeben werden. [57] <i>Fachinformation Hersteller</i></li> </ul>	5	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fentanyl, Piritramid, Sufentanil können während der Schwangerschaft zur Analgesie angewendet werden. [58] [59]</li> </ul>	1b 4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei gegebener Indikation zur Opioid-Dauertherapie in der Schwangerschaft kann Buprenorphin eingesetzt werden. [60]</li> </ul>	4	0
<b>Stillen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Stillen sollte frühestens 24 h nach der letzten Piritramidgabe wieder aufgenommen werden. <i>Fachinformation Hersteller</i></li> </ul>	5	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beim Stillen sollten epidurale, parenterale und orale Opioiden mit Vorsicht angewendet werden. [61] [62] [63] [64]</li> </ul>	2b 3b	B
<b>Sedierung bei Schwangeren Patientinnen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sedativa sollte bei Schwangeren nur bei zwingender Indikation angewendet werden. <i>Fachinformation Hersteller</i></li> </ul>	5	B

**B.VI.1.5 Ältere Patienten**

	<b>LoE Oxford</b>	<b>GoR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es soll ein regelmäßiges, aktives Screening für Delir insbesondere bei älteren Patienten, erfolgen, da Alter ein starker Prädiktor für ein hypoaktives Delir bei ITS-Patienten ist [65] [66] [67].</li> </ul>	2b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz kann die "BESD" (Behandlung von Schmerzen bei Demenz) zur Schmerz einschätzung eingesetzt werden [68] [69].</li> </ul>	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Faces Pain Scale (FPS) und die Verbale Rating Skala (VRS) sind reliabel und valide und sollen bei älteren Patienten zur Erfassung der Schmerz-Intensität eingesetzt werden [70].</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticholinerge Medikamente sollen aufgrund ihres hohen Delir-Risikos bei älteren Patienten gemieden werden [71].</li> </ul>	1a	A

**B.VI.1.6 Moribunde und sterbende Patienten**

	<b>LoE Oxford</b>	<b>GoR S3-LL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sterbende Patienten sollen den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und pflegerische Behandlung und Betreuung wie alle Intensivpatienten haben. Durch ein regelmässiges Monitoring bei sterbenden Patienten soll, entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden.</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sterbende Patienten sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt [72-74].</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuromuskulär blockierender Medikamente sollen bei sterbenden Patienten nicht angewendet werden, da das klinische Befinden des Patienten dann nur eingeschränkt zu beurteilen ist.</li> </ul> Upgrading: klin. Relevanz	5	A



**B.VI.2 Volltext für das Vorgehen bei speziellen Patientengruppen****B.VI.2.1 Patienten mit schweren Brandverletzungen**

Bei brandverletzten Patienten ist eine suffiziente Schmerzausschaltung mit einer adäquaten Bewusstseinsdämpfung mit Ausschaltung psychischer Belastungen wichtig. Es sollte eine ausreichende vegetative Dämpfung angestrebt werden mit Reduktion eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs. Die wichtigen diagnostischen und therapeutischen Interventionen müssen toleriert werden mit dem Ziel der Aktivierung und Wiedererlangung der Koordination. Im Vordergrund steht nicht zuletzt die "Stabilisierung" der Hauttransplantate. Bei Schwerbrandverletzten kann eine adäquate "Basisanalgesie" erforderlich sein. Bei Prozeduren wie z.B. Verbandswechsel, Wundreinigung im Therapiebad etc. kann aufgrund des "Prozedurschmerzes" eine zusätzliche Analgesie und/oder Sedierung erforderlich sein.

**Ketamin und Midazolam**

Es gibt keine Überlegenheit eines bestimmten Verfahrens zur Sedierung. Aufgrund von klinischer Erfahrung, guter Kreislaufstabilität und guter Analgesie sind in der Literatur [75], LOE 3b, [5] Ketamin und Midazolam beschrieben.

Es gibt keine Präferenz für ein bestimmtes Analgetikum oder eine Kombination von Analgetika. Aufgrund der Kreislaufstabilität und der unbeeinträchtigten Funktion des Magen-Darm-Traktes kann Ketamin zur Analgesie Schwerbrandverletzter indiziert sein [75]. Ketamin kann den Opioidbedarf reduzieren [5] (LoE 4).

**Opioide**

Als "Second line" werden die Opioide Sufentanil, Fentanyl und/oder Remifentanyl verwendet. Bei schwerst Brandverletzten bietet die Anwendung von Remifentanyl Vorteile. Diese Patientengruppe benötigt sowohl eine ausreichende Basisanalgesie als auch eine adäquate Analgesie für Verbandswechsel. Gleichzeitig soll bei schwer brandverletzten Patienten aufgrund hoher respiratorbedingter Infektionsraten die Beatmungszeit so kurz wie möglich gehalten werden. Im Rahmen einer deskriptiven Studie konnten Anel H et al. [76] feststellen, dass bei dieser speziellen Patientengruppe die Verwendung von Remifentanyl zur Langzeitanalgesie trotz ausgeprägter Tachyphylaxie problemlos möglich war und insbesondere bei kurz andauernden schmerzhaften Eingriffen eine titrierte Analgesie nebenwirkungsfrei durchgeführt werden konnte.

**Sedativa**

Die Anwendung von Propofol unterliegt der Limitierung durch die **mögliche Triggerung** eines Propofol- Infusionssyndroms [77]. Für die Anwendung von Inhalationsanästhetika liegen lediglich Fallberichte [78] (LOE 4) vor. Clonidin kann als adjuvantes Medikament empfohlen werden [79] (LOE 4).

**Nicht-pharmakologische Verfahren**

Nicht-pharmakologische Verfahren, wie Massage in nicht verbrannten Arealen, sowie Hypnose in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opioidanalgesie Schmerzscores durch Reduktion der Plasma-Cortisolspiegel reduziert und sollten insbesondere bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden. ([7]LoE 1b; LoE 1b; [9]LoE 1b).

**B.VI.2.2 Polytraumatisierte Patienten**

Als Polytrauma bezeichnet man die gleichzeitige Verletzung mehrerer Körperregionen, wobei mindestens eine Verletzung oder die Kombination von Verletzungen lebensbedrohlich ist. Die häufigsten Ursachen einer Polytraumatisierung sind Straßenverkehrsunfälle und Stürze aus großer Höhe. Im Vergleich zu anderen Kollektiven kritisch Kranker gehören Polytraumapatienten durchschnittlich einer jüngeren Altersgruppe an, unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich Stoffwechsellistung, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und relevanten Komorbiditäten (s. allg. Kapitel Therapie).

Eine adäquate Analgesie und Sedierung sind in der Akutversorgung und Intensivtherapie dieser Patienten ein wichtiger und unbestrittener Bestandteil der Behandlung. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die Anwendung eines bedarfsadaptierten Analgosedierungs-Konzeptes zu legen. Der Bedarf definiert sich an dieser Stelle aus dem individuellen Verletzungsmuster, der notwendigen chirurgischen Behandlung und dem damit assoziierten klinisch/intensivmedizinischen Verlauf. Bis zu 60% aller polytraumatisierten Patienten weisen ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) unterschiedlichen Schweregrades auf (DGU-Traumaregister, Jahresbericht 2008). Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension müssen in der Regel längerfristig und tief analgosediert werden. Dieser speziellen Patientengruppe ist ein separates Kapitel gewidmet (s. Kapitel 2.3.).

**Analgetische Therapie**

Polytraumatisierte Patienten können aufgrund multipler Verletzungen mit unterschiedlichen Schmerzintensitäten, summativen Schmerz-Effekten und Schmerzen durch wiederholt notwendige operative Eingriffe einen sehr hohen Analgetikabedarf haben. Das individuelle Schmerzniveau dieser Patienten wird durch ärztliche und pflegerische Mitarbeiter auf der Intensivstation häufig unterschätzt [10]. Grundsätzlich ist vor einer sedierenden Therapie zunächst eine adäquate Analgesie sicherzustellen [16]. Um eine insuffiziente analgetische Therapie zu vermeiden, wird hier noch einmal mit Nachdruck auf den Einsatz der bekannten Scoringinstrumente hingewiesen, die möglichst 8-stündlich eingesetzt werden sollten (s. allg. Kapitel Monitoring). Die Behavioral Pain Scale ist zum Monitoring des Schmerzniveaus am beatmeten, analgosedierten Polytraumapatienten validiert [12].

Trotz besonderer Charakteristika dieser Patienten gibt es keine vergleichenden, klinisch-prospektiven Studien mit großen Fallzahlen zur Analgosedierung an reinen Polytrauma-Kollektiven. In entsprechende Studien an gemischten Patientenpopulationen der operativen Intensivtherapie wurden Polytraumapatienten eingeschlossen, waren aber häufig unterrepräsentiert. In der vorhandenen Literatur wird für keine bestimmte Substanz zur Analgesie bei polytraumatisierten Patienten eine eindeutige Überlegenheit herausgestellt. Sowohl Opioide (Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanyl) als auch Ketamin (S-Enantiomer, Razemat) und adjunktiv Clonidin werden klinisch genutzt.

Geographisch bzw. länderspezifisch bestehen zum Teil stark differierende Gewohnheiten oder Zulassungsbeschränkungen zum Einsatz der genannten Analgetika (s. allg. Kapitel Therapie). Eine generelle Übertragbarkeit der amerikanischen Leitlinien [16] (Empfehlung Grad C Fentanyl, Morphin) und verschiedener Studiendaten auf die deutsche Praxis [80] ist somit nicht in jedem Falle gegeben. Aufgrund der geschilderten Sachverhalte ist es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, allgemeingültige Empfehlungen zur analgetischen Standardtherapie des Polytraumas auszusprechen.

Sufentanil ist in Deutschland nicht explizit zur Analgosedierung kritisch Kranker zugelassen. Langjährige positive Erfahrungen im klinischen Einsatz und die günstigen pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz (s. allg. Kapitel Therapie) sprechen jedoch für die Anwendung von Sufentanil zur Analgosedierung polytraumatisierter Patienten. Auch in der Weaningphase bei spontan atmenden Patienten wurde Sufentanil erfolgreich eingesetzt [81](LoE 4), [82](LoE 4), [83](LoE 4), [84](LoE 4).

Besteht die Notwendigkeit repetitiver neurologischer Evaluationen bei polytraumatisierten Patienten ohne begleitendes SHT so kann der Einsatz von Remifentanyl/Propofol im Vergleich mit Sufentanil/Propofol eine schnellere neurologische Beurteilung nach Unterbrechung der Analgosedierung ermöglichen [85](LoE2b).

Auch bei Patienten mit begleitendem SHT konnte unter dieser Indikation ein Vorteil für die kontinuierliche Applikation von Remifentanyl (<72h) im Vergleich mit einem sedierungsbasierten Analgosedierungsregime gezeigt werden [28](LoE2b).

**Thoraxtrauma**

Der Einsatz der thorakalen Epiduralanalgesie bei Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma und Rippenfrakturen kann sich günstig auf die Beatmungsdauer auswirken, wenn Lokalanästhetika verwendet werden. Hinsichtlich der Intensivstations-, und Krankenhaus-Verweildauer und der Mortalität ist die epidurale Therapie anderen Analgesieverfahren nicht sicher überlegen. Der Einsatz bedarf einer

kritischen Indikationsstellung [86](LoE2a).

#### **Prozedurale Schmerztherapie**

Typische im Rahmen der Intensivtherapie erforderliche Prozeduren wurden bei kritisch Kranken als schmerzhaft identifiziert. Neben der Anlage/Entfernung von Kathetern und Drainagen, sowie endotrachealem Absaugen sind bei polytraumatisierten Patienten vor allem Verbandswechsel, die Mobilisation und Lagerungsmanöver mit erheblichen Schmerzen verbunden [87], [88]. Für kritisch kranke, polytraumatisierte Patienten liegen keine Vergleichsstudien zur Überlegenheit bestimmter Pharmaka bei der Therapie prozeduraler Schmerzen vor. Der Einsatz von Ketamin in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol für Kurzeingriffe hat sich in der Praxis bewährt [18](LoE5).

#### **Basissedierung**

Analog zu anderen Patientenpopulationen sollte bei der Substanzwahl die erwartete Sedierungsdauer berücksichtigt werden [16]. Weiterhin sollte ein Sedierungsziel formuliert werden, dass durch eine regelmäßige, möglichst 8-stündliche Kontrolle des Sedierungsniveaus überprüft wird (s. Kapitel Monitoring). Empfohlen wird die Anwendung der Richmond Agitation-Sedation-Scale aufgrund der erfolgreichen Anwendung an polytraumatisierten Patienten [13](LoE1b), [14](LoE1b), mit Reduktion der Beatmungs-, und Krankenhausaufenthaltsdauer [15](LoE2b).

Auch für die Sedierung polytraumatisierter Patienten kann aus der Literatur keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz abgeleitet werden. Wie bereits für die Analgetika erwähnt, bestehen auch für den Einsatz verschiedener Sedativa geographisch bzw. länderspezifisch differierende Gewohnheiten oder Zulassungsbeschränkungen (s. allg. Kapitel Therapie).

Eine effektive Sedierung polytraumatisierter Patienten kann sowohl mit Benzodiazepinen (häufig Midazolam, Lorazepam) als auch mit Propofol erfolgen [17](LoE1a), [89](LoE1b), [36](LoE1b). Propofol ist vorteilhaft, wenn rasches Erwachen für eine regelmäßige neurologische Beurteilung oder im Rahmen des Weanings vor Extubation erwünscht ist [16], [17](LoE1a).

Eine zielgenaue Sedierung kann sich problematisch gestalten: in einer prospektiven Untersuchung an 30 polytraumatisierten Patienten war der Einsatz von Propofol im Vergleich zu Benzodiazepinen (Midazolam, Lorazepam) am häufigsten mit einer Untersedierung assoziiert, während der Einsatz von Lorazepam häufiger zu einer Übersedierung führte [90](LoE2b).

Erfahrungsgemäß ist die längerfristige Analgosedierung polytraumatisierter Patienten häufig schwierig. Der Einsatz von Propofol ist wegen der Gefahr eines Propofolinfusionssyndroms auf die Anwendungsdauer von 7 Tagen limitiert, weiterhin ist eine obere Dosisbegrenzung von (4mg/kg/h) (s. Fachinformation) zu beachten. Pharmakologische Besonderheiten wie z.B. eine Toleranzentwicklung oder der "Ceiling"- Effekt der Benzodiazepine führen nach längerer Anwendung zu Dosissteigerungen zu unbefriedigenden Ergebnissen und erhöhten Nebenwirkungsraten. Als Adjuvantien werden neben Midazolam und Propofol Alpha-2-Agonisten (Clonidin), Ketamin und ?-Hydroxy-Buttersäure eingesetzt. Anhand der vorhandenen Literatur kann allerdings keine allgemeingültige Empfehlung für die Anwendung an polytraumatisierten Patienten formuliert werden.

Während die im Rahmen der kritischen Erkrankung veränderte Pharmakodynamik und -kinetik einen zum Teil unkalkulierbaren Einflussfaktor darstellt, können andere wichtige Faktoren zum Erfolg eines Analgosedierungskonzeptes beitragen. Neben der Erfahrung des Anwenders im Umgang mit den Substanzen ist die konsequente Umsetzung eines Konzeptes (Protokoll, Monitoring, Therapieplan) entscheidender Punkt.

#### **Delir**

**Bedeutung.** Die Entwicklung eines Delirs ist ein Prädiktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, ein erhöhtes Reintubationsrisiko und eine Steigerung von Mortalität und Behandlungskosten [91]. Auch bei polytraumatisierten Patienten ist das Auftreten eines Delirs mit einer verlängerten Beatmungsdauer und einer verlängerten Intensiv- und Krankenhausbehandlung assoziiert [92](LoE1b). Insbesondere ältere chirurgische Intensivpatienten mit Delir haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen (Pneumonie, Arrhythmie, Entlassung ins Pflegeheim anstatt nach Hause) [65](LoE1b).

**Prävalenz.** Die Prävalenz des Delirs wird bei polytraumatisierten Patienten mit 63-83% angegeben. [92](LoE1b), [13](LoE1b), [14](LoE1b) Bezogen auf die motorischen Subtypen, kann in der Mehrzahl der Fälle (62%) ein hypoaktives Delir beobachtet werden (gemischte Form 7%, motorisch-agitierte Form 1%). [93](LoE1b)

**Risikofaktoren.** Als nicht modifizierbare Risikofaktoren gelten Demenz, hohes Alter, Komorbiditäten (v.a. Bluthochdruck, Nikotin) und eine vorliegende Depression. Während der intensivmedizinischen Behandlung treten weitere Faktoren hinzu: Hypoxie, Stoffwechsel- und Elektrolytveränderungen, Entzugssyndrome, Infektionen, Schlafmangel, Immobilisierung sowie Medikamente. [91]. Von allen Einflussfaktoren scheinen Art und Dosierung der verwendeten Medikamente am einfachsten veränderbar. So konnten Pandharipande et al. die Applikation von Lorazepam als Risikofaktor identifizieren. [94] [LoE1b] [95](LoE1b). Auch bei polytraumatisierten Patienten gilt der Einsatz von Midazolam als Risikofaktor für die Ausbildung eines Delirs [13](LoE1b). Weiterhin gibt es Hinweise für eine erhöhte Prävalenz unter Fentanyl. [94] [LoE1b] [13](LoE1b). Generell scheint die Dauer und Tiefe der Analgosedierung mit der Prävalenz zu korrelieren [96](LoE1b). Angles et al. fanden in einer prospektiven Untersuchung eine Korrelation zwischen Aufnahme-Glasgow-Coma-Scale (GCS), der Anzahl der Bluttransfusionen, dem Schweregrad des Multiorganversagens und der Häufigkeit des Delirs. [96] [LoE1b] Retrospektiv konnten Risikofaktoren wie das Alter (>45a), ein positiver Blutalkoholspiegel bei Aufnahme und ein MCV > 98 fl festgestellt werden. [90] [97] [LoE2b]. Im chirurgischen Patientenkollektiv zeigen ca. 50% der polytraumatisierten Patienten und 20% der stationär behandelten Patienten einen chronischen Alkoholabusus [91]. Chronischer Alkoholabusus und Alkoholentzugssyndrom führen im Rahmen der Intensivtherapie nach schwerem Trauma zu einer signifikant erhöhten Komplikationsrate und Verlängerung der Intensiv- und Krankenhausbehandlung. Aufgrund des erhöhten Risikos soll daher insbesondere bei Polytraumapatienten auf das Auftreten eines Delirs geachtet werden.

**Monitoring.** Aufgrund der hohen Prävalenz des hypoaktiven Delirs gilt "if you don't look, you won't find it". [95](LoE1b) Nach den "Practice Guidelines" der Society of Critical Care Medicine von 2002 zur Standardversorgung kritisch kranker Patienten wird das regelmäßige Screening nach einem vorliegenden Delir empfohlen. [16] Die Nutzung der validierten "Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit" (CAM-ICU) wird dazu empfohlen (Sensitivität/Spezifität >90%). Die CAM-ICU ist bereits mehrfach für Polytraumapatienten erfolgreich implementiert worden, [93] [LoE1b], [13](LoE1b), [15](LoE2b), [14](LoE1b), eine exakte Validierung steht jedoch aus. [14] Für Patienten mit SHT stehen kaum Daten zu Verfügung. Die CAM-ICU kann hier jedoch als zusätzlicher Parameter neben der GCS zur Dokumentation von Vigilanz und Agitation genutzt werden. [14] Für polytraumatisierte Patienten konnte durch die konsequente Anwendung von Analgesie-, Sedierungs-, und Delirmonitoring eine Senkung der Beatmungstage und des Krankenhausaufenthaltes ermittelt werden. [15](LoE2b) Alternativ steht die "Intensive Care Delirium Screening Checklist" zur Verfügung (Sensitivität 99%, Spezifität 64%), [98] die eine gute Korrelation mit der CAM-ICU hat. [99] Sie wurde jedoch bislang nicht an polytraumatisierten Patienten verwendet.

**Zusammenfassung.** Für den Weaningprozess wurde für Polytraumapatienten der Nutzen strukturierter Protokolle gezeigt. Durch den Einsatz von kombinierten Sedierungs- und Weaning - Protokollen konnte die Beatmungsdauer reduziert werden. Zur Einschätzung der Sedierungstiefe sollte dabei der RASS verwendet werden [15](LoE2b), [19](LoE1b).

#### **B.VI.2.3 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension**

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist Folge einer Gewalteinwirkung auf den Schädel, die zur Funktionsstörung und/oder Verletzung des Gehirns führt. Die Einteilung in Schweregrade orientiert sich an der Glasgow Coma Scale (GCS), dabei wird der unmittelbare posttraumatisch erhobene GCS zur Einteilung herangezogen, weil dieser nachweislich prognostische Relevanz hat [100]. Demnach wird ein SHT mit einem GCS 13 - 15 als "leicht", mit einem GCS 9 - 12 als "mittelschwer" und mit einem GCS 3 - 8 als "schwer" bezeichnet. Insbesondere bei bewusstlosen Patienten, bei denen unter Umständen keine Hinweise auf den Trauma-Mechanismus vorliegen und die keine Angaben zu ihren Beschwerden machen können, müssen außerdem möglicherweise lebensbedrohliche Verletzungen anderer Organsysteme ausgeschlossen werden. Etwa 60% aller polytraumatisierten Patienten weisen ein SHT unterschiedlichen Schweregrades

auf (Jahresbericht 2008 des DGU-Traumaregisters). Bei ca. 15% der Patienten mit SHT liegt eine Begleitverletzung der Halswirbelsäule vor.

Laut einer aktuellen Statistik erleiden in Deutschland etwa 248 000 Einwohner pro Jahr ein Schädel-Hirn-Trauma, davon 2750 mit Todesfolge. Dabei sind 91% als leicht, 4% als mittelschwer und 5% als schwer einzustufen [101]. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie stellt das schwere Schädel-Hirn-Trauma immer noch die Haupttodesursache der unter 45-jährigen dar [102] und ist eine der führenden Ursachen für dauerhafte Invaliderität.

Man unterscheidet bei Schädel-Hirn-Verletzungen zwischen dem Primärschaden und dem Sekundärschaden. Der Primärschaden entspricht der unmittelbar mit der Gewalteinwirkung eintretenden Schädigung des Gehirns (Kontusionen, axonale Scherverletzungen, Gefäßverletzungen), die meist irreversibel ist. Der Sekundärschaden ist die Folge einer Kaskade von pathophysiologischen Reaktionen, die zur Entstehung eines Hirnödems oder einer zerebralen Ischämie mit intrakranieller Hypertension führen und die Schädigung des Gehirns verstärken kann. Diese Kaskade wird vor allem durch den Primärschaden ausgelöst, kann aber durch die im Rahmen von Begleitverletzungen auftretende Hypoxie und hämodynamische Instabilität weiter verstärkt werden. Im Mittelpunkt der Behandlung von Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten steht daher die Reduktion des Sekundärschadens.

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma stellt eines der wichtigsten Krankheitsbilder neurochirurgischer und interdisziplinärer Intensivmedizin dar. Eine adäquate Analgesie und Sedierung sind in der intensivmedizinischen Therapie dieser Patienten dabei unumstrittener Konsens, auch wenn bislang keine ausreichenden Daten vorliegen, dass die Analgosedierung per se den intrakraniellen Druck senkt und das neurologische Outcome positiv beeinflusst ([33]LoE 1a). Sie steht daher auch am Anfang vieler Therapiealgorithmen zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks [103] weil psychomotorische Unruhe, Schmerzen und vegetativer Stress den intrakraniellen Druck (ICP), den zerebralen Blutfluss (CBF) bzw. den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO<sub>2</sub>) ungünstig beeinflussen können. Insofern leistet eine adäquate Analgosedierung einen essentiellen Beitrag zur Vermeidung oder Begrenzung des sekundären Hirnschadens. Dabei sollte, wie in den Leitlinien der Brain Trauma Foundation vorgegeben, natürlich auch eine invasive Überwachung des ICP und damit des CPP erfolgen. Demnach ist ein ICP-Monitoring bei Patienten mit schwerem SHT indiziert, wenn entweder ein pathologischer computertomographischer Befund oder - bei initial unauffälligem Schädel-CT - einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: Alter > 40 Jahre, ein- oder beidseitige Beuge- oder Strecksynergismen, systolischer Blutdruck < 90 mmHg ([42]LoE 1a).

Das gewählte Sedativum/Analgetikum sollte auch bei kritisch kranken Patienten mit zerebraler Grunderkrankung die bereits im allgemeinen Teil der Leitlinie geforderten Anforderungen und Eigenschaften (u.a. Erleichterung der mechanischen Beatmung, vegetative Abschirmung, geringe kardiovaskuläre Depression, suffiziente Analgesie und Anxiolyse, schneller Wirkungseintritt und kurze Wirkdauer, keine Akkumulation oder Bildung aktiver Metabolite, leichte Titrierbarkeit) erfüllen. Darüber hinaus sollte das ideale Sedativum/Analgetikum in der Neurointensivmedizin

- den ICP senken unter Aufrechterhaltung eines adäquaten CPP,
- die zerebrale Hämodynamik einschließlich der Autoregulation erhalten,
- den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO<sub>2</sub>) reduzieren,
- antikonvulsive und
- neuroprotektive Eigenschaften besitzen und
- eine rasche neurologische Beurteilung des Patienten nach Pausierung der Substanz ermöglichen ([29], LoE 2a).

Da eine Analgosedierung unter Umständen dem Ziel, den neurologischen Zustand des Patienten zu beurteilen, auf eine Verschlechterung reagieren und aus der Verbesserung einen Therapieerfolg ableiten zu können, entgegensteht, müssen hier Kompromisse eingegangen werden. Daher sollte eine Kombinationstherapie aus möglichst kurzwirksamen Substanzen gewählt werden, um eine rasche neurologische Beurteilbarkeit zu ermöglichen. Hier bieten sich -je nach Indikation und zu erwartender Dauer von Analgosedierung und Beatmung- Kombinationen aus einem Sedativum (Propofol, kurzwirksame Benzodiazepine) und einem Analgetikum (Opioide, Ketamin) an. Sedierungskonzepte, die eine tägliche Unterbrechung der Analgosedierung fordern [104], sind bei Patienten mit zerebraler Grunderkrankung bislang nicht ausreichend evaluiert worden.

Neben einer adäquaten Analgesie, die bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten aufgrund der bestehenden Verletzungen, fachpflegerischer Maßnahmen und eventueller chirurgischer Interventionen unerlässlich ist, wird in der *Akutphase* der intensivmedizinischen Behandlung eine tiefe Sedierung (entsprechend RASS -5) angestrebt, insbesondere wenn eine intrakranielle Hypertension mit einem ICP > 15-20 mmHg vorliegt ([105] [42], LoE 1a). Die in den folgenden Abschnitten ausgeführten Besonderheiten der Analgesie und Sedierung bei Patienten mit schwerem SHT beziehen sich insbesondere auf diese Akutphase. In der Weaning-Phase nach Normalisierung des ICP gibt es in dieser Patientengruppe keine wesentlichen Unterschiede zu den im allgemeinen Teil dieser Leitlinie formulierten Analgosedierungszielen und -algorithmen.

Unter den Evidenz-basierten Leitlinien, die sich mit dem Thema "Analgosedierung in der Intensivmedizin" auseinandersetzen, gibt es nur wenige, die sich explizit mit schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten befassen. In den US-amerikanischen Leitlinien der Society of Critical Care Medicine zur Analgosedierung von erwachsenen [16] bzw. pädiatrischen Intensivpatienten [106] wurden diesbezüglich keine Empfehlungen abgegeben. In den 2007 aktualisierten Leitlinien zur Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas der Brain Trauma Foundation wurden dagegen nach Evidenz-basierter Bewertung der vorliegenden Daten drei Level II-Empfehlungen ausgesprochen, auf die auch in den folgenden Abschnitten eingegangen werden wird [42], LoE 1a:

- "Prophylactic administration of barbiturates to induce burst suppression EEG is not recommended."
- "High-dose barbiturate administration is recommended to control elevated ICP refractory to maximum standard medical and surgical treatment. Hemodynamic stability is essential before and during barbiturate therapy."
- "Propofol is recommended for the control of ICP, but not for improvement of mortality or 6 month outcome. High-dose propofol can produce significant morbidity."

Daneben hat auch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie in ihrer zuletzt 2007 aktualisierten S2-Leitlinie "Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter" zwei Empfehlungen zu diesem Thema erarbeitet, die beide mit dem Empfehlungsgrad 0 versehen wurden (008/001):

- "Die (Analgo-)Sedierung per se hat keinen ICP-senkenden Effekt. Unruhezustände unter abnormer Eigenatmung können aber zur ICP-Erhöhung führen, die sich günstig beeinflussen lassen. Durch die verbesserte Beatmung lässt sich darüber hinaus eine bessere Oxygenierung erreichen."
- "Die Gabe von Barbituraten, die in früheren Leitlinien bei anderweitig nicht beherrschbaren Hirndruckkrisen empfohlen wurde, ist nicht ausreichend belegt [43]. Auf die negativ inotrope Wirkung, den möglichen Blutdruckabfall und die Beeinträchtigung der neurologischen Beurteilbarkeit bei Barbituratgabe muss geachtet werden."

#### B.VI.2.3.1 Sedierung von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension

##### Opioide

Zur längerfristigen analgetischen Abschirmung werden auch in der Neurointensivmedizin überwiegend Opioide eingesetzt. Bolus-Gaben von Opioiden sollten dabei bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten nach Möglichkeit vermieden werden, weil Hinweise existieren, dass es dabei zu einem signifikanten Abfall des MAP mit autoregulatorischem Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) und des ICP kommt. In einer Cross-over-Studie an 6 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension konnten Albanese et al. zeigen, dass es nach der Bolus-Gabe von Sufentanil, Fentanyl und Alfentanil zu einem signifikanten Anstieg des ICP nach 5 Minuten und zu einer signifikanten Reduktion des MAP und CPP

kommt [24] LoE 4). Werner et al. sahen dagegen bei 10 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension keinen signifikanten Einfluss einer Bolus-Gabe von Sufentanil auf den ICP, auch wenn der ICP nicht signifikant anstieg, wenn es zu einem Abfall des MAP um mehr als 10 mmHg kam [26]; LoE 4). Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings begrenzt durch methodische Schwächen im Studiendesign und die geringe Patientenzahl. Auch die kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden sollte bei Patienten mit intrakranieller Hypertension stets unter Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP erfolgen (*Remifentanil*: [28]; *Sufentanil*: [23] *Sufentanil*: [107]; *Fentanyl/Sufentanil/Morphin*: [27]; *Fentanyl*: [22] jeweils LoE 2b). Dabei ermöglicht eine "target-controlled infusion" (TCI) von Sufentanil eine kurzfristige Applikation von Opioiden mit hämodynamischer und ICP-Stabilität unter reduzierter kumulativer Dosis [107] LoE 2b). Bei Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension ist in der Regel eine längerfristige tiefe Analgosedierung erforderlich. Wird jedoch die Analgosedierung von Patienten mit neurochirurgischen Krankheitsbildern als kurzfristig, d.h. für weniger als 72 Stunden erforderlich eingeschätzt, bietet Remifentanil aufgrund der günstigen Pharmakokinetik (kurze Kontext-sensitive Halbwertszeit, fehlende Kumulation, organunabhängige Metabolisierung) und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit Vorteile gegenüber anderen Opioiden. In einem multizentrischen "open-label" RCT an 161 beatmeten Patienten mit "acute brain injury" (Subarachnoidalblutung, isoliertes Schädel-Hirn-Trauma, intrakranielle Hämatomate, Meningitis/Enzephalitis, postoperative Nachbeatmung nach elektiven intrakraniellen Eingriffen u.a.) konnten Karabinis et al. zeigen, dass ein "Analgese-basiertes" Sedierungsregime mit Remifentanil und ggf. additiv Propofol oder Midazolam einem "Hypnotika-basierten" Sedierungsregime mit Fentanyl/Midazolam oder Morphin/Midazolam signifikant überlegen ist bzgl. der neurologischen Beurteilbarkeit, des Erreichens und der Dauer der optimalen Sedierungstiefe und der Beatmungsdauer, ohne dabei negative Auswirkungen auf ICP und CPP zu haben ([28]LoE 2b). In einer retrospektiven Analyse konsekutiver Kohorten an insgesamt 60 Patienten mit z.n. supratentorieller Hirntumoroperation wiesen Bauer et al. nach, dass die Zeit bis zur Extubation und der Intensivaufenthalt signifikant sowie die Anzahl der CT-Fahrten und der medikamentösen Antagonisierung aufgrund mangelnder neurologischer Beurteilbarkeit nicht signifikant niedriger waren bei Patienten, die zur postoperativen Nachbeatmung Remifentanil und Propofol anstelle von Fentanyl und Midazolam erhalten hatten [31]; LoE 2b). Der Einsatz von Remifentanil in der intensivstationären Analgosedierung neurochirurgischer Patienten bleibt jedoch aufgrund der Zulassungsbeschränkung zunächst auf 72 Stunden begrenzt (s. Fachinformation).

### Ketamin

Ketamin nimmt aufgrund seiner sowohl analgetischen als auch hypnotischen Eigenschaften eine Sonderstellung in der Intensivmedizin ein. In der klinischen Praxis kommt es oft als additive Substanz zum Einsatz, wenn mit einer Kombinationstherapie aus Benzodiazepinen und Opioiden nicht die angestrebte Sedierungstiefe erreicht werden kann. Der Einsatz bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten ist lange Zeit mit Zurückhaltung gesehen worden, basierend auf Studien an wachen und spontan atmenden Probanden und Patienten, bei denen es unter der Gabe von Ketamin-Razemat zu einer Atemdepression mit Hyperkapnie sowie - bedingt durch die sympathomimetische Komponente - zu einem Anstieg des CBF mit konsekutivem Anstieg des ICP gekommen war ([108]; [109]; [110]; [111]). Zwischenzeitlich konnte jedoch eine Vielzahl kleinerer RCTs und Kohortenstudien für das in der klinischen Praxis nicht mehr gebräuchliche Razemat zeigen, dass Ketamin bei intubierten und beatmeten Patienten, bei denen der  $p_a\text{CO}_2$  durch Modifikation der Beatmungsparameter konstant gehalten werden kann, in Kombination mit GABA-Rezeptor-Agonisten wie Benzodiazepinen und Barbituraten zur Unterdrückung der exzitatorischen Komponente auch bei Patienten mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann. In einem RCT mit 24 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT konnten Kolenda et al. zeigen, dass sich Analgosedierungs-Regime mit Ketamin/Midazolam bzw. mit Fentanyl/Midazolam hinsichtlich der Auswirkungen auf den ICP, die Aufwachzeit und das neurologische Outcome nach 6 Monaten gemessen auf der Glasgow Outcome Scale (GOS) nicht signifikant unterscheiden; lediglich der MAP war bei Patienten, die Ketamin-Razemat erhielten, signifikant höher ([22]; LoE 2b). Ebenso fanden sich in einem Vergleich der beiden Analgosedierungs-Regime Ketamin/Midazolam und Sufentanil/Midazolam bei 25 Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension keine signifikanten Unterschiede bzgl. des ICP, MAP und CPP, der Sedierungs- und Aufwachdauer, des zusätzlichen Sedierungsbedarfs und des neurologischen Outcomes (GOS) nach 6 Monaten [23]; LoE 2b). Ein Vorteil im Einsatz von Ketamin im Vergleich zu Opioiden wird darin gesehen, dass aufgrund der sympathomimetischen Wirkung eine größere hämodynamische Stabilität unter Einsparung von Katecholaminen erreicht werden kann, was wesentlich für die Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdrucks ist [18] und darin enthaltene Referenzen; [21] (jeweils LoE 2a). Für das in der klinischen Praxis eingesetzte Enantiomer S(+)-Ketamin (Ketanest®) gibt es bislang nur wenige klinische Studien, auch wenn davon auszugehen ist, dass sich das Razemat und das Enantiomer nur quantitativ und nicht qualitativ voneinander unterscheiden [18]; LoE 2a). In einem RCT mit 24 Patienten mit schwerem SHT oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung konnten Schmittner et al. zeigen, dass sich Analgosedierungs-Regime mit S(+)-Ketamin/Methohexital und Fentanyl/Methohexital hinsichtlich der Auswirkungen auf ICP, CPP, Sedierungstiefe und die gastrointestinale Motilität nicht voneinander unterscheiden; das neurologische Outcome wurde allerdings nur bei Entlassung von der Intensivstation erfasst und war ebenfalls vergleichbar [25] (LoE 2b). Durch die N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Blockade von Ketamin, die zu einer nicht kompetitiven Hemmung der neurotoxischen Glutamatwirkung führt, wurde in tierexperimentellen Studien eine neuroprotektive Wirkung nachgewiesen; allerdings gibt es im Tierversuch auch Hinweise darauf, dass Ketamin unter bestimmten Umständen neurotoxisch wirkt [21] (LoE 2a). Leider liegen für Ketamin jedoch - wie für die meisten anderen Analgetika und Sedativa auch - keine klinischen Studien mit großen Fallzahlen vor, die das langfristige neurologische Outcome untersuchen und damit die Frage einer neuroprotektiven Wirkung von Ketamin in der Langzeitsedierung beantworten können.

### Propofol

Das Hypnotikum Propofol zeichnet sich durch ein günstiges pharmakokinetisches Profil (kurze Halbwertszeit, keine aktiven Metabolite, geringe Kumulation) aus, das zu einer kurzen Aufwachzeit und damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit des Patienten führt. Daneben reduziert Propofol die CMRO<sub>2</sub>, den CBF und den ICP, unterdrückt ähnlich wie Barbiturate die EEG-Aktivität und wirkt aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften neuroprotektiv [29] LoE 2a; [35] LoE 2a; [20], LoE 2a). In einer prospektiven randomisierten und doppelblinden Studie aus den 90iger Jahren erhielten 42 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT und intrakranieller Hypertension entweder neben einer Analgesie mit Morphin (1-3 mg/h) als Sedativum Propofol in "niedriger" (= 100 mg/kgKG Gesamtdosis) oder "hoher" Dosierung (> 100 mg/kgKG Gesamtdosis) oder aber Morphin ohne zusätzliches Sedativum. Dabei konnten Kelly, Goodale et al. 1999 et al. [34] zeigen, dass bei Patienten, die mit Propofol behandelt wurden, sowohl der ICP als auch der Bedarf an zusätzlicher Hirndrucktherapie signifikant gesenkt werden konnte bei signifikant erhöhtem Katecholamin-Bedarf im Vergleich mit der Morphin-Gruppe. Patienten in der Gruppe mit "hoher" Propofol-Dosierung hatten nach 6 Monaten sogar ein signifikant besseres neurologisches Outcome (GOS) ([34], LoE 1b). Diese Studie führte dazu, dass in der letzten Aktualisierung der Evidenz-basierten "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, Analgesics, and Sedatives." der Brain Trauma Foundation aus 2007 eine Level II-Empfehlung für Propofol zur Kontrolle der intrakraniellen Hypertension ausgesprochen wurde, nicht ohne auf die mitunter schweren Nebenwirkungen einer Sedierung mit Propofol hinzuweisen ([42] LoE 1a). Zum einen kann der Einsatz von Propofol insbesondere bei hypovolämen Patienten zu einer schweren arteriellen Hypotension und damit zu einer signifikanten Reduktion des MAP und des CPP führen, so dass Propofol nur unter strenger Kontrolle mittels invasiver Blutdruckmessung und Stabilisierung bzw. Aufrechterhaltung des MAP verabreicht werden sollte [34], LoE 1b; [29], LoE 2a; [39]; LoE 2b). Zudem scheint Propofol bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT in Dosierungen über 6-8 mg/kgKG/h die zerebrale Autoregulation zu verschlechtern ([38] LoE 4). Nicht zuletzt besteht die Gefahr eines lebensbedrohlichen Propofol-Infusions-Syndroms mit erhöhter Inzidenz bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten ([37]LoE 2b), so dass Propofol insbesondere bei Patienten mit SHT nicht zur langfristigen Anwendung (> 7 Tage) und nicht in Dosierungen > 4 mg/kgKG/h eingesetzt werden sollte [112]. In einem monozentrischen RCT mit 100 schwer traumatisierten Patienten, davon 59 Patienten mit schwerem SHT, die

länger als 48 Stunden beatmet waren und neben einer Analgesie mit Morphin eine Sedierung entweder mit Propofol, Midazolam oder Midazolam und additiv Propofol bei nicht ausreichender Sedierungstiefe erhielten, waren die Sedierungsregime mit Propofol und Midazolam in der Untergruppe der Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten gleichermaßen sicher im Hinblick auf den ICP, den CPP, die Sedierungsdauer und das Erreichen der angestrebten Sedierungstiefe mit signifikant reduzierter Aufwachzeit in der Propofol-Gruppe, allerdings auf Kosten eines nicht signifikant gehäuferten Therapieabbruches bei Hypertriglyceridämie. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wurden in diesem Kollektiv nicht beobachtet [36] (LoE 1b). Damit können Propofol und Midazolam gleichermaßen sicher und effektiv zur Sedierung schwer Schädel-Hirn-traumatisierter Patienten eingesetzt werden bei signifikant verkürzter Aufwachzeit für Propofol.

#### Benzodiazepine

In der Substanzklasse der Benzodiazepine findet Midazolam im europäischen Raum am häufigsten Anwendung in der Sedierung von Intensivpatienten. Es ist aufgrund einer für Benzodiazepine kurzen Wirkdauer und Eliminationszeit gut titrierbar und erscheint im Vergleich mit Diazepam und Lorazepam am besten für eine kontinuierliche intravenöse Gabe geeignet [20] (LoE 2a). Neben den anxiolytischen, amnestischen und antikonvulsiven Eigenschaften hat Midazolam per se keinen Einfluss auf den ICP und den CBF [36], LoE 1b; [113]; allerdings kann es in hohen Dosierungen ähnlich wie bei den Opioiden zu einer arteriellen Hypotension oder einer Atemdepression mit Hyperkapnie und konsekutivem Anstieg des ICP kommen. Unterliegen MAP und  $p_a\text{CO}_2$  jedoch einer strengen Kontrolle und adjustierenden Therapie, so kann Midazolam auch bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten sicher im Hinblick auf den ICP als kontinuierliche intravenöse Gabe angewendet werden ([29] LoE 2a; [20] (LoE 2a).

#### Barbiturate

Aufgrund ihrer hohen Lipophilie, der insbesondere bei repetitiver oder kontinuierlicher Gabe ausgeprägten Kumulation im Fettgewebe und der damit verbundenen langen Halbwertszeit sind Barbiturate schwer zu titrieren und werden im Bereich der Neurointensivmedizin überwiegend zur Therapie des anderweitig nicht zu beherrschenden erhöhten intrakraniellen Drucks oder des therapierefraktären Status epilepticus eingesetzt [20] (LoE 2a). Barbiturate senken den intrakraniellen Druck über eine Reduktion der CMRO<sub>2</sub> und des CBF [114], haben eine neuroprotektive Wirkung und bewirken in anästhetischen Dosierungen eine Reduktion der elektrischen Aktivität des Gehirns bis hin zum Burst suppression-Muster im EEG. Allerdings stehen dem klinischen Benefit zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere die schwere arterielle Hypotension mit konsekutiver Reduktion des CPP.

Zum Einsatz von Barbituraten bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten existieren nur wenige randomisierte Studien mit hohem Evidenzgrad. Darunter sind im Wesentlichen drei prospektive RCTs zu nennen, die allesamt aus den 80iger Jahren stammen. Schwartz et al. verglichen den Einsatz von Pentobarbital versus Mannitol bei Patienten mit schwerem SHT und erstmaligem Anstieg des ICP > 25 mmHg und fanden bei Patienten mit einer fokalen zerebralen Schädigung keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate, bei Patienten mit einer diffusen zerebralen Schädigung war die Mortalitätsrate in der Pentobarbital-Gruppe sogar signifikant erhöht [40] (LoE 1b). Mit Pentobarbital behandelte Patienten hatten zudem einen signifikant erniedrigten CPP. In einer RCT von Ward et al. an 53 Patienten mit schwerem SHT, die unabhängig von einer intrakraniellen Hypertension unmittelbar nach dem Trauma entweder Pentobarbital oder keine Barbiturate, ansonsten aber die gleiche Standardbehandlung erhielten, fand sich kein signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome (GOS) nach einem Jahr. Allerdings wiesen die Patienten in der Pentobarbital-Gruppe signifikant häufiger eine schwere arterielle Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 80 mmHg auf ([41]; LoE 1b). Basierend vor allem auch auf diesen Studien kann keine Empfehlung für eine Barbiturat-Gabe zur Vorbeugung einer intrakraniellen Hypertension gegeben werden [42] (LoE 1a). In einer multizentrischen RCT von Eisenberg et al., in der von 73 Patienten mit schwerem SHT und medikamentös nicht zu beherrschender intrakranieller Hypertension 37 Patienten der Behandlungsgruppe und, bedingt durch ein Cross over-Design, auch 32 Patienten der Kontroll-Gruppe Pentobarbital erhielten, war die Wahrscheinlichkeit, den ansonsten therapierefraktären ICP-Anstieg zu beherrschen, in der Pentobarbital-Gruppe doppelt so hoch wie in der ursprünglichen Behandlungsgruppe ([44], LoE 1b). Diese drei Studien flossen in eine Metaanalyse der Cochrane Injuries Group zum Einsatz von Barbituraten bei Patienten mit SHT ein ([43]; Das gepoolte relative Risiko für Tod (Barbiturate versus keine Barbiturate) lag bei 1.09 (95% CI 0.81-1.47), für ein schlechtes neurologisches Outcome (GOS 1-3) bei 1.15 (95% CI 0.81-1.64) und für eine arterielle Hypotension bei 1.80 (95% CI 1.19-2.7). Basierend auf den genannten Daten und in Analogie zu den Evidenz-basierten Leitlinien der Brain Trauma Foundation [42] (LoE 1a) sollte damit bei Patienten mit schwerem SHT zur Senkung einer schweren intrakraniellen Hypertension eine hochdosierte Barbiturat-Therapie unter EEG-Monitoring nur nach Ausreizung aller anderen medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen und nur bei hämodynamischer Stabilität durchgeführt werden, ohne dass damit jedoch nachweislich das neurologische Outcome beeinflusst werden kann.

Anhand der Datenlage kann bislang keine Empfehlung für eine bestimmte Substanz innerhalb der Substanzklasse der Barbiturate ausgesprochen werden. In Deutschland kommen in der Neurointensivmedizin v.a. die ultrakurzwirksamen Barbiturate Thiopental und Methohexital zur Anwendung, das in der Vielzahl der vorliegenden Studien angewandte Pentobarbital ist in Deutschland vom Markt genommen worden. Darüber hinaus konnten Perez-Barcena et al. in einer nicht verblindeten RCT bei 44 Patienten mit schwerem SHT und therapierefraktärer ICP-Erhöhung nach Ausschöpfung aller hirndrucksenkenden Maßnahmen der ersten Wahl gemäß den Leitlinien der Brain Trauma Foundation zeigen, dass der Anteil von Patienten mit trotz hochdosierter Barbiturat-Therapie nicht zu beherrschender intrakranieller Hypertension unter Pentobarbital (82%) höher war als unter Thiopental (50%), die Odds Ratio lag bei 5.1, dass Thiopental den ICP effektiver senkt als Pentobarbital. Das Nebenwirkungsprofil und die Komplikationsraten waren in beiden Patientengruppen vergleichbar ([45], LoE 2b).

#### B.VI.2.3.2 Neuromuskuläre Blockade bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension

Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Leitlinie ausgeführt, sollte eine neuromuskuläre Blockade bei Intensivpatienten nur in Ausnahmesituationen und stets unter neuromuskulärem Monitoring durchgeführt werden. Als eine der Indikationen zum Einsatz von Muskelrelaxanzien wird dabei immer wieder der Schädel-Hirn-traumatisierte Patient mit intrakranieller Hypertension genannt ([115]). So gaben in einer Umfrage aus den 90iger Jahren zur Langzeitgabe von Muskelrelaxanzien auf britischen Intensivstationen 41% der Befragten die Erleichterung der mechanischen Beatmung, 13% den Patienten mit kritischer Oxygenierung und 29% den Patienten mit intrakranieller Hypertension als Indikationen an ([116] LoE 5). Bemerkenswert ist, dass durch 91.7% der Befragten das Monitoring der neuromuskulären Blockade rein klinisch durchgeführt wurde.

Dabei gibt es bislang nur wenige Studien, die sich mit dem Einsatz von Muskelrelaxanzien bei Patienten mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension befassen. Einige Arbeiten mit nicht randomisiertem Studiendesign und kleinem Patientenkollektiv beschäftigten sich mit den Auswirkungen einzelner Muskelrelaxanzien auf den intrakraniellen Druck und die hämodynamische Stabilität bei Patienten mit intrazerebralen Läsionen. Dabei blieben Bolus-Gaben von Rocuronium und Vecuronium ohne Auswirkungen auf den ICP, MAP und CPP ([117]; LoE 2b). Schramm et al. zeigten außerdem, dass Bolus-Gaben von Cisatracurium bessere ICP- und hämodynamische Stabilität gewährleisteten als Bolus-Gaben von Atracurium ([118], LoE 4), und in einer Studie an 8 neurochirurgischen Intensivpatienten hatte eine kontinuierliche Gabe von Doxacurium keinen Einfluss auf den ICP, MAP und CPP ([119], LoE 4), so dass auf der Basis der vorhandenen Daten keine Empfehlung für den Einsatz einer bestimmten Substanz im Hinblick auf deren Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck und die hämodynamische Stabilität ausgesprochen werden kann.

Eine kurzfristige Muskelrelaxierung in Bolus-Form kann bei intrakranieller Hypertension im Rahmen von Lagerungsmaßnahmen oder der endotrachealen Absaugung angezeigt sein, wenn zuvor eine adäquate Analgosedierungs-

Tiefe erreicht wurde und kurzfristige intrakranielle Druckspitzen z.B. durch einen Hustenreiz vermieden werden sollen. Für eine repetitive oder kontinuierliche Muskelrelaxierung gibt es jedoch bislang keine Hinweise auf eine Verbesserung der intrakraniellen Hypertension oder des neurologischen Outcomes. Prospektive randomisierte Studien diesbezüglich liegen bislang nicht vor und die größte Arbeit beruht auf einer retrospektiven Datenbankanalyse der Traumatic Coma Data Bank des National Institute of Neurological Disorders and Stroke, in der 514 Patienten mit schwerem SHT ausgewertet wurden. Dabei hatten 237 Patienten unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation eine kontinuierliche Muskelrelaxierung erhalten. Im Vergleich mit der Patientengruppe, die nicht relaxiert worden war, zeigte sich im neurologischen Outcome auf der GOS kein signifikanter Unterschied, jedoch war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant verlängert, es traten signifikant gehäuft Ventilator-assoziierte Pneumonien auf und mehr Patienten (nicht signifikant) entwickelten eine Sepsis ([120], LoE 2b). Eine kontinuierliche Muskelrelaxierung scheint demnach keinen positiven Einfluss auf das neurologische Outcome zu haben bei möglicherweise schwerwiegenden intensivmedizinischen Komplikationen und sollte daher nicht durchgeführt werden.

#### B.VI.2.3.3 Monitoring bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und/oder intrakranieller Hypertension

Im allgemeinen Teil dieser Leitlinie ist bereits ausdrücklich auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen und systematischen Überprüfung und ggf. Anpassung der Sedierungstiefe und der analgetischen Abschirmung hingewiesen worden. Hierzu stehen unterschiedliche subjektive und objektive Monitoring-Instrumente zur Verfügung, die zum Teil auch für den Einsatz in der Intensivmedizin validiert worden sind. Bei kritisch kranken Patienten mit einer strukturellen oder metabolischen ZNS-Erkrankung kann es jedoch mitunter schwierig sein zu differenzieren, ob eine Bewusstseinsstörung durch den Effekt der Analgosedierung oder die Auswirkungen der ZNS-Pathologie selbst bedingt ist.

##### Subjektive Monitoring-Instrumente

Für kritisch kranke Patienten mit zerebraler Grunderkrankung ist bislang keines der zur Verfügung stehenden subjektiven Monitoring-Instrumente wie die Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS), die Sedation-Agitation-Scale (SAS) oder die Ramsay Scale validiert worden, so dass diesbezüglich keine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Scoring-Systems ausgesprochen werden kann. Entscheidend ist jedoch auch hier, dass ein Monitoring-Instrument konsequent genutzt wird und sich daraus klar definierte Handlungsabläufe ergeben.

Daneben sind eine regelmäßige und profunde neurologische Untersuchung, die nicht nur Anhaltspunkte für den Bewusstseinszustand und die Sedierungstiefe liefert, sondern auch eine Verbesserung oder Verschlechterung der Grunderkrankung anzeigen kann, sowie die Orientierung an hämodynamischen und respiratorischen Parametern, die Hinweise auf eine Über- oder Untersedierung oder eine unzureichende analgetische Abschirmung geben können, unerlässlich.

##### Apparative Monitoring-Verfahren

Insbesondere bei Patienten, die - wie es in der Akutphase des schweren SHT oft erforderlich ist - eine tiefe Analgosedierung und in Ausnahmefällen sogar eine neuromuskuläre Blockade benötigen, lässt sich die Sedierungstiefe durch subjektive Scoring-Systeme nicht oder nur unzureichend beurteilen. Hier kommen apparative Zusatzverfahren zum Einsatz.

Eine kontinuierliche EEG-Ableitung, die heutzutage in der intensivmedizinischen Praxis als 2- bis 4-Kanal-EEG durchgeführt wird, gilt nach wie vor als die Methode, mit der unterschiedliche Grade einer tiefen Sedierung am besten abgebildet werden können ([121]). Allerdings ist die kontinuierliche Beobachtung und Interpretation des EEGs in der klinischen Routine nicht praktikabel, so dass mathematische Algorithmen entwickelt wurden, mit denen bestimmte EEG-Parameter prozessiert und in Zahlenwerten wiedergegeben werden. Einen neueren EEG-Auswertungsalgorithmus stellt der **Bispektrale Index** (BIS) dar, der aus bestimmten Parametern des EEG-Rohsignals einen Zahlenwert zwischen 0 (isoelektrisches EEG) und 100 (maximaler Wachwert) generiert. Er wird in der Anästhesie zur Überwachung der intraoperativen Narkosetiefe und mittlerweile auch in der Intensivmedizin eingesetzt. Einige Studien bei kritisch kranken Patienten haben jedoch gezeigt, dass der vom BIS-Monitor angezeigte Wert nicht immer mit der klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe übereinstimmt. Zum einen beruhen subjektive Scoring-Systeme und die klinische Untersuchung zumindest teilweise auf der Mitarbeit des Patienten und bilden daher sehr tiefe Sedierungsstadien nicht zuverlässig ab ([122]; [123]; [124]; [125]). Zum anderen können beispielsweise bei nicht muskelrelaxierten Patienten Artefakte, die durch die muskuläre Aktivität hervorgerufen werden, zu falsch hohen BIS-Werten führen ([126] [127] [128]).

Für kritisch kranke Patienten mit zerebraler Grunderkrankung gibt es bislang nur wenige Studien mit geringer Fallzahl und aufgrund des Studiendesigns eingeschränkter Aussagekraft, die sich mit dem Einsatz des BIS zum Monitoring der Sedierungstiefe beschäftigen. So zeigten Deogaonkar et al. an 30 beatmeten Patienten mit einer ZNS-Pathologie (ausgenommen SHT), die nur teilweise analgosediert waren und bei denen die angestrebte Sedierungstiefe RASS  $\leq 0$  bzw. SAS  $\geq 4$  betrug, dass der BIS (BIS XP™) signifikant mit den Scoring-Systemen RASS, SAS und GCS korrelierte unabhängig davon, ob die Patienten sediert waren oder nicht ([129], LoE 4). Cottenceau et al. untersuchten an 11 Patienten mit schwerem SHT und hochdosierter Barbiturat-Therapie mit Thiopental aufgrund einer therapierefraktären intrakraniellen Hypertension, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen einem bestimmten BIS-Wert und einer bestimmten Burst suppression-Ratio im EEG gibt, und fanden eine signifikante Übereinstimmung zwischen BIS und 8-Kanal-EEG. Außerdem konnte mit einer Übereinstimmung von 80-90% zwischen BIS und EEG eine Über- bzw. Untersedierung erkannt werden ([130]). Allerdings wird die Aussagekraft des BIS - wie im übrigen auch bei allen anderen EEG-Auswertungsalgorithmen - bei Patienten mit metabolischen oder strukturellen ZNS-Erkrankungen immer eingeschränkt sein, weil die ZNS-Pathologie selbst bereits zu Veränderungen des BIS-Wertes führen kann ([131]; [132]; [133]). Daher kann bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten keine Empfehlung für das Monitoring der Sedierungstiefe mittels BIS ausgesprochen werden.

Im Unterschied zum EEG, bei dem die elektrische Spontanaktivität des Cortex abgeleitet wird, messen **evozierte Potentiale** die *stimulationsgekoppelte* elektrische Aktivität des Cortex und der zuführenden Leitungsbahnen. In der Neurointensivmedizin werden insbesondere die somatosensorisch evozierten Potentiale (SSEP) und die akustisch evozierten Potentiale (AEP) dazu eingesetzt, Funktionsstörungen des Cortex und der entsprechenden Bahnsysteme zu diagnostizieren, die Höhe der Schädigung zu lokalisieren und gegebenenfalls eine Prognoseabschätzung vorzunehmen. AEPs, die besonders robust und einfach abzuleiten sind, werden aber auch immer wieder dazu verwendet, tiefe Sedierungszustände zu überwachen ([134]; [135]), oft in Kombination mit anderen apparativen Verfahren. Allerdings ist auch diese Methode bislang nicht für kritisch kranke Patienten, insbesondere mit zerebraler Grunderkrankung, validiert [136] [137].

Zusammenfassend erlaubt die aktuelle Datenlage bislang keine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Sedierungsscores oder apparativen Monitoring-Instruments bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten. Eine regelmäßige neurologische Untersuchung ist bei diesen Patienten obligat.

#### B.VI.2.4 Schwangere und Stillende Patientinnen

In der Schwangerschaft kommt es zu vielfältigen Veränderungen des mütterlichen Organismus, welche die Pharmakokinetik verschiedener Pharmaka beeinflussen (erhöhtes Plasmavolumen, Erniedrigung der Plasmaproteinkonzentration, erhöhter Medikamentenmetabolismus in der Leber ohne Veränderungen des hepatischen Blutflusses, erhöhter renaler Plasmafluss). Dies führt zu Veränderungen der Distribution und Elimination von Pharmaka und beeinflusst so die Dosierung.

## B.VI.2.4.1 Analgesie bei schwangeren und stillenden Patientinnen

Für eine gute Mutter-Kind-Bindung und erfolgreiches Stillen stellt eine suffiziente Schmerztherapie unter der Geburt eine wichtige Voraussetzung dar [46].

**NSAID's und andere Medikamente des WHO-Schemas Stufe I**

Als Mittel der 1. Wahl unter den non-Opioiden in der Schwangerschaft kann Paracetamol gegeben werden ([138], [47], [48], [52]), allerdings ist es als Monoanalgetikum nur relativ schwach wirksam. Während der gesamten Schwangerschaft können die üblichen Dosierungen angewendet werden. Paracetamol ist plazentagängig. Es sind keine negativen Auswirkungen bezüglich eines höheren Risikos für Fehlbildungen bekannt ([51], [48]).

Paracetamol geht in die Muttermilch über [52], [139], [47], [48], wird jedoch als nicht problematisch in der Stillzeit angesehen. Möglicherweise besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol und der Induktion von Asthma beim Kind [140]. Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen zu den Auswirkungen von Metamizol in der Schwangerschaft. In den Untersuchungen von Bar-Oz, Bulkowstein et al. 2003 wiesen die im ersten Trimenon mit Metamizol behandelten Schwangeren im Vergleich zu der Kontrollgruppe (kein Metamizol) kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Fehlbildung auf [47], [48]. Im ersten und im dritten Trimenon ist Metamizol kontraindiziert; im zweiten Trimenon ist die Anwendung unter strenger Indikation möglich.

Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über, es gibt Berichte über adverse Reaktionen [54] [48].

Im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft können Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin gegeben werden ([55]; [56](LoE 2b); [138](LoE 4)).

Durch den Einsatz von NSAID's ist insbesondere bei längerer Einnahme das Risiko für einen Abort erhöht ([56], [138], [48]). Einige Autoren weisen auf eine relative Kontraindikation für den Einsatz von NSAID's im dritten Trimenon hin. Es besteht das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und der Entwicklung eines pulmonalen Hypertonie ([141], [48]).

Diclofenac geht in die Muttermilch über ([142] [48]), über mögliche Schädigungen des Säuglings gibt es bisher keine Erkenntnisse. Ibuprofen geht nicht in die Muttermilch über und ist somit unter den NSAID's Mittel der ersten Wahl.

Acetylsalicylsäure ist in hohen Dosen kontraindiziert im dritten Trimenon ([141] [47]). Bei längerer Einnahme besteht ein Risiko für eine Fehlgeburt, kardiale Missbildungen und Gastroschisis [138], FI Hersteller), sowie das Risiko für eine Intoxikation und für Blutungsprobleme ([143], [47]). Somit ist die Indikation für den Einsatz von ASS während der gesamten Schwangerschaft streng zu stellen und es sollte auf andere Schmerzmedikamente ausgewichen werden.

Während der Stillzeit geht ASS in die Muttermilch über ([144] [47]), negative Wirkungen sind nicht bekannt. Bei längerer Therapie sollte abgestellt werden (FI Hersteller).

COX-2 Inhibitoren sind in der gesamten Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert ([57], Fachinformation des Herstellers, [47]). Es liegen tierexperimentelle Untersuchungen vor (Ratten, Kaninchen), bei denen durch Anwendung von Celecoxib Reproduktionstoxizität sowie Missbildungen beobachtet wurden (Fachinformation des Herstellers). Bezüglich eines möglichen Risikos für Schwangere liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund der tierexperimentellen Daten können mögliche Risiken für den Menschen nicht ausgeschlossen werden. Zudem gibt es auch bei den COX-II-Hemmern eine wehenhemmende Wirkung, das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Somit ist Celecoxib bei potentieller und bestehender Schwangerschaft kontraindiziert [145].

**Opioid**

Zum Einsatz von Opioiden in Schwangerschaft und Stillzeit gibt es unterschiedliche Auffassungen. Berücksichtigt werden muss, dass auf der eine Seite eine ausreichende Analgesie die Mutter-Kind-Bindung und ein erfolgreiches Stillen fördert und die Entwicklung chronischer Schmerzen verhindern kann, andererseits das Kind ungewollt mitbehandelt wird. Durch den Einsatz von Opioiden kann es zur Entwicklung eines neonatalen Abstinenzsyndromes kommen. Die Untersuchungen von Naumburg und Meny belegen bei reifgeborenen Säuglingen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen ungeklärten Apnoephasen und Opioiden in der Muttermilch. Somit sollten Opioid sehr sorgfältig ausgewählt werden ([146], [147], [47]).

**Opioid in der Schwangerschaft**

Fentanyl, Piritramid und Sufentanil können während der Schwangerschaft zur Analgesie angewendet werden ([58], [148], [59] [47]). Das Schmerzmittel der ersten Wahl unter den Opioiden in der Schwangerschaft zur Dauertherapie ist Buprenorphin ([60]) Die Anwendung von Tramadol sollte auf Einzelgaben beschränkt bleiben. ([149], [47]) Auf eine längere Anwendung sollte verzichtet werden, da bei Neugeborenen mit Abhängigkeitsreaktionen zu rechnen ist. Der Einsatz von Hydromorphon und Oxycodon ist in der Schwangerschaft abzuwägen. ([150] [151], [152], [153]) Ausreichende Daten zum Einsatz von Hydromorphon und Oxycodon bei Schwangeren liegen nicht vor. Bei beiden Substanzen ist bei längerfristiger Anwendung in der Schwangerschaft mit dem Auftreten von Abstinenzerscheinungen beim Neugeborenen zu rechnen.

Hydromorphon kann bei peripartalem Einsatz die Kontraktion der Gebärmutter hemmen, Oxycodon kann peripartal angewendet zu Atemdepressionen beim Neugeborenen führen (Fachinformation Hersteller). Morphin ist als

Substitutionsmedikament zur Behandlung suchtkranker Schwangerer erfolgreich eingesetzt worden. ([150] [151]. Im Tierversuch sind erbgutverändernde Wirkungen beobachtet worden, welche für den Menschen nicht ausgeschlossen werden können. Auch Morphin kann, peripartal appliziert, die Kontraktilität der Gebärmutter hemmen ([152], [47]).

Neugeborene, deren Mütter parenteral Opiode erhalten, benötigen mehr Naloxon und weisen geringere Apparcscores auf ([154]). Porter fand keine signifikanten Unterschiede bei vaginal entbundenen Neugeborenen unter Epiduralanalgesie mit oder ohne Zusatz eines Opioids hinsichtlich neonataler Depression. Die im Umbilicalvenenblut gemessenen

Fentanylkonzentrationen korrelieren nicht mit der neonatalen Depression [155].

Piritramid wird zur Akutschmerztherapie in der Schwangerschaft eingesetzt. Laut Fachinformation gibt es keine Hinweise auf eine mögliche Schädigung des Embryo, Fetus oder Neugeborenen.

**Opioid in der Stillzeit**

Beim Stillen sollten epidurale, parenterale und orale Opioid mit Vorsicht angewendet werden. [61], [62], [63], [64].

Oxycodon und Morphin gehen in die Muttermilch über, so dass mit unerwünschten Wirkungen (Atemdepression etc.) gerechnet werden muss. Für Hydromorphon kann nicht ausgeschlossen werden, dass es ebenfalls in die Muttermilch übertritt.

Der Einsatz einer Morphin-PCA zur Schmerztherapie nach Sectio führt zu sehr geringen Konzentrationen von Morphin und seiner Abbauprodukte in der Milch bzw. im Kolostrum, so dass die von gestillten Neonaten aufgenommene Morphinmenge vernachlässigbar ist ([156]). Eine intravenöse PCA (patientenkontrollierte Analgesie) nach Sectiones mit Meperidin (Pethidin) ist verbunden mit einer höheren neurologischen Beeinträchtigung der Kinder als eine PCA mit Morphin. ([157]). Bar-Oz sieht keine Kontraindikation für die Anwendung von Codein und Morphin in der Stillzeit, weist jedoch auf Vorsicht bei Anwendung von Meperidin (Pethidin) hin ([47]).

Das Stillen sollte frühestens 24 Stunden nach der letzten Piritramidgabe wieder aufgenommen werden (Fachinformation des Herstellers).

Extradurales Buprenorphin beeinflusst das Stillen negativ und sollte daher nicht post partum eingesetzt werden [158].

**Regionalverfahren**

Die Epiduralanalgesie kann effektiv zur mütterlichen Schmerztherapie während der Geburt angewendet werden ([159]), ohne Beeinträchtigung der fetalen Oxygenierung ([154], [160], [155]) und des neurologischen Status des Neugeborenen ([161]). Insbesondere bei Risikopatienten (Preeklampsie) kann die Epiduralanalgesie sicher und wünschenswert sein, wenn keine Kontraindikationen vorliegen ([162]), sowie bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ([163]). Die rückenmarksnah Analgesie ist die effektivste Möglichkeit, Wehenschmerzen zu behandeln. ([162], LoE 1a). Es gibt keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stilldauer durch die Anwendung der Epiduralanalgesie (Nystedt, Edvardsson et al. 2004, [161], [164], [154]). Die positive Auswirkung entsteht vermutlich aufgrund einer schnelleren Mutter-Kind-Bindung als bei Anwendung einer Allgemeinanästhesie. So findet Albani keine nachteiligen Effekte der Epiduralanalgesie bei einer vaginalen Entbindung auf das Stillen Vergleich zu Entbindungen ohne Analgesie. ([63]) Klare Vorteile durch die Anwendung der Epiduralanalgesie können nicht herausgestellt werden, negative Auswirkungen scheinen nicht zu bestehen. Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie in den ersten 3 Tagen nach Sectio beeinflusst das Stillverhalten bis zu 11 Tagen nach dem Eingriff. ([158]). Nystedt findet keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stilldauer durch die Anwendung der Epiduralanalgesie [159]; Radzyski kann ebenso keinen Einfluss auf das Stillverhalten durch eine Ultra Low Dose-Epiduralanalgesie erkennen [164]. Auch Halpern findet keine Korrelation zwischen Stillverfolg und der Anwendung von Opioiden epidural mit und ohne Lokalanästhetika sowie parenteraler Opioidgabe ([61]). Gaiser und Chang sehen keinen Unterschied bei der Anwendung der geburtshilflichen Epiduralanalgesie bezüglich des Stillverhaltens im Vergleich zu Geburten ohne geburtshilfliche Analgesie ([161]; [62]). Auch Leighton sieht unter Anwendung der Epiduralanalgesie keinen Einfluss auf das Stillverhalten ([154]). Andererseits nutzen Erstgebärende häufiger eine Epiduralanalgesie und entscheiden sich dann häufiger, das Stillen nach kurzer Zeit zu beenden ([165]). Mütterliches Alter, Beruf, pränatale Stilleinstellung, Sectio und intrapartale dosisabhängige Fentanylgabe beeinflussen das Stillverhalten [166]). Eine epidurale Fentanylapplikation kann eingesetzt werden, da dies zu keinem Unterschied bezüglich des Stillbeginns führt. Es zeigte sich jedoch, dass Frauen mit einer Hochdosistherapie (> 150 µg Fentanyl) häufiger abstillten als Frauen mit intermediär (< 150µg Fentanyl) oder ohne Fentanyl epidural ([167]).

#### B.VI.2.4.2 Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen

Zur Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen gibt es nur wenig fundierte Literatur. Für die Beurteilung der Sicherheit eines Einsatzes von Midazolam während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus tierexperimentellen Studien haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben, aber wie bei anderen Benzodiazepinen wurde Fetotoxizität beobachtet (FI Hersteller). Es liegen keine Informationen zur Einnahme von Midazolam während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester vor. Die hochdosierte Anwendung im letzten Trimenon kann zu Nebenwirkungen bei Mutter (Aspirationsgefahr) und beim Fötus führen (Unregelmäßigkeiten der fetalen Herzfrequenz, herabgesetzte Muskelspannung, Saugschwäche, Hypothermie und Atemdepression beim Neugeborenen). Bei längerfristiger Benzodiazepinbehandlung schwangerer Frauen besteht für den Säugling die Gefahr der körperlichen Abhängigkeit mit dem Risiko von Entzugserscheinungen nach der Geburt. Die Sicherheit von Disoprivan während der Schwangerschaft ist ebenfalls nicht belegt. Disoprivan ist plazentagängig und kann beim Neugeborenen zu einer Depression der Vitalfunktionen führen. Hohe Dosen (> 6mg/kg/h) sollten vermieden werden (FI Hersteller). Auch Clonidin sollte in der Schwangerschaft nur unter sorgfältiger Überwachung von Mutter und Kind eingesetzt werden, wenn keine andere Therapie möglich ist - eine intravenöse Injektion darf laut FI des Herstellers nicht erfolgen. Tierexperimentell zeigte die orale Gabe von Clonidin zwar keine teratogenen, aber embryotoxische Effekte. Die Sedierung mit dem in Deutschland nicht zugelassenen Dexmedetomidin im Vergleich zu Midazolam führt zu einer effektiveren Blutdruckkontrolle und kürzerer ITS-Verweildauer bei Eklampsie-Patientinnen nach Sectio ([168]). Zusammenfassend ist zu bemerken, dass es aktuell keine Studien über Vor- und Nachteile einzelner Medikamente zur Sedierung in der Schwangerschaft vorhanden sind. Für alle Sedativa gilt, dass sie in die Muttermilch übertreten und in der Stillzeit kontraindiziert sind.

#### B.VI.2.5 Ältere Patienten

Die Definition von "Alter" ist nicht eindeutig, denn das chronologische Alter per se stellt keinen Risikofaktor dar. Das klinische Alter setzt sich aus dem biologischen Alter, Komorbidität, Komedikation und externen Einflüssen zusammen. Die altersbedingten Veränderungen im kardiovaskulären, pulmonalen, renalen und nervalen System führen zu einer anderen Pharmakodynamik und -kinetik der Medikamente. Dies bedingt veränderte Verteilungsvolumina, höhere Wirkspiegel und verlängerte Wirkdauer vieler Medikamente, die in ihrer Dosierung entsprechend angepasst werden müssen. Das ärztlich induzierte akzidentell mehrtägige Koma nach Midazolam/Fentanyl-Dauerinfusion ist ein nicht akzeptables, aber häufiges Phänomen. Zum Monitoring der Sedierung kann der RASS oder andere Sedierungsskalen eingesetzt werden (s. Kapitel Monitoring). Die Erfassung der Schmerzintensität ist bei kognitiv eingeschränkten oder dementen Patienten erschwert. Hier können neben der Verbalen Rating Skala (VRS, s. Kapitel Monitoring) und der Faces Pain Scale (FPS, s. Kapitel Kindermonitoring) auch die deutsche Version der PAINAD-Skala, die BESD-Skala (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz, s. Anhang) eingesetzt werden ([68], [69]). Bei allen Skalen sollte ab einem Punktwert > 4 analgetisch behandelt werden. Hinsichtlich der Entwicklung eines Delirs sind ältere Patienten besonders gefährdet, da sie häufig die entsprechende Prädisposition wie neurodegenerative Erkrankungen (z. B. Demenz), zerebrale Minderperfusion, chronische Hypoxie, Infektionen, Medikamentenüberdosierung, Schwerhörigkeit, Sehstörungen etc "mitbringen". In der analgetischen wie in der sedierenden Therapie sollte daher eine Titration der Medikamente in niedrigen Gesamtdosen durchgeführt werden. Gerade beim älteren Patienten sollten Regionalverfahren und Medikamente mit kurzer kontextsensitiver HWZ bevorzugt eingesetzt werden. Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften können die Auslösung eines Delirs triggern und sollten vermieden werden [71]. 10-24% der alten Patienten haben bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus ein Delir. Ältere Patienten nach Hüft-TEP entwickeln diese Komplikation in 50% der Fälle ([169]). Diese Patienten haben kurz- und langfristig eine höhere Mortalität; > 40% der Überlebenden tragen langfristige kognitive Störungen davon und sind auf Pflege angewiesen [170]. Delirmonitoring ist essentiell; Instrumente wie die CAM-ICU können auch bei dementen Patienten unter Berücksichtigung des Ausgangszustandes orientierend eingesetzt werden. Ältere Menschen, insbesondere bei vorbestehenden kognitiven Störungen, reagieren empfindlich auf einen Umgebungswechsel. Präventive Maßnahmen wie Seh- und Hörhilfen, Reorientierung, kognitive Stimulation etc sind vor allem bei Älteren indiziert ([171]). In der Delirtherapie sollten v.a. die delirogene Potenz von langwirksamen Benzodiazepinen sowie die kardialen Nebenwirkungen der Neuroleptika beachtet werden und eine entsprechend vorsichtige Dosierung angewandt werden [172] [173] [174]. Die präoperative Gabe von Haloperidol in niedriger Dosis (3 x 0,5 mg/d) konnte bei bei geriatrischen Patienten mit Hüft-TEP die Ausprägung eines Delirs vermindern ([175]), LoE 1b; [29], LoE 1a).

#### B.VI.2.6 Moribunde und sterbende Patienten

Die Entwicklung der modernen intensivmedizinischen Möglichkeiten führt mit der Akut- oder Dauerreanimation oft in den Grenzbereich zwischen Leben und Tod. Sterben ist als ein Prozess zu betrachten. Wenn die Grenzen intensivmedizinischer Behandlungsmethoden und zum Teil auch intensivmedizinischer Behandlungspflicht erreicht sind, ändern sich die Aufgaben des medizinischen Personals hin zur Sterbebegleitung. Die hier formulierten Leitlinien müssen im Zusammenhang mit der Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht (Anästh.Intensivmed. 40(1999) 94-96) und den von der Bundesärztekammer veröffentlichten Grundsätzen zur ärztlichen



Sterbebegleitung [176] betrachtet werden.

Die Problematik des Umgangs mit sterbenden Patienten ist von hoher ethisch-moralischer und juristischer Relevanz. Der Respekt vor den sterbenden Menschen verbietet Studien, so dass die folgenden Empfehlungen zwar nur einen niedrigen Evidenzgrad, aber eine hohe klinische Relevanz besitzen:

Sterbende Patienten sollen den gleichen Anspruch auf eine patientenorientierte ärztliche und pflegerische Behandlung und Betreuung wie alle Intensivpatienten haben. Durch ein regelmäßiges Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir bei sterbenden Patienten soll, entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden. Sterbende Patienten sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch nach behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation oder Beschleunigung des Sterbeprozesses führt [72]. Wird ein sterbender Patient von der Intensivstation auf eine Palliativstation oder in ein Hospiz verlegt, ist auch dort die adäquate weitere Aufrechterhaltung der analgetischen und ggf. sedierenden Therapie zu sichern.

## Anhang

### Beurteilung von Schmerzen bei Demenz = BESD:

	0	1	2	Score
<b>Atmung (unabhängig von Lautäußerung)</b>	Normal	gelegentlich angestregtes atmen, kurze Phasen von Hyperventilation	lautstark angestrengt atmen, lange Phasen von Hyperventilation, Cheyne-Stoke Atmung	
<b>Negative Lautäußerung</b>	keine	gelegentlich stöhnen oder ächzen, sich leise negativ oder missbilligend äußern	wiederholt beunruhigt rufen, laut stöhnen oder ächzen, weinen	
<b>Gesichtsausdruck</b>	lächelnd, nichtssagend	traurig, ängstlich, sorgenvoller Blick	grimassieren	
<b>Körpersprache</b>	entspannt	angespannt, nervös hin und her gehen, nesteln	starr, geballte Fäuste, angezogene Kniee, sich entziehen oder wegstoßen, schlagen	
<b>Trost</b>	trösten nicht notwendig	ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung möglich	trösten, ablenken, beruhigen nicht möglich	
				TOTAL

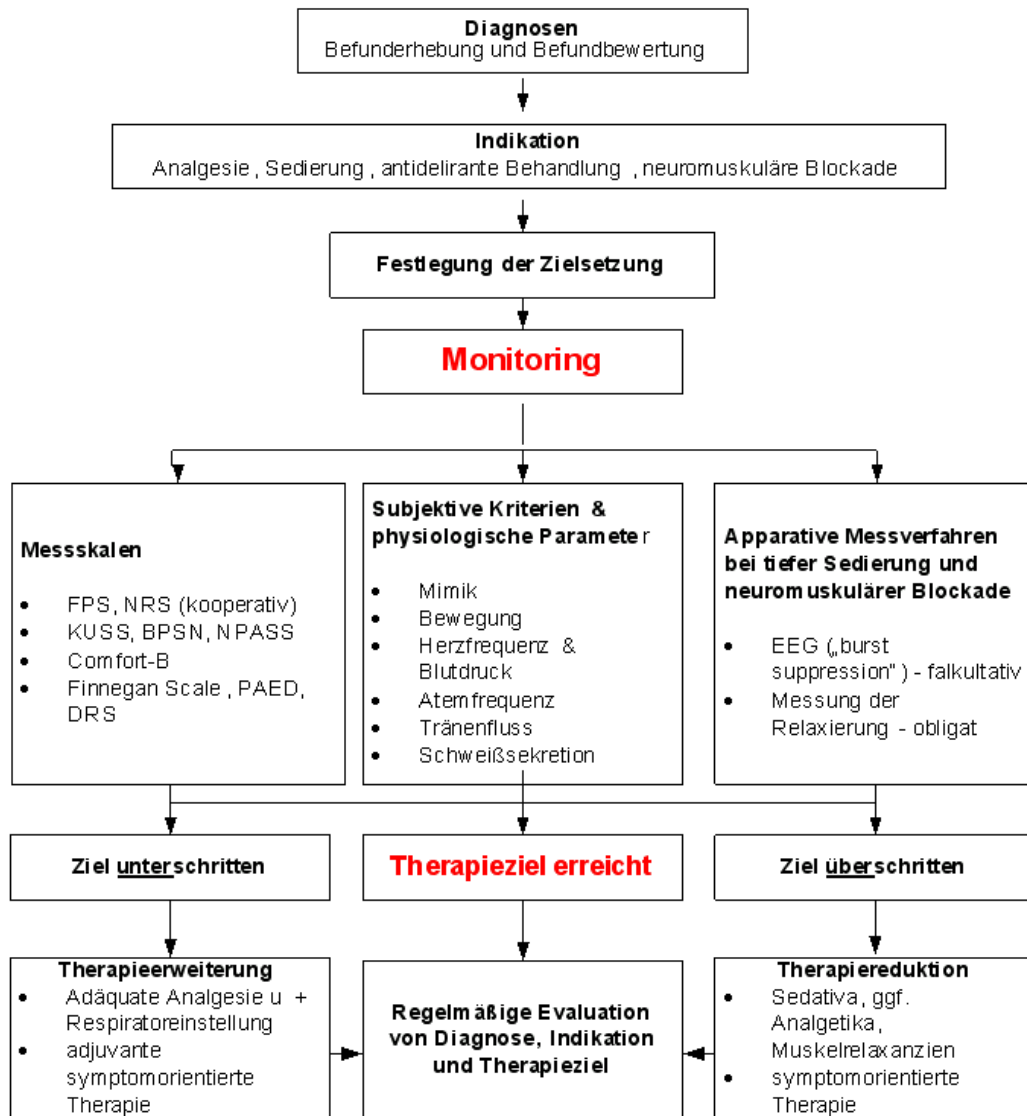
Quelle:[69]

## C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern

### CI Monitoring

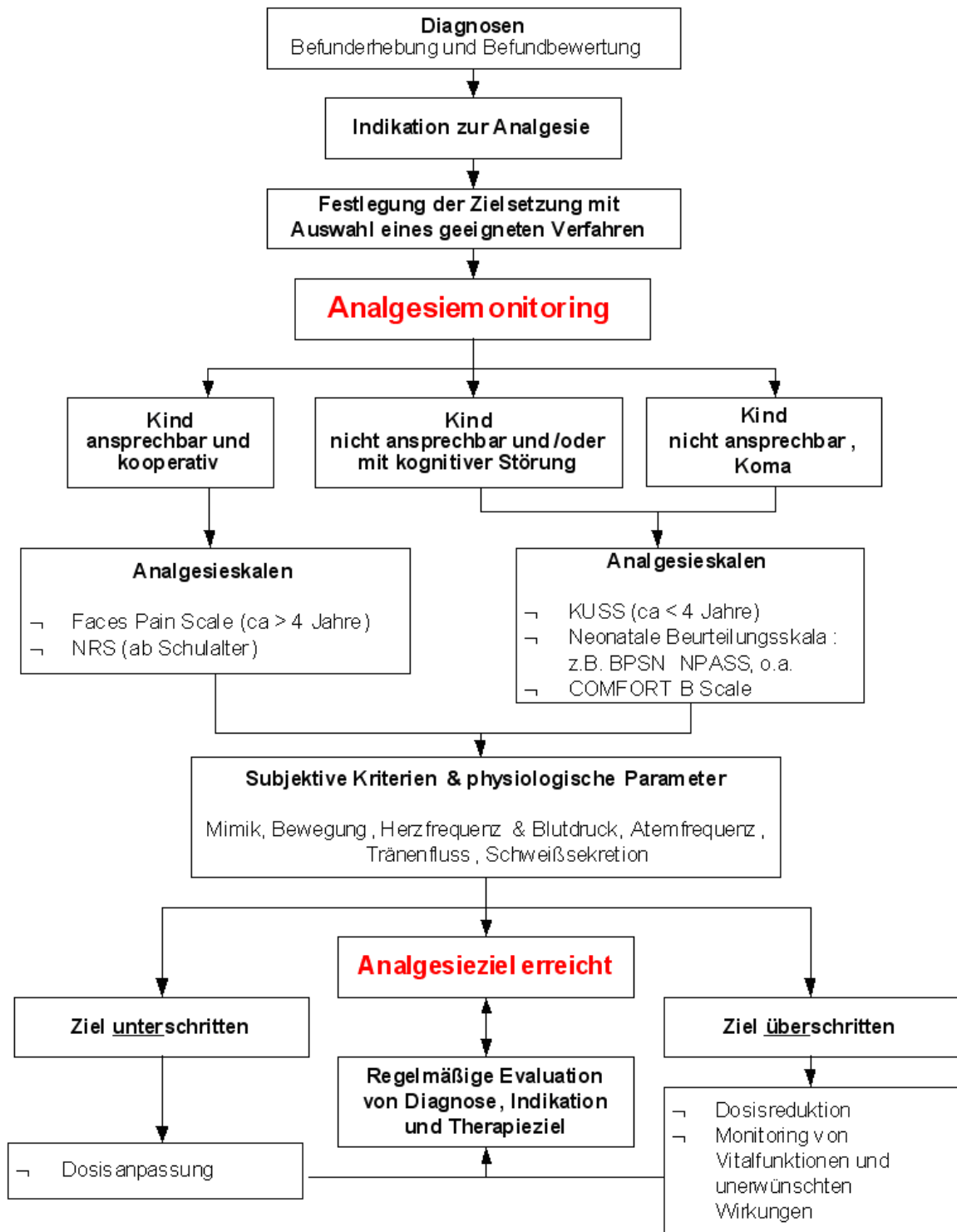
#### CI.1 Schemata zur Anwendung von Monitoringverfahren

##### CI.1.1 Schema für das allgemeine Monitoring bei Kindern



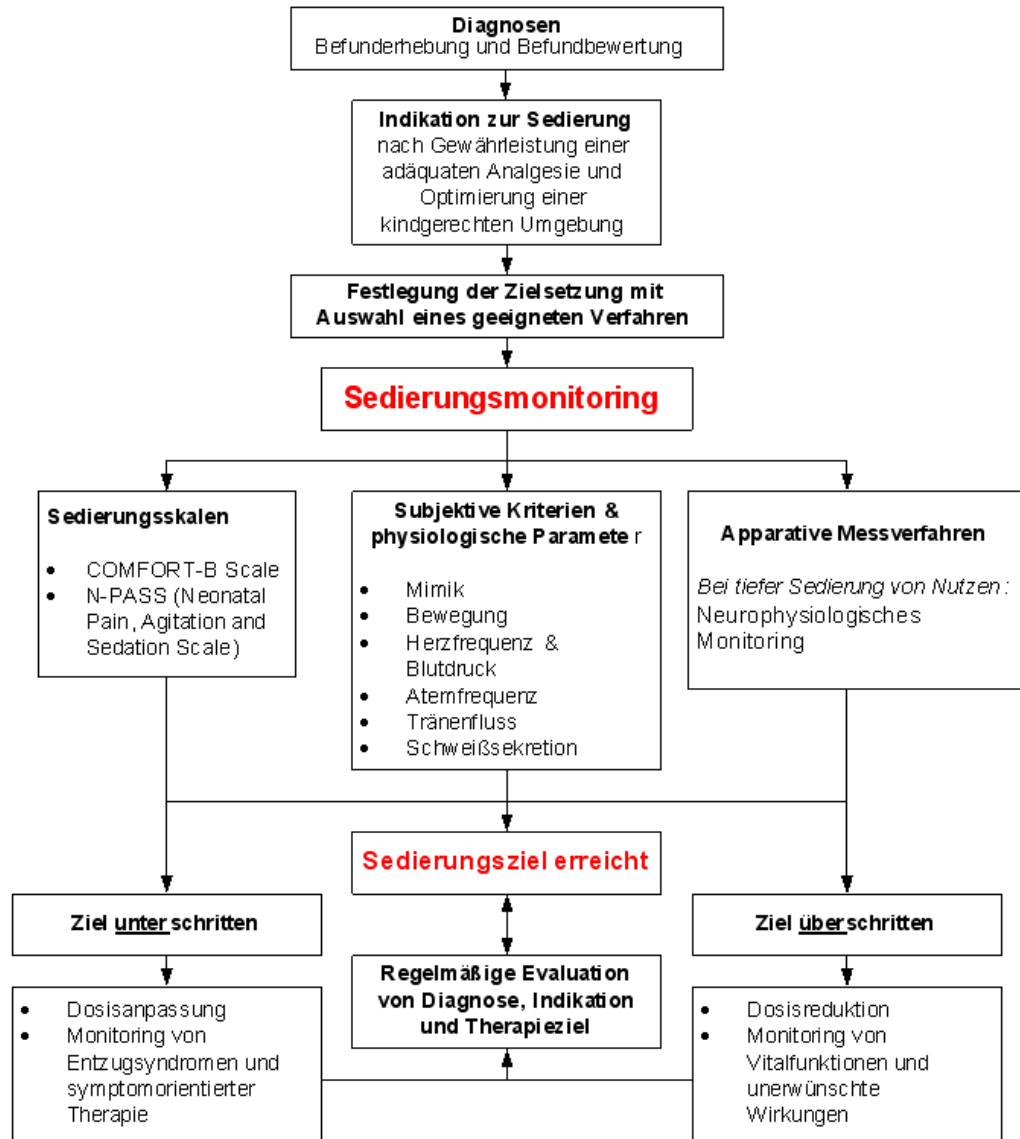
**FPS:** Faces Pain Scale, **NRS:** Numerische Rating Skala,  
**KUSS:** Kindliche Unbehagen- u Schmerz Skala  
**BPSN:** Berner Schmerzscore für Neugeborene  
**NPASS:** Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale  
**PAED:** Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale  
**DRS:** Delirium Rating Scale

CI.1.2 Schema für das Monitoring der Analgesie bei Kindern

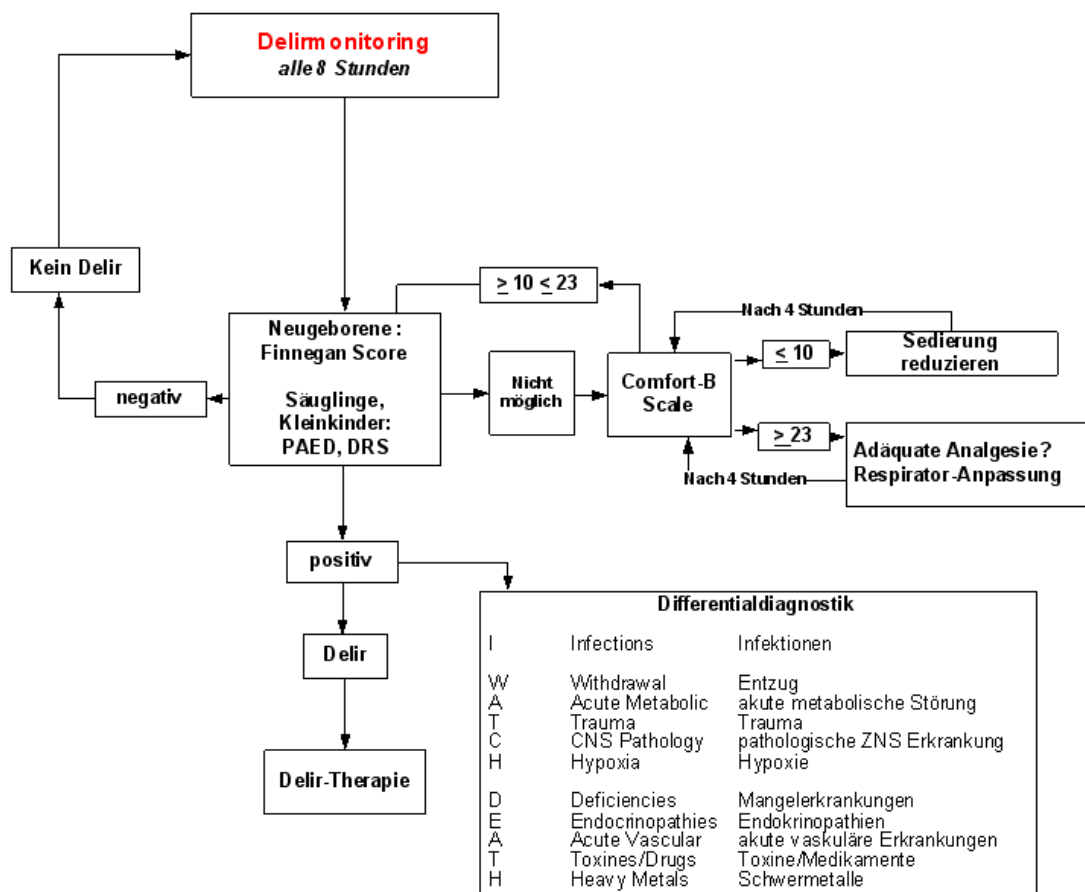


**KUSS:** Kindliche Unbehagen- u Schmerz Skala  
**BPSN:** Berner Schmerzscore für Neugeborene  
**NPASS:** Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale

CI.1.3 Schema für das Monitoring der Sedierung bei Kindern



CI.1.4 Schema für das Monitoring des Delirs bei Kindern



**Finnegan Score:** 0-43

**PAED:** Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale: 0-20

**DRS:** Delirium Rating Scale: 0-33

**Comfort-B-Skala:** 7-35

## Cl.2 Empfehlung für das Monitoring

### Cl.2.1 Empfehlungen für das Monitoring der Analgesie bei Kinder

	LoE Oxford	GoR
• Altersgemäße, validierte Scoringssysteme sollen bei Kindern zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir eingesetzt werden. [1]	1a	A
• In der pädiatrischen Intensivmedizin sollen patientenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung und Delir mit individueller patientenspezifischer Festlegung von Therapiezielen angewendet werden.	5	A
• Kinder sollen nach Möglichkeit ihre Schmerzen selbst einschätzen. [2]	2b	A
• Bei Kindern sollen Verhaltensmerkmale wie Gesichtsausdruck, Weinen, Motorik, Körperhaltung, Aktivität, Ruhelosigkeit, Apathie und die äußere Erscheinung von der Schmerzerfassung als stichhaltige Indikatoren für das Vorhandensein von Schmerz berücksichtigt werden. [3], [4]	1b	A
• Für Kinder etwa ab dem 4. Lebensjahr soll zur Selbsteinschätzung am besten die Faces Pain Scale - Revised [5] verwendet werden. Ab dem Schulalter ist auch der alternative Einsatz numerischer Rating-Skalen oder visueller Analog-Skalen möglich.	1b	A
• Die kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS) soll als validierte und praktikable Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten postoperativen Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden. [6]	A	1b
• Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung des akuten postoperativen Schmerzes beatmeter Säuglingen [7]	1b	A
• Eine zusätzliche Bewertung des Skala-Ergebnisses im klinischen Kontext soll erfolgen; das Stressniveau soll als Steuerungshilfe einer analgetischen Therapie regelmäßig dokumentiert werden. [8]	1a	A
• Eine Evidenz-basierte Empfehlung für eine bestimmte neonatale "Schmerz"-Skala kann derzeit nicht ausgesprochen werden [9].	1a	0

### Cl.2.2 Empfehlungen für das Monitoring der Sedierung bei Kindern

	LoE Oxford	GoR
• Die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) kann für die Beurteilung von Sedierungstiefe bei Früh- und Neugeborenen verwendet werden. [10]	2b	0

<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern verwendet werden. [7]</li> </ul>	1b	A
--	----	---

### CI.2.3 Empfehlungen für das Monitoring des Delirs bei Kindern

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem geeigneten Delir-Score durchgeführt werden. [11] [12], [13]</li> </ul>	1b 1b 2b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Möglichkeit eines Opioid- und Benzodiazepin-Entzugssyndroms (insbesondere Krampfanfälle) sollte nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Diese Medikamente sollten nach Möglichkeit ausgeschlichen werden. [14]</li> </ul>	2b	B

## CI.3 Volltext Monitoring

### CI.3.1 Analgesie- und Sedierungsmonitoring bei Neugeborenen sowie im Kindesalter

Schmerzerfassung in der Neonatologie und Pädiatrie erfolgt unter der Berücksichtigung des Entwicklungsalters des Patienten. Die entwicklungsbedingt unterschiedlichen Schmerzkonzepte von Kindern spiegeln sich auch im Schmerzerleben und in der Schmerzäußerung wieder. [15]. [16], [10], [17]. Neben den schon bekannten physiologischen Schmerzparametern (Vitalparameter, Verhalten) zeigen Neugeborene weitere Verhaltensweisen, wie z. B. Niesen, Schluckauf, Schreien und geballte Fäustchen, die mit Schmerzen in Verbindung gebracht werden. Celeste Johnston beschrieb 1986 den typischen Gesichtsausdruck eines Neugeborenen mit Schmerzen [18]. Grundsätzlich ist bei der Schmerzerfassung daran zu denken, dass die physiologischen Schmerzparameter oder Verhaltensmuster durch Müdigkeit, Erschöpfung oder sedierende Medikamentengaben aber auch bedingt durch die Unreife bei Frühgeborenen deutlich in ihrer Intensität herabgesetzt sein können und damit auch die Funktionalität der eingesetzten Schmerzmessinstrumente z.T. erheblich einschränken. [19]. Alle in neonatologischen "Schmerz"-Skalen verwendeten Verhaltensparametern oder physiologischen Kriterien weisen keine Schmerzspezifität auf, so dass mit diesen Skalen lediglich unspezifische Stressreaktionen beurteilt werden können. Eine Bewertung des Ergebnisses im klinischen Kontext ist in dieser Altersgruppe unabdingbar [10], [17].

Bei Kindern im präverbalen Alter oder beatmeten Kindern ist die Ermittlung der individuellen Schmerzen abhängig von der Fremdbeurteilung durch ärztliches und pflegerisches Personal, gegebenenfalls unterstützt durch Hinweise der Eltern; die Integration der Eltern in die Pflege ihrer Kinder wird auf vielen Kinderintensivstationen erfolgreich praktiziert. Dies gilt insbesondere für die Schmerzeinschätzung bei Patienten mit kognitiven Störungen. Schmerzeinschätzungen von Eltern sind allerdings nachweislich weniger verlässlich, als die der Kinder; die Zuverlässigkeit der Schmerzberichte von Kindern steigt mit zunehmendem Alter, während die Zuverlässigkeit der Schmerzberichte der Eltern abnimmt, je älter ihr Kind ist. [20].

In der Literatur werden verschiedene Schmerzbeurteilungsinstrumente für unterschiedliche Altersklassen, Patientengruppen und Schmerzsituationen beschrieben, wie z.B. beatmete und nicht-beatmete Patienten, akuter postoperativer oder proceduraler Schmerz, prolongierter Schmerz.

Im Folgenden einige Skalen, die zur Evaluierung und Quantifizierung des kindlichen Schmerzes empfohlen werden:

#### **Unidimensionale Schmerzmeßinstrumente zur Selbsteinschätzung Gesichtsskalen**

Für wache Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr eignet sich zur Selbsteinschätzung die Faces Pain Scale - revised [5]. Die Skala besteht aus 6 Gesichtern, die den NRS Werten 0,2,4,6,8 und 10 entsprechen. Im Vergleich zu Gesicht-Skalen, wie z. B. Smiley-Skala nach Wong/Baker [21] hat diese den Vorteil, dass die Gesichter keine emotionalen Inhalte wie Lachen oder Weinen darstellen. Für "keinen Schmerz" steht hier ein neutrales Gesicht, da Schmerzfreiheit ja nicht zwingend mit Freude verbunden ist. Bei stärkstem Schmerz wird hingegen auf Tränen verzichtet. [5] entwickelten die ursprüngliche siebenstufige Form von Bieri weiter zu einer NRS-kompatiblen Analogskala. Vergleiche mit VAS Skalen ergaben eine sehr enge Korrelation. Ab der Schmerzstärke 4, entsprechend dem dritten Gesicht, bestehen therapiebedürftige Schmerzen.

Erklärende Worte über die Bedeutung der einzelnen Gesichter und den damit verbundenen Schmerzstufen dem Alter des Kindes entsprechend helfen dem Kind, seine Schmerzempfindung darzustellen.

#### **Analogskalen**

Ab dem Schulalter, wenn Kinder die Wertigkeit von Zahlen verstehen, sind numerische Rating Scales (NRS) zum Einsatz geeignet. Visuelle Analogskalen (VAS), die die Schmerzintensität zusätzlich farbig darstellen, werden von Kindern in diesem Alter ebenfalls gut akzeptiert.

#### **Multidimensionale Schmerzmeßinstrumente**

Bei Kindern im präverbalen Alter, Neugeborenen und allen intubierten Patienten, deren Möglichkeiten Schmerzen oder Missempfinden verbal oder durch Verhaltensänderung ihrer Umgebung mitzuteilen, eingeschränkt sind, erhält das Erstellen einer Schmerzdiagnose eine multifaktorielle Dimension.

#### **Fremdbeurteilungsskalen für Kinder**

##### **Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS)**

Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten, prolongierten (postoperativen) Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von 4 Jahren. Gut validierte und praktikable Skala, die ausschließlich das Verhalten berücksichtigt. Fünf Parameter (Weinen, Mimik, Rumpfhaltung, Beinhaltung, motorische Unruhe) werden mit jeweils 0 bis zu 2 Punkten bewertet; klar definierter therapeutischer Handlungsbedarf ab 4 Punkten [4].

##### **Berner Schmerzscore für Neugeborene (BPSN)**

Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten Schmerzes bei Früh- und Reifgeborenen mit und ohne CPAP-Atemunterstützung. Validiert an Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 27-41 Schwangerschaftswochen, umfasst neben verhaltensbezogenen Parametern auch physiologische Größen, kann aber auch ohne Beurteilung dieser eingesetzt werden. Gute Inter- und Intra-raterreliabilität sowie Konstrukt Validität. Gute Korrelation mit dem Premature Infant Pain Profile (PIPP) sowie der VAS [22], [23].

##### **Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS)**

Beurteilung von Sedierungstiefe und Schmerzen bei längerzeitig beatmeten und postoperativen Früh- und Reifgeborenen [10]. Gute Interraterreliabilität und interne Konsistenz. Bezüglich Schmerzen gute Korrelation mit dem Premature Infant Pain Profile (PIPP Score), korreliert mit der Gabe von Analgetika und Sedativa. Die Evaluation basiert noch auf kleiner Patientenzahl.

**Premature Infant Pain Profile (PIPP)**

Gut validierter Score zur Erfassung des akuten prozeduralem Schmerzes bei Früh- und Reifgeborenen. Es wird neben den bekannten Variablen wie Verhalten und Vitalparameter auch das Gestationsalter mit 0 - 3 Punkten bewertet. [24].

**Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)**

Einfach zu handhabende und gut validierte Skala zur Beurteilung der Schmerzintensität bei prozeduralen Maßnahmen bei Früh- und Reifgeborenen. Gesichtsausdruck, Weinen, Atemmuster, Arm- und Beinhaltung sowie der Wachheitsgrad werden beurteilt. [25]

**Comfort-B-Scale**

Speziell entwickelter und getesteter valider Score zur Beurteilung intensivmedizinisch behandlungspflichtiger Kinder [26]. Bei der klassischen Comfort Scale werden acht Variablen, zwei physiologische wie HF und RR und sechs behaviourale wie Mimik, Muskeltonus, Bewegungen, Beatmungstoleranz, Wachheitsgrad und Agitation mit jeweils bis zu fünf Punkten beurteilt. Da die physiologischen Parameter HF und RR im intensivmedizinischen Bereich oft durch kreislaufunterstützende Medikamentengaben beeinflusst sind, wird seit 2005 die adaptierte Comfort - B Scale, die nur die behaviouralen Variablen berücksichtigt, eingesetzt. Bei der Comfort B-Scale werden die Vitalparametern (art. Blutdruck, HF) nicht erfasst; bei nicht beatmeten Kindern wird an Stelle von "Beatmungstoleranz" "Weinen" beurteilt. Die Skala ist somit einfacher zu erheben bei sogar höherer Reliabilität. Sie korreliert zur Einschätzung von Über- und Underdosierung gut mit dem "Nurse interpretation of sedation score" [27]. Die Comfort-B Scale eignet sich nicht nur zur Beurteilung der Sedierungstiefe beatmeter Kinder sondern auch zur Beurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei diesen Patienten, ggf. mit ergänzender Nutzung der VAS [7]. Ab einem Score von 17 soll analgetisch behandelt werden (bzw. bei VAS ab 4). Eine Evaluierung der Comfort-B Scale als Steuerungsmittel für Sedierung und/oder Analgesie bei Neugeborenen steht aus, insbesondere gibt es keine Daten zu Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500g.

Es existieren weitere Adaptationen der Comfort Skala für den muskelrelaxierten Patienten und eine Comfort-Neo Scale, die allerdings nicht für den deutschen Sprachgebrauch übersetzt und entsprechend validiert sind.

**CI.3.2 Delirmonitoring bei Neugeborenen sowie im Kindesalter**

Es gibt keine validierten Instrumente zur Diagnose eines Delirs in der pädiatrischen Intensivmedizin. Die englischsprachige Leitlinie [28] empfiehlt modifizierte Scores z.B. auf der Grundlage des Finnegan-Scores [29] oder des Green's Neonatal Narcotic Withdrawal Index [30] - beide Scores wurden ursprünglich für die Diagnose eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen drogenabhängiger Mütter entwickelt.

Die Delirium Rating Scale (DRS) wurde im Vergleich zu DSM-Kriterien an Kindern zwischen 6 Monaten und 19 Jahren angewandt. Bei einer Punktzahl > 13 konnte vergleichbar der Anwendung bei Erwachsenen ein Delir diagnostiziert werden [31]. Symptome wie z. B. Halluzinationen oder Illusionen sind bei Kindern nicht immer erheben, daher wäre die Entwicklung eines pädiatrischen Scores wünschenswert.

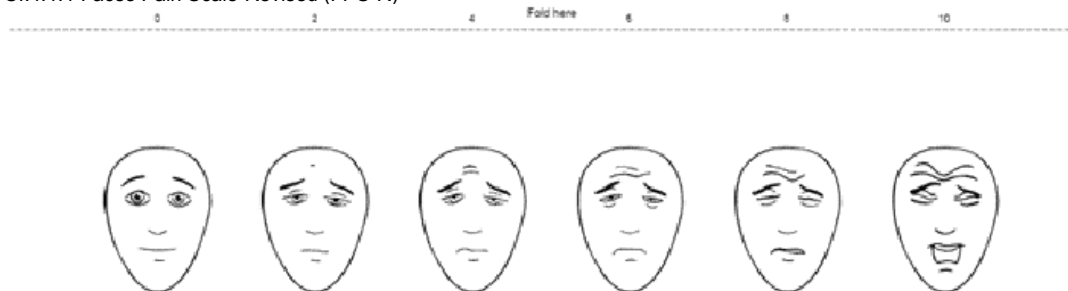
Für den postoperativen Einsatz wurde ein 5-Punkte Score (PAED) entwickelt, der ein Delir in der Aufwachphase bei einem Punktwert = 10 mit einer Sensitivität von 0,64 und einer Spezifität von 0,86 erkennt [32].

Zu den nicht-pharmakologischen Strategien zur Vermeidung eines Delirs gehören Reduktion der Gesamtmenge applizierter Sedativa, Einsatz von geeigneten Messinstrumenten für Analgesie, Sedierung und Delir sowie der Einsatz von Protokollen; Vermeidung von Schlafentzug, Lärm und Stress [28].

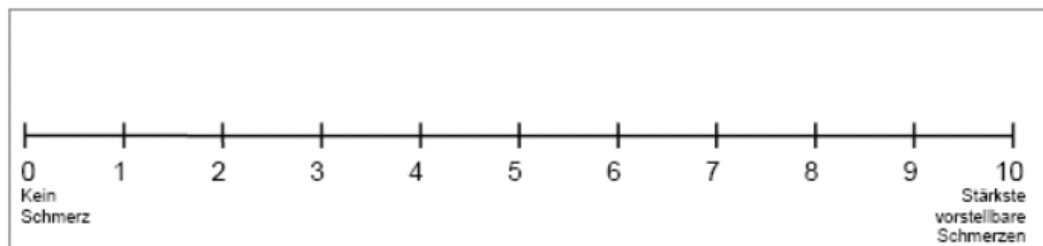
Zum Stellenwert von etablierten Strategien bei Erwachsenen, wie z.B. täglicher Sedierungsstopp, tägliche Reduktion der Dosis um 10%, Substitution durch Lorazepam oder Clonidin etc. gibt es keine Daten bei kritisch kranken Kindern.

**CI.4 Anhang**

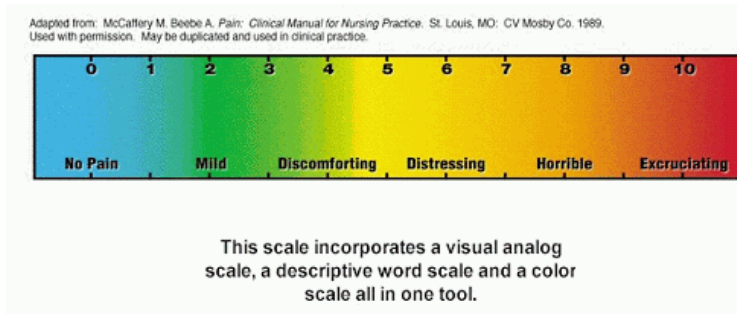
Übersicht über die am häufigsten intensivmedizinisch eingesetzten Monitoringverfahren:

**CI.4.1 Analgesie und Sedierung****CI.4.1.1 Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)**

Nach [5], Therapiebedarf  $\geq 4$

**CI.4.1.2 Numerische Rating Skala (NRS)**

Therapiebedarf  $\geq 4$



## CI.4.1.3 Kindliche Unbehagen- und Schmerz Skala - KUSS

Beobachtung	Bewertung	
Weinen	Gar nicht	0
	Stöhnen, Jammern, Wimmern	1
	Schreien	2
Gesichtsausdruck	Entspannt, lächelt	0
	Mund verzerrt	1
	Mund und Augen grimassieren	2
Rumpfhaltung	Neutral	0
	Unstet	1
	Aufbäumen, Krümmen	2
Beinhaltung	Neutral	0
	Strampelnd, tretend	1
	An den Körper gezogen	2
Motorische Unruhe	Nicht vorhanden	0
	Mäßig	1
	Ruhelos	2
	SUMME	

Für jede Variable ist nur eine Aussage zulässig. Die Dauer der Beurteilung beträgt 15 Sekunden, ab einem Gesamtscore von 4 besteht Therapiebedarf. [4]

## CI.4.1.4 Berner Schmerzscore für Neugeborene (BPSN)

Parameter (Punkte)	0	1	2	3
Schlaf	Ruhiger Schlaf oder physiologisch wach	Oberflächlicher Schlaf mit Augenblinzeln	Erwacht spontan	Kann nicht einschlafen
Weinen	Kein Weinen	Kurze Weinphase (weniger als 2 Minuten)	Vermehrtes Weinen (mehr als 2 Minuten)	Vermehrtes und schrilles Weinen (mehr als 2 Minuten)
Beruhigung	Keine Beruhigung notwendig	Weniger als 1 Minute zur Beruhigung	Mehr als 1 Minute zur Beruhigung	Mehr als 2 Minuten zur Beruhigung
Hautfarbe	Rosig	gerötet	Leicht blass evtl. marmoriert	Blass, marmoriert, zyanotisch
Gesichtsmimik	Gesicht entspannt	Vorübergehendes Verkneifen des Gesichtes	Vermehrtes Verkneifen des Gesichtes und Zittern des Kinns	Dauerhaftes Verkneifen des Gesichtes und Zittern des Kinns
Körperausdruck	Körper entspannt	Vorwiegend entspannt Kurze Verkrampfung	Häufige Verkrampfung Entspannung möglich	Permanente Verkrampfung
Atmung	Normal und ruhig	Oberflächlich. Zunahme der AF um 10 - 14/min	Oberflächlich. Zunahme der AF um 15 - 19/min thorakale Einziehungen	Oberflächlich, unregelmässig AF Anstieg um = 20/min starke thorakale Einziehungen
Herzfrequenz	Normal	Anstieg $\geq 20$ /min, mit Rückgang zum Ausgangswert.	Anstieg $\geq 20$ /min ohne Rückgang zum Ausgangswert.	Anstieg $\geq 30$ /min oder vermehrt Bradykardien.
Tc SO <sub>2</sub> *	Senkung von $\leq 1,9$ %	Senkung 2 % - 2,9 %	Senkung 3 % - 4,9 %	Senkung = 5 %

Modifiziert nach [23], kein Schmerz: 0-10 Punkte, Schmerz = 11 Punkte

## CI.4.1.5 Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS)

Deutsche Übersetzung durch den LL-Autor Roth B\*

Beurteilungs-Kriterium	Sedierung		Norm	Schmerz / Unruhe	
	-2	-1	0	1	2
<b>Schreien Irritabilität</b>	Schreit nicht bei schmerzhaftem Stimulus	Stöhnt oder schreit minimal bei schmerzhaftem	Angemessenes Schreien, nicht irritabel	Irritabel oder regelmäßig schreiend.	Hochfrequentes Schreien oder stilles



		Stimulus		Beruhigbar.	kontinuierliches Weinen. Nicht zu beruhigen.
<b>Verhaltens-Zustand</b>	Nicht weckbar durch Stimuli, keine Spontanbewegungen.	Nur minimal weckbar durch Stimulation, geringe Spontanbewegungen	Dem Gestationsalter entsprechend	Ruhelos, windet sich, wacht häufig auf	Überstreckt sich, strampelt. Dauerhaft wach oder Nur minimal wach/keine Bewegungen (nicht medik. sediert)
<b>Mimik</b>	Mund ohne Tonus, ausdruckslos.	Minimale Mimik auf Stimulation.	Entspannt, altersentsprechend.	Intermittierendes Grimassieren (mimische Schmerzreaktion).	Kontinuierliches Grimassieren (mimische Schmerzreaktion).
<b>Extremitäten-Tonus</b>	Kein Greifreflex, schlaffer Tonus.	Schwacher Greifreflex, reduzierter Muskeltonus.	Entspannte Hände und Füße, normaler Muskeltonus.	Intermittierend Beugen der Zehen oder fäusteln oder Spreizen der Finger. Körperspannung nicht erhöht.	Kontinuierliches Beugen der Zehen oder fäusteln oder Spreizen der Finger. Körperspannung erhöht.
<b>Vitalzeichen: HF, RR, BP, SaO<sub>2</sub></b>	Keine Änderung auf Stimuli. Hypoventilation oder Apnoe	< 10 % Variabilität von der Baseline auf Stimulus	Innerhalb der Baseline oder normal für das Gestationsalter.	Anstiege um 10-20% von der Baseline. SaO <sub>2</sub> 76-85% bei Stimulation, schnelle Erholung	Anstiege von mehr als 20% über die Baseline. Sättigungsabfall auf ≤ 75% bei Stimulation, langsame Erholung. Beatmung nicht synchronisiert mit Eigenatmung.

Zusätzliche Punkte für Frühgeburtlichkeit:

- +3 bei < 28 Schwangerschaftswochen korrigiertes Alter
- +2 bei 28 - 31 Schwangerschaftswochen korrigiertes Alter
- +1 bei 32 - 35 Schwangerschaftswochen korrigiertes Alter

Therapiebedarf ab N-PASS > 3 [10]

#### CI.4.1.6 Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Gestationsalter	≥ 36 Wochen	0
	32 - 35 Wochen + 6 Tage	1
	28 - 31 Wochen + 6 Tage	2
	< 28 Wochen	3
Verhalten	aktiv/wach, offene Augen, Mimik vorhanden	0
	ruhig/wach, offene Augen, keine Mimik vorhanden	1
	aktiv-schläfrig, Augen geschlossen, Mimik vorhanden	2
	Ruhig/schlafend, Augen geschlossen, keine Mimik vorhanden	3
Herzfrequenz maximum	Anstieg von 0-4 Schläge/min	0
	Anstieg von 5-14 Schläge/min	1
	Anstieg von 15-24 Schläge/min	2
	Anstieg ≥ 25 Schläge/min	3
Sauerstoffsättigung minimum	Abfall um 0 - 2,4%	0
	Abfall um 2,5 - 4,9%	1
	Abfall um 5,0 - 7,4%	2
	Abfall = 7,5%	3
Stirnrunzeln	kaum (≤ 9% der Beobachtungszeit)	0
	selten (10-39% der Beobachtungszeit)	1
	häufig (40-69% der Beobachtungszeit)	2
	maximum (≥ 70% der Beobachtungszeit)	3
Augenlider zukneifen	kaum (≤ 9% der Beobachtungszeit)	0
	selten (10-39% der Beobachtungszeit)	1
	häufig (40-69% der Beobachtungszeit)	2
	maximum (= 70% der Beobachtungszeit)	3

Nasenfalten sichtbar	kaum ( $\leq 9\%$ der Beobachtungszeit)	0
	selten (10-39% der Beobachtungszeit)	1
	häufig (40-69% der Beobachtungszeit)	2
	stark ( $\geq 70\%$ der Beobachtungszeit)	3

Übersetzt nach [24] \*. Punktwert < 6: keine oder minimale Schmerzen,  $\geq 12$ : moderate - starke Schmerzen

#### CI.4.1.7 Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Gesichtsausdruck	Entspannt	0
	Macht Grimassen	1
Weinen	Weint nicht	0
	Weinerlich, wimmert	1
	Weint stark	2
Atmung	Entspannt	0
	Verändert	1
Haltung der Arme	Entspannt	0
	Angezogen, verkrampft	1
Haltung der Beine	Entspannt	0
	Angezogen, verkrampft	1
Gemütszustand	Schläft oder friedlich	0
	Unruhig, leidend	1

Übersetzt nach [25] \*, Therapiebedarf  $\geq 4$  Punkte.

#### CI.4.1.8 COMFORT-B-Skala

Deutsche Übersetzung durch die LL-Autoren Roth B, Hünseler C

	1	2	3	4	5
Wachheit / Aufmerksamkeit	Tiefer Schlaf	Leichter Schlaf	Müde, schläfrig	Völlig wach und aufmerksam	übererregbar
Agitation	ruhig	Geringe Unruhe	unruhig	Sehr unruhig	panisch
Atmung	Kein Husten, keine Spontanatmung	Spontanatmung mit fehlender/geringer Störung durch Beatmung	Gel. Husten oder Widerstand gegen Beatmung	Regelmäßiges Husten oder aktives Atmen gegen die Beatmung	Husten oder Würge, kämpft gegen die Beatmung
Weinen (nur bei nicht-beatmeten Kindern)	Ruhige Atmung, kein Weinen	Gelegentliches Schluchzen oder Jammern	Gleichmäßiges Wimmern	Weinen	Schreien oder Kreischen
Körperbewegung	Keine Körperbewegung	Gelegentlich leichte Körperbewegung	Regelmäßige leichte Körperbewegung	Heftige Bewegungen mit Extremitäten	Heftige Bewegungen auch von Rumpf und Kopf
Muskeltonus	Entspannt, kein Tonus	reduziert	normal	Erhöhter Tonus und Beugung von Fingern und Zehen	Stark erhöhter Tonus, Rigidität
Mimik	Entspannt	Normaler Tonus, keine Anspannung	Anspannung in einigen Gesichtsmuskeln	Anspannung sämtlicher Gesichtsmuskeln	Grimassieren

Übersetzt nach [7] \*

#### CI.4.2 Delir

##### CI.4.2.1 Finnegan Skala

Deutsche Übersetzung durch den LL-Autoren Garten L.

Anzeichen und Symptome	Score																		
Untersuchungsdatum/-zeitpunkt																			
häufiges schrilles Schreien	2																		
ständiges schrilles Schreien	3																		
Schlafen nach dem Füttern: < 3 h	1																		
< 2 h	2																		
< 1 h	3																		
MORO-Reflex: verstärkt	2																		
extrem	3																		
Tremor bei Störung: leicht	1																		
mäßig	2																		
Tremor in Ruhe: leicht	3																		
mäßig	4																		
erhöhter Muskeltonus	2																		
Hautabschürfungen	1																		
Myoklonien	3																		
Krampfanfälle	5																		
Schwitzen	1																		
Fieber: 37.2 - 38.2	1																		
> 38.2	2																		
häufiges Gähnen	1																		
marmorierte Haut	1																		
verstopfte Nase	2																		
Nasenflügeln	2																		
häufiges Niesen	1																		
Atemung > 60/min	1																		
> 60/min und Dyspnoe	2																		
übermäßiges Saugen	1																		
Trinkschwäche	2																		
Regurgitation	2																		
Erbrechen im Schwall	3																		
dünne Stühle	2																		
wässrige Stühle	3																		
Gesamt-Score																			
Unterschrift																			
Phenobarbital-Dosierung (mg/die)																			
Phenobarbital-Spiegel (µg/ml)																			
Opiat/Dosis																			
andere Medikamente																			

Überwetzt nach [29] \*  
ab > 11 Punkten: pharmakologische Therapie

#### CI.4.2.2 Delirium Rating Scale (DRS)

Zeitlicher Symptomverlauf	Keine Verhaltensänderung	0
	Dezente Symptome im Verlauf der letzten 6 Monate	1
	Akute Verhalten- oder Wesensänderung in den letzten 4 Wochen	2
	Abrupte Verhaltensänderung in den letzten 1-3 Tagen	3
Wahrnehmungsstörungen	Keine Wahrnehmungsstörungen	0
	Milde Wahrnehmungsstörungen	1
	Visuelle Illusionen oder Fehldeutungen	2
	Kann nicht zwischen Traum und Realität unterscheiden	3
Halluzinationen	keine	0
	akustische	1
	Visuelle und/oder akustische	2
	Taktile, olfaktorische, gustatorische und/oder visuelle und akustische	3
Wahnvorstellungen	keine	0
	Chronisch (vorbestehend)	1
	Neu aufgetreten	2
	paranoid	4
Psychomotorisches Verhalten	normal	0
	milde Unruhe/Angst/Zittern	1

	Moderate Agitation	2
	Schwere Agitation	3
Kognitiver Status (Test)	Kein Defizit	0
	Mildes Defizit	1
	Ausgeprägtes Defizit in einem Bereich	2
	Signifikante Defizite in mehreren Bereichen	3
	Schweres Defizit	4
Medizinischer Krankheitsfaktor	keiner	0
	Allgemeine Erkrankung	1
	Spezifisches Problem, z.B. Intoxikation, Entzug	2
Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	keiner	0
	mild	1
	Umkehr	2
	Schläft im Gespräch ein	3
	Perioden v Stupor-Koma	4
Affektlabilität	keine	0
	Leicht verändert	1
	Ungemessene Reaktionen	2
	Schwere Enthemmung	3
Variabilität der Symptome	stabil	0
	Nächtliche Verschlechterung	2
	Starke Fluktuation	4
Gesamtscore		

Übersetzt nach [33] \*, Therapiebedarf  $\geq 13$  Punkte

#### CI.4.2.3 Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED-scale)

	extrem ausgeprägt	sehr stark	mäßig	wenig	gar nicht
Augenkontakt zum Betreuer	0	1	2	3	4
Zielgerichtete Bewegungen	0	1	2	3	4
Wahrnehmung der Umgebung	0	1	2	3	4
Ruhelosigkeit/Unruhe	4	3	2	1	0
Kein Trost möglich	4	3	2	1	0
Gesamt					

Therapiebedarf > 10 Punkte

Übersetzt nach [32]

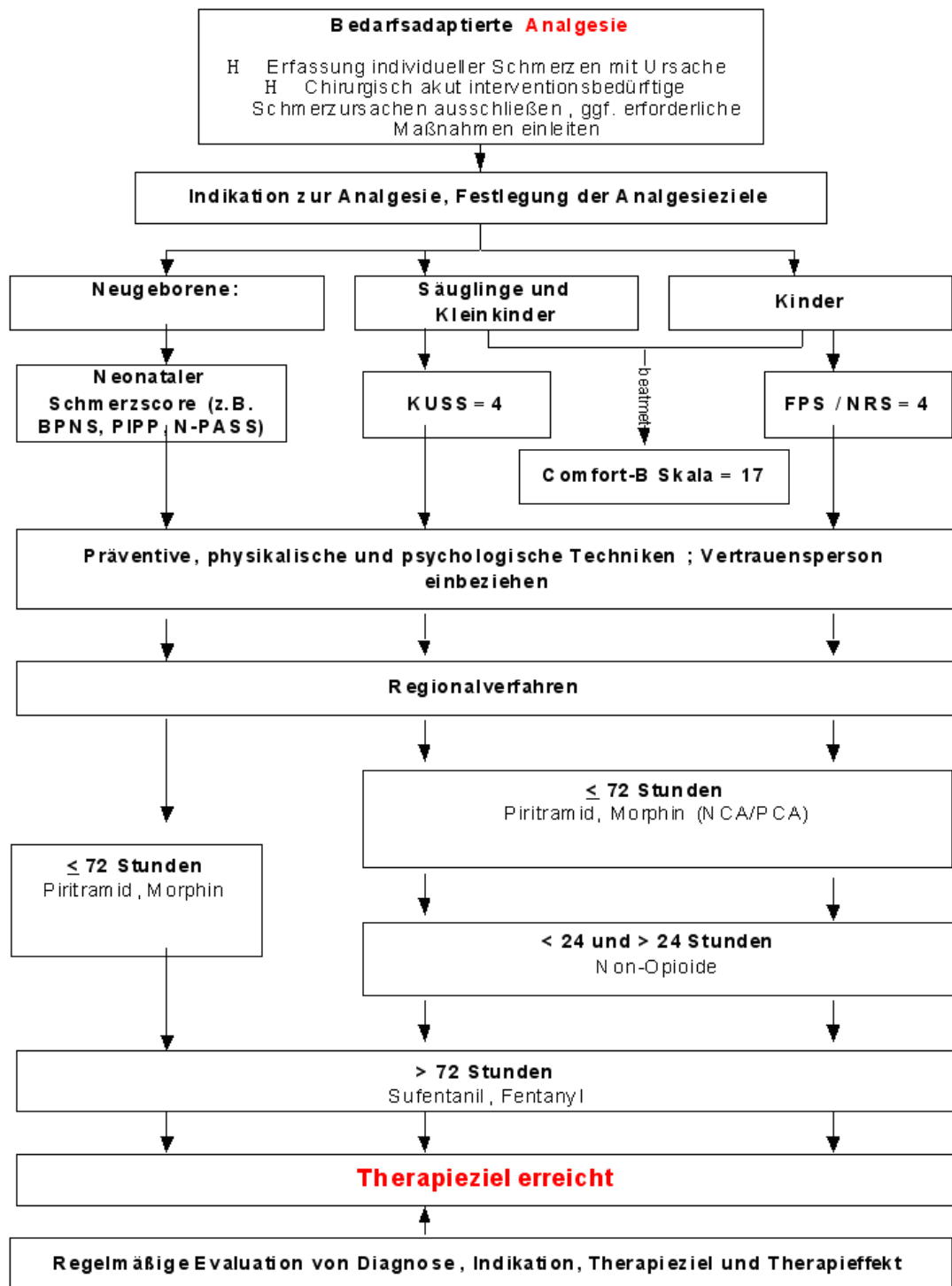
Fußnote:

Für alle Scores, die mit \* gekennzeichnet sind, gibt es bisher keine Validierung der deutschen Übersetzung

## CII Therapie

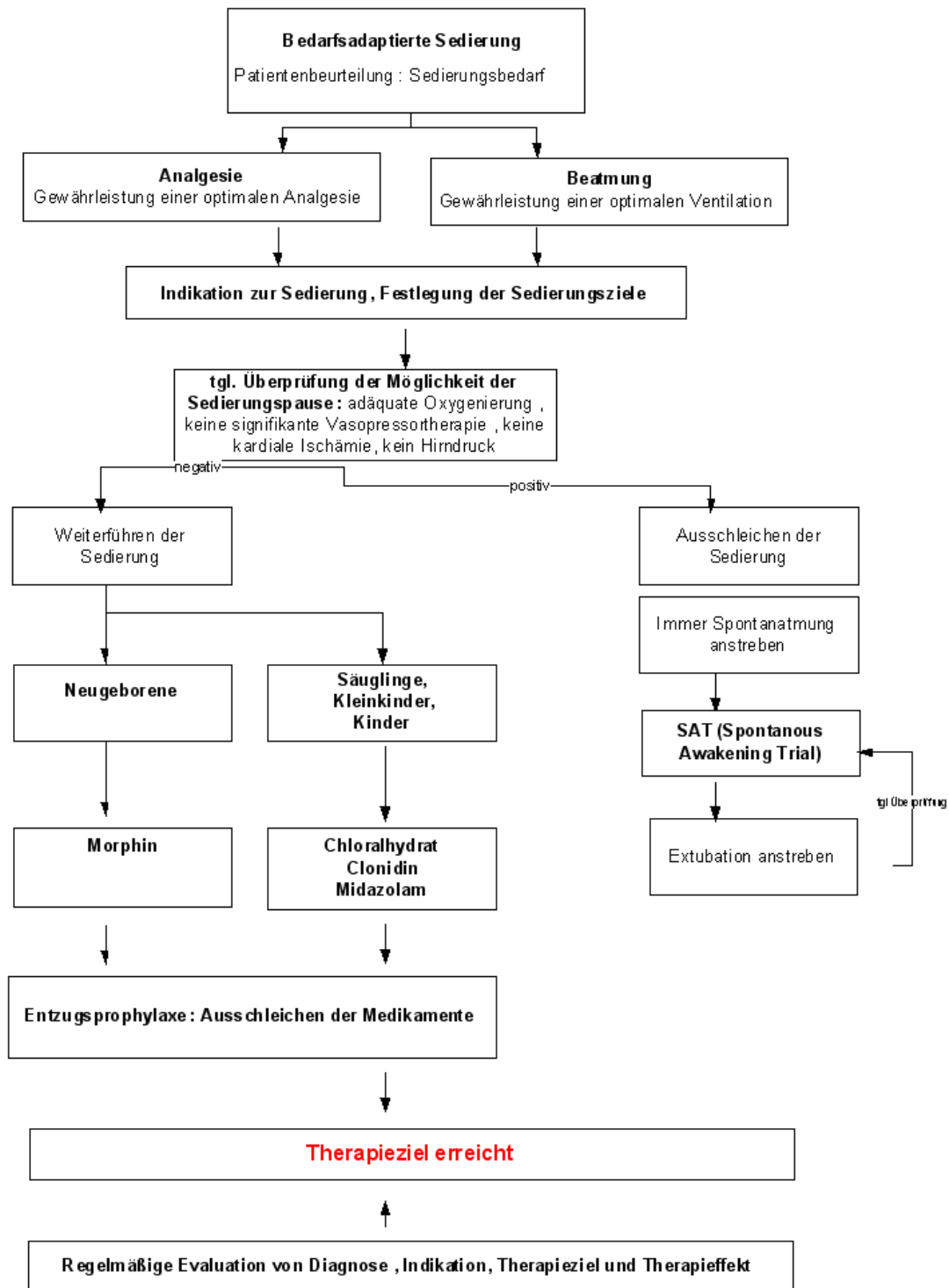
### CII.1 Schemata zur Anwendung von Therapieverfahren

#### CII.1.1 Schema für die analgetische Therapie bei Kindern

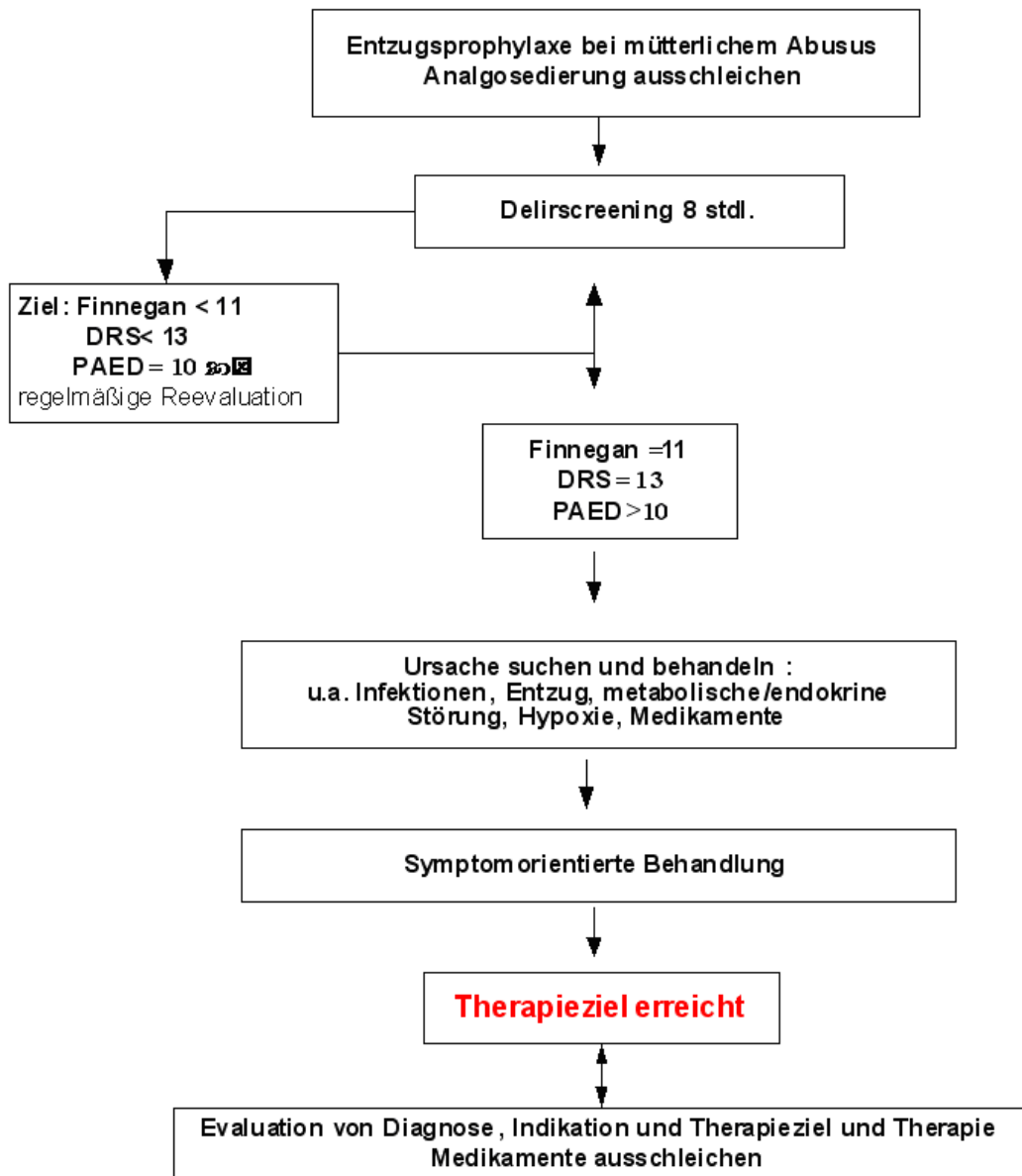


FPS: Faces Pain Scale, NRS: Numerische Rating Skala,  
 KUSS: Kindliche Unbehagen- u Schmerz Skala,  
 BPNS: Berner Schmerzscore für Neugeborene  
 NPASS: Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale  
 PIPP: Premature Infant Pain Profile

CII.1.2. Schema für die Sedierung bei Kindern

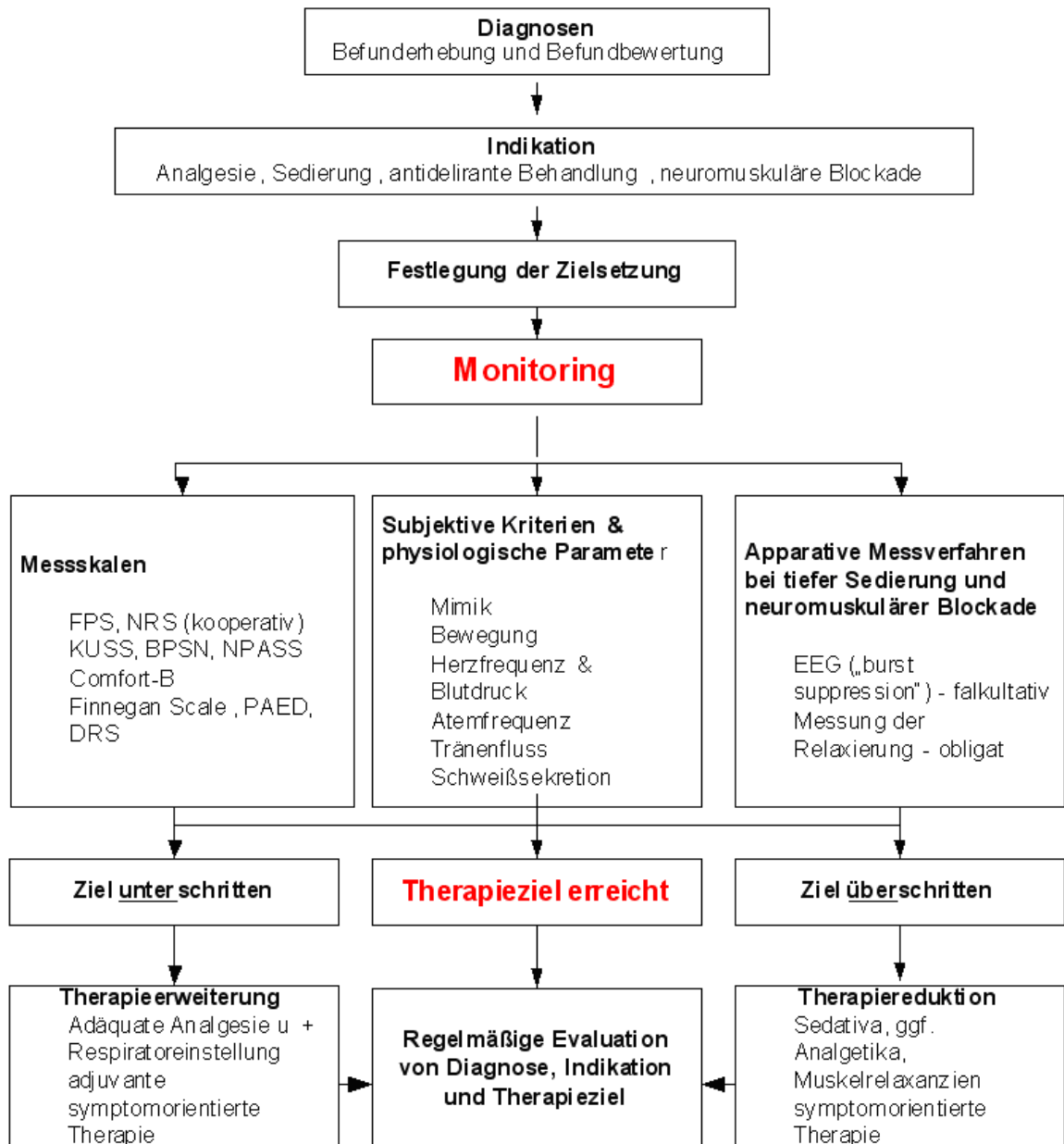


CII.1.3 Schema für die Delirtherapie bei Kindern



PAED: Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale  
 DRS: Delirium Rating Scale

CLL.1.4 Gesamt-Schema Therapie der Analgesie, Sedierung und Delir bei Kindern



FPS: Faces Pain Scale, NRS: Numerische Rating Skala,  
 KUSS: Kindliche Unbehagen- u Schmerz Skala  
 BPSN: Berner Schmerzscore für Neugeborene  
 NPASS: Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale  
 PAED: Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale  
 DRS: Delirium Rating Scale

## CII.2 Empfehlungen für die Anwendung von Therapieverfahren

### CII.2.1 Empfehlungen für die analgetische Therapie bei Kindern

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung. [1]</li> </ul>	2a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die kontinuierliche intravenöse Infusion eines Opioids sollte auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation bei starken Schmerzen angewendet werden. [2] [3]</li> </ul>	2b	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei starken Schmerzen soll bei älteren Kindern eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nichtopioid erfolgen. [4] [5] [6] [7]</li> </ul>	1b	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokale und regionale periphere und rückenmarksnah Analgesieverfahren sollten bei der analgetischen Therapie berücksichtigt werden. [8]</li> </ul>	4	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten-kontrollierte Analgesie (PCA) kann nützlich sein bei Kindern ab ca 5 Jahren [9], bei Kindern &lt; 6 Jahren kann eine Eltern- und/oder Pflege-kontrollierte Analgesie eingesetzt werden [10]</li> </ul>	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzliche Maßnahmen zur Schmerzreduktion sollen bei akuten, prozeduralen Schmerzen des Neugeborenen erwogen werden, wie die Gabe von Saccharose p.o., sowie der Einsatz nicht-</li> </ul>	1a	A



pharmakologischer Maßnahmen (z.B. nicht-nutritives Saugen). [11] [12]

1b

CII.2.2 Empfehlungen für die sedierende Therapie

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Midazolam kann zur Sedierung älterer, kritisch kranker Kinder verwendet werden, die einer intravenösen Sedierung bedürfen. Diese kann kontinuierlich verabreicht werden. [13]</li> </ul>	4	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine dauerhafte Sedierung von Neonaten soll nur in absoluten Ausnahmefällen, z.B. bei lebensbedrohlichen, nicht anderweitig beeinflussbaren Unruhezuständen, und unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. [14]</li> </ul>	1a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Midazolam soll als Sedativum bei Neonaten aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nach Möglichkeit gemieden werden.</li> </ul>	1a	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn im Einzelfall bei Neonaten eine Sedierung notwendig ist, sollte bevorzugt Morphin gegenüber Midazolam eingesetzt werden.[15]</li> </ul>	1a	B
<i>Downgrading: nicht ausreichende Evidenz in diesem Punkt des Reviews</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis der Sedativa sollte titriert werden, um den gewünschten Sedierungsgrad zu erreichen</li> </ul>	5	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Kindern kann die kontinuierliche intravenöse Applikation von Clonidin unter Berücksichtigung der Hämodynamik zur vegetativen Dämpfung adjuvant oder alternativ zur Sedierung mit Midazolam genutzt werden.</li> </ul>	2b	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei älteren, kritisch kranken Kindern sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden. [16]</li> </ul>	1b	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Neonaten und Frühgeborenen sollte der Einsatz von Chloralhydrat p.o. oder rektal nur im begründeten Einzelfall und der Einsatz von Phenobarbital nur nach sorgfältiger Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die zerebrale Entwicklung und einer Verlängerung der Beatmungsdauer. [17] [18]</li> </ul>	1b	B

CII.2.3 Empfehlungen für die Therapie des Delirs

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Behandlung des Delirs bei Kindern sollte aus einer psychosozialen und pharmakologischen Intervention bestehen. [19] [20] [21]</li> </ul>	4	B

CII.2.4 Empfehlungen für die nicht-pharmakologische Therapie bei Kindern

	LoE Oxford	GoR
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Kindern sollte auf jeden korrigierbaren Umgebungsfaktor geachtet werden und eine fürsorgliche Behandlung gewährleistet sein.[22]</li> </ul>	4	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ein normales Schlafmuster sollte gefördert werden, insbesondere sollte auf eine adäquate Beleuchtung, Reduktion von Lärm und einen möglichst angepassten Tag-Nacht-Rhythmus der Patienten geachtet werden. [1]</li> </ul>	5	B

CII.3 Volltext TherapieCII.3.1 Analgetische Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern

Kritisch kranke Kinder bedürfen genau wie Erwachsene eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie. Die meisten Grundprinzipien der analgetischen Therapie können dabei aus der Erwachsenenmedizin übernommen werden, es gibt jedoch einige Unterschiede, die im Einzelfall ein abweichendes Vorgehen erfordern.

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Analgetika verändert sich mit dem Alter: während Neonaten durch die Unreife einiger hepatischer Enzyme noch eine verminderte Clearance haben können, verstoffwechseln Kinder zwischen 2 und 6 Jahren die Medikamente infolge einer höheren relativen Lebermasse in der Regel schneller [23].

Eine adäquate analgetische Therapie orientiert sich auch im Kindesalter am World Health Organization (WHO)-Stufenschema zur Schmerztherapie ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/) (externer Link)). Eine ausreichende Überwachungsmöglichkeit von Kindern unter Analgetikatherapie ist aufgrund potentieller ernster Nebenwirkungen eine Grundvoraussetzung, dies gilt insbesondere für den Einsatz von Opioiden.

CII.3.1.1 Opiode

Morphin und Fentanyl sind die weltweit am häufigsten verwendeten Opiode. Remifentanyl wird aufgrund günstiger Eigenschaften zunehmend eingesetzt; in Deutschland ist Piritramid ein weiteres häufig appliziertes Opioid.

Bezüglich der Therapiesicherheit und Effektivität im Neugeborenenalter gibt es bisher lediglich für Morphin und Fentanyl ausreichende Studien, alle anderen Opiode sind nicht ausreichend gut untersucht, um ihren Routineeinsatz bei Neugeborenen empfehlen zu können.

CII.3.1.2 Morphin

Morphin hat die geringste Lipidlöslichkeit aller Opiate; die Wirkung nach iv Applikation setzt nach ca 20 min ein und wirkt für etwa 2h. Im Rahmen von Glucuronidierungsvorgängen entstehen aktive Metabolite, die mit dem Urin ausgeschieden werden, so dass bei Niereninsuffizienz mit einer Kumulation zu rechnen ist. Morphin stimuliert Histaminfreisetzung und inhibiert kompensatorische sympathoadrenerge Reaktionen. Mit arterieller Hypotension muss v.a. bei Bolusapplikation gerechnet werden. Nach Beendigung einer dauerhaften Applikation kann es zu einem Entzugsdelir kommen [1].

## CII.3.1.3 Fentanyl

Fentanyl ist sehr lipophil und ca 100-fach potenter als Morphin. Es kommt nur zu einer geringen Histaminfreisetzung, so dass die Inzidenz von Hypotensionen geringer ist als bei Morphin. Fentanyl induziert Bradykardie, was zur Stressreduktion vorteilhaft sein kann. Bei längerer Anwendung ist eine Toleranzentwicklung häufig zu beobachten [1]. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch und ohne aktive Metabolite.

## CII.3.1.4 Remifentanyl

Remifentanyl ist äquipotent zu Fentanyl. Aufgrund der kurzen HWZ und des kleinen Verteilungsvolumens lässt die Wirkung innerhalb von Minuten nach. Für die Anwendung von Remifentanyl zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatienten gibt es nur wenige Daten. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie; auch aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der hohen Kosten [1].

## CII.3.1.5 Piritramid

Generell sollte die Dosis am analgetischen Effekt ausgerichtet werden. Die Veränderte Pharmakokinetik bei Neugeborenen (verzögerte Elimination), Babys (2 Monate - 1 Jahr) und Kleinkindern (2-4 Jahre) (beschleunigte Elimination) [24]

## CII.3.1.6 Applikationsformen

Die Applikation von Analgetika sollte möglichst wenig invasiv, im Idealfall oral, erfolgen. Insbesondere eine schmerzhaftes i.m.-Analgetikagabe ist im Kindesalter zu vermeiden.

Länger anhaltende starke Schmerzen im Kindesalter sollten auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation mittels kontinuierlicher intravenöser Infusion eines Opioids therapiert werden [2], LoE 4; [25]LoE 4; [26]LoE 2b; [27]). Dies gewährleistet stabilere Plasmaspiegel und vermeidet eine Unter- oder Übertherapie aufgrund von Plasmaspitzen- und -talspiegeln [3]

Die kontinuierliche Opioidgabe mittels sogenanntem "Schmerztropf" ist aufgrund der Möglichkeit einer akzidentellen unkontrollierten Schwerkraftinfusion obsolet. Der lückenlose Einsatz von Spritzenpumpen gewährleistet die notwendige Patientensicherheit in dieser Altersgruppe [28]).

Der Einsatz von patientenkontrollierter Analgesie (PCA) eignet sich für Kinder ab ca dem 5. Lebensjahr ("Gameboy-fähig" = "PCA-fähig") [9]. Bei jüngeren Kindern stellt die Eltern- und Pflegekontrollierte Analgesie im Einzelfall eine Option dar [10].

## CII.3.1.7 Nicht-Opioid-Analgetika

Bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode mit starken Schmerzen ist die Kombination eines Opioids mit einem nicht-steroidalen antiinflammatorischen Analgetikum oder Paracetamol sinnvoll [3] [5] [6] [7]. Bei leichten bis mäßigen Schmerzen können Paracetamol bzw. NSAIDs allein gegeben werden [1]. Für einen begründeten Einsatz von Nicht-Opioiden (Paracetamol, nicht-steroidales antiinflammatorisches Analgetikum, Metamizol) als Monotherapie oder in Kombination mit Opioiden zur Analgesie beim Neugeborenen fehlt derzeit die Evidenz.

## CII.3.1.8 Regionalverfahren

Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sind auch im Kindesalter ein sinnvoller Baustein im Gesamtkonzept der Schmerztherapie [8]. Sie sollten zusätzlich (nicht alternativ) zur systemischen Analgesie eingesetzt werden. Die erforderlichen Punktionen erfolgen erst unter Allgemeinanästhesie. Das Wissen um anatomische und physiologische Besonderheiten in den verschiedenen Alters- und Entwicklungsgruppen ist für die Anwendung von Regional- und Lokalanästhesie beim pädiatrischen Patienten essentiell.

## CII.3.1.9 Nicht-Pharmakologische Strategien

Der Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen ist im Kindesalter eine unverzichtbare Therapiesäule der Schmerztherapie, denn Angst und Einsamkeit sind z.B. wichtige psychische Faktoren, die das Schmerzempfinden von Kindern stark beeinflussen. Es können unter anderem eingesetzt werden: 1. schmerzpräventive Pflegekonzepte ("minimal handling", basale Stimulation, Förderung eines normalen Schlafmusters, etc.), 2. physikalische Techniken (Gegenirritationsverfahren wie Kryotherapie, Massagen, TENS, Akupressur, etc.), 3. psychologische Interventionstechniken (Ablenkungsstrategien, Hypnose, Traumreisen, Lieblingsmusik hören, Biofeedback, Relaxationstechniken, etc.) und 4. die Einbeziehung der Eltern/Bezugspersonen (tröstender Effekt durch Anwesenheit vertrauter Personen [29]). Im Neugeborenenalter vermögen verschiedene spezielle nicht-pharmakologischen Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, begrenztes Halten des Kindes in "Embryonalstellung" = fascilitated tucking, Pucken/"enges Einwickeln" = swaddeling, u.a.) die Stressreaktionen bei akuten, prozeduralen Schmerzen zu vermindern [12]. In Kombination mit der oralen Gabe von Saccharose kann dieser Effekt noch signifikant gesteigert werden [11, 30]

CII.3.2 Sedierende Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern

Einige schmerzhaftes Prozeduren lösen zusätzlich starke Ängste aus und lassen sich bei Kindern aufgrund unzureichender Einsichtsfähigkeit nur in Analgosedierung durchführen. Viele diagnostische und therapeutische Verfahren, die einen kooperativen, bzw. sehr ruhigen, Patienten erfordern, können ebenfalls nur unter Sedierung durchgeführt werden. In einigen Fällen ist sogar die Dauersedierung kritisch kranker Kinder auf der pädiatrischen oder neonatologischen Intensivstation notwendig. Die Durchführung einer Sedierung beim Kind erfordert besondere personelle und strukturelle Voraussetzungen [30]

Zur Sedierung bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode eignen sich u.a. Benzodiazepine und Chloralhydrat.

## CII.3.2.1 Benzodiazepine und Chloralhydrat

Midazolam kann intravenös zur Sedierung eingesetzt werden. Da keine enge Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, es ist eine individuelle Titrierung notwendig. Der amnestische Effekt spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Verarbeitung unangenehmer Erlebnisse auf der ITS [1]. Nach Bolusapplikation kann es im Falle einer Hypovolämie zu hypotensiven Zuständen kommen. Die wesentlichen unerwünschten Wirkungen sind Toleranz, Abhängigkeit sowie Entzugssyndrom nach Absetzen. Zur Dauersedierung kann die Applikation auch kontinuierlich erfolgen [13] LoE 4). Prinzipiell sollten jedoch nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden [16] (LoE 1b). Hier eignet z.B. Chloralhydrat insbesondere für das junge Kindesalter (<4. Lebensjahr) [31]

## CII.3.2.2 Adjunktiva

Alternativ zu Dauersedierung mit Midazolam kann bei Kindern die kontinuierliche intravenöse Applikation von Clonidin zur vegetativen Dämpfung eingesetzt werden [32], (LoE 2b). Aufgrund der guten sedierenden und anxiolytischen Effekte ohne Atemdepression wird Clonidin auch als Monotherapie appliziert; das Monitoring der hämodynamischen Parameter ist in diesem Fall wegen Bradykardie und arterieller Hypotonie als potentieller Nebenwirkung obligat. Clonidin sollte nicht abrupt abgesetzt werden, da es zu Reboundeffekten bzw. Entzugssymptomen kommen kann [1].

## CII.3.2.3 Propofol

Der Einsatz von Propofol zur kontinuierlichen Sedierung kritisch kranker Kinder sollte einer strengen und dokumentierten Risiko-Nutzen-Abwägung unterliegen. Der Einsatz erfolgt dann im "off-table-use", denn Propofol ist aufgrund des Propofolinfusionssyndroms zur Langzeitsedierung im Kindesalter nicht zugelassen [33] [34] [35], LoE 4; [36, 37], LoE 4; [38].

## CII.3.2.4 Sedierung des Neugeborenen

Für das Neugeborenenalter gelten einige Besonderheiten. Für eine längere Sedierung des Neugeborenen mit Midazolam wurde in einem Cochrane Review kein therapeutischer Vorteil gegenüber einer Placebothherapie gefunden, hingegen kam es sogar zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter schwerer Nebenwirkungen (intrazerebrale Blutungen, erhöhte Mortalität,...) und längeren Liegezeiten auf der neonatologischen Intensivstation [14]. Im Vergleich zu Midazolam wurden bei einer Dauersedierung mit Morphin weniger Nebenwirkungen beobachtet [15].

Für den begründeten Routineeinsatz anderer Sedativa (z.B. Chloralhydrat, Phenobarbital oder Clonidin) zur Dauersedierung des Neugeborenen gibt es keine ausreichende Evidence. Ihr Einsatz sollte nur im Einzelfall und nach sorgfältiger Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen.

Fazit: Ein Einsatz von Sedativa bei Früh- und Reifgeborenen ist wenn überhaupt, dann nur bei starken Unruhezuständen, die das Leben des Kindes bedrohen und sich durch Lagerung, Ernährung, optimale Pflegetemperatur und Beatmungstechnik nicht beeinflussen lassen, indiziert. Die Dauersedierung eines Neonaten bleibt eine absolute Ausnahmetherapie und sollte primär mit Morphin erfolgen.

#### CLL.3.3 Anti-delirante Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern

Ein Entzugssyndrom kann nach Absetzen einer Therapie mit Benzodiazepinen oder Opioiden auftreten, in der Regel handelt es sich um ein dosisabhängiges Phänomen.

Die Inzidenz eines Midazolam-Entzugssyndroms liegt zwischen 17% und 30% [37]. Fonsmark et al stellten fest, dass eine kumulative Midazolamdosierung > 60 mg/kg signifikant mit einem Entzugssyndrom assoziiert ist [39]; eine kumulative Fentanyl dosis > 1,5 mg/kg bedeutet ein Risiko > 50% [40]. Die Dauer der Opioidapplikation spielt ebenfalls eine Rolle; eine Therapiedauer > 9 Tagen ist 100% prädiktiv für ein Entzugsdelir.

Pädiatrische Patienten scheinen besonders vulnerabel für toxische, metabolische oder traumatische ZNS-Insulte zu sein und haben entwickeln häufiger ein Delir aufgrund von Fieber, unabhängig von der Ursache [41]. Wahrscheinlich werden nur die schwersten Fälle diagnostiziert und korrekt behandelt. Ebenso wie bei Erwachsenen treten auch bei Kindern hypo- und hyperaktive Zustände bzw. Mischformen auf; und auch hier werden hypoaktive Delirien nicht selten mit einer Depression verwechselt, während agitierte Formen oft als Schmerz missinterpretiert werden.

Weitere Ursachen für ein Delir sind vergleichbar wie beim erwachsenen Patienten möglich und sollten geprüft werden (als Hilfe kann der Merkspruch: I WATCH DEATH dienen [42]). Möglicherweise sind Kinder im Vorschulalter aufgrund von cerebralen Wachstums- und Umbauprozessen ähnlich vulnerabel für ein Delir wie geriatrische Patienten [41].

Zur genauen Inzidenz des Delirs bei kritisch kranken Kindern auf der pädiatrischen Intensivstation gibt es kaum Untersuchungen. In einer Studie von Schieveld (wurde eine kumulative Inzidenz von 5% bei einem mittleren Alter von 7,6 Jahren (Gesamtanzahl der Patienten: 877, Alter 0-18 Jahre) beschrieben [21]. Das Risiko nahm in dieser Untersuchung mit zunehmendem Alter signifikant zu (3% bei 0-3 Jährigen vs. 19% bei 16-18 Jährigen); möglicherweise ist aber auch die Fehlinterpretation bei kleinen Kindern besonders hoch. Bezüglich Phänomenologie, Risikofaktoren und Therapieoptionen des Delirs im Kindesalter besteht aktuell ebenfalls großer Forschungsbedarf.

Bei der aktuellen Datenlage kann derzeit lediglich grundsätzlich empfohlen werden, eine Kombination aus psychosozialen (Anwesenheit der Familie, Lieblings-Spielzeug, Fotos von zu Hause, normaler Tag-Nacht-Rhythmus, u.a.) und pharmakologischen Intervention zur Therapie des Delirs im Kindesalter einzusetzen [19], LoE 4; [43], LoE 4, [21]. Zur pharmakologischen Therapie können unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Kindern ab 4 Jahren niedrig dosiertes Haloperidol oder Risperidon eingesetzt werden [19], LoE 4; [21, 44]; LoE 4. Einzelfallschilderungen berichten über eine effektive und sichere Therapie mit Haloperidol einmalig i.v. auch bei jüngeren Kindern (28/42 Monate), [45]. Die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen beider Medikamente im Einsatz auf der pädiatrischen Intensivstation ist nicht gut untersucht. In einer retrospektiven Datenanalyse von 26 Kindern unter Haloperidoltherapie wurde eine Rate von 23% unerwünschter Nebenwirkungen beschrieben. [46]. Zu Rate unerwünschter Nebenwirkungen unter Risperidontherapie bei Kindern auf der Intensivstation gibt es derzeit keine publizierten Daten.

## Abkürzungsverzeichnis

ABX	Antibiose
ACT	Activated Clotting Time
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BESD	Behandlung von Schmerzen bei Demenz
BIS	Bispektralindex
BK	Blutkultur
BPS	Behavioral Pain Scale
BPSN	Berner Schmerzscore für Neugeborene
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the ICU
CBF	Cerebral Blood Flow
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral metabolic Rate of Oxygen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
DDS	Delirium Detection Score
DRS	Delirium Rating Scale
DSM	Diagnostic and statistical manual
Dx	Diagnostik

EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
FPS	Faces Pain Scale, NRS: Numerische Rating Skala
GoR	Grade of Recommendation
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
HWZ	Halbwertszeit
ICD	International Classification of Diseases
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Scale
ICP	Intracranial Pressure
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
KUSS	Kindliche Unbehagen- u Schmerz Skala
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LP	Lumbalpunktion
MAAS	Motor Activity Assessment Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
NPASS	Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale
NRS	Numerische Rating Skala
NSAID	Non Steroidal Antiinflammatory Drugs
NSAR	Nicht Steroidales Analgetikum/Rheumatikum
NU-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAED	Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale
PCA	Patient Controlled Analgesia
PDK	Periduralkatheter
PIPP	Premature Infant Pain Profile
PSG	Polysomnographie
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Rapid Eye Movement
RSS	Ramsay Sedation Scale
SAS	Sedation Agitation Scale
SAT	Spontaneous Awakening Trial
SBT	Spontaneous Breathing Trial
SOP	Standard Operating Procedures
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
TOF	Train of Four
VAS	Visual Analog Scale
VICS	Vancouver Interaction and Calmness Scale
VRS	Verbal Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Literatur

**B Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen****BI Monitoring**

1. Lütz A, H.A., Radtke F, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C, Different Assessment Tools for ICU Delirium. Which Score To Use? Crit Care Med, 2009. in press.
2. Ely, E.W., et al., Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 2003. 289(22): p. 2983-91.
3. Brodner, G., et al., A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominotoracic esophagectomy. *Anesth Analg*, 1998. 86(2): p. 228-34.
4. Tsui, S.L., et al., An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia*, 1997. 52(11): p. 1042-7.
5. DIVS, S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. 2007, AWMF.
6. Coventry, L.L., J.M. Siffleet, and A.M. Williams, Review of analgesia use in the intensive care unit after heart surgery. *Crit Care Resusc*, 2006. 8(2): p. 135-40.
7. Whipple, J.K., et al., Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, 1995. 15(5): p. 592-9.
8. 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.
9. Aubrun, F., et al., What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit? *Eur J Anaesthesiol*, 2003. 20(9): p. 745-9.
10. Herr, K.A., et al., Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain*, 2004. 20(4): p. 207-19.
11. Gagliese, L., et al., The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain*, 2005. 117(3): p. 412-20.
12. Ahlers, S.J., et al., Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care*, 2008. 12(1): p. R15.
13. Payen, J.F., et al., Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 2001. 29(12): p. 2258-63.
14. Warden, V., A.C. Hurley, and L. Voicser, Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*, 2003. 4(1): p. 9-15.
15. Basler, H.D., et al., [Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]. *Schmerz*, 2006. 20(6): p. 519-26.
16. 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.
17. Girard, F., et al., The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg*, 2004. 99(2): p. 573-7, table of contents.
18. Martin, J., et al., S2-Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2005. Suppl. Nr. 1: p. 1-20.
19. Sessler, C.N., et al., The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(10): p. 1338-44.
20. Hernandez-Gancedo, C., et al., Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales. *Eur J Anaesthesiol*, 2006: p. 1-5.
21. Arbour, R., Continuous nervous system monitoring, EEG, the bispectral index, and neuromuscular transmission. *AACN Clin Issues*, 2003. 14(2): p. 185-207.
22. LeBlanc, J.M., J.F. Dasta, and S.L. Kane-Gill, Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother*, 2006. 40(3): p. 490-500.
23. 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.
24. Batas, M.C., et al., Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh*, 2007. 39(2): p. 147-54.
25. 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.
26. 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.
27. Bergeron, N., et al., Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 2001. 27(5): p. 859-64.
28. Plaschke, K., et al., Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*, 2008. 34(3): p. 431-6.
29. Chew, M.L., B.H. Mulsant, and B.G. Pollock, Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(6): p. 535-8.
30. Kalisvaart, K.J., et al., Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(10): p. 1658-66.
31. Devlin, J.W., et al., Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*, 2007. 33(6): p. 929-40.
32. Kollef, M.H., et al., The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*, 1998. 114(2): p. 541-8.
33. Milbrant, E.B., et al., Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 2004. 32(4): p. 955-62.
34. Jackson, J.C., et al., The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*, 2004. 14(2): p. 87-98.
35. Kastrup M; von Dossow V, S.M.A.R., Tamarkin A; Conroy P ; Boemke W, Wernecke KD., Spies C, Key Performance Indicators in Intensive Care Medicine. A retrospective matched cohort study JIMR, 2009. in press.
36. Arabi, Y., et al., Changing sedation practices in the intensive care unit—protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anesthesiol*, 2007. 19(2): p. 429-47.
37. Jakob, S.M., et al., Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *J Crit Care*, 2007. 22(3): p. 219-28.
38. Gupta, V., Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q*, 1999. 19(1): p. 19-27.
39. Girard, T.D., et al., Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9607): p. 126-34.
40. Martin, J., et al., Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007. 11(6): p. R124.
41. Martin, J., et al., Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med*, 2006. 32(8): p. 1137-42.
42. Blenkham, A., S. Faughnan, and A. Morgan, Developing a pain assessment tool for use by nurses in an adult intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 2002. 18(6): p. 332-41.
43. Brandt, K.M., et al., Confirming the reliability of the sedation-agitation scale administered by ICU nurses without experience in its use. *Pharmacotherapy*, 2001. 21(4): p. 431-6.
44. De Jonghe, B., et al., Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2000. 26(3): p. 275-85.
45. Shelly, M.P., Sedation, where are we now? *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 137-9.
46. Chernik, D.A., et al., Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 1990. 10(4): p. 244-51.
47. de Lemos, J., M. Tweeddale, and D. Chittock, Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. *Sedation Focus Group J Clin Epidemiol*, 2000. 53(9): p. 908-19.
48. Wittbrodt, E.T., The ideal sedation assessment tool: an elusive instrument. *Crit Care Med*, 1999. 27(7): p. 1384-5.
49. Kong, R. and D. Payen, Controlling sedation rather than sedation controlling you. *Clin Intensive Care*, 1994. 5(5 Suppl): p. 5-7.
50. Brodner, G., et al., Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. 17(9): p. 566-75.
51. Osterbrink, J., [Pain management in nursing care—experts standard]. *MMW Fortschr Med*, 2005. 147(15): p. 34, 36, 39.
52. Jensen, M.P., P. Karoly, and S. Braver, The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 1986. 27(1): p. 117-26.
53. Paice, J.A. and F.L. Cohen, Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs*, 1997. 20(2): p. 88-93.
54. Briggs, M. and J.S. Closs, A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage*, 1999. 18(6): p. 438-46.
55. Breivik, E.K., G.A. Bjornsson, and E. Skovlund, A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*, 2000. 16(1): p. 22-8.
56. Akinpelu, A.O. and O.O. Olowe, Correlative study of 3 pain rating scales among obstetric patients. *Afr J Med Med Sci*, 2002. 31(2): p. 123-6.
57. Serlin, R.C., et al., When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*, 1995. 61(2): p. 277-84.
58. Twycross, R., J. Harcourt, and S. Bergl, A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 1996. 12(5): p. 273-82.
59. Maroney, C.L., et al., Acceptability of severe pain among hospitalized adults. *J Palliat Med*, 2004. 7(3): p. 443-50.
60. Ledowski, T., et al., Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl. *Br J Anaesth*, 2006. 97(6): p. 817-21.
61. Brocas, E., et al., Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med*, 2002. 28(2): p. 211-3.
62. Ledowski, T., et al., Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth*, 2006. 97(6): p. 862-5.
63. Girard, T.D. and E.W. Ely, Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*, 2008. 29(2): p. 241-52, v.
64. 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.
65. Ramsay, M.A., et al., Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974. 2(920): p. 656-9.
66. Hansen-Flaschen, J., J. Cowen, and R.C. Polomano, Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 1994. 22(5): p. 732-3.
67. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 119-41.
68. Martin, J., et al., Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2004.
69. Riker, R.R., J.T. Picard, and G.L. Fraser, Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*, 1999. 27(7): p. 1325-9.
70. Devlin, J.W., et al., Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med*, 1999. 27(7): p. 1271-5.
71. Murray, M.J., et al., Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 142-56.
72. Albrecht, S., et al., [Analgo-sedation in intensive care: a quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%]. *Anaesthesist*, 1999. 48(11): p. 794-801.
73. De Deyne, C., et al., Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 1998. 24(12): p. 1294-8.
74. Newton, D.E., Electrophysiological monitoring of general intensive care patients. *Intensive Care Med*, 1999. 25(4): p. 350-2.
75. Riker, R.R. and G.L. Fraser, Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001. 22(2): p. 189-98.
76. Rundshagen, I., et al., Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study. *Intensive Care Med*, 2000. 26(9): p. 1312-8.
77. Schulte-Tamburen, A.M., et al., Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 1999. 25(4): p. 377-82.
78. de Wit, M. and S.K. Epstein, Administration of sedatives and level of sedation: comparative evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care*, 2003. 12(4): p. 343-8.
79. Colombo, J.A., New agents, new monitors, same unanswered questions. *Crit Care Med*, 2002. 30(5): p. 1166-8.
80. Lipowski, Z.J., Update on delirium. *Psychiatr Clin North Am*, 1992. 15(2): p. 335-46.
81. Luxenberg, J.S., Differentiating behavioral disturbances of dementia from symptoms of delirium. *Int Psychogeriatr*, 1996. 8 Suppl 3: p. 425-7; discussion 447-8.
82. 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.
83. Thomason, J.W., et al., Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care*, 2005. 9(4): p. R375-81.
84. Gaudreau, J.D., et al., Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*, 2005. 29(4): p.

- 368-75.
85. Otter, H., et al., Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care*, 2005. 2(2): p. 150-8.
  86. Radtke, F.M., et al., [The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2009. 44(2): p. 80-6.
  87. Lutz, A., et al., [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008. 43(2): p. 98-102.
  88. Riker, R.R., et al., Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2001. 27(5): p. 853-8.
  89. Ely, E.W., et al., Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, 2001. 29(7): p. 1370-9.

## B.II Therapie und Weaning

1. Richman, P.S., et al., Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*, 2006. 34(5): p. 1395-401.
2. Beasley, S.W. and J. Tibballs, Efficacy and safety of continuous morphine infusion for postoperative analgesia in the paediatric surgical ward. *Aust N Z J Surg*, 1987. 57(4): p. 233-7.
3. Esmail, Z., et al., Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 1999. 9(4): p. 321-7.
4. Karabinis, A., et al., Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R268-80.
5. Muellejans, B., et al., Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care*, 2006. 10(3): p. R91.
6. Baillard, C., et al., [Remifentanyl-midazolam compared to sufentanyl-midazolam for ICU long-term sedation]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2005. 24(5): p. 480-6.
7. Dahaba, A.A., et al., Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology*, 2004. 101(3): p. 640-6.
8. Bainbridge, D., J.E. Martin, and D.C. Cheng, Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery--a meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2006. 53(5): p. 492-9.
9. Hudcova, J., et al., Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD003348.
10. Bell, R.F., et al., Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004603.
11. Popping, D.M., et al., Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*, 2008. 143(10): p. 990-9; discussion 1000.
12. Wu, C.L. and L.A. Fleisher, Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg*, 2000. 91(5): p. 1232-42.
13. Block, B.M., et al., Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama*, 2003. 290(18): p. 2455-63.
14. 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.
15. Girard, T.D., et al., Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9607): p. 126-34.
16. Carson, S.S., et al., A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 2006. 34(5): p. 1326-32.
17. Walder, B., et al., A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2001. 92(4): p. 975-83.
18. Arzneimittelkommission, Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004. 101(50): p. A-3447 / B-2911 / C-2759
19. den Brinker, M., et al., Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5110-7.
20. Mallerba, C., et al., Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 2005. 31(3): p. 388-92.
21. Ray, D.C. and D.W. McKeown, Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care*, 2007. 11(3): p. R56.
22. Vinclair, M., et al., Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2008. 34(4): p. 714-9.
23. Sprung, C.L., et al., Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2008. 358(2): p. 111-24.
24. Bohrer, H., et al., Clonidine as a sedative adjunct in intensive care. *Intensive Care Med*, 1990. 16(4): p. 265-6.
25. Spies, C.D., et al., Beta-carbolines in chronic alcoholics following trauma. *Addict Biol*, 1996. 1(1): p. 93-103.
26. Aaron, J.N., et al., Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep*, 1996. 19(9): p. 707-10.
27. Freedman, N.S., et al., Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(2): p. 451-7.
28. Gabor, J.Y., et al., Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(5): p. 708-15.
29. Kong, K.L., S.M. Willatts, and C. Prys-Roberts, Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ*, 1989. 298(6683): p. 1277-80.
30. Spencer, E.M. and S.M. Willatts, Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. *Intensive Care Med*, 1992. 18(7): p. 415-21.
31. Bedi, A., et al., Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med*, 2003. 31(10): p. 2470-7.
32. Meiser, A., et al., Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2003. 90: p. 273-280.
33. Sackey, P.V., et al., Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*, 2004. 32(11): p. 2241-6.
34. Hanafy, M., Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Egyptian J of Anaesthesia*, 2005. 21: p. 237-242.
35. Rohm, K.D., et al., Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med*, 2008. 34(9): p. 1683-9.
36. Kalisvaart, K.J., et al., Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(10): p. 1658-66.
37. Loneragan, E., et al., Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD005594.
38. Girard, T.D., P.P. Pandharipande, and E.W. Ely, Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*, 2008. 12 Suppl 3: p. S3.
39. Spies, C.D., et al., Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med*, 1996. 22(4): p. 286-93.
40. Spies, C.D., et al., Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med*, 2003. 29(12): p. 2230-8.
41. McCollam, J.S., et al., Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med*, 1999. 27(11): p. 2454-8.
42. Ely, E.W., et al., Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*, 1996. 335(25): p. 1864-9.
43. Ho, K.M. and J.Y. Ng, The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2008. 34(11): p. 1969-79.
44. Breen, D., et al., Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*, 2005. 9(3): p. R200-10.
45. Rozendaal, F.W., et al., Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med*, 2009. 35(2): p. 291-8.
46. Whipple, J.K., et al., Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, 1995. 15(5): p. 592-9.
47. Siffleet, J., et al., Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs*, 2007. 16(11): p. 2142-8.
48. Fragen, R.J., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther*, 1997. 19(3): p. 405-19; discussion 367-8.
49. Brodner, G., et al., Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. 17(9): p. 566-75.
50. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 119-41.
51. Christensen, B.V. and L.P. Thunedborg, Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 186-91.
52. Egerod, I., Uncertain terms of sedation in ICU. How nurses and physicians manage and describe sedation for mechanically ventilated patients. *J Clin Nurs*, 2002. 11(6): p. 831-40.
53. Martin, J., et al., Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007. 11(6): p. R124.
54. Martin, J., et al., Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care*, 2005. 9(2): p. R117-23.
55. Benthuysen, J.L., et al., Prebypass hemodynamic stability of sufentanyl-O<sub>2</sub>, fentanyl-O<sub>2</sub>, and morphine-O<sub>2</sub> anesthesia during cardiac surgery: a comparison of cardiovascular profiles. *J Cardiothorac Anesth*, 1988. 2(6): p. 749-57.
56. Kroll, W. and W.F. List, [Is sufentanyl suitable for long-term sedation of a critically ill patient?]. *Anaesthesist*, 1992. 41(5): p. 271-5.
57. Prause, A., et al., Respiratory depression under long-term sedation with sufentanyl, midazolam and clonidine has no clinical significance. *Intensive Care Med*, 2000. 26(10): p. 1454-61.
58. Ethuin, F., et al., Pharmacokinetics of long-term sufentanyl infusion for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 2003. 29(11): p. 1916-20.
59. Bastin, R., et al., Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanyl adjusted to an effort pain score after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2005. 56(1): p. 31-6.
60. Soliman, H.M., C. Melot, and J.L. Vincent, Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*, 2001. 87(2): p. 186-92.
61. Brocas, E., et al., Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med*, 2002. 28(2): p. 211-3.
62. Frenkel, C., et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 1995. 21(12): p. 981-8.
63. Muellejans, B., et al., Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*, 2004. 8(1): p. R1-R11.
64. Pitsiu, M., et al., Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth*, 2004. 92(4): p. 493-503.
65. Wilhelm, W., et al., [The use of remifentanyl in critically ill patients. Clinical findings and early experience]. *Anaesthesist*, 1999. 48(9): p. 625-9.
66. Wilhelm, W., et al., [Remifentanyl. An update]. *Anaesthesist*, 2003. 52(6): p. 473-94.
67. Andel, H., et al., Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanyl auf der Intensivstation für Brandverletzte. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2000. 9: p. 674-8.
68. Soltész, S., et al., Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*, 2001. 86(6): p. 763-8.
69. Tipps, L.B., et al., Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 2000. 46(3): p. 596-601; discussion 601-2.
70. Guignard, B., et al., Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000. 93(2): p. 409-17.
71. Angst, M.S., et al., Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 2003. 106(1-2): p. 49-57.
72. Singler, B., et al., Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by propofol. *Anesth Analg*, 2007. 104(6): p. 1397-403, table of contents.
73. Bauer, C., et al., [Remifentanyl-propofol versus fentanyl-midazolam combinations for intracranial surgery: influence of an anesthesia technique and intensive sedation on ventilation times and duration of stay in the ICU]. *Anaesthesist*, 2007. 56(2): p. 128-32.
74. Gurbet, A., et al., Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. 18(6): p. 755-8.
75. Constantin, J.M., et al., Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med*, 2007. 33(1): p. 82-7.
76. Beck, D.H., et al., Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth*, 2000. 85(4): p. 658-9.
77. Cupitt, J.M. and V. Kasipandian, Pain and intramuscular injections. *Anaesthesia*, 2004. 59(1): p. 93.
78. Muller-Vahl, H., Adverse reactions after intramuscular injections. *Lancet*, 1983. 1(8332): p. 1050.
79. Tong, H.C. and A. Haig, Posterior femoral cutaneous nerve mononeuropathy: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. 81(8): p. 1117-8.
80. Jorgensen, H., et al., Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD001893.
81. Viscusi, E.R., et al., Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. 291(11): p. 1333-41.

82. Bfarm, S.D., Elektroden als Problemquelle. MTD, 2003. 11: p. 82-84.
83. Freye, E. and L. Latausch, [Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003. 38(1): p. 14-26.
84. 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.
85. Triltsch, A.E., et al., Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*, 2002. 30(5): p. 1007-14.
86. Subramaniam, K., B. Subramaniam, and R.A. Steinbrook, Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 2004. 99(2): p. 482-95, table of contents.
87. Elia, N., C. Lysakowski, and M.R. Tramer, Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*, 2005. 103(6): p. 1296-304.
88. Hudetz, J.A., et al., Ketamine Attenuates Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009.
89. Peduto, V.A., M. Ballabio, and S. Stefanini, Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. 42(3): p. 293-8.
90. Ruoff, G.E., et al., Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*, 2003. 25(4): p. 1123-41.
91. Cruz, P., et al., [Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2002. 49(8): p. 391-6.
92. Gilron, I., B. Milne, and M. Hong, Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology*, 2003. 99(5): p. 1198-208.
93. Kroll, W. and W.F. List, Pain treatment in the ICU: intravenous, regional or both? *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1997. 15: p. 49-52.
94. McQuaid, K.R. and L. Laine, A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*, 2008. 67(6): p. 910-23.
95. Martin, E., et al., The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2003. 18(1): p. 29-41.
96. Murdoch, S. and A. Cohen, Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000. 26(7): p. 922-8.
97. Sydow, M. and P. Neumann, Sedation for the critically ill. *Intensive Care Med*, 1999. 25(6): p. 634-6.
98. Kong, R. and D. Payen, Controlling sedation rather than sedation controlling you. *Clin Intensive Care*, 1994. 5(5 Suppl): p. 5-7.
99. Hogarth, D.K. and J. Hall, Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care*, 2004. 10(1): p. 40-6.
100. Young, C., et al., Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2000. 28(3): p. 854-66.
101. Merriman, H.M., The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive Care Med*, 1981. 7(5): p. 217-24.
102. Shelly, M.P., Sedation, where are we now? *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 137-9.
103. Ritz, R., Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive Care Med*, 1991. 17 Suppl 1: p. S11-4.
104. Weinert, C.R., L. Chlan, and C. Gross, Sedating critically ill patients: factors affecting nurses' delivery of sedative therapy. *Am J Crit Care*, 2001. 10(3): p. 156-65; quiz 166-7.
105. Weiss, M.L., T. Leidinger, G. Marx, N. Sehn, D. Vagts, D.A., Personalbedarfsplanung in der Intensivmedizin im DRG-Zeitalter - ein neues leistungsorientiertes Kalkulationsmodell. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2008. 6: p. 41-51.
106. Albrecht, S., et al., [Analgo-sedation in intensive care: a quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%]. *Anaesthesist*, 1999. 48(11): p. 794-801.
107. Bremer, F., et al., Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit*, 2004. 26(6): p. 643-9.
108. 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.
109. Kollef, M.H., et al., The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*, 1998. 114(2): p. 541-8.
110. Ostermann, M.E., et al., Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *Jama*, 2000. 283(11): p. 1451-9.
111. Huber, F.T., H. Bartels, and J.R. Siewert, [Treatment of postoperative alcohol withdrawal syndrome after esophageal resection]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*, 1990: p. 1141-3.
112. 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. *Qual Saf Health Care*, 2004. 13(3): p. 203-5.
113. MacLaren, R., et al., A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*, 2000. 20(6): p. 662-72.
114. Devlin, J.W., A.M. Holbrook, and H.D. Fuller, The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother*, 1997. 31(6): p. 689-95.
115. Mascia, M.F., M. Koch, and J.J. Medicis, Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med*, 2000. 28(7): p. 2300-6.
116. Hall, R.L., et al., Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest*, 2001. 119(4): p. 1151-9.
117. Walder, B., et al., Propofol and midazolam versus propofol alone for sedation following coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care*, 2002. 30(2): p. 171-8.
118. den Brinker, M., et al., One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*, 2008. 34(1): p. 163-8.
119. Mirski, M.A. and M.K. Hemstreet, Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neurol Sci*, 2007. 261(1-2): p. 16-34.
120. Angelini, G., J.T. Ketzler, and D.B. Coursin, Use of propofol and other nonbenzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 2001. 17(4): p. 863-80.
121. Metz, G. and B. Nebel, [Clonidine in severe alcohol withdrawal delirium]. *Fortschr Med*, 1983. 101(26): p. 1260-4.
122. Spies, C., [Anesthesiologic aspects of chronic alcohol abuse]. *Ther Umsch*, 2000. 57(4): p. 261-3.
123. Spies, C.D. and H. Rommelspacher, Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg*, 1999. 88(4): p. 946-54.
124. Venn, R.M., et al., Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1999. 54(12): p. 1136-42.
125. Riker, R.R., et al., Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 2009. 301(5): p. 489-99.
126. Kolenda, H., et al., Ketamine for analgesedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996. 138(10): p. 1193-9.
127. Bourgoin, A., et al., Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 711-7.
128. Adams, H.A. and C. Werner, [From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]. *Anaesthesist*, 1997. 46(12): p. 1026-42.
129. Himmelseher, S. and M.E. Durieux, Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*, 2005. 101(2): p. 524-34, table of contents.
130. Schmittner, M.D., et al., Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007. 19(4): p. 257-62.
131. BaHammam, A., Sleep in acute care units. *Sleep Breath*, 2006. 10(1): p. 6-15.
132. Rundshagen, I., et al., Incidence of recall, nightmares, and hallucinations during analgesedation in intensive care. *Intensive Care Med*, 2002. 28(1): p. 38-43.
133. Pochard, F., et al., Subjective psychological status of severely ill patients discharged from mechanical ventilation. *Clin Intensive Care*, 1995. 6(2): p. 57-61.
134. Martin, J., et al., Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2004.
135. Treggiari-Venzi, M., et al., Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med*, 1996. 22(11): p. 1186-90.
136. Aurell, J. and D. Elmqvist, Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 290(6474): p. 1029-32.
137. Nicholson, T., J. Patel, and J.W. Sleigh, Sleep patterns in intensive care unit patients: a study using the bispectral index. *Crit Care Resusc*, 2001. 3(2): p. 86-91.
138. Sleigh, J.W., et al., The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg*, 1999. 88(3): p. 659-61.
139. Nelson, B.J., et al., Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med*, 2000. 28(11): p. 3626-30.
140. Ely, E.W., et al., Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 2003. 289(22): p. 2983-91.
141. Appleyard, T.N., et al., Isoflurane sedation - a multi-centre study of 55 patients. *Clin Intensive Care*, 1994. 5: p. 212-216.
142. Tanigami, H., et al., Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs*, 1997. 21(1): p. 21-3.
143. L'Her, E., et al., Feasibility and potential cost benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic conserving device: a prospective observational study. *Respiratory Care*, 2008. 53: p. 1295-1303.
144. Meiser, A., et al., Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device--a bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput*, 2009. 23(1): p. 11-9.
145. Belda, J., et al., The Predictive performance of a pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane for use with the Anaesthetic-Conserving Device (AnaConDa). A clinical study. *Anesth Analg*, 2008. 106: p. 1207-1214.
146. Enlund, M., et al., Population pharmacokinetics of sevoflurane in conjunction with the AnaConDa: toward target-controlled infusion of volatiles into the breathing system. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. 52: p. 553-560.
147. Meiser, A. and H. Laubenthal, Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2005. 19: p. 523-538.
148. Meiser, A., et al., AnaConDa(R) - Sedierung per Inhalation. *Intensivpflege und Anästhesie*, 2006. 06: p. 1-6.
149. Goldfarb, G., et al., Comparative effects of halothane and isoflurane anesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. *Anesth Analg*, 1989. 69: p. 491-495.
150. Njoku, D., et al., Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg*, 1997. 84: p. 173-178.
151. Lassen, H.C., et al., Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet*, 1956. 270: p. 527-530.
152. Layzer, R.B., Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*, 1978. p. 1227-1230.
153. Koblin, D.D., et al., Inactivation of methionine synthetase by nitrous oxide in mice. *Anesthesiology*, 1981. 54: p. 318-324.
154. Lee, P., et al., Spastic paraparesis after anesthesia. *Lancet*, 1999.
155. Kharasch, E.D., D.C. Hankins, and K.E. Thummel, Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*, 1995. 82(3): p. 689-99.
156. Cousins, M.J. and R.I. Mazze, Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. *JAMA*, 1973. 225: p. 1611-1616.
157. Gessner, B.D., et al., Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med*, 1994. 330: p. 95-99.
158. Cittanova ML, E.L.L., Bourbouze R, Blanc O, Verpont M-C, Wahbe F, Coriat P, Daudon M, Ronco PM, Fluoride ion toxicity in rabbit kidney thick ascending limb cells. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. 19: p. 341-349.
159. Otsuka, H., et al., Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology*, 1991. 75(4): p. 699-701.
160. Berghaus, T.M., et al., Hepatotoxicity Following Desflurane Anesthesia. *Hepatology*, 1999. 29: p. 613-614.
161. Martin, J.L., Hepatotoxicity after Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, 1995. 83: p. 1125-1129.
162. Lehmann, A., et al., Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anaesth*, 2007. 54: p. 917-921.
163. Loekinger, A., et al., Augmented spontaneous breathing and pulmonary gas exchange during pneumoperitoneum. *Eur J Anaesthesiol*, 2002. 19: p. 424-427.
164. Putensen, C., et al., Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(1): p. 43-9.
165. Wrigge, H., et al., Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology*, 2003. 99: p. 376-384.
166. Inouye, S.K., A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med*, 2004. 71(11): p. 890-6.
167. Brown, C., et al., Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg*, 2000. 66(4): p. 367-70; discussion 370-1.
168. 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.
169. Girard, T.D. and E.W. Ely, Delirium in the critically ill patient. *Handb Clin Neurol*, 2008. 90: p. 39-56.
170. 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.
171. Girard, T.D. and E.W. Ely, Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*, 2008. 29(2): p. 241-52, v.

172. Barrientos-Vega, R., et al., Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med*, 2001. 29(2): p. 317-22.
173. Robinson, B.R., et al., An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*, 2008. 65(3): p. 517-26.
174. Ely, E.W., et al., Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2001. 120(6 Suppl): p. 454S-63S.

### B.III Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

1. Block, B.M., et al., Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama*, 2003. 290(18): p. 2455-63.
2. Wijesundera, D.N., et al., Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*, 2008. 372(9638): p. 562-9.
3. Ballantyne, J.C., et al., The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*, 1998. 86(3): p. 598-612.
4. Jorgensen, H., et al., Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD001893.
5. DIVS, S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. 2007, AWMF.
6. Gogarten, W., H. Buerkle, and H. Van Aken, The quality of epidural anesthesia is crucial in the assessment of perioperative outcome. *Anesth Analg*, 2003. 97(1): p. 298; author reply 298-9.
7. DGAI, Rückenmarknahe Regionalanästhesien und thromboembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed*, 2007. 48: p. 109-124.
8. Vandermeulen, E.P., H. Van Aken, and J. Vermeylen, Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1994. 79(6): p. 1165-77.
9. Brull, R., et al., Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesth Analg*, 2007. 104(4): p. 965-74.
10. Burns, S.M., et al., Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med*, 2003. 31(12): p. 2752-63.
11. Brodner, G., et al., Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. 17(9): p. 566-75.
12. Merriman, H.M., The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive Care Med*, 1981. 7(5): p. 217-24.
13. Low, J.H., Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. 46(7): p. 799-805.
14. Christensen, B.V. and L.P. Thunedborg, Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 186-91.
15. Martin, J., et al., Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007. 11(6): p. R124.
16. Auroy, Y., et al., Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*, 1997. 87(3): p. 479-86.
17. Bromage, P.R. and J.L. Benumof, Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 1998. 23(1): p. 104-7.
18. Horlocker, T.T., et al., Small risk of serious neurologic complications related to lumbar epidural catheter placement in anesthetized patients. *Anesth Analg*, 2003. 96(6): p. 1547-52, table of contents.
19. Popping, D.M., et al., Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*, 2008. 143(10): p. 990-9; discussion 1000.
20. Nishimori, M., J.C. Ballantyne, and J.H. Low, Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 3: p. CD005059.
21. Major, C.P., Jr., et al., Postoperative pulmonary complications and morbidity after abdominal aneurysmectomy: a comparison of postoperative epidural versus parenteral opioid analgesia. *Am Surg*, 1996. 62(1): p. 45-51.
22. Ullman, D.A., et al., The treatment of patients with multiple rib fractures using continuous thoracic epidural narcotic infusion. *Reg Anesth*, 1989. 14(1): p. 43-7.
23. Azad, S.C., et al., [Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy]. *Anaesthesist*, 2000. 49(1): p. 9-17.
24. Von Dossow, V., et al., Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*, 2001. 92(4): p. 848-54.
25. Gendall, K.A., et al., The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 2007. 9(7): p. 584-98; discussion 598-600.
26. Marret, E., C. Remy, and F. Bonnet, Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*, 2007. 94(6): p. 665-73.
27. Schulz-Stubner, S., et al., Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. 52(8): p. 1144-57.
28. Darchy, B., et al., Clinical and bacteriologic survey of epidural analgesia in patients in the intensive care unit. *Anesthesiology*, 1996. 85(5): p. 988-98.
29. Jakobsen, K.B., M.K. Christensen, and P.S. Carlsson, Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *Br J Anaesth*, 1995. 75(5): p. 536-40.
30. Mandabach, M.G., Intrathecal and epidural analgesia. *Crit Care Clin*, 1999. 15(1): p. 105-18, vii.
31. Fotiadis, R.J., et al., Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2004. 91(7): p. 828-41.
32. Niemi, G. and H. Breivik, Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg*, 2002. 94(6): p. 1598-605, table of contents.
33. Niemi, G. and H. Breivik, Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001. 45(2): p. 221-32.
34. Niemi, G. and H. Breivik, Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. 42(6): p. 897-909.
35. Burton, A.W. and S. Eappen, Regional anesthesia techniques for pain control in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 1999. 15(1): p. 77-88, vi.
36. Spackman, D.R., et al., Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive Care Med*, 2000. 26(11): p. 1638-45.

### B.IV Neuromuskuläre Verfahren in der Intensivmedizin

1. Lagneau, F., et al., A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2002. 28(12): p. 1735-41.
2. Merriman, H.M., The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive Care Med*, 1981. 7(5): p. 217-24.
3. Murdoch, S. and A. Cohen, Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000. 26(7): p. 922-8.
4. Playfor, S.D., D.A. Thomas, and I. Choonara, Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. *Paediatr Anaesth*, 2003. 13(2): p. 147-51.
5. Christensen, B.V. and L.P. Thunedborg, Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 186-91.
6. Murray, M.J., R.A. Strickland, and C. Weiler, The use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit: a US perspective. *Intensive Care Med*, 1993. 19 Suppl 2: p. S40-4.
7. Martin, J., et al., Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007. 11(6): p. R124.
8. Gannier, M., et al., Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2004. 32(1): p. 113-9.
9. Klessig, H.T., et al., A national survey on the practice patterns of anesthesiologists/intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med*, 1992. 20(9): p. 1341-5.
10. Murray, M.J., et al., Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 142-56.
11. Putensen, C., M.A. Leon, and G. Putensen-Himmer, Effect of neuromuscular blockade on the elastic properties of the lungs, thorax, and total respiratory system in anesthetized pigs. *Crit Care Med*, 1994. 22(12): p. 1976-80.
12. Russell, W.C., R. Greer, and N.J. Harper, The effect of neuromuscular blockade on oxygen supply, consumption, and total chest compliance in patients with high oxygen requirements undergoing mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care*, 2002. 30(2): p. 192-7.
13. Freebairn, R., How relaxed should we be with acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med*, 2004. 32(1): p. 296-8.
14. Tokics, L., et al., Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987. 31(8): p. 684-92.
15. Sydow, M., et al., Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 149(6): p. 1550-6.
16. Putensen, C., et al., Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(4 Pt 1): p. 1241-8.
17. Staudinger, T., et al., Comparison of oxygen cost of breathing with pressure-support ventilation and biphasic intermittent positive airway pressure ventilation. *Crit Care Med*, 1998. 26(2): p. 1518-22.
18. Hsiang, J.K., et al., Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med*, 1994. 22(9): p. 1471-6.
19. Coggeshall, J.W., J.J. Marini, and J.H. Newman, Improved oxygenation after muscle relaxation in adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med*, 1985. 145(9): p. 1718-20.
20. Vernon, D.D. and M.K. Witte, Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. *Crit Care Med*, 2000. 28(5): p. 1569-71.
21. Davis, N.A., et al., Prolonged weakness after cisatracurium infusion: a case report. *Crit Care Med*, 1998. 26(7): p. 1290-2.
22. Rossiter, A., et al., Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med*, 1991. 19(12): p. 1583-7.
23. Gooch, J.L., Prolonged paralysis after neuromuscular blockade. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995. 33(5): p. 419-26.
24. Lumb, P.D., Critical care nursing: future challenges. *Heart Lung*, 1989. 18(1): p. 6-7.
25. Hansen-Flaschen, J.H., et al., Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *Jama*, 1991. 266(20): p. 2870-5.
26. Schneider, G., [Muscle relaxants in the ICU]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2009. 44(5): p. 358-64; quiz 366, 379.
27. Rex, C., et al., Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology*, 2009. 111(1): p. 30-5.
28. Yang, L.P. and S.J. Kean, Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs*, 2009. 69(7): p. 919-42.
29. Vivien, B., et al., Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology*, 2003. 99(1): p. 9-17.
30. Tamion, F., et al., Gastric emptying in mechanically ventilated critically ill patients: effect of neuromuscular blocking agent. *Intensive Care Med*, 2003. 29(10): p. 1717-22.

### B.V Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie zur Analgesie und Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin

1. Quenot, J.P., et al., Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 2007. 35(9): p. 2031-6.
2. 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.
3. 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.
4. Girard, T.D. and E.W. Ely, Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*, 2008. 29(2): p. 241-52, v.
5. Girard, T.D., et al., Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9607): p. 126-34.
6. Pun, B.T., et al., Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med*, 2005. 33(6): p. 1199-205.
7. Barckow, D., [Economic limits in intensive care. Can we still afford intensive care in the year 2000?]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 2000. 94(10): p. 828-33; discussion 845.
8. Pietz, B., et al., The strict separation of clinical and academic budgets: an analysis at a German medical university department of anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002. 16(3): p. 371-4.
9. Jacobs, P., J. Rapport, and D. Edbrooke, Economies of scale in British intensive care units and combined intensive care/high dependency units. *Intensive Care Med*, 2004. 30(4): p.



- 660-4.
10. Iapichino, G., et al., Daily classification of the level of care. A method to describe clinical course of illness, use of resources and quality of intensive care assistance. *Intensive Care Med*, 2001. 27(1): p. 131-6.
  11. Cheng, E.Y., The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient. *Crit Care Clin*, 1995. 11(4): p. 1005-19.
  12. Schlegers, A., [Diagnosis-related groups' efficiency-oriented reimbursement system?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. 35(6): p. 351-3.
  13. Martin, J., et al., Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2004.
  14. Metnitz, P.G., et al., Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score. *Intensive Care Med*, 1999. 25(2): p. 192-7.
  15. Heyland, D.K., et al., How to use the results of an economic evaluation. *Crit Care Med*, 1999. 27(6): p. 1195-202.
  16. DIVS, S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. 2007, AWMF.
  17. Meissner, W., et al., [Quality management in postoperative patient therapy]. *Anaesthesist*, 2001. 50(9): p. 661-70.
  18. Weiss, M.I., T.; Leidinger, G.; Marx, N.; Sehn, D.; Vagts, D.A., Personalbedarfsplanung in der Intensivmedizin im DRG-Zeitalter - ein neues leistungsorientiertes Kalkulationsmodell. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2008. 6: p. 41-51.
  19. Pronovost, P.J., et al., Development and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care*, 2003. 18(3): p. 145-55.
  20. Pronovost, P.J., S.M. Berenholtz, and C.A. Goeschel, Improving the quality of measurement and evaluation in quality improvement efforts. *Am J Med Qual*, 2008. 23(2): p. 143-6.
  21. 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.
  22. Costa, J., et al., Cost of ICU sedation: comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care*, 1994. 5(5 Suppl): p. 17-21.
  23. MacLaren, R., et al., A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*, 2000. 20(6): p. 662-72.
  24. Devlin, J.W., A.M. Holbrook, and H.D. Fuller, The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother*, 1997. 31(6): p. 689-95.
  25. Marx, W.H., et al., Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma*, 1999. 46(4): p. 625-9; discussion 629-30.
  26. Mascia, M.F., M. Koch, and J.J. Medicis, Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med*, 2000. 28(7): p. 2300-6.
  27. Burns, S.M., et al., Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med*, 2003. 31(12): p. 2752-63.
  28. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 119-41.
  29. Searle, N.R., et al., Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 1997. 44(6): p. 629-35.
  30. Anis, A.H., et al., Economic evaluation of propofol for sedation of patients admitted to intensive care units. *Anesthesiology*, 2002. 96(1): p. 196-201.
  31. Carrasco, G., et al., Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest*, 1993. 103(2): p. 557-64.
  32. Barrientos-Vega, R., et al., Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*, 1997. 25(1): p. 33-40.
  33. De Bellis, P., et al., [Experience with remifentanyl in the ICU]. *Minerva Anestesiologica*, 2002. 68(10): p. 765-73.
  34. Brodner, G., et al., Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. 17(9): p. 566-75.
  35. Wittbrodt, E.T., Analysis of pharmacoeconomics of sedation and analgesia. *Crit Care Clin*, 2001. 17(4): p. 1003-13. x.
  36. Armstrong, D.K. and C.B. Crisp, Pharmacoeconomic issues of sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in critical care. *New Horiz*, 1994. 2(1): p. 85-93.
  37. Martin, J., et al., S2-Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2005. Suppl. Nr. 1: p. 1-20.
  38. Bucknall, T.K., E. Manias, and J.J. Presneill, A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*, 2008. 36(5): p. 1444-50.
  39. Roeder, N., et al., [Clinical pathways: effective and efficient inpatient treatment]. *Chirurg*, 2003. 74(12): p. 1149-55.
  40. Pronovost, P.J., et al., Improving patient safety in intensive care units in Michigan. *J Crit Care*, 2008. 23(2): p. 207-21.
  41. Kong, R. and D. Payen, Controlling sedation rather than sedation controlling you. *Clin Intensive Care*, 1994. 5(5 Suppl): p. 5-7.
  42. Grol, R. and J. Grimshaw, Evidence-based implementation of evidence-based medicine. *Jt Comm J Qual Improv*, 1999. 25(10): p. 503-13.
  43. Berenholtz, S. and P.J. Pronovost, Barriers to translating evidence into practice. *Curr Opin Crit Care*, 2003. 9(4): p. 321-5.
  44. Cook, D.J., et al., Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med*, 2002. 30(7): p. 1472-7.
  45. Gupta, V., Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q*, 1999. 19(1): p. 19-27.

## B.VI Spezielle Patientengruppen in der Versorgung hinsichtlich Analgesie, Sedierung und Delir auf der Intensivstation

1. Wasiaik, J. and H. Cleland, Lidocaine for pain relief in burn injured patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD005622.
2. Cuijnet, O., et al., Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients. *Burns*, 2007. 33(1): p. 81-6.
3. Warncke, T., A. Stubbahug, and E. Jorum, Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 1997. 72(1-2): p. 99-106.
4. Ilkjaer, S., et al., Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*, 1996. 76(6): p. 829-34.
5. Edrich, T., et al., Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*, 2004. 99(3): p. 893-5, table of contents.
6. Humphries, Y., M. Melson, and D. Gore, Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil*, 1997. 18(1 Pt 1): p. 34-6.
7. Field, T., et al., Burn injuries benefit from massage therapy. *J Burn Care Rehabil*, 1998. 19(3): p. 241-4.
8. Hernandez-Reif, M., et al., Children's distress during burn treatment is reduced by massage therapy. *J Burn Care Rehabil*, 2001. 22(2): p. 191-5; discussion 190.
9. Frenay, M.C., et al., Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomized study comparing hypnosis against stress reducing strategy. *Burns*, 2001. 27(8): p. 793-9.
10. Whipple, J.K., et al., Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy*, 1995. 15(5): p. 592-9.
11. 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.
12. Payen, J.F., et al., Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 2001. 29(12): p. 2258-63.
13. 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.
14. Soja, S.L., et al., Implementation, reliability testing, and compliance monitoring of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit in trauma patients. *Intensive Care Med*, 2008. 34(7): p. 1263-8.
15. Robinson, B.R., et al., An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*, 2008. 65(3): p. 517-26.
16. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 119-41.
17. Walder, B., et al., A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2001. 92(4): p. 975-83.
18. Adams, H.A. and C. Werner, [From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]. *Anaesthesist*, 1997. 46(12): p. 1026-42.
19. Aboutanos, S.Z., et al., Prospective evaluation of an extubation protocol in a trauma intensive care unit population. *Am Surg*, 2006. 72(5): p. 393-6.
20. Mirski, M.A. and M.K. Hemstreet, Critical care sedation for neuroscience patients. *J Neuro Sci*, 2007. 261(1-2): p. 16-34.
21. Himmelseher, S. and M.E. Durieux, Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*, 2005. 101(2): p. 524-34, table of contents.
22. Kolenda, H., et al., Ketamine for analgesic sedation in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996. 138(10): p. 1193-9.
23. Bourgoin, A., et al., Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 711-7.
24. Albanese, J., et al., Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med*, 1999. 27(2): p. 407-11.
25. Schmittner, M.D., et al., Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007. 19(4): p. 257-62.
26. Werner, C., et al., Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology*, 1995. 83(4): p. 721-6.
27. Lauer, K.K., L.A. Connolly, and W.T. Schmeling, Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can J Anaesth*, 1997. 44(9): p. 929-33.
28. Karabinis, A., et al., Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomized, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R268-80.
29. Citerio, G. and M. Cormio, Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care*, 2003. 9(2): p. 120-6.
30. Cohen, J. and D. Royston, Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care*, 2001. 7(4): p. 227-31.
31. Bauer, C., et al., [Remifentanyl-propofol versus fentanyl-midazolam combinations for intracranial surgery: influence of anaesthesia technique and intensive sedation on ventilation times and duration of stay in the ICU]. *Anaesthesist*, 2007. 56(2): p. 128-32.
32. Engelhard, K., et al., Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. 48(4): p. 396-9.
33. Bratton, S.L., et al., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma*, 2007. 24 Suppl 1: p. S71-6.
34. Kelly, D.F., et al., Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg*, 1999. 90(6): p. 1042-52.
35. Marik, P.E., Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*, 2004. 10(29): p. 3639-49.
36. Sanchez-Izquierdo-Riera, J.A., et al., Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*, 1998. 86(6): p. 1219-24.
37. Cremer, O.L., et al., Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*, 2001. 357(9250): p. 117-8.
38. Steiner, L.A., et al., The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg*, 2003. 97(2): p. 572-6, table of contents.
39. Girard, F., et al., The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg*, 2004. 99(2): p. 573-7, table of contents.
40. Schwartz, M.L., et al., The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci*, 1984. 11(4): p. 434-40.
41. Ward, J.D., et al., Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*, 1985. 62(3): p. 383-8.
42. Bratton, S.L., et al., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma*, 2007. 24 Suppl 1: p. S91-5.
43. Roberts, I., Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000033.
44. Eisenberg, H.M., et al., High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 1988. 69(1): p. 15-23.
45. Perez-Barcelona, J., et al., Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 2008. 12(4): p. R112.
46. Gadsden, J., S. Hart, and A.C. Santos, Post-cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg*, 2005. 101(5 Suppl): p. S62-9.
47. Bar-Oz, B., et al., Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf*, 2003. 26(13): p. 925-35.
48. DIVS, S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. 2007, AWMF.
49. Briggs, G.G., Medication use during the perinatal period. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 1998. 38(6): p. 717-26; quiz 726-7.
50. Niederhoff, H. and H.P. Zahradnik, Analgesics during pregnancy. *Am J Med*, 1983. 75(5A): p. 117-20.
51. Thulstrup, A.M., et al., Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *EuroMap Study Group. Am J Perinatol*, 1999. 16(7): p. 321-6.
52. Notarianni, L.J., H.G. Oldham, and P.N. Bennett, Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol*, 1987. 24(1): p. 63-7.
53. Seymour, M.P., et al., Routine determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst*, 1987. 112(4): p. 427-31.
54. Rizzoni, G. and M. Furlanut, Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyron. *Hum Toxicol*, 1984. 3(6): p. 505-7.
55. Barry, W.S., M.M. Meininger, and C.R. Howse, Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med*, 1984. 77(1A): p. 35-9.
56. Nielsen, G.L., et al., Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control

- study. *BMJ*, 2001. 322(7281): p. 266-70.
57. Chan, V.S., A mechanistic perspective on the specificity and extent of COX-2 inhibition in pregnancy. *Drug Saf*, 2004. 27(7): p. 421-6.
  58. Loftus, J.R., H. Hill, and S.E. Cohen, Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology*, 1995. 83(2): p. 300-8.
  59. Steer, P.L., et al., Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth*, 1992. 39(3): p. 231-5.
  60. Lejeune, C., et al., [Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*, 2001. 152 Suppl 7: p. 21-7.
  61. Halpern, S.H., et al., Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth*, 1999. 26(2): p. 83-8.
  62. Gaiser, R., Neonatal effects of labor analgesia. *Int Anesthesiol Clin*, 2002. 40(4): p. 49-65.
  63. Albani, A., et al., [The effect on breastfeeding rate of regional anesthesia technique for cesarean and vaginal childbirth]. *Minerva Anesthesiol*, 1999. 65(9): p. 625-30.
  64. Madadi, P., et al., Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*, 2009. 85(1): p. 31-5.
  65. Balas, M.C., et al., Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs. *Chest*, 2009. 135(1): p. 18-25.
  66. 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.
  67. Lütz A, H.A., Radtke F, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C, Different Assessment Tools for ICU Delirium. Which Score To Use? *Crit Care Med*, 2009. in press.
  68. Warden, V., A.C. Hurley, and L. Volicer, Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*, 2003. 4(1): p. 9-15.
  69. Basler, H.D., et al., [Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]. *Schmerz*, 2006. 20(6): p. 519-26.
  70. Herr, K.A., et al., Evaluation of the Faces Pain Scale for use with the elderly. *Clin J Pain*, 1998. 14(1): p. 29-38.
  71. Chew, M.L., B.H. Mulsant, and B.G. Pollock, Serum anticholinergic activity and cognition in patients with moderate-to-severe dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(6): p. 535-8.
  72. Carlet, J., et al., Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Med*, 2004. 30(5): p. 770-84.
  73. Truog, R.D., et al., Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 2008. 36(3): p. 953-63.
  74. DGAI, Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht. *Anästh Intensivmed*, 1999. 40: p. 94-96.
  75. Ceber, M. and T. Salihoğlu, Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. *J Burn Care Res*, 2006. 27(5): p. 760-2.
  76. Andel, H., et al., Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanyl auf der Intensivstation für Brandverletzte. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2000. 9: p. 674-8.
  77. Vasile, B., et al., The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*, 2003. 29(9): p. 1417-25.
  78. Jung, C., et al., Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. *Burns*, 2008. 34(1): p. 136-8.
  79. Kariya, N., et al., [Effective treatment of a man with head injury and multiple rib fractures with epidural analgesia]. *Masui*, 1996. 45(2): p. 223-6.
  80. Martin, J., et al., Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007. 11(6): p. R124.
  81. Kroll, W. and W.F. List, [Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient?]. *Anaesthesist*, 1992. 41(5): p. 271-5.
  82. Prause, A., et al., Respiratory depression under long-term sedation with sufentanil, midazolam and clonidine has no clinical significance. *Intensive Care Med*, 2000. 26(10): p. 1454-61.
  83. Ethuin, F., et al., Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 2003. 29(11): p. 1916-20.
  84. Wappler, F., et al., [Level concept of analgesic dosing in intensive care medicine with sufentanil]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1998. 33(1): p. 8-26.
  85. Soltesz, S., et al., Recovery after remifentanyl and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*, 2001. 86(6): p. 763-8.
  86. Carrier, F.M., et al., Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2009. 56(3): p. 230-42.
  87. Puntillo, K.A., et al., Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations. *Heart Lung*, 2002. 31(4): p. 303-14.
  88. Stanik-Hutt, J.A., et al., Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care*, 2001. 10(4): p. 252-9.
  89. Sandiumenge Camps, A., et al., Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med*, 2000. 28(11): p. 3612-9.
  90. McCollam, J.S., et al., Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med*, 1999. 27(11): p. 2454-8.
  91. Pun, B.T. and E.W. Ely, The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest*, 2007. 132(2): p. 624-36.
  92. 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.
  93. 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.
  94. 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.
  95. 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.
  96. Angles, E.M., et al., Risk factors for delirium after major trauma. *Am J Surg*, 2008. 196(6): p. 864-9; discussion 869-70.
  97. Blondell, R.D., et al., Admission characteristics of trauma patients in whom delirium develops. *Am J Surg*, 2004. 187(3): p. 332-7.
  98. Bergeron, N., et al., Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 2001. 27(5): p. 859-64.
  99. Plасhchke, K., et al., Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*, 2008. 34(3): p. 431-6.
  100. Gabriel, E.J., et al., Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2002. 19(1): p. 111-74.
  101. Rickels, E., ed. Schädel-Hirn-Verletzung. Epidemiologie und Versorgung. Ergebnisse einer prospektiven Studie. 2006. Zuckschwerdt-Verlag
  102. Jennett, B., Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. 60(4): p. 362-9.
  103. Foundation, B.T., ed. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. Vol. 2nd Edition. 2000.
  104. 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.
  105. Enblad, P., et al., R3-survey of traumatic brain injury management in European Brain IT centres year 2001. *Intensive Care Med*, 2004. 30(6): p. 1058-65.
  106. Adelson, P.D., et al., Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 19. The role of anti-seizure prophylaxis following severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*, 2003. 4(3 Suppl): p. S72-5.
  107. Bourgoin, A., et al., Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med*, 2005. 33(5): p. 1109-13.
  108. Takeshita, H., Y. Okuda, and A. Sari, The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology*, 1972. 36(1): p. 69-75.
  109. Sari, A., Y. Okuda, and H. Takeshita, The effect of ketamine on cerebrospinal fluid pressure. *Anesth Analg*, 1972. 51(4): p. 560-5.
  110. Belopavlovic, M. and A. Buchthal, Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982. 26(5): p. 458-62.
  111. Langsoj, J.W., et al., Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 2003. 99(3): p. 614-23.
  112. Arzneimittelkommission, Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004. 101(50): p. A-3447 / B-2911 / C-2759
  113. Forster, A., O. Juge, and D. Morel, Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983. 3(2): p. 246-9.
  114. Turner, B.K., et al., Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *Aana J*, 2005. 73(4): p. 297-302.
  115. Murray, M.J., et al., Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 142-56.
  116. Appadu, B.L., J.M. Greiff, and J.P. Thompson, Postal survey on the long-term use of neuromuscular block in the intensive care. *Intensive Care Med*, 1996. 22(9): p. 862-6.
  117. Schramm, W.M., et al., Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients. *Br J Anaesth*, 1996. 77(5): p. 607-11.
  118. Schramm, W.M., et al., The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg*, 1998. 86(1): p. 123-7.
  119. Prielipp, R.C., et al., Dose response, recovery, and cost of doxacurium as a continuous infusion in neurosurgical intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 1997. 25(7): p. 1236-41.
  120. Hsiang, J.K., et al., Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med*, 1994. 22(9): p. 1471-6.
  121. Vespa, P.M., V. Nenov, and M.R. Nuwer, Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *J Clin Neurophysiol*, 1999. 16(1): p. 1-13.
  122. De Deyne, C., et al., Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 1998. 24(12): p. 1294-8.
  123. Simmons, L.E., et al., Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med*, 1999. 27(8): p. 1499-504.
  124. Riker, R.R., et al., Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2001. 27(5): p. 853-8.
  125. Walder, B., P.M. Suter, and J.A. Romand, Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*, 2001. 27(1): p. 107-14.
  126. Bruhn, J., T.W. Bouillon, and S.L. Shafer, Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*, 2000. 92(5): p. 1485-7.
  127. Nasraway, S.S., Jr., et al., How reliable is the Bispectral Index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med*, 2002. 30(7): p. 1483-7.
  128. Vivien, B., et al., Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology*, 2003. 99(1): p. 9-17.
  129. Deogaonkar, A., et al., Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med*, 2004. 32(12): p. 2403-6.
  130. Cottenceau, V., et al., The use of bispectral index to monitor barbiturate coma in severely brain-injured patients with refractory intracranial hypertension. *Anesth Analg*, 2008. 107(5): p. 1676-82.
  131. O'Connor M, K.J., Pohlman A, Tung A, Hall J, Pitfalls of monitoring sedation in the ICU with the Bispectral Index. *Anesthesiology*, 1998. 89: p. A461.
  132. Riker RR, F.G., Wilkins ML, Schlichting DE, Prato BS, Bilateral versus unilateral EEG monitoring with the bispectral index: a comparison among adult ICU patients. *Chest*, 2000. 118: p. 95S.
  133. Gilbert, T.T., et al., Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med*, 2001. 29(10): p. 1996-2000.
  134. Schulte-Tamburen, A.M., et al., Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 1999. 25(4): p. 377-82.
  135. Struys, M.M., et al., Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology*, 2002. 96(4): p. 803-16.
  136. Carrasco, G., Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care*, 2000. 4(4): p. 217-25.
  137. Sessler, C.N., M. Jo Grap, and M.A. Ramsay, Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*, 2008. 12 Suppl 3: p. S2.
  138. Li, M.D., et al., A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction*, 2003. 98(1): p. 23-31.
  139. Spigset, O. and S. Hagg, Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs*, 2000. 2(3): p. 223-38.
  140. Beasley, R., et al., Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*, 2008. 372(9643): p. 1039-48.
  141. Alano, M.A., et al., Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, 2001. 107(3): p. 519-23.
  142. Needs, C.J. and P.M. Brooks, Antirheumatic medication during lactation. *Br J Rheumatol*, 1985. 24(3): p. 291-7.
  143. Levy, G., Clinical pharmacokinetics of aspirin. *Pediatrics*, 1978. 62(5 Pt 2 Suppl): p. 867-72.

144. Berlin, C.M., Jr., S.J. Yaffe, and M. Ragni, Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol (New York)*, 1980. 1(2): p. 135-41.
145. Gardiner, S.J., et al., Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 61(1): p. 101-4.
146. Naumburg, E.G. and R.G. Meny, Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child*, 1988. 142(1): p. 11-2.
147. Schneider, P. and P. Reinhold, [Anesthesia in breast feeding. Which restrictions are justified?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000. 35(6): p. 356-74.
148. Cooper, S.P., et al., Prenatal exposure to pesticides: a feasibility study among migrant and seasonal farmworkers. *Am J Ind Med*, 2001. 40(5): p. 578-85.
149. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(7): p. 523-9.
150. Fischer, G., et al., Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction*, 1999. 94(2): p. 231-9.
151. Jones, H.E., et al., Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend*, 2005. 78(1): p. 33-8.
152. Kopecky, E.A., et al., Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sci*, 1999. 65(22): p. 2359-71.
153. Feilberg, V.L., et al., Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989. 33(5): p. 426-8.
154. Leighton, B.L. and S.H. Halpern, Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol*, 2002. 26(2): p. 122-35.
155. Porter, J., E. Bonello, and F. Reynolds, Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. *Anesthesiology*, 1998. 89(1): p. 79-85.
156. Baka, N.E., et al., Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 2002. 94(1): p. 184-7, table of contents.
157. Wittels, B., et al., Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg*, 1997. 85(3): p. 600-6.
158. Hirose, M., T. Hosokawa, and Y. Tanaka, Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after caesarean section. *Br J Anaesth*, 1997. 79(1): p. 120-1.
159. Nystedt, A., D. Edvardsson, and A. Willman, Epidural analgesia for pain relief in labour and childbirth - a review with a systematic approach. *J Clin Nurs*, 2004. 13(4): p. 455-66.
160. Anim-Somuah, M., R. Smyth, and C. Howell, Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): p. CD000331.
161. Chang, Z.M. and M.I. Heaman, Epidural analgesia during labor and delivery: no effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding. *J Hum Lact*, 2005. 21(3): p. 305-14; quiz 315-9, 326.
162. Halpern, S.H. and B.L. Leighton, Misconceptions about neuraxial analgesia. *Anesthesiol Clin North America*, 2003. 21(1): p. 59-70.
163. Jayasinghe, C. and N.H. Blass, Pain management in the critically ill obstetric patient. *Crit Care Clin*, 1999. 15(1): p. 201-28, viii.
164. Radzyminski, S., The effect of ultra low dose epidural analgesia on newborn breastfeeding behaviors. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2003. 32(3): p. 322-31.
165. Henderson, J.J., et al., Impact of intrapartum epidural analgesia on breast-feeding duration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003. 43(5): p. 372-7.
166. Jordan, S., et al., The impact of intrapartum analgesia on infant feeding. *BJog*, 2005. 112(7): p. 927-34.
167. Beilin, Y., et al., Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology*, 2005. 103(6): p. 1211-7.
168. Esmaoglu, A., et al., Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care*, 2009.
169. Cole, M.G., F. Primeau, and J. McCusker, Effectiveness of interventions to prevent delirium in hospitalized patients: a systematic review. *CMAJ*, 1996. 155(9): p. 1263-8.
170. Francis, J. and W.N. Kapoor, Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc*, 1992. 40(6): p. 601-6.
171. Inouye, S.K., A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med*, 2004. 71(11): p. 890-6.
172. Spies, C.D., et al., Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med*, 2003. 29(12): p. 2230-8.
173. Spies, C.D. and H. Rommelspacher, Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg*, 1999. 88(4): p. 946-54.
174. Lonergan, E., et al., Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD005594.
175. Kalisvaart, K.J., et al., Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(10): p. 1658-66.
176. Bundesärztekammer, Grundsätze zur ärztlichen Sterbegleitung. *Deutsches Ärzteblatt*, 1998. 95: p. A-2365.

## C Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kinder

### CI Monitoring

1. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:237-245
2. Colwell C, Clark L, Perkins R. Postoperative use of pediatric pain scales: children's self-report versus nurse assessment of pain intensity and affect. *J Pediatr Nurs* 1996;11:375-382
3. Peters JW, Koot HM, Grunau RE, et al. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain* 2003;19:353-363
4. Buttner W, Finke W, Hilleke M, et al. [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:353-361
5. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93:173-183
6. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* 2000;10:303-318
7. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, et al. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000;84:367-377
8. Stevens ed. Assessment of pain in neonates and infants Edinburgh Elsevier 2007:67-90.
9. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care* 2004;4:126-140
10. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008;28:55-60
11. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 2004;291:1753-1762
12. Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, et al. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh* 2007;39:147-154
13. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:479-484
14. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med* 2008;36:2427-2432
15. Kloos ed. Schmerzkonzepte von Kindern und Jugendlichen Bern: Verlag Hans Huber; 1999:173 - 182
16. Craig K G-MC, Lilley C ed. Crying as an indicator of pain in infants. London: MacKeith Press;23-40
17. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 2006;117:S9-S22
18. Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986;24:373-382
19. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology* 2008;93:10-18
20. Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM, Huntsman E. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings. *Pain* 1999;83:25-35
21. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17
22. Cignacco E, Mueller R, Hamers JP, Gessler P. Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* 2004;78:125-131
23. Gessler P, Cignacco E. [Measures for the assessment of pain in neonates as well as a comparison between the Bernese Pain Scale for Neonates (BPSN) with the Premature Infant Pain Profile (PIPP)]. *Klin Padiatr* 2004;216:16-20
24. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22
25. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, et al. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993;12:59-66
26. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992;17:95-109
27. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:58-63
28. Kroyer SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. *Paediatr Anaesth* 2003;13:147-151
29. Flynn R, Finnegan LP, Kaplan SL, Litt M, Phoenix MD. The assessment of behavioral change in infants undergoing narcotic withdrawal: comparative data from clinical and objective methods. *Addict Dis* 1975;2:257-275
30. Green M, Suffet F. The Neonatal Narcotic Withdrawal Index: a device for the improvement of care in the abstinence syndrome. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1981;8:203-213
31. Turkel SB, Braslow K, Tavare CJ, Trzepacz PT. The delirium rating scale in children and adolescents. *Psychosomatics* 2003;44:126-129
32. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138-1145
33. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988;23:89-97

### CII Therapie und Weaning

1. Playfor, S.D., Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2008. 93(3): p. 87-92.
2. Lynn, A., et al., Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg*, 1998. 86(5): p. 958-63.
3. Farrington, E.A., et al., Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am J Perinatol*, 1993. 10(1): p. 84-7.
4. Tarkkila, P. and L. Saarnivaara, Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth*, 1999. 82(1): p. 56-60.
5. Oztekli, S., et al., Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*, 2002. 12(8): p. 694-9.
6. Pickering, A.E., et al., Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*, 2002. 88(1): p. 72-7.
7. Viitanen, H., et al., Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenotomectomy. *Br J Anaesth*, 2003. 91(3): p. 363-7.
8. Tobias, J.D., Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU patient. *Anesth Intensiv Care*, 1994. 22(5): p. 616-8.
9. Birmingham, P.K., et al., Patient-controlled epidural analgesia in children: can they do it? *Anesth Analg*, 2003. 96(3): p. 686-91, table of contents.
10. Monitto, C.L., et al., The safety and efficacy of parent/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg*, 2000. 91(3): p. 573-9.
11. Stevens, B., J. Yamada, and A. Ohlsson, Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. CD001069.
12. Cignacco, E., et al., The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain*, 2007. 11(2): p. 139-52.
13. de Wildt, S.N., et al., Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit*, 2005. 27(1): p. 98-102.
14. Ng, E., A. Taddio, and A. Ohlsson, Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD002052.
15. Bellu, R., K.A. de Waal, and R. Zanini, Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD004212.
16. Parkinson, L., et al., A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. *Paediatr Anaesth*, 1997. 7(5): p. 405-10.
17. Kaindl, A.M., et al., Antiepileptic drugs and the developing brain. *Cell Mol Life Sci*, 2006. 63(4): p. 399-413.
18. Whitelaw, A. and D. Odd, Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD001691.
19. Brown, R.L., et al., The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil*, 1996. 17(1): p. 34-8.
20. Harrison, A.M., et al., The use of haloperidol in agitated critically ill children. *Clin Pediatr (Phila)*, 2002. 41(1): p. 51-4.
21. Schievel, J.N., et al., Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2007. 33(6): p. 1033-40.
22. Taylor, A., C. Walker, and W. Butt, Can children recall their experiences of admission to an intensive care unit? *Crit Care Resusc*, 2000. 2(4): p. 253-9.
23. Berde, C.B. and N.F. Sethna, Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*, 2002. 347(14): p. 1094-103.
24. Muller, C., et al., Pharmacokinetics of piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units. *Eur J Pediatr*, 2006. 165(4): p. 229-39.
25. Olkolia, K.T., et al., Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 1988. 44(2): p. 128-36.
26. Bouwmeester, N.J., et al., Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth*, 2003. 90(5): p. 642-52.

27. Hertzka, R.E., et al., Fentanyl-induced ventilatory depression: effects of age. *Anesthesiology*, 1989. 70(2): p. 213-8.
28. Sittl R, G.N., Geiss C, Märkert D, ed. Postoperative Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen. Schmerztherapie bei Kindern, ed. B. Zernikow, Springer Verlag.
29. Ross, D.M. and S.A. Ross, Stress reduction procedures for the school-age hospitalized leukemic child. *Pediatr Nurs*, 1984. 10(6): p. 393-5.
30. Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatr Dent*, 2008-2009. 30(7S): p. 143-59.
31. Greenberg, S.B., et al., High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 161(3): p. 639-41.
32. Ambrose, C., et al., Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth*, 2000. 84(6): p. 794-6.
33. Fodale V, L.M.E., Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf*, 2008. 31(4): p. 293-303.
34. Bray, The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? . *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002. 15(3): p. 339-42.
35. Vasile, B., et al., The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*, 2003. 29(9): p. 1417-25.
36. Parke TJ, S.J., Rice AS, Greenway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese c, Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*, 1992. 305(6854): p. 613-6.
37. Hughes J, G.A., Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, Thornigton R, Choonara I, A prospective study of the adverse effects of midazolam withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr*, 1994. 83(11): p. 1194-9.
38. Arzneimittelkommission, Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004. 101(50): p. A-3447 / B-2911 / C-2759
39. 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.
40. 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.
41. Martini, Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005. 44(4): p. 395-8.
42. Wise MG, H.D., Cerda GM, Trzepacz PT ed. Delirium (confusional states). *Textbook of consultation-Liaison Psychiatry in the medically ill*, ed. R.J. Wise MG. 2002, American Psychiatric Publishing: Washington, DC. 257-272.
43. Harrison AM, L.R., Lee WE, Appachi E, Bourdakos D, Davis SJ, McHugh MJ, Weise KL, The use of haloperidol in agitated critically ill children. *Clin Pediatr (Phila)*, 2002. 41(1): p. 51-4.
44. Posey DJ, W.K., Wilson GA, McDougale CJ, Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1999. 9(4): p. 273-6.
45. Schievelid JN, L.A., Delirium in severely ill young children in the pediatric intensive care unit. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005. 44(4): p. 392-4.
46. Ratcliff, S.L., et al., The use of haloperidol and associated complications in the agitated, acutely ill pediatric burn patient. *J Burn Care Rehabil*, 2004. 25(6): p. 472-8.

## Verfahren zur Konsensbildung:

siehe Leitlinienreport [001/012m](#)

## Erstellungsdatum:

03/2002

## Letzte Überarbeitung:

12/2009

## Nächste Überprüfung geplant:

12/2014

Zurück zum [Index Leitlinien Anästhesiologie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien Intensivmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 12/2009

© Dt. Ges. f. Anästhesiologie und Intensivmedizin

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 28.06.2010; 16:07:51