

S3-Leitlinie

Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020)

AWMF-Registernummer: 001/012

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Patientenvertretung: Karin Stötzner

Patientenbeauftragte für das Land Berlin und

stellvertretende Sprecherin der maßgeblichen Patientenverbände im gemeinsamen Bundesausschuss

Redaktionelle Überarbeitung:

Um der gendergerechten Schreibweise gerecht zu werden, entschied sich die Leitliniengruppe den Text redaktionell von Paula Blömers überarbeiten zu lassen. Aus Gründen der besseren Übersetzbarkeit und Nutzung von Lesegeräten sehbehinderter Menschen wird der „:“ zur Kennzeichnung der korrekten Schreibweise verwendet.

Ansprechpartner / Leitliniensekretariat

Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin

Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Frau Christiane Krüger

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030/450 53 10 12; Fax: 030/450 55 19 11

E-Mail: christiane.krueger@charite.de

Mandatsträger:innen der beteiligten Fachgesellschaften:

federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Dr. Martin Bellgardt, Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Dr. Anja Heymann, Johannes Hörter, Prof. Dr. Stefan Kleinschmidt, Dr. Anika Müller, Dr. Christine Müller-Brandes, Prof. Dr. Christian Putensen, Prof. Dr. Claudia Spies, Dr. Nils Schallner, Prof. Dr. Sascha Treskatsch, Prof. Dr. Peter Tonner, Dr. Uwe Trieschmann, Prof. Dr. Frank Wappler, Dr. Björn Weiß

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Dr. Teresa Deffner, Prof. Dr. Hans-Christian Hansen, Herr Carsten Hermes, Dr. Anke Hierundar, Prof. Dr. Andreas Markewitz, Frau Sabrina Sayk, Prof. Dr. Christian Waydhas

weitere beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Prof. Dr. Stephan Freys, Prof. Dr. Wolfgang Hartl, Dr. David Kuppinger

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege (DGF)

Herr Gerhard Schwarzmann, Herr Enrico Bock

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Dr. Rahel Eckardt-Felmborg, Prof. Dr. Hans-Jürgen Heppner

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG)

Dr. Thomas Fink, PD Dr. Christian Göpel

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Dr. Matthias Kochanek, Prof. Dr. Peter Schellongowski

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)

Frau Kerstin Böhm

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Dr. Stephan Braune, Prof. Dr. Uwe Janssens

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Herr Martin Grutza, Dr. Christine Jungk

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dr. Andreas Binder, PD Dr. Bernd Kallmünzer, Prof. Dr. Wolfgang Müllges

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

PD Dr. Stefan Schröder

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Prof. Dr. Ingo Fietze, Prof. Dr. Maritta Orth

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Dr. Bernhard Gohrbandt

Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS)

Prof. Dr. Michael Schäfer

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Herr Andreas Fründ

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Dr. Süha Demirakca, Dr. Lars Garten, Frau Irene Harth, Dr. Matthias Kumpf, Dr. Bernd Mitzlaff, Frau Monika Schindler

Leitsatz:

**Intensivstationäre Patientinnen und Patienten sollen
wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein,
um an der eigenen Behandlung und Genesung
aktiv teilnehmen zu können.**

Inhaltsverzeichnis

Leitsatz:.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen.....	5
Relevanz.....	5
1) Risikofaktoren in der Intensivmedizin.....	5
2) Prävention und Risikoreduktion.....	8
3) Prävention und Frühintervention akuter Belastungen zur Reduktion von Spätfolgen.....	11
4) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf.....	17
5) Therapeutische Konzepte.....	38
a) Nicht-pharmakologisch.....	38
b) Pharmakologisch.....	41
6) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin.....	71
7) Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin.....	83
8) Intra- und Interhospitaltransporte.....	88
B. Spezielle Patient:innengruppen.....	89
1) Schwangerschaft und Stillzeit.....	89
2) Sterbende Patient:innen.....	99
3) Brandverletzte Patient:innen.....	101
a. Das brandverletzte Kind.....	102
4) Polytraumatisierte Patient:innen.....	105
5) Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck.....	108
6) Kardiochirurgische Patient:innen.....	125
7) Patient:innen mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren.....	127
8) Patient:innen mit spezieller Lagerungstherapie.....	129
C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern.....	130
1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern.....	130
a) Analgesie-Monitoring.....	130
b) Monitoring der Sedierung.....	138
a) Monitoring des Delirs.....	141
2) Therapeutische Konzepte bei Kindern.....	144
a) Analgesie.....	144
b) nicht-pharmakologische Therapie.....	151
c) Sedierung.....	153
d) Delirtherapie.....	160
D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patient:innen.....	164
1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment.....	164
2) Therapeutische Konzepte.....	166
E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie.....	168
Literaturverzeichnis.....	178

A. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Erwachsenen

Relevanz

Für viele Patient:innen stellt eine intensivmedizinische Behandlung einen schweren Einschnitt in ihre Lebensqualität dar, der auch Monate und Jahre nach der Intensivbehandlung noch gravierende Einschränkungen zur Folge haben kann. Während der Intensivbehandlung leiden Patient:innen vordergründig unter Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Durst, Angst, Unruhe, Schmerzen und Verwirrheitszuständen[1]. Drei Monate nach Intensivbehandlung berichten immer noch über die Hälfte aller intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen über Verwirrheitszustände und Desorientierung. Weitere negative Erinnerungen bezogen sich auf Schmerzen, Stress, Schlafstörungen, Lärm, Angst und Hilflosigkeit[2].

Durch die Implementierung unserer gemeinsam erstellten Leitlinie sollen viele dieser Stressoren, die von den Patient:innen als negativ empfunden werden und auch den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können, deutlich reduziert werden. Diese Reduktion soll dabei nicht die absolute Symptommfreiheit bedeuten, sondern gemeinsam mit dem Patienten individuell tolerable Ziele zu definieren und zu erzielen.

1) Risikofaktoren in der Intensivmedizin

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
1.1 Während der intensivstationären Behandlung soll auf folgende Risikofaktoren geachtet werden[3, 4]: • Basisfaktoren (Komorbiditäten[5], höherer ASA-Status[5], höheres Lebensalter[6], vorbestehendes kognitives Defizit[7], chronische Schmerzen[8], Schwere der Erkrankung / höherer APACHE-Score[9-11], vorbestehende Immobilität[12]) • Behandlungsassoziierte Faktoren (operativer Eingriff[5, 13], anticholinerge Medikation[14], Einsatz von Benzodiazepinen[10, 12, 15], Tiefe und Dauer einer Sedierung[9], maschinelle Beatmung / Intubation[16], Fixierung[17], Transfusion[18]) • psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren	+++	A

Die Erfassung von Risikofaktoren in der Intensivmedizin beschreibt Faktoren und Stressoren, die die

Rekonvaleszenz negativ beeinflussen und im schlimmsten Fall sogar verhindern. Dabei sind in der Literatur die Risikofaktoren, ein intensivmedizinisches Delir zu entwickeln, am besten beschrieben. Intensivstationär behandelte Patient:innen sind häufig von einem Delir betroffen: abhängig von der Studienkohorte sind in der Literatur Delirinzidenzen zwischen 30% und über 80% der Patient:innen dokumentiert[10, 11, 17, 19-21]. Das Delir ist dabei keine eigenständige Krankheitsentität, sondern ihm liegen medizinische Faktoren zugrunde und es ist Ausdruck einer Organfunktionsstörung des Gehirns, einer intensivmedizinischen Enzephalopathie[22].

Ein Delir hat erhebliche Folgen für die Rekonvaleszenz und das Behandlungsergebnis. Patient:innen mit einem Delir weisen eine verlängerte Beatmungsdauer, eine verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation[19, 23-27] sowie eine verschlechterte kognitive Leistung noch ein Jahr nach der Entlassung von der Intensivstation auf[28]. In einem anerkannten Risikomodell zum Delir werden prädisponierende von präzipitierenden Faktoren unterschieden[29, 30]. Prädisponierende Faktoren sind solche, die Patient:innen aufgrund einer individuellen Anamnese und Konstitution mitbringen (Basisfaktoren). Als präzipitierende Faktoren werden solche bezeichnet, denen der oder die Patient:in während der Krankenhausbehandlung ausgesetzt ist (behandlungsassoziierte Faktoren). Letztere sind häufig modifizierbar, so dass die Möglichkeit einer Risikoreduktion besteht. Als protektive Faktoren sind dabei besonders der Verzicht auf tiefe Sedierung und die konsequente Beachtung von Komorbiditäten zu nennen.

Die Frage, ob ein höheres Lebensalter einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delir darstellt, konnte nach wie vor nicht eindeutig geklärt werden, die Evidenz bleibt inkonsistent[7, 9, 19, 31]. Viel mehr scheinen altersassoziierte Faktoren wie zunehmende Gebrechlichkeit, Schwerbehinderung und vorbestehende kognitive Störungen mit der Entstehung eines Delirs assoziiert zu sein. Auch wenn die Evidenzlage ein steigendes Delirrisiko mit höherem Lebensalter beschreibt[5, 13, 32, 33] und das höhere Lebensalter per se als Risikofaktor gewertet wird, soll an dieser Stelle auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, auch jüngere Patient:innen hinsichtlich neurokognitiver Störungen nicht zu vernachlässigen, die ebenfalls aus unterschiedlichsten Gründen ein Risiko für ein intensivstationäres Delir haben. Insbesondere in der Beschreibung des Patient:innenkollektivs, das ein erhöhtes kognitives Vulnerabilitätsmaß hat, sollte neben klassischen Faktoren wie Alter und ASA-Status auch funktionelle und psychologische Faktoren beinhalten. Auch bei der Beschreibung des Vulnerabilitätsmaßes besteht weiterhin deutlicher Forschungsbedarf. Zur Beschreibung der Risikofaktoren wurden an einzelnen Patient:innenkollektiven verschiedene

Risikokalkulationsinstrumente validiert (zum Beispiel PRE-DELIRIC[34]). Die Instrumente wurden an speziellen Patient:innenkollektiven validiert und weisen eine situationspezifische/kontextsensitive diagnostische Validität auf[35]. Implementierungsstudien werden benötigt, um die Ergebnisse dieser Instrumente zu interpretieren, Cut-offs festzulegen und mögliche Konsequenzen aus einem positiven Score abzuleiten[36].

2) Prävention und Risikoreduktion

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
2.1 Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen durchgeführt werden[37-39]: Tagsüber sollen aktivierende Maßnahmen durchgeführt werden. Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen durchgeführt werden.	++++	A A A
2.2 Eine Übersedierung soll vermieden werden[32, 40]	+++	A
2.3 Eine pharmakologische Delirprävention sollte bei erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen nicht durchgeführt werden[41].	+++	B

Aktivierende Maßnahmen tagsüber:

- Kommunikation und kognitive Stimulation
- Frühmobilisierung / Physio- / Ergotherapie / Atemtherapie
- zeitliche Reorientierung / Uhr / Kalender / Seh- und Hörhilfen
- Förderung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus (Lichtanpassung / Tageslicht)
- Ausschöpfung alternativer Kontaktmöglichkeiten bei hygienischer Isolation
- Einbinden der Familienangehörigen / Besuchszeiten flexibel gestalten oder aufheben
- Unterstützung des Patient:innen bei der Nutzung von individuellen Strategien zur Stressreduktion und Förderung dieser

Schlaffördernde Maßnahmen nachts:

- Anbieten von Ohrstöpseln und Schlafbrillen
- Lärmreduktion (Zum Beispiel Lärmampel)
- Lichtanpassung
- nächtliche Beschränkung auf notwendige Maßnahmen (Routinemaßnahmen und planbare Interventionen (Pflege, Ärzt:in) tagsüber durchführen)
- Medikation hinsichtlich des Erhalts der physiologischen Schlafarchitektur überprüfen

Infobox 1: Aktivierende und schlaffördernde Maßnahmen

Die Beachtung verschiedener Risikofaktoren hat zur Entwicklung von Präventionsstrategien in der Intensivmedizin geführt. Dabei kristallisieren sich zunehmend nicht-pharmakologische Ansätze als maßgeblich heraus. Eine der bedeutendsten Präventionsstrategien stellt dabei die Vermeidung einer Sedierung dar. Für eine nicht-indizierte Sedierung von intensivpflichtigen Patient:innen gibt es eine steigende Evidenz in Bezug auf höhere Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer sowie einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer und Krankenhausverweildauer[32, 42-44]. Zusätzlich ist sie mit einer höheren Inzidenz und Dauer einer Delirs und einer höheren Rate Ventilator-assoziiierter Pneumonien assoziiert [43, 45-48]. Der Einsatz von Sedativa mit dem Verlust der Kontaktfähigkeit ist im Standardfall und sofern keine Indikation zur tiefen Sedierung vorliegt, als zu tiefes Sedierungsniveau (Übersedierung) anzusehen und zu vermeiden. Diese Überlegenheit der Wachheit konnte sowohl in großen Observationsstudien, als auch in den ersten randomisiert kontrollierten Studien gezeigt werden[26, 32, 40, 42, 49, 50]. Sollte der Einsatz von Substanzen mit sedierendem Haupt- oder Nebenwirkungsprofil notwendig sein, was intensivmedizinisch oft die Regel ist (Analgesie, Anxiolyse, Therapie von Halluzinationen/psychotischen Symptomen), so sollte umso mehr auf eine Vermeidung von Übersedierung geachtet werden.

Um dies zu erreichen, stehen zusätzlich nicht-pharmakologische Therapieansätze, sowie eine Anpassung der Behandlungsumgebung zur Stressreduktion zur Verfügung:

Zu den Präventionsmaßnahmen des Delirs stehen neben der Vermeidung einer Übersedierung tagsüber stimulierende und nachts schlaffördernde Maßnahmen im Vordergrund (Infobox 1: Aktivierenden und schlaffördernde Maßnahmen). Zu den stimulierenden Maßnahmen gehören besonders eine frühe Mobilisation und Reorientierung[51]. Neben der frühen Mobilisation ist auch eine frühestmögliche enterale Ernährung essentiell, sowie eine frühzeitige Entfernung von Drainagen[8]. Zur Reorientierung gehören der frühestmögliche bzw. ständige Einsatz von patient:inneneigenen Sehhilfen und Hörgeräten, intensive Kommunikation[52-54], der Einsatz von verschiedenen chronorhythmisierenden Medien (zum Beispiel Uhr, Kalender in Sichtweite, PC, Zeitung, Fotos etc.) und der Einsatz von Tageslicht[55]. Insbesondere helles Licht tagsüber kann das Risiko für ein Delir senken[56]. Ebenfalls gilt eine soziale Deprivation in jedem Fall zu vermeiden. Die schlaffördernden Maßnahmen in der Nacht bestehen nicht nur aus allgemeiner Reduktion von Lärm und Licht in den Behandlungszimmern[57-59], sondern können zum Beispiel auch bei nicht-deliranten Patient:innen aus dem Angebot von Schlafbrillen und Ohrstöpseln[60, 61] bestehen[62]. Bei diesen Hilfsmitteln ist zu beachten, dass sie nur auf Wunsch der Patient:innen angewendet

werden sollen. Inouye et al. konnten zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren Patient:innen mit einer Reduktion der Delirinzidenz assoziiert ist[63]. Auch für intensivpflichtige Patient:innen scheint dieses Vorgehen günstig[64]. Insgesamt zeigen viele Studien eine Überlegenheit einer Kombination von nicht-pharmakologischen Maßnahmen im Vergleich zu Einzelmaßnahmen, insbesondere in Bezug auf eine verkürzte Beatmungs- und Verweildauer, eine reduzierte Delirinzidenz und sogar mit einem positiven Effekt auf die Mortalität[65, 66].

Neben den nicht-pharmakologischen Maßnahmen gilt ebenfalls die adäquate Therapie der vorbestehenden Grunderkrankung(en) und aller Komorbiditäten als delirpräventiver Effekt. Dies bedeutet insbesondere, dass das Fortsetzen regelmäßig neu geprüft werden soll. Delirprotektive Effekte haben beispielsweise das Fortsetzen einer Dauermedikation mit Statinen [67], das Fortsetzen einer psychiatrischen Dauermedikation [68] und die konsequente Therapie einer Hypertension [69].

Pharmakologisch kann bei älteren Patient:innen die nächtliche Gabe von Melatonin präventiv wirken[70], und helfen, den Tag-Nacht-Rhythmus zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Eine große RCT dazu wird aus der Arbeitsgruppe um Martinez in den nächsten Jahren erwartet[71]. Ein gezielter Einsatz einer low-dose Haloperidol-Prophylaxe ist lediglich Patient:innen mit einem hohen Risiko für ein Delir vorbehalten. Eine generelle pharmakologische Delirprävention ist aus aktueller Sicht nicht sinnvoll[41].

3) Prävention und Frühintervention akuter Belastungen zur Reduktion von Spätfolgen

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
3.1 Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst. [72-76]	++++	A
3.2 Bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung soll ein frühzeitiges Screening[77] und eine Verlaufserfassung potentieller Stressoren und psychischer Symptome adaptiert an die Kommunikationsmöglichkeiten der Patient:innen erfolgen[78, 79]. <i>Up-grading: klinische Relevanz</i> <i>Siehe dazu:</i> S2k Leitlinie: Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung (Registernummer 051-027)	Expert:innen-konsens	A
3.3 Intensivmedizinisch behandelten Patient:innen mit persistierenden psychischen Symptomen (zum Beispiel im Rahmen eines PICS) soll eine qualifizierte Diagnostik und darauf basierende leitliniengerechte Behandlung auch durch qualifizierte Nachbehandlung angeboten werden. <i>Siehe dazu:</i> S3 Leitlinie: Posttraumatische Belastungsstörung (Registernummer 155-001)	Expert:innen-konsens	A
3.4 Während der intensivstationären Behandlung sollte auf folgende Risikofaktoren[80] für die Entstehung kognitiver Langzeitschäden geachtet werden: • anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit[7, 31, 81], bekannte genetische Disposition (z.B. Apolipoprotein E4)[19], bekannte Depression) • Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer[24, 25, 28], Hypoxie (paO₂ < 60mmHg, transfusionsbedürftige Anämie und Hypotension, Hyper- und Hypoperfusion[82, 83] (RR-Abfall > 30% des individuellen Normwertes), schwere Sepsis/septischer Schock, extreme Blutzuckerschwankungen (BZ-Fluktuationen mit Extremen < 60mg/dl und > 180mg/dl)	+++	B

psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren (gestörter Schlaf/Lärm (> 80db))		
3.5 Kommunikation Bei allen intensivmedizinisch behandelten Patient:innen soll die Kommunikationsfähigkeit systematisch erfasst werden. Darauf basierend sollen augmentative und alternative Kommunikationsmethoden angeboten werden.	Expert:innen-konsens	A

Post-Intensive-Care-Syndrom und Posttraumatische Belastungsstörung

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) ist eine Konstellation kognitiver, körperlicher und psychischer Symptome die während oder unmittelbar nach der Intensivstation beginnt und auch nach der Entlassung bestehen bleiben. Es kann sowohl die Patient:innen (PICS) als auch die Familie (PICS-F) betreffen[84]. Als Syndrom ist das PICS nicht in der ICD-10 klassifiziert, bildet jedoch aus funktioneller Perspektive das Befinden ehemals kritisch kranker Patient:innen in mehreren Bereichen (physisch, kognitiv, psychisch) ab[85]. Dabei können als körperliche Symptome im Rahmen eines PICS beispielsweise Muskelschwäche[86] oder Schmerzen[87] über die Entlassung aus der Intensivstation hinaus gehen. Die kognitiven Symptome von PICS können beispielsweise aus Gedächtnisbeeinträchtigungen, Aufmerksamkeitsstörungen oder reduzierter mentaler Geschwindigkeit bestehen[88, 89], während die psychischen von depressiven Symptomen oder Angst[90] geprägt sein können.

Demgegenüber erfasst die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) ausschließlich psychische und damit einhergehende körperliche Symptome, die mit zeitlicher Latenz auf ein potentiell traumatisierendes Ereignis auftreten. Sie ist als Traumafolgeerkrankung diagnostizierbar und es liegt eine umfassende S3-Leitlinie zur Behandlung der PTSD vor (S3 Leitlinie: Posttraumatische Belastungsstörung, AWMF-Register-nummer 155 – 001). Symptomatische Spezifika der Erkrankung bei ehemals kritischen kranken Patient:innen werden diskutiert[91], bleiben jedoch Kernsymptome einer PTSD und können dementsprechend leitliniengerecht behandelt werden. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der klinischen Relevanz vor allem hinsichtlich der therapeutischen Versorgung wurde sich im Rahmen der Leitlinienarbeit auf die PTSD beschränkt. In einer aktuell publizierten Metaanalyse fassen Sricharoenchai, Parker et al. zusammen, dass die Inzidenz einer PTSD bei Intensivpatient:innen nach einem Jahr zwischen 25% und 33% liegt und somit eine häufige Folgeerkrankung darstellt[92].

Zu den potentiell modifizierbaren Risikofaktoren für eine posttraumatische Belastungsstörung

zählen der Einsatz von Benzodiazepinen, die Länge einer Sedierung, Delirdauer, Angst, Isolationsmaßnahmen, sowie die kontinuierliche Abhängigkeit eines Organersatzverfahrens[93]. Interessant scheint in diesem Zusammenhang eine Untersuchung von Nelson BJ et al., die die Lebensqualität von ehemals intensivstationär Behandlungspflichtigen Patient:innen untersuchten und höhere PTSD Inzidenz mit zunehmender Sedierungsdauer feststellten[94]. Treggiari et al. konnten zeigen, dass tiefe Sedierung nicht vor Angststörungen schützt[95, 96]. Ely EW et al. demonstrierten, dass flach sedierte Patient:innen keinem größeren Stress ausgesetzt waren, als die tiefer sedierte Kontrollgruppe[97]. Unter dem Gesichtspunkt der Prävention scheint hier die Vermeidung der Übersedierung (siehe A.1) von erheblicher Bedeutung. Im Sinne der Reduktion modifizierbarer Risikofaktoren sollten außerdem psychische Symptome wie Angst frühzeitig erfasst werden. Dafür eignen sich validierte Instrumente wie die Faces Anxiety Scale[98]. Kurze Screeningverfahren, die für den Kontext der Intensivstation entwickelt wurden, konnten bislang nur bei Patient:innen mit unbeeinträchtigtem Bewusstsein durchgeführt werden[77, 99]. Hinsichtlich der Entwicklung praktikabler Instrumente oder Risikoscores für die valide Erfassung akuter psychischer Symptome auch bei Patient:innen mit Wahrnehmungs- und Kommunikationsbeeinträchtigungen besteht weiterer Forschungsbedarf. Da ein Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen während bzw. kurz nach intensivmedizinischer Behandlung[100, 101] und psychischen Folgeerkrankungen besteht, sollte Patient:innen mit persistierenden psychischen Symptomen eine psychologische/ psychotherapeutische und bei Bedarf psychiatrische Mitbehandlung bereits während der intensivmedizinischen Behandlung ermöglicht werden. Dabei ist zum aktuellen Zeitpunkt auf Grundlage der verfügbaren Evidenz nicht davon auszugehen, dass Interventionen zur Reduktion von psychischen Symptomen während der intensivmedizinischen Behandlung allein zur Prävention einer PTSD ausreichen. So zeigte eine jüngst von Wade et al. veröffentlichte RCT dahingehend keinen Effekt in der Behandlungsgruppe[102].

Mit Blick auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung wird auf die Notwendigkeit eines Versorgungspfades verwiesen, im Rahmen dessen Patient:innen kontinuierlich hinsichtlich der Entwicklung möglicher Symptome beobachtet werden sollten (watchful waiting) und neben einem möglichst frühzeitigen Angebot der Unterstützung nach dem potentiell traumatisierenden Ereignis bei Vorliegen persistierender Symptome eine qualifizierte Diagnostik und Behandlung erfolgen sollte. Dieser longitudinale Versorgungsaspekt dürfte in der stationären und poststationären Behandlung kritisch kranker

Patient:innen noch unzureichend adressiert sein.

Kommunikation

Kommunikation als beeinflussbarer situativer Aspekt verringert sowohl das Risiko einer potentiellen Traumatisierung und wirkt zudem der Entstehung von Folgestörungen entgegen, indem Stressoren während der intensivmedizinischen Behandlung allein durch (traumasensible) Kommunikation reduziert werden. Eine hohe Qualität in der Kommunikation mit Angehörigen trägt zudem zu einer Risikoreduktion von psychischen Folgebelastungen bei diesen bei. Insbesondere belastende Erlebnisse im Zuge fehlender Realitätsorientierung sind Risikofaktoren sowohl für die Entwicklung einer PTBS als auch des PICS[103]. Die Kommunikation mit dem oder der Patient:in unterstützt daher die Realitätsorientierung und zielt auf die Reduktion von Anspannung und auf emotionale Unterstützung. Die Kommunikation orientiert sich an Bewusstseinslage, kommunikativen Fähig- und Fertigkeiten und Bedürfnissen des oder der Patient:in. Sie ist daher unmittelbar an die jeweils aktuelle Situation des oder der Patient:in anzupassen. Die Kommunikation ist vor allem bidirektional informativ und Voraussetzung einer tragfähigen Ärzt:innen-Patient:innen-Beziehung.

Der Verlust der sprachlichen Kommunikationsfähigkeit erhöht nachweislich die emotionale Belastung bei Intensivpatient:innen, in Form vermehrten Erlebens von Frustration, Stress, Angst und Depression. Die am häufigsten verwendeten Kommunikationsmethoden, wie Lippenlesen, Gesten und Kopfnicken, sind zeitaufwändig und dennoch überwiegend unzureichend, um alle Kommunikationsbedürfnisse zu erfüllen, dadurch frustrierend für Patient:innen und Personal. Der Ansatz, weniger Sedierung zu verwenden, um die Anzahl der Patient:innen, die potenziell kommunizieren können, zu erhöhen, während sie atemunterstützt wach sind, wird unbedingt empfohlen.

Zur Verbesserung der Kommunikation wird die Verwendung eines Kommunikationsalgorithmus empfohlen, um den Ansatz der Auswahl verschiedener augmentativen und alternativen Kommunikationsmethoden (AAC) zu standardisieren. Es gibt es derzeit keine Protokolle oder Richtlinien über die Kommunikation mit intubierten Patient:innen auf der Intensivstation. Alle Kommunikationsinterventionstypen – Kommunikationsplatte, Sprechventil, Elektrolarynx und "High-Tech"-AAC-Geräte – bedeuten eine nachweisbare Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit des oder der Patient:in; eine Kombination von Kommunikationsmethoden ist ratsam. Der Einsatz von Kommunikationsinterventionen mit intubierten Patient:innen auf der Intensivstation sollte pragmatisch in einem kurzen Protokoll

eingebettet sein. Intensivstationen müssen dazu mit verschiedenen Low-End- und High-End-AAC-Geräten ausgestattet werden, um die am besten geeignete Intervention auszuwählen. Das Intensivpersonal ist in der Verwendung der verschiedenen AAC-Geräte zu schulen. Kommunikationsbedarf und der Erfolg von Kommunikationsinterventionen sind in der Patien:innenakte zu dokumentieren[52].

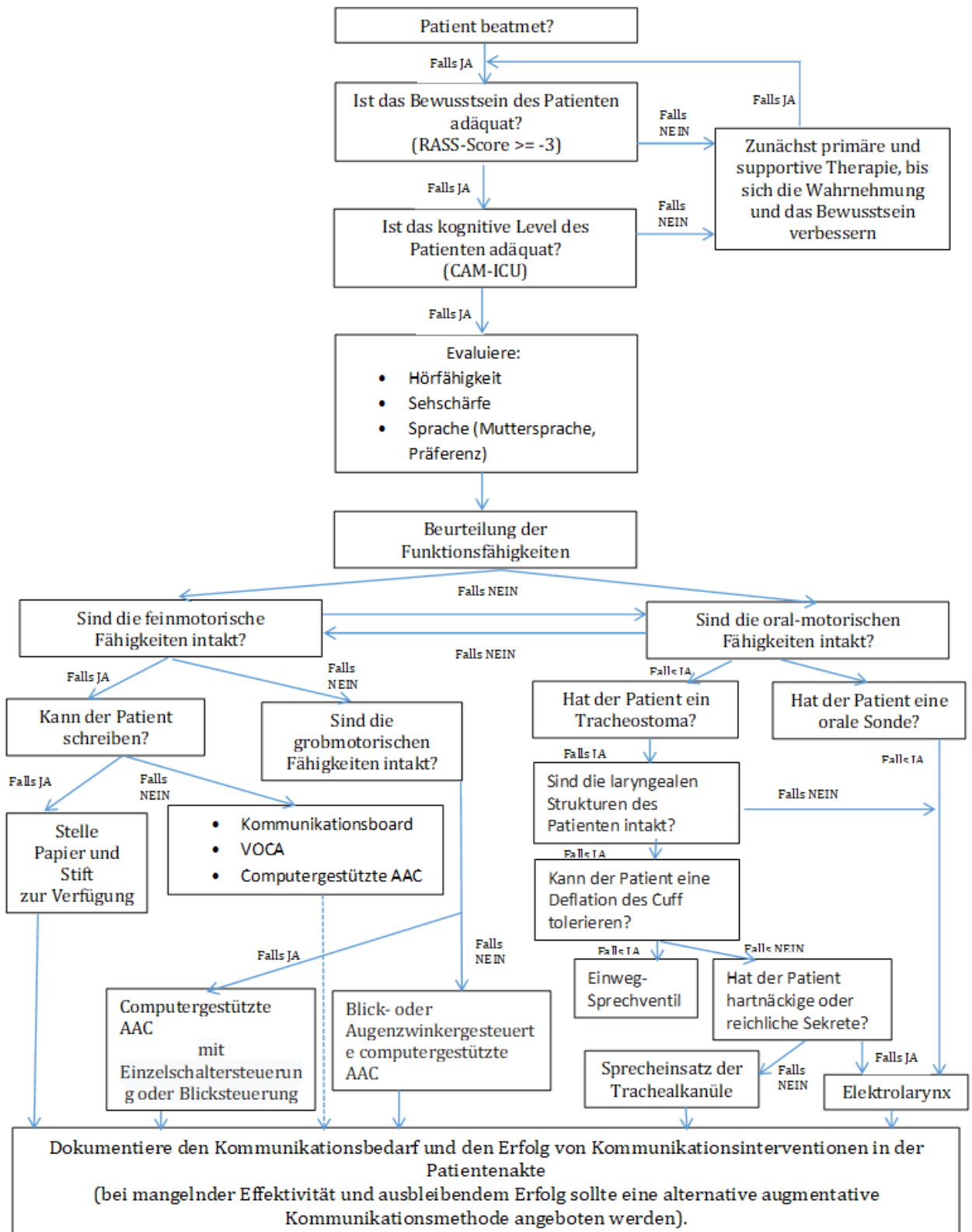


Abbildung 1: Algorithmus zur Auswahl alternativer Kommunikationsmethoden bei intubierten Patient:innen

4) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf

Allgemeines

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.1 In der Intensivmedizin sollen patient:innenorientierte Behandlungskonzepte eingesetzt werden zur: - bedarfsadaptierten Analgesie und Sedierung, - Vermeidung von Angst und Delir - individuellen patient:innenspezifischen Festlegung von Therapiezielen Dazu soll ein adäquates Monitoring der Behandlungseffekte Anwendung finden, sowohl in Bezug auf gewünschte Wirkungen als auch auf Nebenwirkungen[97, 104, 105].	+++	A
4.2 Das Behandlungsziel und der aktuelle Grad von Analgesie, Sedierung, Angst und Delir sollen standardisiert mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden [106]. <i>Up-grading: Relevanz</i>	++	A
4.3 Validierte Scoringsysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs eingesetzt werden [107].	+++	A

Patient:innenorientierte Therapiekonzepte in der Intensivmedizin setzen die Formulierung individueller patient:innenspezifischer Behandlungsziele und ein adäquates Monitoring voraus. Während ein konsequentes hämodynamisches Monitoring selbstverständlicher Standard auf allen Intensivstationen ist, besteht in Bezug auf die Überwachung von Analgesie, Sedierung, Delir, Schlaf und Angst noch deutlicher Handlungsbedarf.

Das Monitoring mit validierten Messinstrumenten hat direkte positive Effekte auf das Behandlungsergebnis der Patient:innen: Die systematische Evaluation von Schmerz, Sedierungsgrad und Delir 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[107-109].

Die multidisziplinäre Einführung eines Analgesie- und Sedierungsmanagements sowie einer Delirbehandlung kombiniert mit Weaningprotokollen senken signifikant die Beatmungsdauer, Behandlungsdauer und die Mortalität und sparen gleichzeitig Ressourcen ein[37, 46, 108, 110, 111]. In einer 2014 publizierten Umfrage der *European Society of Intensive Care Medicine* gaben nur 56% der befragten Intensivstationen an, routinemäßig auf ein Delir hin zu untersuchen. Bei nur 44% aller Befragten wurde dazu ein Delirscreeninginstrument genutzt[112]. Im zweiten, patient:innenspezifischen Teil der Umfrage wurden allerdings nur 28% der Patient:innen zum Befragungstag tatsächlich mit einem validierten Delirmessinstrument untersucht. Ein Implementierungsbedarf zeichnet sich letztendlich in verschiedenen Umfragen ab.

Eine sorgfältige Überwachung des Analgesie- und Sedierungsniveaus sowie eines Delirs mit reliablen, validen Messinstrumenten ist auch unerlässlich, um sowohl eine Über- als auch Unterdosierungen von Medikamenten zu vermeiden. Eine klinische Beobachtung kann ein systematisches Screening ergänzen, aber keinesfalls ersetzen. Studien zeigen, dass ein Delir mit klinischer Beobachtung nicht mit ausreichender Validität diagnostiziert werden kann[112-115].

Die praktische Umsetzung des Monitorings von Analgesie, Sedierung und Delir wird durch die Besonderheit der oft eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit von kritisch kranken Patient:innen auf Intensivstationen beeinflusst. Ärztliches und pflegerisches Personal tragen deshalb eine hohe Verantwortung in 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 Patient:innen individuell festzulegen, das Erreichen über ein regelmäßiges Monitoring zu überprüfen und zu dokumentieren und ggf. an neue Bedingungen zu adaptieren. Das Analgesieziel ergibt sich aus der individuellen Einschätzung durch den oder die Patient:in, sofern er/sie adäquate Angaben zu Tolerabilität geben kann. Zur Erfassung der Schmerzintensität ist die Numerische Rating Skala (NRS-V) ist dabei der Visuellen Analog- (VAS) oder der Verbal Rating Skala (VRS) vorzuziehen[116]. Für Patient:innen, die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen einzuschätzen, stehen validierte Fremdeinschätzungsscores zur Verfügung. Die Behavioural Pain Scale existiert in einer Version für beatmete (BPS)[117] und nicht-beatmete Patient:innen (BPS-NI)[118]. Das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)[119] ist sowohl für beatmete wie nicht-beatmete Patient:innen geeignet. Die BESD-Skala bietet die Möglichkeit der Fremdeinschätzung von Schmerzen bei dementen Patient:innen[120]. Zusätzlich werden bei Patient:innen, die nicht ausreichend kommunizieren können, zur Beurteilung des Analgesiegrades

durch ärztliches und pflegerisches Personal subjektive Kriterien wie Bewegungen, Mimik und physiologische Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Tränenfluss und Schweißsekretion, sowie die Veränderung dieser Faktoren unter analgetischer Therapie, herangezogen[117, 121]. Grundsätzlich sollte soweit möglich in allen diesen Kontexten neben der Schmerzintensität auch schmerzbedingte Beeinträchtigungen wichtiger Funktionen sowie der Wunsch nach (mehr) Schmerztherapie erfasst werden.

Das Delirmonitoring soll ebenfalls mit einer validierten Skala durchgeführt werden; dabei sind der CAM-ICU und die ICDSC am weitesten verbreitet[112]. Die Dauer deliranter Symptome ist ein relevanter Heilverlaufparameterwert[7], daher sollte zeitnah und symptomorientiert behandelt werden[122].

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, um eine Übersedierung zu vermeiden. Die Dauer der *burst suppression* im prozessierten EEG war relevant für ein Delir nach tiefer Sedierung[21]. Ferner konnte mittels *delta-power* frontoparietal nach herzchirurgischen Eingriffen zwischen Delir und Nicht-Delir unterschieden werden[123].

Monitoring von Analgesie

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.4 Zum Monitoring der individuellen Schmerzsituation sollen ein validierter Selbsteinschätzungsscore und ein validierter Fremdeinschätzungsscore eingesetzt werden.	++++	A

Angst vor Schmerzen gehört mit zu den am häufigsten geäußerten Befürchtungen von Patient:innen und Angehörigen, wenn eine intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit besteht.

Eine adäquate Schmerztherapie erfordert ein regelmäßiges, routinemäßiges Monitoring der individuellen Schmerzsituation des oder der Patient:in, sowie die Erstellung eines Analgesieziels unter Berücksichtigung der Schmerzursache und die Erfolgskontrolle der Therapie. Das Ziel und der Grad der Analgesie sollten mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) erfasst werden, sowie nach jeder Therapieänderung. Der Einsatz von validierten Scoringssystemen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie wird empfohlen[107].

Das Monitoring von Schmerzen intensivmedizinisch-behandelter Patient:innen stellt eine besondere Herausforderung dar. Kommunikationsbarrieren können sich zum einem aus medizinischen Maßnahmen, wie einer Beatmung mittels Tubus oder Gesichtsmaske ergeben, zum anderen aus Krankheitsfaktoren, wie einer Bewusstseinsstörung, einer muskulären Schwäche oder einem Delir. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Schmerzen regelhaft unterschätzt werden und Patient:innen nicht adäquat schmerztherapiert sind[105, 107, 108, 124-126]. Die Relevanz dieser Problematik wird unter anderem durch eine Arbeit von Whipple et al[125] verdeutlicht, in der 70% der Patient:innen, die intensivmedizinisch behandelt wurden, als unangenehmste Erinnerung Schmerzen angaben. Im Gegensatz dazu stand die Einschätzung von ärztlichem und pflegerischem Personal, das zu 70-90% die Meinung vertrat, dass diese Patient:innen schmerzfrei waren.

Das Monitoring der Analgesie schließt die standardisierte Dokumentation von Nebenwirkungen der Schmerztherapie, wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation mit ein[127].

Für Patient:innen, die ihr Schmerzniveau selbst beurteilen können, ist die individuelle Selbstauskunft anhand eines validierten Selbsteinschätzungsscores der Goldstandard. Bei

Patient:innen, die keine Selbstauskunft zum aktuellen Schmerzniveau geben können, müssen standardisierte Fremdeinschätzungsinstrumente genutzt werden.

Selbsteinschätzungsskalen durch den oder die Patient:in

Numerische Ratingskala, visualisiert (NRS-V) / Visuelle Analogskala (VAS) / Visuelle Ratingskala (VRS)

Das valideste und reliabelste Kriterium zur Schmerzbeurteilung ist die Selbsteinschätzung des oder der Patient:in anhand einer validierten Messskala. Unabhängig vom Beatmungsstatus soll die Selbsteinschätzung bei allen kontaktierbaren, erweckbaren Patient:innen ohne Delir bzw. andere kognitive Störung erfolgen. Im Wesentlichen stehen hierfür unterstützend folgende Erfassungsskalen zur Schmerzermittlung zur Verfügung:

- **Numerische Ratingskala, visually enlarged and laminated (NRS-V)**
- Visuelle Analogskala (VAS)
- Verbale Ratingskala (VRS)

Mit Hilfe dieser eindimensionalen Skalen soll die Schmerzintensität regelmäßig bedarfsgerecht (mindestens alle 8 Stunden) sowohl in Ruhe als auch bei Aktivitäten, wie tiefem Einatmen oder Husten erfasst werden. Die NRS-V weist den höchsten negativ-prädiktiven Wert auf und ist damit zu bevorzugen[116]. Die VAS zeigt im Vergleich eine höhere Fehlerquote, besonders bei älteren Menschen[128, 129]. Die VRS ist ebenfalls einfach anzuwenden und wird von den Patient:innen gut akzeptiert[129, 130].

Die Werte der NRS lassen sich von 1 bis 4 als leichte, von 5 bis 6 als mittelstarke und von 7 bis 10 als stärkste Schmerzen einstufen. Deutliche schmerzbedingte Funktionseinschränkungen werden bei Werten über 4 bis 6 festgestellt. Als Interventionsgrenze kann daher auf einer NRS ein Wert von ≥ 4 festgelegt werden[106]. Dieser Wert ist jedoch nur ein grober Anhaltspunkt, die Interventionsgrenzen richten sich nach dem Wunsch des oder der Patient:in und dessen oder derer individueller Schmerzakzeptanz/-toleranz sowie dem Ausmass der Funktionseinschränkungen. So ist die Grenze, bei welcher der oder die Patient:in Analgetikabedarf wünscht, individuell unterschiedlich und sollte bei der analgetischen Therapie Berücksichtigung finden[131]. Neben der Schmerzintensität ist die Erfassung bzw. möglichst weitgehende Vermeidung schmerzbedingter Beeinträchtigungen von Atmung (Husten, Durchatmen), Mobilisierung, Schlaf sowie Nahrungsaufnahme und Kommunikation von enormer Bedeutung. Hierzu können einfache Fragen

wie „Hindert der Schmerz Sie am Husten/Atmen?“, „Hindern die Schmerzen Sie am Ein-/Durchschlafen?“[132] eingesetzt werden, ergänzt durch die Fremdeinschätzung von Pflegefachkräften und Physiotherapeut:innen (siehe auch AWMF S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, Registernummer: 001-025).

Fremdeinschätzungsskalen:

Behavioral Pain Scale (BPS) / Behavioral Pain Scale - not intubated (BPS-NI)

Der Einschätzung von ärztlichem und pflegerischem Personal kommt in Bezug auf die analgetische Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. Insbesondere den Pflegenden obliegt durch ihre Nähe zu den Patient:innen das Schmerzmonitoring. Dieses umfasst die regelmäßige und systematische Beobachtung des oder der Patient:in auf Schmerzindikatoren, die Bewertung mittels adäquater Schmerzmessinstrumente und die Dokumentation der Ergebnisse. Hilfestellung hierbei bietet beispielsweise die von Payen et al.[117] publizierte Behavioral Pain Scale (BPS), die es ermöglichen soll, auch bei tiefer sedierten Patient:innen eine Erfassung der Schmerzintensität vorzunehmen. Es wird Verhalten beobachtet, das mit Schmerzen assoziiert sein kann und wir nehmen einen Schmerz als Ursache für ein beobachtbares Verhalten an. Dieses wird bewertet anhand der Kriterien Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und Adaptation an das Beatmungsgerät. Die Behavioral Pain Scale - not intubated (BPS-NI) findet ihre Anwendung bei nicht-wachen oder unkooperativen Patient:innen, die nicht invasiv beatmet werden. Hier werden anstelle der Adaptation an das Beatmungsgerät schmerzassoziierte Laute bewertet. Voraussetzung für die Anwendung beider Skalen ist, dass die motorischen Funktionen der Patient:innen erhalten sind und ihr Verhalten beurteilbar bleibt. Sollte dies nicht der Fall sein, gewinnen schmerzassoziierte Kriterien subjektiver Art (wie zum Beispiel die Parameter Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, aber auch Tränenfluss und Schweißsekretion) an Bedeutung[133-136]. Sowohl BPS als auch BPS-NI sind gut validierte und sichere Kriterien für Schmerz[133, 137-139], insofern das Personal geschult ist und die Durchführung regelmäßig erfolgt. Die BPS ist nicht geeignet eine Selbsteinschätzung des oder der Patient:in zu hinterfragen oder gar in Frage zu stellen. Auch ist bei der BPS zu beachten, dass höhere Punktwerte nicht zwingend mit einem höheren Schmerzniveau einhergehen, im Gegensatz zur Selbsteinschätzung mittels NRS.

Critical-Care Pain Observation Tool

Das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) ist gleichwertig mit dem BPS/BPS-NI zu betrachten. Die Anwendung ist gleich sicher und valide. Allerdings zeigt sich bei schmerzhaftem Stimulus eine

Überlegenheit des CPOT gegenüber dem BPS[119]. Das CPOT enthält ebenfalls einen Teil für invasiv-beatmete und nicht-invasiv beatmete Patient:innen, die einer Fremdeinschätzung ihrer Schmerzen bedürfen. Die Auswahl welches Testverfahren zur Fremdeinschätzung eingesetzt wird, obliegt der jeweiligen Intensivstation.

Das CPOT ist seit 2016 bzw. 2019 in zwei verschiedenen deutschen Übersetzungen (Emsden[140, 141] und Kiesewetter[142]) zu finden. Beide Autoren haben eine gemeinsame Stellungnahme zu den unterschiedlichen Übersetzungen veröffentlicht, weil sich sowohl der Übersetzungsprozess, die Übersetzung selbst als auch der Validierungsprozess unterscheiden[143].

Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

Bei Patient:innen mit bereits vorbestehenden kognitiven Einschränkungen im Sinne einer manifesten Demenz konnte die BESD-Scala zur Verbesserung der erforderlichen Analgesie auf chirurgischen Stationen beitragen[120]. Aktuell wird ein weiteres Tool zur Schmerzmessung bei Demenz validiert (PAIC-15). Im kommenden Aktualisierungsprozess wird sich die Leitliniengruppe näher damit auseinandersetzen.

Apparative Messverfahren zur Beurteilung der Analgesie

Apparative Messverfahren können Hilfestellung bei der Einschätzung des Schmerzniveaus und der Analgesie bieten [144, 145][1, 21]. Verfahren zur Einschätzung des Schmerzniveaus basieren beispielsweise auf Herzfrequenzvariabilität [146, 147], Hämodynamik [148, 149], Veränderungen der Pulscurve [150, 151], Veränderungen des EEG [152-155], Veränderungen der Hautleitfähigkeit [156, 157] oder kombinieren mehrere dieser Techniken[158-160]. Durch diese Verfahren angezeigte Veränderungen während Schmerzreizen können zur Einschätzung der Analgesie herangezogen werden. Als Test-Schmerzreize können neben klinischen Reizen elektrische Reize über Nervenstimulatoren oder mechanische Reize über Druckalgometer verwendet werden[161]. Verfahren mit automatisierter Applikation von Schmerzreizen zur Einschätzung des Analgesieniveaus basieren überwiegend auf Schmerzreflexen wie dem Pupillen-Dilatationsreflex [148, 162, 163] oder dem nozizeptiven Flexorenreflex[164-168]. Alle hier aufgeführten Messverfahren unterliegen einer Reihe von spezifischen Störfaktoren[144, 145] und bisher liegt für keines der Verfahren Evidenz für einen klinischen Outcome-Vorteil vor, sodass eine Empfehlung zur Anwendung apparativer Messmethoden zur Beurteilung der Analgesie derzeit nicht gegeben werden kann. Sie können allenfalls additiv zur Fremdeinschätzung herangezogen werden.

Monitoring von Sedierung

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.5 Das Sedierungsziel soll für den oder die individuelle:n Patient:in klar definiert sein und bedarf einer regelmäßigen Adaptation an die veränderliche klinische Situation.	+++	A
4.7 Sedierungsziel und Sedierungsgrad sollen mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden.[65] <i>Up-grading: Relevanz, Implementierung</i>	++ Expert:innen-konsens	A
4.8 Es sollen valide und reliable Scores eingesetzt werden wie z.B. die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)[169],[97]. Goldstandard/Referenz in der Evidenz zur Beurteilung von apparativen Sedierungstiefemessverfahren sind die klinischen Messscalen (zB Ramsay, RASS).	++++	A
4.9 EEG-basierte Messverfahren sollen bei sehr tief sedierten (RASS -4/-5) Patient:innen zur Vermeidung von burst suppression / Übersedierung und bei neuromuskulär blockierten Patient:innen zur frühzeitigen Erkennung von Über- und Untersedierung angestrebt werden[170] [171] [172, 173]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i> <i>siehe auch Kapitel „Patient:innen mit erhöhtem ICP“</i>	+++	A
4.10 Bei Patient:innen mit unklaren Bewusstseinsstörungen (zum Beispiel hypoaktivem Delir) soll der Ausschluss eines non-convulsiven Status mittels EEG erfolgen[174, 175]. <i>up-grading: klinische Relevanz/Häufigkeit</i>	++ Expert:innen-konsens	A

Ein Sedierungsmonitoring soll bei allen intensivstationär behandelten Patient:innen regelmäßig – auch wenn keine Sedierung gewünscht ist zur Früherkennung von Änderungen des Bewusstseinszustandes – erfolgen, weil u.a. die Nebenwirkungen verschiedener Medikamente wie Analgetika, Anxiolyse, antidelirante Therapie Sedierung hervorrufen können. Eine Sedierung bedarf einer Indikation (siehe Empfehlung 5.c.2). Wenn eine Sedierung für eine:n Patient:in erforderlich

sein sollte, müssen der Grund der Sedierung und das Sedierungsziel für den oder die individuelle:n Patient:in klar definiert und dokumentiert sein, und bedürfen einer regelmäßigen Adaptation an die sich verändernde klinische Situation[176] [65]. Zum Erreichen dieses Ziels wird der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien bei kritisch kranken Patient:innen empfohlen[65, 177].

Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)

Als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe gilt für den deutschsprachigen Raum die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS). Der RASS ist valide und reliabel bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen, zeigt eine hohe Interrater-Reliabilität und valide Messungen von Änderungen der Sedierungstiefe im Verlauf[97].

In der von der SCCM-publizierten Guideline werden der RASS die besten psychometrischen Eigenschaften unter allen untersuchten Sedierungsscores zugesprochen[6, 178].

Weitere Scoringsysteme zur Ermittlung des Sedierungsnivaus können sein:

RAMSAY-Sedation-Scale (RSS)

Ebenfalls weit verbreitet und findet auch in klinischen Studien Anwendung; 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 oder die Patient:in unterschiedlichen Gefährdungsmöglichkeiten bei RAMSAY-1[179-182].

Sedation-Agitation-Scale (SAS)

Erster Score, der im Bezug auf Reliabilität und Validität bei Intensivpatient:innen getestet wurde (Vergleich mit RAMSAY-Sedation-Scale und HARRIS-Score); für die Sedierung vergleichbar dem RSS; beschreibt aber differenzierter die Agitationsstadien[181, 183].

Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Adaptiert vom SAS; valide und reliable Sedierungsskala zur Einschätzung beatmeter Patient:innen; Überlegenheit gegenüber der subjektiven Visuellen Analogskala zur Schmerzeinschätzung[181, 184].

Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)

Reliable, valide und wiederholbar in Bezug auf die Messung der Sedierungsqualität bei erwachsenen Intensivpatient:innen[181, 185].

Apparative Messmethoden für die Sedierung

Ist eine tiefe Sedierung indiziert, so kann der Sedierungsgrad nicht nur klinisch erfasst werden, sondern kann um apparative Verfahren zur Vermeidung einer Übersedierung erweitert werden. Sollte eine Sedierung erforderlich sein (z.B. bei Spasmen, erhöhtem intrakraniellen Druck oder für Interventionen) und in absoluten Ausnahmefällen (z.B. bei Tetanus) Muskelrelaxantien eingesetzt werden, kann klinisch keine Übersedierung in Sinne einer *burst suppression* erfasst werden. Daher sind apparative Verfahren wie prozessierte EEGs[186-191] zur Messung der Sedierungstiefe und Nervenstimulatoren zur Messung des Relaxierungsgrades notwendig[192],[193].

EEG-prozessierte Verfahren stehen kommerziell zur Verfügung. Die Verfahren beruhen auf Datenreduktionen bzw. -selektion des Verlaufs-EEGs, z.B. EEG-Medianfrequenz, pEEG, bispektraler Index (BIS), Akustisch Evozierte Potentiale (AEPs) und der Patient State Index (PSI). Bisher besteht jedoch noch keine suffiziente Evidenz für den generellen Einsatz eines prozessierten EEG in sedierten intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen[194], auch wenn wir wissen, dass eine zu tiefe Sedierung, die mit einer Hemmung der Hirnstammreflexe einhergeht, mit erhöhter Mortalität assoziiert ist[195]. Die Problematik der generellen Anwendung des EEG-Monitorings auf Intensivstationen besteht in der individuellen Variabilität der Werte und der artifiziellen Beeinflussung durch Muskelaktivität[181].

Bei Patient:innen mit unklaren Bewusstseinsstörungen (zum Beispiel hypoaktivem Delir) stellt das EEG ein wertvolles differential-diagnostisches Verfahren zum Ausschluss eines non-convulsiven Status dar, der differentialdiagnostisch häufig unterschätzt wird[174]. Bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen wurde eine Inzidenz von bis zu annähernd 20% beschrieben[196]. Auch zur Therapie von non-convulsiven Status mit elektrosuppressiven Medikamenten soll eine apparative Überwachung (EEG-basiert) der Sedierungstiefe hinzugezogen werden. So empfiehlt es auch die Consensus-Empfehlung (S2e-Standard) der amerikanischen Clinical Neurophysiology Society[175]: "CCEEG has an important role in detection of secondary injuries such as seizures and ischemia in critically ill adults and children with altered mental status."

Monitoring von Delir

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.11 Es soll ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validen und reliablen Delir-Score durchgeführt werden[24, 109, 197-199].	+++	A
4.12 Das Ergebnis des Delirmonitorings soll mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) dokumentiert werden[6, 65, 178, 200]	++++	A

Test	Original	Übersetzung Deutsch	Validiert für	Kommentare
CAM-ICU	Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical care medicine 2001; 29: 1370-1379	Günther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U. Muders T und Putensen C. 2009. Anäst Intensivmed 2009; 50: 592-600.	ICU	Von DAS-2015 und PADIS empfohlen
ICDSC	Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive care medicine 2001; 27: 859-864	Radtke FM, Franck M, Oppermann S et al. [The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines]. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 2009; 44: 80-86	ICU	Von DAS-2015 und PADIS empfohlen
DDS	Otter H, Martin J, Bäsell K et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. Neurocritical care 2005; 2: 150-158	Otter H, Martin J, Bäsell K et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. Neurocritical care 2005; 2: 150-158	ICU	
Nu-DESC	Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F et al. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the	Lütz A, Radtke FM, Franck M et al. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. Anästhesiologie,	Aufwachraum	

	nursing delirium screening scale. Journal of pain and symptom management 2005; 29: 368-375	Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 2008; 43: 98-102		
3D-CAM	Marcantonio, E.R., Ngo, L.H., O'Connor, M., Jones, R.N., Crane, P.K., Metzger, E.D., Inouye, S.K. (2014). 3D-CAM: Derivation and Validation of a 3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined Delirium. Annals of Internal Medicine, 161(8), 554-561. doi:10.7326/M14-0865.	Olbert M, Eckert S, Mörgeli R, Marcantonio ER, Spies CD. 2018. 3D-CAM Guideline-Conform Translation for German-Speaking Countries. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2018; 53(11/12): 793-796	Non-ICU, Ältere, Aufwachraum	
4AT Rapid Clinical Test for Delirium (4AT)	Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AMJ. (2014). Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. Age and Ageing, 43:496-502. doi:10.1093/ageing/afu021	T. Saller, A. M. J. MacLulich, S. T. Schäfer, A. Crispin, R. Neitzert, C. Schüle, V. von Dossow, K. F. Hofmann-Kiefer. Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit. (2019). Anaesthesia, 74(10): 1260-1266.	PACU	
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)	Breitbart, W., Rosenfeld, B., Roth, A., Smith, M., Cohen, K., Passik, S. (1997). The Memorial Delirium Assessment Scale. Journal of Pain and Symptom Management, 13(3), 128-137. doi:10.1016/S0885-3924(96)00316-8	A. Harbeck-Seu, F. Radtke, M. Padberg, C. Spies (2010). Anästhesiol Intensivmed 2010; 51: S324.	Non-ICU	
Recognizing Acute Delirium as part of Routine (RADAR)	Voyer, P., Champoux, N., Desrosiers, J., Landreville, P., McCusker, J., Monette, J., Savoie, M., Richard, S., Carmichael, P-H. (2015). Recognizing acute delirium as part of your routine [RADAR]: a validation study. BMC Nursing, 14:19. doi:10.1186/s12912-015-0070-1	Wetzlmair J, Lohr P, Steininger A, Schulc E, Mueller G (2018). The delirium Screening Tool RADAR-A: translation, validity, and reliability. Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP). 1st International Conference of the German Society of Nursing Science. Berlin, 04.-05.05.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2018. Doc18dgpP39	Non-ICU	

Tabelle 1: Übersicht verschiedener Delirassessment-Tools

Das Delir ist eine akute Aufmerksamkeitsstörung mit Störung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und des Denkens, dem ein medizinischer Krankheitsfaktor zugrunde liegt. Wenn ein Delir auftritt, muss eine zugrundeliegende Ursache rasch identifiziert und behandelt werden: z.B. Infektionen, Hypoxie, Entzug, Perfusionsstörung, endokrine oder metabolische Entgleisungen. Die Relevanz eines Leitlinien-konformen Delirscreenings wird durch einen direkten Zusammenhang mit der Mortalität bestätigt[109].

Der Goldstandard zur Diagnose des Delirs ist sowohl im „*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*“ (ICD-10) als auch im „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-5) mit Kriterien hinterlegt (Table 2: Vergleich DSM-5 und ICD-10 Kriterien zur Diagnostik eines Delirs). Laut der aktuellen DSM-5 Kriterien umfasst das Delir einen akuten, fluktuierenden, in der Regel reversiblen Zustand einer zerebralen Dysfunktion, die sich mit einer Störung der Aufmerksamkeit und Orientierung gepaart mit einer Störung einer kognitiven Funktion (wie beispielsweise Sprache, Gedächtnis etc.) manifestiert. Die DSM-5-Kriterien nennen als Ausschlusskriterium für die Diagnose eines Delirs das Koma, was als völlige fehlende Reaktion auf einen äußeren Reiz definiert werden kann.

Das Delir ist äußerst häufig und wird mit Inzidenzen von 30% bis über 80% bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen beschrieben[10, 11, 17, 19, 21, 178]. Die rein agitierte Form kommt selten vor, während Mischformen bei ungefähr einem Drittel der Patient:innen und hypoaktive Delirzustände bei zwei Dritteln der Patient:innen zu beobachten sind[201]. Hypoaktive Delirzustände sind häufig schwerer zu erkennen. Circa zwei Drittel aller deliranten Syndrome werden ohne gezieltes Screening nicht korrekt identifiziert[37]. Daher ist ein strukturiertes und validiertes Screening immer notwendig.

Ein regelmäßiges, gezieltes und aktives Screening auf delirante Symptome soll bei Intensivpatient:innen bedarfsgerecht, und mindestens einmal pro Schicht (in der Regel 8-stündlich) erfolgen [6, 24, 65, 197, 198].

Für die klinische Routine stehen valide und reliable Delirassessment-Instrumente[20, 200] wie die *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*[97] oder die *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSD)*[202] zur Verfügung. Eine Übersicht ist in Table 1: Übersicht verschiedener Delirassessment-Tools dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der verschiedenen Tests ist auf <https://deliriumnetwork.org> zusammengefasst. Beide Verfahren (CAM-ICU und ICDSC) bedürfen einer Schulung der Person, die es anwendet. Als Screening-Tool mit geringem

Schulungsbedarf steht die *Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)*[199, 203] zur Verfügung. Sie ist durch ihre hohe Sensitivität zum Screening geeignet, sollte aber bei einem Punktwert ≥ 1 durch einen weiteren diagnostischen Test ergänzt werden[204]. Die Nu-DESC hat allerdings nur eine 68-70% Interrater Reliabilität. Des Weiteren steht der *Delirium Detection Score*[199, 205] zur Verfügung, der ebenfalls den Schweregrad eines Delirs beurteilt und auch den pflegerischen Aufwand abbildet. Allerdings ist hier nur eine 30%ige Sensitivität und eine Spezifität von 78% gegeben. Die hier beschriebenen Delirskalen existieren in einer deutschen Version.

Eine Beschreibung der Delirschwere ist mit verschiedenen Skalen möglich [206]. Sie scheint direkten Einfluss auf das klinische Outcome zu haben[207]. Allerdings scheint auch bereits das subsyndromale Delir zumindest mit einer an den Krankenhausaufenthalt anschließenden Institutionalisierung (in Reha, Pflegeheim, Hospiz etc.) assoziiert zu sein[208] und bedarf daher besonderer Beachtung. Insbesondere bei Patient:innen, die nur noch eine geringe funktionelle Reserve vor Verlust der persönlichen Unabhängigkeit haben, kann bereits ein Stressor im Sinne eines (subsyndromalen) Delirs dazu führen, dass auch langfristig die funktionelle Reserve schrumpft bzw. die Grenze der Hilfsbedürftigkeit unterschritten wird [209].

Eine getrübbte Bewusstseinslage (quantitative Bewusstseinstörung) kann eine kognitive Testung (qualitative Bewusstseinstörung) im Rahmen eines Delirassessmenttools beeinflussen. Die Datenlage, welches Delirassessmenttool (CAM-ICU vs. ICDSC) in welchem Ausmaß von der Sedierungstiefe in der Messgenauigkeit beeinflusst wird, ist noch unklar. Zwei Kohortenstudien geben Hinweise, dass bei RASS-Werten von ≥ -3 eine höhere Rate an positiven Delirevaluationen mit dem CAM-ICU im Vergleich zu Beobachtungsscores (NuDesc/ICDSC) zu beobachten ist[210, 211].

Daher schlagen die Entwickler des CAM-ICU (Ely et al.) vor, den CAM-ICU bei einem RASS von ≥ -3 durchzuführen und bei einem RASS ≤ -4 den CAM-ICU als nicht durchführbar einzustufen.

https://uploads-ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bad3d28b04cd592318f45cc_The-Complete-CAM-ICU-training-manual-2016-08-31_Final.pdf).

Eine Sedierung alleine kann bereits zu einer positiven Delirdiagnose führen[212]. Ob ein monokausal sedierungs-induziertes Delir einen prognostischen Unterschied für den oder die Patient:in im Vergleich zu einem nicht sedierungs-induzierten Delir macht, ist aus der aktuellen Datenlage nicht sicher ableitbar[213, 214]. Es erscheint sinnvoll, einen Delirscore immer im Kontext eines zeitgleich gemessenen RASS-Scores zu bewerten[210, 211, 213].

Ein positiver Delirscore zusammen mit einem RASS-Score von ≥ -3 aufgrund einer Sedierung kann als

Anhalt dafür genommen werden, die Aufmerksamkeit des Behandlungsteams auf den Einfluss der Sedierung auf den kognitiven Status des oder der Patient:in zu lenken und z.B. die Sedierungsziele nach Möglichkeit den Bedürfnissen des oder der Patient:in anzupassen.

In der Diskussion, ob bei einem RASS von ≥ 4 ein Delirassessment erfolgen soll oder ob die Delirdiagnose ab der Unterschreitung eines gewissen Grades der Bewusstseinstörung (z.B. RASS ≤ 2) nicht mehr gestellt werden soll, kommen verschiedene Argumente zum Tragen.

Im Sinne einer inklusiveren Delirdiagnose könnte auch bei einer tieferen Bewusstseinstörung (RASS ≤ 3), welche eine verbale Kommunikation nicht möglich macht, aber kein Koma darstellt, ein Delirassessment durchgeführt und ggf. die Diagnose eines Delirs gestellt werden.

Der Wortlaut des Textes der DSM-5-Kriterien zur Delirdiagnose unterstützt diese Sichtweise. Dort heisst es: "Low arousal states (of acute onset) should be recognized as indicating severe inattention and cognitive change, and hence delirium".

Sollte ein Delirscreening aufgrund einer nicht ausreichenden Kontaktierbarkeit der Patient:innen, z.B. bei einem RASS-3, nicht durchgeführt werden, stellt sich die Frage, wie bei Patient:innen mit einer vorbestehenden kognitiven Einschränkung (z.B. im Rahmen einer Demenz), welche eine Kontaktierbarkeit auch nur begrenzt möglich macht, vorgegangen werden soll. Da Patient:innen mit einer Demenz ein erhöhtes Risiko für ein Delir haben, sollte auch bei dieser Population ein inklusiveres Delirassessment erfolgen.

Konsequenterweise wäre dementsprechend ein Delirassessment bei einem RASS ≤ 3 sowie bei kognitiv eingeschränkten Patient:innen gleichermaßen sinnvoll. In diesen Fällen sollte jedoch ein Beobachtungsscore (z.B. Nu-DESC/ICDSC) bevorzugt werden.

Da ein Delir nicht nur durch eine Aufmerksamkeits- und Bewusstseinstörung sondern auch durch einen fluktuierenden Verlauf gekennzeichnet ist, sollte eine regelmäßige und zeitnahe Reevaluation des Delirscreeningtools zusammen mit dem Bewusstseinszustand stattfinden, um die Sensitivität und Spezifität der Delir-Diagnose sichern zu können[215]. Wenn möglich, sollte ein Delir- und Bewusstseinsassessment immer ohne eine Sedierung vorgenommen werden[210]. Denn dann kann ein geminderter Bewusstseinszustand Symptom eines hypoaktiven Delirs sein, welches in der Regel ohne validiertes Screening nicht erkannt wird[216].

Wird ein Delir-Screening bei einem stark reduzierten Bewusstseinszustand (RASS ≤ 3) nicht durchgeführt, besteht die Gefahr, dass hypoaktive Delirien weiter übersehen werden und für die Patient:innen aufgrund der schlechteren Prognose hypoaaktiver Delirien ein großer Nachteil

entsteht.

Aus den aktuell vorhandenen Daten kann aktuell keine ausreichende Aussage zum Delirscreening bei (stark) eingeschränkten Bewusstseinszuständen (RASS -2/-3) abgeleitet werden. Es besteht weiterhin Forschungsbedarf, welchen Einfluss reduzierte Bewusstseinszustände auf das Delirassessment haben.

Um jedoch keine Delirien zu verpassen, plädieren europäische und amerikanische Delirexpertisegremien aktuell für eine inklusivere Delirdiagnostik auch bei reduzierten Bewusstseinszuständen großzügig durchzuführen[6, 217]. An dieser Stelle gilt es besonders darauf hinzuweisen, dass besonders die progressiv verlaufenden Syndrome, bei denen nicht mehr die typischen Fluktuationen des Delirs auftreten, dringlich auf spezifisch neurologisch behandelbare Prozesse zu prüfen sind. Dabei geht es um die zeitnahe neurologische Untersuchung sowie die Prüfung der Indikation von CT, CT-Angiografie / Liquordiagnostik / EEG.

Aktuell werden auch apparative Messverfahren zum Delirmonitoring entwickelt. Eine Möglichkeit zur Differenzierung eines Delirs auch bei bewusstseins eingeschränkten Patient:innen stellt die Diagnostik mittels EEG dar [218]. Ein verlangsamtes klinisches EEG geht dabei mit der Delirschwere und einem erhöhten Risiko für einen schlechteren klinischen Outcome einher[219]. Außerdem befindet sich gerade eine niederländische Gruppe in der Entwicklung eines EEG-basierten Delirmonitors zur Delirdiagnose[220]. Die Forschung der nächsten Jahre wird zeigen, ob es sich dabei tatsächlich um einen vielversprechenden Ansatz handelt.

DSM-5 American Psychiatric Association, 2013	ICD-10 World Health Organization, 1993
A. Disturbance in attention (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment).	A. Clouding of consciousness i.e. reduced clarity of awareness of the environment, with reduced ability to focus, sustain, or shift attention.
B: Disturbance develops over a short period of time (usually hours to a few days), represents an acute change from baseline attention and awareness, and tends to fluctuate in severity during the course of a day.	B. Disturbance of cognition, manifest by both: (1) impairment of immediate recall and recent memory, with relatively intact remote memory; (2) disorientation in time, place or person
C: An additional disturbance in cognition (e.g. memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception).	C. At least one of the following psychomotor disturbances: (1) rapid, unpredictable shifts from hypo-activity to hyper-activity; (2) increased reaction time; (3) increased or decreased flow of speech; (4) enhanced startle reaction.
D: The disturbances in Criteria A and C are not better explained by a pre-existing, established or evolving neurocognitive disorder and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal such as coma.	D. Disturbance of sleep or the sleep-wake cycle, manifest by at least one of the following: (1) insomnia, which in severe cases may involve total sleep loss, with or without daytime drowsiness, or reversal of the sleep-wake cycle; (2) nocturnal worsening of symptoms; (3) disturbing dreams and nightmares which may continue as hallucinations or illusions after awakening.
E: There is evidence from the history, physical examination or laboratory findings that the disturbance is a direct physiological consequence of another medical condition, substance intoxication or withdrawal (i.e. due to a drug of abuse or to a medication), or exposure to a toxin, or is due to multiple etiologies.	E. Rapid onset and fluctuations of the symptoms over the course of the day.
	F. Objective evidence from history, physical and neurological examination or laboratory tests of an underlying cerebral or systemic disease (other than psychoactive substance-related) that can be presumed to be responsible for the clinical manifestations in A-D.

Table 2: Vergleich DSM-5 und ICD-10 Kriterien zur Diagnostik eines Delirs

Quellen: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, American Psychiatric Association, 2013.*
The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva 1993.

Monitoring von Stressoren

Stress ist eines der häufigsten Symptome intensivmedizinisch-behandelter Patient:innen. Auch die Neurogenese im Erwachsenenalter wird durch die Stresswahrnehmung und Stressverarbeitung moduliert, z.B. durch die Beeinflussung der neuroendokrinen Stressachsen aber auch andere intensivmedizinisch-relevante Mechanismen wie Inflammation[221].

Die Stresswahrnehmung resultiert aus intensivmedizinischen Stressoren, die negativ empfunden werden und nachhaltig zu psychischen und kognitiven Folgen führen[2]. ICU-Tagebücher sind in der Aufarbeitung der wahrgenommenen Stressoren hilfreich, sind jedoch alleinig nicht ausreichend[222]. Die hilflose Exposition gegenüber negativen Stressoren bedarf oftmals der Unterstützung nach ICU-Behandlung, um u.a. durch Erlernen von Coping-Strategien psychische Folgen aufzuarbeiten. Negative Stressoren lassen sich durch präventive Ansätze reduzieren u.a. mittels ruhiger Umgebungsbedingungen in der Nacht und Lichtexposition am Tag zur Normalisierung der Schlafwachrhythmen, respektvollem Umgang mit dem oder der Patient:in z.B. durch Patient:innen- und Angehörigengespräche[223].

Stressverarbeitung kann sich in verschiedenen Symptomen (wie vegetativen Reaktionen, Flucht- und Abwehrverhalten) widerspiegeln. Die Symptome können durch Zuwendung gegenüber dem oder der Patient:in und stress-reduzierende Medikamente verringert werden. Trotz fehlender Detektion von Schmerzen, Angst, Halluzinationen und sonstigen Symptomen, die zu sichtbarer Unruhe führen, besteht bei einem RASS > 0 klinischer Handlungsbedarf.

In einer Observationsstudie wurde die subjektive Einschätzung des Stresslevels anhand der Beurteilung der Vitalparameter durch das behandelnde Personal mit den Cortisol-Werten im Blut verglichen. Dabei differierten die Werte so erheblich, dass eine Beurteilung der Vitalparameter allein nicht zum Monitoring von Stress geeignet ist[224].

Ein adäquates Stressmonitoring steht derzeit nicht zur Verfügung. Zum Monitoring von Stress[225] an intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen wurden bisher neben der Beurteilung der Vitalparameter folgende Parameter zur objektiveren Beurteilung angeführt[226],[227]: Cortisol, Herzfrequenzvariabilität, Schweißsekretion, Hautwiderstand, EEG, Interleukine.

Monitoring von Angst

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.14 Zum Monitoring der Angst an intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen sollte ein validiertes Testverfahren verwendet werden[228].	++	B

Angst und Panik haben direkten Einfluss auf die Patient:innen und beeinflussen die Zufriedenheit mit der Sedierungstiefe maßgeblich[229]. Neben der Entwicklung direkter Folgen wie einer Belastungsstörung, haben Angst und Stress auch indirekte Auswirkungen auf den Genesungserfolg. Die endogene Stressantwort auf Angst und Panik reagiert mit vegetativen Faktoren wie beispielsweise Herzfrequenzanstieg, der in einer vulnerablen Phase zur Dekompensation führen kann. Daher ist das Erkennen und Behandeln von Angst und Stress integrativer Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung.

Die Evaluation von Angst anhand einer validierten Skala ist wünschenswert, da Angst häufig nicht richtig eingeschätzt und somit nicht richtig therapiert wird. Als klassisches Instrument zur Beurteilung von Angst steht seit 1981 der State-Trait Anxiety Inventory (STAI) in einer validierten deutschen Version zur Verfügung[230]. Es stehen Kurzversionen von psychologischen Standardmessinstrumenten zur Verfügung (State-Trait Anxiety Inventory, state subscale (STAI-s) oder der Brief Symptom Inventory, anxiety subscale (BSI-a)), die eine Einschätzung von Angst valide und reliabel ermöglichen[231]. Aus der Schmerzeinschätzung wissen wir, dass sich eindimensionale Selbsteinschätzungsskalen als besonders praktikabel erwiesen haben, um Therapiebedarf und Therapieerfolg zu messen. Untersuchungen aus dem Bereich der Angsterfassung zeigen, dass solche Skalen (z.B. *Linear Visual Analogue Scale* und die *Faces Anxiety Scale*[232]) auch geeignet sind, Angst mit guter diagnostischer Validität zu erfassen[228]. Diesbezüglich besteht, insbesondere in Hinblick auf die Steuerbarkeit der Anxiolyse, weiter Forschungsbedarf.

Monitoring von Schlaf

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
4.15 Ein Monitoring des Schlafs intensivmedizinisch-behandelter Patient:innen sollte erfolgen. Dazu stehen neben apparativen Verfahren auch Selbsteinschätzungsmethoden zur Verfügung. [233-236] <i>down-grading: Durchführbarkeit/technische Voraussetzungen</i>	++	B

Ein erhaltener Tag-Nacht-Rhythmus ist auch für intensivstationär-behandelte Patient:innen von erheblicher Bedeutung[237] und sollte durch schlafunterstützende Maßnahmen (Geräuschreduktion in der Nacht) gefördert werden. Schlaf beeinflusst den Heilverlauf, die Wundheilung und zelluläre Immunfunktion[238]. Hingegen wird Schlafentzug als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs bei kritisch kranken Patient:innen angegeben[11]. Schlaflosigkeit bedeutet zusätzlichen Stress für kritisch-krank Patient:innen und wird nach der *ICU Environmental Stressor Scale* als zweitwichtigster Stressor nach Schmerz angegeben[237].

Für Wachheitsphasen ist das *Ascending Retikular Arousal System (ARAS)* bedeutsam, wohingegen das System aus dem Nucleus preopticus ventrolateralis mit den Transmittern GABA und Galanin Schlafphasen ermöglicht. Dieses hemmende System wird von der rhythmischen Aktivität durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert. Wichtigster Taktgeber dieser Rhythmik ist das epiphysäre Schlafhormon Melatonin, welches vom Lichteinfall supprimiert wird.

Zur Diagnostik von Schlafstörungen stellt die Polysomnographie (PSG) den Referenzstandard dar[233], lässt sich jedoch im klinischen Alltag auf der Intensivstation aufgrund des aufwändigen Verfahrens nicht routinemäßig einsetzen.

Die Schlafarchitektur wird in Non-REM und REM (*rapid-eye-movement*)-Schlafphasen unterteilt. Diese Einteilung kann anhand EEG/EMG und EOG-Daten (EEG: Elektroenzephalografie, EMG: Elektromyografie, EOG: Elektrookulografie) in Zusammenschau mit Vitalparametern nach internationalen Normen erfolgen. Non-REM-Schlaf wird dabei in 4 Stadien eingeteilt. Die flachen Phasen eins und zwei, die fast 50% der normalen Schlafzeit ausmachen, sowie den Tiefschlaf (3 und 4, der sog. *slow-wave-sleep (SWS)* nach den Kriterien der *American Academy of Sleep Medicine*

AASM), die nach dem Anteil der vorhandenen δ -Wellen ($\sim 75\mu\text{V}$ bei $\sim 2\text{Hz}$) identifiziert werden. Diese Schlafarchitektur ist fragil: Aus Studien geht hervor, dass durch Sedativa induzierter Schlaf in der Regel die schlechte Schlafarchitektur von intensivmedizinisch behandelten Patient:innen weiter verschlechtert[239, 240].

Eine physiologische Schlafarchitektur ist gekennzeichnet durch einen sequentiellen Ablauf der Schlafstadien mit einer sinkenden Erweckbarkeit. Non-REM und REM-Schlaf wechseln sich etwa 90-minütlich ab. SWS und REM-Schlaf sind qualitativ die wichtigsten Stadien für eine adäquate kognitive und Erholungsfunktion des Schlafes.

Neben der Polysomnografie wurde ein 1-Kanal-EEG[234] als effektiv und leicht praktikabel beschrieben, um Schlaf zu messen. Allerdings reicht die Messung mittels SEDLine allein nicht aus, um die Schlafarchitektur zu beurteilen[241].

Die kontinuierliche Messung der Hautpotentiale[242] wurde ebenfalls zur Einschätzung des Schlafs bei Intensivpatient:innen eingesetzt. Die Beurteilung von Herzfrequenz und Blutdruck können zusätzliche Informationen geben[243].

Dem gegenüber haben sich die Actigraphie und subjektive Einschätzung des Personals als ungeeignete Verfahren erwiesen[244]. In einer kleinen Kohorte wurde die Actigraphie direkt gegen den Goldstandard PSG verglichen und wurde mit einer sehr niedrigen Spezifität für Schlafstörungen bewertet[245]. Bei der subjektiven Selbsteinschätzung des Schlafs findet häufig eine Unterschätzung der tatsächlichen REM-Phasen statt. Bisher gibt es keinen objektiven Fremdeinschätzungsscore, der durch das Pflegepersonal valide erhoben werden kann, wobei diese Option erfolgsversprechend scheint[246].

Sind die Patient:innen in der Lage ihren Schlaf selbst zu beurteilen, sollte dies auch strukturiert abgefragt werden. Dazu kann beispielsweise eine numerische Ratingskala von 0-10 eingesetzt werden. Ein cut-off zur Intervention wurde dabei mit <5 ermittelt. Dies bietet die Möglichkeit die Effektivität nicht-pharmakologischer und pharmakologischer Maßnahmen zur Schlafverbesserung zu objektivieren[235].

Darüberhinaus besteht mittels deutschem Richards Campbell Sleep Questionnaire intensivmedizinisch-behandelte Patient:innen anhand von 5 Items (Schlauftiefe, Einschlafen, Durchschlafen, Wieder einschlafen nach nächtlichem Aufwachen, Erholbarkeit) genauer zur Schlafqualität zu befragen[236].

5) Therapeutische Konzepte

a) Nicht-pharmakologisch

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.a.1 Zur Reduktion von Schmerzen und Angst und zur Therapie des Delirs sollen nicht-pharmakologische Maßnahmen eingesetzt werden. Diese können Einzelmaßnahmen oder ein Bündel von Maßnahmen umfassen.	++++	A

Aktivierende Maßnahmen tagsüber:

- Kommunikation und kognitive Stimulation
- Frühmobilisierung / Physio- / Ergotherapie / Atemtherapie
- zeitliche Reorientierung / Uhr / Kalender / Seh- und Hörhilfen
- Förderung des natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus (Lichtanpassung / Tageslicht)
- Ausschöpfung alternativer Kontaktmöglichkeiten bei hygienischer Isolation
- Einbinden der Familienangehörigen / Besuchszeiten flexibel gestalten oder aufheben
- Unterstützung des Patient:innen bei der Nutzung von individuellen Strategien zur Stressreduktion und Förderung dieser

Schlaffördernde Maßnahmen nachts:

- Anbieten von Ohrstöpseln und Schlafbrillen
- Lärmreduktion (Zum Beispiel Lärmampel)
- Lichtanpassung
- nächtliche Beschränkung auf notwendige Maßnahmen (Routinemaßnahmen und planbare Interventionen (Pflege, Ärzt:innen) tagsüber durchführen)
- Medikation hinsichtlich des Erhalts der physiologischen Schlafarchitektur überprüfen

Infobox 2: Aktivierende und schlaffördernde Maßnahmen

Nicht-medikamentöse Interventionen zur Reduktion von Stressperzeption, Angst und Delir (beinhaltet die Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus, Reorientierung der Patient:innen (z.B. durch Uhr und Kalender in Sichtweite), das Bereitstellen von Hör- und Sehhilfen, kognitive Stimulation/Ablenkung, frühe Mobilisierung, sowie frühzeitige Entfernung von Drainagen können

präventiv und therapeutisch wirkungsvoll sein. Inouye et al. konnten zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren perioperativen Patient:innen mit einer Reduzierung der Delirinzidenz assoziiert ist[63]. Auch für intensivpflichtige Patient:innen ist dieses Vorgehen indiziert[64, 247]. Neben der Behandlung von Delir werden auch Schlafstörungen reduziert [248]. Zur Reduktion des Delirs hat sich ebenfalls die Frühmobilisierung bewährt[29, 249, 250]. (Früh)Mobilisierung und physische Rehabilitation auch beatmeter Patient:innen auf der Intensivstation ist sicher und machbar und geht mit einer geringen Inzidenz potenzieller Sicherheitsereignisse einher[251].

Ein weiterer positiver Nebeneffekt der nicht-pharmakologischen Methoden und Hilfsmittel ist, dass sie die Notwendigkeit einer Fixierung deutlich reduzieren[252].

Angehörige können in diese Konzepte unterstützend integriert werden. Die individuelle Zuwendung durch Angehörige, Massagen oder Musiktherapie können je nach persönlichen Präferenzen und individueller Stresswahrnehmung und Verarbeitung Erfolge zur Schmerzreduktion erzielen [253] [254]. Zur weiteren Unterstützung wird die individuelle Musiktherapie[255] und Sprachaufnahmen[256] genannt, diese gelten sowohl in der Prävention als auch in der Akutsituation gleichermaßen als wirksam. Ähnliche Effekte zeigten sich für noise-canceling headphones[228].

Anhand der aktuellen Evidenzlage sind Angehörige ein essenzieller Faktor in der Delir-Prävention. Sie tragen beim ABCDEF Bundle dem therapeutischen Team sowohl in der Kommunikation als auch in der Betreuung zu einer positiven Entwicklung des Krankheitsverlaufes/Outcome bei [54]. ABCDEF steht dabei als Akronym für Schmerzmanagement (**A**ssess, prevent and manage pain), täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch (**B**oth - spontaneous awakening trial & SBT - spontaneous breathing trial), symptombezogene und individualisierte Wahl der geeigneten Medikamente zur Analgesie und Sedierung (**C**hoice of analgesia and sedation), Delirmanagement (**D**elirium: assess, prevent and manage pain), Frühmobilisierung (**E**arly Mobilization and exercise), Einbindung der Familie (**F**amily Engagement). Dieses Schema wird fortlaufend aktualisiert und an aktuelle Leitlinienempfehlungen angepasst.

Auch die Angehörigen können mit ihren Ängsten und drohenden Depressionen unterstützt werden[257]. Eine Information, dass bei den betroffenen Patient:innen ein Delir vorliegt, aber auch eine Einweisung und Aufklärung, worum es sich dabei handelt, genauso wie über die Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an der interprofessionellen Therapie, wird für die betroffenen Angehörigen empfohlen[258]. Der validierte Wissenstest CIDKQ (Caregiver ICU Delirium Knowledge

Questionnaire) visualisiert Wissenslücken der Angehörigen und der Fachkräfte über das Delir[259]. Dem Fachpersonal wird empfohlen den Angehörigen und Patient:innen Informationsmaterialien (beispielsweise in Form von Flyern) auszuhändigen und auch bei Unverständnis über die Wichtigkeit und Gefahren des Delirs aufzuklären[54, 260, 261]. Des Weiteren sind Angehörige die Ansprechpartner:innen zu biographischen Fragen, Wünschen und Vorstellungen der betroffenen Patient:innen. Um Ängste, Depressionen, PICS und PTBS bei den Angehörigen und Patient:innen zu reduzieren sind Forschungen zu weiteren effektiven professionellen Nachbetreuungen empfohlen [257, 258]. Ebenso sind zur Bewältigung von Folgeschäden individuelle Intensivtagebücher als Nachschlagewerk sowohl für die Patient:innen als auch für die Angehörigen in der schweren Zeit nützlich [257, 258]. Die direkten Besuche von Angehörigen haben eine Vielzahl positiver Effekte, die auch unabhängig von der Ausgestaltung der Besuchszeiten zu beobachten sind. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied von FFVM (*flexible family visiting model*) zu RFVM (*restricted family visiting model*) und es war für das Outcome unerheblich ob 1,5 h versus mehr als 4 h Besuchszeit stattgefunden haben[262].

Weitere nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Schmerzreduktion können z.B. als additive “slow deep-breathing relaxation exercise” zur Thoraxdrainagenentfernung eingesetzt werden[263].

Immer wieder wird der Zeitpunkt der Tracheotomie in Hinblick auf die Wachheit der Patient:innen diskutiert. Auch wenn die Arbeiten von Hosokawa et al. und Herritt et al. Vorteile einer frühen Tracheotomie auch in Bezug auf Einsparung von Sedativa zeigen[264, 265], soll an dieser Stelle explizit erwähnt werden, dass eine alleinige endotracheale Tubustoleranz wacher Patient:innen sehr gut möglich ist. Das Vorhandensein eines Endotrachealtubus ist keine Indikation zur moderat bis tiefen Sedierung. Da auch die Tracheotomie mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht, soll die Tracheotomie erwogen werden, wenn die pulmonale Situation und die Beatmung dies erfordern (gemäß der S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung).

Auch wenn hinreichend gezeigt wurde, dass die Kombination verschiedener nicht-pharmakologischer Maßnahmen die Mortalität, die Verweildauer und das Delir reduzieren, fehlen aktuell immer noch effektive Implementierungsstrategien, die eine flächendeckende Anwendung nicht-pharmakologischer Maßnahmen bewirken [266].

b) Pharmakologisch

Analgesie

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.b.1 Patient:innen auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten[267].	+++	A
5.b.2 Zur Analgesie sollte bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie[268-271] verwendet werden. <i>down-grading: Ausnahmen</i>	+++	B
5.b.3 In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika eingesetzt werden[272]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	++++	0
5.b.4 Wenn es der Zustand der Patient:innen ermöglicht (RASS 0/-1, kein Delir), kann auf eine patient:innen-kontrollierte Bedarfsmedikation umgestellt werden[273]. <i>down-grading: Durchführbarkeit</i>	+++	0
5.b.5 Bei wachen, kooperativen Patient:innen sollte die patient:innenkontrollierte Analgesie (PCA) bevorzugt gegenüber konventioneller bedarfsweise applizierter Schmerztherapie eingesetzt werden, da dadurch eine bessere Schmerzkontrolle und Patient:innenzufriedenheit erzielt wird[273]. <i>down-grading: Durchführbarkeit</i>	+++	B
5.b.6 Die Möglichkeit einer Kombination mit regionalen Analgesieverfahren (insbesondere der epiduralen Analgesie) sollte in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden[274]. Die Anlage von regionalen Kathetern und der Beginn der Therapie sollten möglichst früh präoperativ erfolgen. <i>down-grading: individuelle Indikation/Durchführbarkeit</i>	+++	B
5.b.7 Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Analgosedierung oder Narkose). <i>up-grading: ethische Gründe</i>	Expert:innen konsens	A

Individuelle Analgesie

Infobox:

Potentiell schmerzhaftes Prozeduren: arterielle Punktion, periphere Venenpunktion, ZVK-Anlage, Druckverband, endotracheales Absaugen, Atemtraining, Mundpflege, Augenpflege, Mobilisation, Platzieren der Magensonde, Pflegemaßnahmen, Extubation

Infobox 3 potentiell schmerzhaftes Prozeduren

Patient:innen 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 Patient:innen entstehen dabei einerseits im Rahmen ihrer Grund- und Begleiterkrankungen, andererseits als Folge erforderlicher Operationen oder intensivmedizinisch notwendiger diagnostischer, therapeutischer sowie pflegerischer Maßnahmen (Infobox 3 potentiell schmerzhaftes Prozeduren). Neben der Abhängigkeit von technischen Geräten gehört die Angst vor Schmerzen zu den größten Sorgen, die Patient:innen und Angehörige beim Gedanken an eine erforderliche intensivstationäre Behandlung äußern. Besonders auch im Falle einer notwendigen Sedierung muss zunächst eine adäquate Analgesie sichergestellt werden.

Die Durchführung einer adäquaten Schmerztherapie bei intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Patient:innen wird vor allem durch die häufig erheblich eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten insbesondere bei der Langzeittherapie (z.B. Sedierung oder Enzephalopathie) erschwert. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings der aktuellen Schmerzsituation der Patient:innen durch subjektive und objektive Kriterien seitens des ärztlichen und pflegerischen Personals (siehe Kapitel Monitoring Analgesie).

Ein weiteres wesentliches Problem der Schmerztherapie auf Intensivstationen stellt die Auswahl des geeigneten Analgetikums dar. Ein ideales Analgetikum sollte folgenden Anforderungen genügen:

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

Die Auswahl und der Einsatz des geeigneten Analgetikums wird in der Intensivmedizin erschwert, da die zur Dosisfindung herangezogenen pharmakologischen Kenndaten nicht problemlos vom

„Standardpatienten“ auf alle intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen 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, sodass gerade bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen mit unkalkulierbaren Wirkungen im Bezug auf Wirkungseintritt, Wirkungsstärke, Wirkdauer sowie unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden muss[275].

Analgesie bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen erfordert eine Schmerztherapie, die neben der Festlegung und wiederholten Überprüfung des Therapiezieles und dem Monitoring der Schmerzsituation ein an die jeweiligen Bedürfnisse angepasstes Therapieschema beinhaltet, das situationsadaptiert systemische Verfahren der Schmerztherapie mit regionalen Verfahren kombiniert. Das Konzept der Schmerztherapie im Rahmen eines ausgedehnten operativen Eingriffes oder aufgrund schwerer Begleiterkrankungen nur kurzfristig intensivüberwachungs- bzw. –therapiepflichtigen Patient:innen erfolgt nach den allgemein üblichen Grundsätzen der perioperativen Schmerztherapie (Dazu: AWMF S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, Registernummer: 001-025). Brodner G et al. konnten im Rahmen einer prospektiven Datenanalyse zur Durchführung der perioperativen Akutschmerztherapie zeigen, dass die intensivstationäre Behandlungsdauer durch die Festlegung eines Acute-Pain-Service-Managements im Mittel um 2,5 Tage gegenüber dem traditionellen Management gesenkt werden konnte[126]. Wesentlich schwieriger als das kurzfristige perioperative Management stellt sich die Frage der Langzeitanalgesie bei kritisch kranken Patient:innen im Rahmen der Intensivmedizin dar.

Opioide

Kernbestandteil im Analgesiekonzept der amerikanischen Leitlinien zur Sedierung und Analgesie bei kritisch kranken erwachsenen Patient:innen sind Opioide[6]. Sufentanil, Fentanyl, Hydromorphon und Morphin stellen die dabei empfohlenen Substanzen dar. Auch in dieser Leitlinie wird empfohlen die individuelle Analgesie vorwiegend opioidbasiert durchzuführen.

Insbesondere bei den im Rahmen der Langzeittherapie eingesetzten Opioiden müssen auch therapiebedingte Nebenwirkungen überwacht und ggf. behandelt werden.

Die schwachen Opioide (z.B. Tramadol, Tilidin) können bei mittelstarken Schmerzen wirksam sein,

wobei eine Tageshöchstdosis und ggf. bei nicht-retardierten Formen, die kurze Wirkungsdauer beachtet werden müssen. Starke Opioide (z.B. Piritramid, Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Remifentanyl) haben den Vorteil, dass es in der Regel keine klinisch relevante Maximaldosis gibt, die eine adäquate Analgesie limitiert. 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 μ -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 im Ermessen des Arztes oder der Ärztin und richtet sich nach Dauer und Schwere der Erkrankung (siehe Fachinfo). Im Gegensatz zu den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinien 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 zur Langzeittherapie eingesetzt[276],[277],[278]. Allerdings konnte in einer Untersuchung bei chirurgischen Patient:innen eine geringere Delirinzidenz für Morphin-basierte Analgesie im Vergleich zu Fentanyl basierter Analgesie gefunden werden[10].

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).

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[279]. Kroll W und List WF konnten im Rahmen einer Studie zur Effektivität der Analgesie mit Sufentanil bei kritisch kranken beatmeten Patient:innen feststellen, dass Sufentanil in einer Dosis von $1\mu\text{g/kgKG/h}$ ein adäquates Analgetikum ist[280]. Sie verwiesen jedoch auf die Gefahr der Hypotension bei vorbestehender Hypovolämie bzw. Dehydrierung. In einer Dosierung von 0,25 bis $0,35\mu\text{g/kgKG/h}$ war der Sufentanileinsatz auch in der Weaningphase bei spontan atmenden Patient:innen problemlos ohne das Auftreten von Atemdepressionen möglich. Auch

Prause A et al. konnten bestätigen, dass die kontinuierliche Sufentanilgabe den Atemantrieb bei spontan atmenden Patient:innen auch bei hohen Dosierungen unter der Voraussetzung eines adäquaten Sedierungs- und Analgesieniveaus nicht beeinträchtigt[281], verweisen jedoch auf die Gefahr der Apnoe nach Bolusinjektionen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Vitalfunktionen sorgfältig zu überprüfen und bei assistierter mechanischer Ventilation die Ventilatoralarmgrenzen 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[282]. Daher ist es auch zum Beatmungswaning einsetzbar.

Direkte Vergleiche zwischen Morphin und den neueren Opioiden gibt es nur wenige. In einer kleinen Kohorte wurden Patient:innen 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[283] (Kardiochirurgische Patient:innen, 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 o.g. Gesichtspunkte.

Remifentanil ist zugelassen zur Analgesie von invasiv-beatmeten, intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remifentanil bei diesen Patient:innen 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). In einer randomisiert-kontrollierten Studie bei intensivstationär behandelten Patient:innen ergab sich kein Vorteil von Remifentanil gegenüber von Fentanyl in Hinblick auf Schmerzreduktion, Beatmungs- und Behandlungsdauer[284]. Wegen seiner besonders kurzen Wirkdauer kann zur Durchführung einer kürzer dauernden Analgesie ≤ 72 Stunden und bei postoperativen Patient:innen, bei denen Waning angestrebt wird, die kontinuierliche Applikation von Remifentanil empfohlen werden[285, 286]. Auf der Grundlage seiner pharmakologischen Besonderheiten gewinnt auch Remifentanil zunehmend an Bedeutung im intensivmedizinischen Analgesiekonzept[285]. Insbesondere multimorbide Patient:innen mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen profitieren von gut steuerbaren Substanzen mit kontrollierter Wirkdauer. Dies verringert die Gefahr der Akkumulationen und sich daraus ergebenden

verlängerten Beatmungszeiten mit erhöhtem Pneumonierisiko. Remifentanil wird durch unspezifische Esterasen nieren- und leberunabhängig abgebaut, wobei mit Remifentanilsäure ein Metabolit mit nur minimaler Affinität zum Opioidrezeptor entsteht, sodass insbesondere bei der bei intensivstationär-behandelten Patient:innen häufig vorkommenden renalen Dysfunktion selbst bei längerfristiger Remifentanilanwendung keine prolongierten Wirkungen auftraten[285],[287],[288]. Durch den Einsatz von Remifentanil bei geplanter Kurzzeitsedierung < 72 Stunden ist eine zügigere Extubation möglich mit Einsparung von 20% der Propofoldosis, ebenso wird eine kürzere Beatmungs- und Weaningzeit und intensivstationären Behandlungsdauer beobachtet[289],[176],[290],[291]. Ein weiterer Vorteil der Remifentaniltherapie besteht in der rasch erzielbaren neurologischen Beurteilbarkeit der Patient:innen[292],[293],[291].

Es ist jedoch zu bedenken, dass die opioid-induzierte Hyperalgesie nach Remifentanilgabe besonders hoch ausgeprägt ist und insbesondere bei Reduktion / Ausschleichen von Remifentanil auf eine adäquate Analgesie mit anderen Opioiden/Analgetika geachtet werden muss.

In einer kleinen doppel-blinden randomisierten Studie mit 40 Patient:innen zeigte sich in der Remifentanilgruppe gegenüber der Morphingruppe ein höherer Erreichungsgrad des Sedierungszielscores und eine schnellere Extubation nach Absetzen der Medikation (17 vs. 73 min)[294]. Ebenfalls konnte durch die Gabe von Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl jeweils in der Kombination mit Midazolam in einer kleinen RCT in der Remifentanil weniger Delir gemessen werden[295]. Auch scheint Remifentanil Vorteile zu haben in Bezug auf die Dauer der Beatmung, die Zeit bis zur Extubation nach Sedierungsbeendigung und auf Verweildauer auf der Intensivstation. Was die Endpunkte Gesamtverweildauer, Mortalität, Kosten und Agitation angeht, wurden in einer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede gesehen[296].

Piritramid ist zugelassen zur Behandlung starker Schmerzen. Es gibt keine Beschränkungen zur Dauer der Therapie (siehe Fachinfo). Das auf deutschen Intensivstationen am häufigsten zur diskontinuierlichen Analgesie eingesetzte Opioid nach Extubation ist Piritramid[277]. Neben der Möglichkeit der Bolusapplikation durch Ärzt:innen bzw. Pflegepersonal bietet sich bei wachen, kooperativen Patient:innen der Einsatz einer PCA-Pumpe an.

Im Rahmen einer langfristigen und kontinuierlichen Applikation von Opioiden bei Beatmungspatient:innen kann sich, insbesondere wenn keine bedarfsadaptierte Titration der Medikamente erfolgt, eine Toleranz entwickeln.
--

Adjuvante Substanzen

Der Einsatz adjuvanter Substanzen zur Analgesie und Sedierung und die Kombination mit Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) und anderen Nicht-Opioid-Analgetika sollten abgewogen werden, da sie mit einer erhöhten Komplikationsrate für unterschiedliche Patient:innenkollektive einher gehen können[297-299]. 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, sowie einer Fiebersenkung, wenn indiziert[300]. Der Einsatz adjuvanter Substanzen kann einerseits die Toleranzentwicklung hinauszögern, andererseits eine sich in der Weaningphase evtl. entwickelnde Entzugssymptomatik unterdrücken[301].

α 2-Agonisten

Für α 2-Agonisten konnte ein sedierender und in Kombination mit Analgetika auch schmerzreduzierender Effekt gezeigt werden. Clonidin wird auf deutschen Intensivstationen in allen Phasen der Analgosedierung adjuvant eingesetzt, wobei der Anwendungsschwerpunkt in der Phase der Langzeitsedierung > 72 Stunden und im Beatmungsweaning liegt[277]. Daten einer Metaanalyse zeigen, dass die zusätzliche Verwendung von Dexmedetomidin kombiniert mit einem Opioid eine sichere und effektive Therapie darstellt, die den Verbrauch an Opioiden reduziert[302].

(S-)Ketamin

Ketamin ist ein stark analgetisch, aber nur schwach hypnotisch wirksames Anästhetikum. Ein Vorteil von Ketamin besteht darin, dass Spontanatmung und Schutzreflexe nur gering eingeschränkt werden, jedoch kommt es unter einer hochdosierten Ketaminmonotherapie häufig zu unangenehmen Traumerlebnissen oder deliranten Erregungen. In diesen Fällen ist eine Kombination mit Propofol oder Benzodiazepinen erforderlich. Ein weiterer Vorteil des Einsatzes von Ketamin ist die Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs bei nur milden bis fehlenden Nebenwirkungen mit fraglicher Reduktion der opioidbedingten Nebenwirkungen, wie die postoperative Übelkeit und Erbrechen[303, 304].

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 Patient:innen limitiert. Die bronchodilatorische Komponente von Ketamin macht es zu einem im intensivmedizinischen Bereich für die Analgesie bei Patient:innen mit Bronchokonstriktion interessanten Medikament.

In den letzten Jahren ergaben sich hinsichtlich der Nebenwirkungen Hinweise auf eine erhebliche Dosis-Abhängigkeit. Zu Dosierungsoptionen äußert sich die PADIS-Guideline [6]. Auch verweisen wir in diesem Zusammenhang auf die AWMF S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, Registernummer: 001-025.

Nicht-Opioide-Analgetika

In Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation können unter Nutzen-Risikobewertung alternativ oder ergänzend zur Opioidthherapie auch Nicht-Opioide-Analgetika appliziert werden[181]. Die Vorteile des Einsatzes von Nicht-Opioide-Analgetika bestehen im opioidsparenden Effekt und damit der Reduktion der Nebenwirkungen und der weniger beeinträchtigten Bewusstseinslage, sowie der Fiebersenkung bei speziellen Patient:innenkollektiven[300, 305, 306]. Außerdem konnte mit Paracetamol als Adjuvanz nach kardiochirurgischen Eingriffen die Delirinzidenz gesenkt werden[307].

Risiken liegen durch Maskierung von Fieber in einer verspäteten Behandlung und potentiell erhöhten Thrombembolieraten in speziellen Patient:innenkollektiven[297-299]. Im intensivmedizinischen Bereich kommen vorrangig nicht saure antipyretische Analgetika (Paracetamol, Metamizol) oder bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patient:innen 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 Paracetamol konnten Cruz P et al. feststellen, dass es sich um effektive Antipyretika handelt[308], die jedoch unerwünschte hämodynamische Wirkungen, wie die Blutdrucksenkung, verursachen können, die insbesondere von intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen 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 Patient:innen 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[309]. Zu beachten ist, dass bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen 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 Patient:innen 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 Intensivpatient:innen unter Kenntnis der Studienergebnisse zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen äußerst kritisch zu bewerten und sollte nur nach dokumentierter Güterabwägung erfolgen.

Die Möglichkeiten opioidsparender Effekte sollten grundsätzlich im Rahmen des schmerztherapeutischen Konzepts erwogen werden. 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[310]. Der Einsatz adjuvanter Substanzen wie alpha-2-Agonisten, Ketamin sowie die Anwendung von Nicht-Opioid-Analgetika sollte insbesondere unter dem Aspekt der analgetischen und sedierungsreduzierenden Effekte Berücksichtigung finden.

Sedierung

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.c.1 Bei intensivmedizinischen-behandelten Patient:innen soll ein RASS von 0 / -1 angestrebt werden. [37, 48-50, 95, 176, 311, 312].	++++	A
5.c.2 Eine Sedierung soll speziellen, dokumentierten Indikationen vorbehalten sein. [37, 48-50, 95, 176, 311, 312]. Die Indikation zur Sedierung soll regelmäßig überprüft werden. <i>Spezielle Indikationen für eine tiefe Sedierung siehe Infobox 4.</i>	++++	A

Primäre Indikationen zur Sedierung:

Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch im Gehirn:

- SHT mit ICP
- Status epilepticus

Sekundäre Indikationen zur Sedierung:

Generalisierte Reduktion von Metabolismus/O₂-Verbrauch

Verletzungsgefahr durch die Patient:innen selbst

Verletzungsgefahr durch technische Voraussetzungen

- ARDS Management (cave: zu tiefe Sedierung fördert Respirator-Asynchronizität)
- Akute Schockzustände
- Lagerungstherapie (Bauchlage, Rotorest etc.)
- Immobilisierung im Rahmen von Trauma und operativer Versorgung

Infobox 4: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung

Viele Studien belegen, dass die Sedierung von intensivpflichtigen Patient:innen möglichst vermieden werden sollte, da sie Heilverlauf und Behandlungsergebnis negativ beeinflusst: Eine tiefe Sedierung ist mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer, sowie Intensiv- und Krankenhausverweildauer verknüpft [26, 32, 37, 48, 50, 95, 312].

Mehr als 75 Prozent aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patient:innen erhalten allerdings eine Therapie mit Substanzen mit sedierendem Haupt- und/oder Nebenwirkungsprofil [176, 278, 313-315]. Außerhalb spezieller Indikationen sollte das Ziel trotz der Applikation solcher Substanzen wache, kooperative Patient:innen sein, welche die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut tolerieren (RASS 0/-1). Grundlage ist die suffiziente Analgesie, die von einer möglichst spezifischen Therapie von Symptomen, wie Halluzinationen, Stress und Angst begleitet wird [42, 316, 317].

Zwar konnten Ely und Kolleg:innen zeigen, dass ein protokollbasierter Spontanatmungsversuch mit definierten Abbruchkriterien einer individuellen ärztlichen Festlegung, ob ein:e Patient:in vom Respirator entwöhnt werden kann, überlegen ist [318] und protokollbasierte Aufwachversuche die Beatmungsdauer, die beatmungsassoziierte Komplikationsrate, sowie die Mortalität reduzieren konnten [37, 176]. Allerdings zeigen neuere Studien, dass ein protokollbasiertes Sedierungsregime, welches eine:n möglichst wache:n oder leicht sedierte:n Patient:in anstrebt, keinen Nachteil gegenüber einem Aufwachversuch hat. Diese sogenannten „DSI“ (Daily Sedation Interruption) sind nach jetziger Evidenzlage allenfalls bei tiefer Sedierung indiziert und können keine Wachheit ersetzen [319, 320].

Ist eine tiefe Sedierung indiziert (siehe Infobox 4: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung), so ist die Steuerbarkeit der Sedativa bedeutsam, damit nach Wegfall der Indikation Patient:innen möglichst rasch wieder beurteilbar, wach und kooperativ sind. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verwendeten Sedativa sind bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen häufig verändert. Krankheitsbedingte Faktoren, wie Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion und eine Vielzahl gleichzeitig verabreichter Medikamente, die über ähnliche Wege metabolisiert werden, verändern die Steuerbarkeit von Substanzen [275]. Bei jüngeren Patient:innen stehen ebenso pharmakodynamische Effekte im Vordergrund, d.h. trotz steigender Plasmaspiegel ist hier die Wirkstärke häufig reduziert; bei älteren Patient:innen ist die Wirkdauer der einzelnen Medikamente -entsprechend ihrer kontextsensitiven Halbwertszeit - häufig verlängert und verändert [186, 321, 322].

Neben der geeigneten Medikamentenauswahl beeinflussen zahlreiche Faktoren die Sedierungspraxis. Dazu zählen die medizintechnische Ausrüstung, Motivation[315, 323-325] und das Vorhandensein von Ressourcen, wie effektives Zeitmanagement und die personelle Besetzung der Intensivstation mit Fachpersonal[323, 324, 326, 327], obwohl der Verzicht auf Sedierung nicht mit einem Mehraufwand für die Pflegenden verbunden ist[328].

Empfehlungen zu einer moderaten/tiefen Sedierung (Ziel-RASS ≤ -2)

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.d.1 Wenn keine Kontraindikation vorliegt, soll bei Patient:innen mit Ist-RASS ≤ -2 ein täglicher Aufwach- und Spontanatmungsversuch erfolgen[319, 320].	++++	A

Grundlage der tiefen Sedierung ist die medizinische Indikationsstellung, die neben dem exakten Ziel-RASS auch die Dauer bis zur Reevaluation beinhalten sollte (Infobox 4: Indikationen zur moderaten bis tiefen Sedierung). In der Regel wird die tiefe Sedierung mit einem Opioid in Kombination mit einem Hypnotikum durchgeführt. Dabei dient das Opioid der analgetischen Komponente und das Hypnotikum dem Erreichen des gewünschten Sedierungsgrades. Grundsätzlich ist in die Wahl des Hypnotikums einzubeziehen, dass eine ausreichende Sedierungstiefe (Pharmakodynamik) bei guter Steuerbarkeit (Pharmakokinetik) gewährleistet sein soll.

Für die tiefe Sedierung bieten sich Propofol, inhalative Anästhetika oder – unter Berücksichtigung der Steuerbarkeit und unter adäquatem Sedierungsmonitoring mit der Möglichkeit von Sedierungspausen – ein polypragmatischer Ansatz an. Die Gabe von kontinuierlichem Midazolam wird explizit nicht mehr empfohlen, weil ohne strenges Monitoring die Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten besteht. Daher sollte für Midazolam wenn überhaupt eine bolusweise Applikation in Betracht gezogen werden und die Dosierung streng nach Sedierungsmonitoring gesteuert werden. Die Evidenz in Bezug auf den Verzicht von Midazolam zur tiefen Sedierung ist eindeutig: Eine kontinuierliche Midazolamgabe geht mit einem deutlich schlechteren Outcome einher. Insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit kommt es unter kontinuierlichem Midazolam zur tiefen Sedierung zur verlängerten Verweildauern und verlängerten Beatmungsdauern[329-334]. Darüber hinaus wird der Einsatz von Midazolam zur Sedierung auf der Intensivstation hinsichtlich Delir, PTSD, Angst, Depression und kognitiver Dysfunktion sehr kritisch bewertet[73]. Alpha-2-Agonisten (Clonidin und Dexmedetomidin) sind in der Regel wegen der pharmakodynamischen Wirkung nicht geeignet, um eine noch tiefere Sedierung als einen RASS < -3 zu erreichen. Eine Sedierung bis zu einem RASS von -3 ist prinzipiell gemäß Herstellungsangaben möglich, so dass bei entsprechender Indikation ein Einsatz bis zu diesem Sedierungsgrad erwogen

werden kann.

Propofol

Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen soll bevorzugt Propofol erwogen werden. Bei Patient:innen ≥ 16 J. 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[335]. Mit Propofol lässt sich eine Allgemeinanästhesie induzieren – es ist daher zum Erreichen jedes Sedierungsstadiums geeignet.

Propofol ist in Deutschland erst ab dem 17. Lebensjahr und für maximal 7 Tage zur Sedierung in intensivmedizinischen Bereich zugelassen[335]. Auch bei Kindern sollte wie bei Erwachsenen eine kontinuierliche Dosis von 4 mg/kg/h nicht überschritten werden, allerdings liegt die empfohlene Höchstdauer der Infusion bei 24h[336].

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 Weaningphase von der maschinellen Beatmung geeignet, weil es eine hohen Metabolisierungsrate hat und es über beliebige Applikationszeiten fast konstant eine kurze kontext-sensitive Halbwertszeit mit rascher Aufwachzeit aufweist und der Tatsache, dass es keine aktiven Metabolite bildet bzw. kaum kumuliert[337].

Die Dauer des Einhaltens des Sedierungsziels ist länger mit Propofol im Vergleich zu Midazolam. Die Beatmungsdauer konnte bei Patient:innen mit mehr als 48h Beatmung und täglicher Sedierungspause um 2,6 Tage reduziert werden bei Sedierung mit Propofol verglichen mit Patient:innen, die eine intermittierende Lorazepam-Sedierung erhielten[338]. Ebenfalls erweist sich der Einsatz von Propofol günstig bei einer angestrebten Frühextubation. Durch den Einsatz eines kombinierten Sedierungsregime mit Remifentanyl und Propofol kann die Propofoldosis um bis zu 20% gesenkt werden und eine Verkürzung der Beatmungs- und Weaningzeiten sowie der intensivstationären Behandlungsdauer erreicht werden[289]. Propofol ist nicht zur Induktion eines Tag-/Nacht- Rhythmus geeignet sondern verschlechtert die Schlafarchitektur[239].

Eine Dosisminimierung sollte auch erwogen werden, um die Gefahr der Entwicklung eines Propofol-Infusions-Syndroms (PRIS) zu reduzieren (mögliche Symptome: Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Rhabdomyolyse, schwere metabolische Azidose, akutes Nierenversagen)[289, 339].

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[289]. 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)[181, 334].

Inhalative Sedierung

Patient:innen, die über einen endobronchialen Tubus oder eine Trachealkanüle invasiv beatmet werden, können für ein Sedierungsziel von RASS ≤ -2 auch inhalativ sediert werden. Es ist immer ein zeitlich begrenztes Sedierungsziel (z.B. anhand eines RASS-Wertes und der geplanten Zeit) vorzugeben.

Die regelhafte Applikation von Narkosegasen in Kombination mit normalen Intensivbeatmungsgeräten wird erst seit ca. 15 Jahren durchgeführt.[340] Dabei fehlt es an einer einheitlichen internationalen Nomenklatur. Hierdurch ist auch die Suche nach klinischen Studien in der Fachliteratur entsprechend erschwert.

In der englischen Literatur werden folgende Begriffe verwendet: „Inhalative Sedation“, „Inhaled Anaesthetics/Sedation“ oder „Inhalation Sedation“. Als zu verwendenden Begriff schlagen wir daher „Inhalative Sedierung“ vor. Ferner empfehlen wir, das eingesetzte Applikationssystem sowie das Narkosegas extra zu benennen. Abgrenzend zu einer Narkose kann bei der inhalativen Sedierung auch von „Sedierungsgasen“ gesprochen werden. Dieser Begriff macht den Verwendungszweck deutlich und wird im Folgenden synonym zum Begriff „Anästhesiegas“ oder „Narkosegas“ verwendet. Die zum Zweck der Sedierung verwendeten Gase sind Isofluran, Sevofluran und Desfluran.

Monitoring der inhalativen Sedierung

Jedes Medikament braucht eine Indikation und Zielvorgabe, die mittels Erfolgskontrolle überwacht werden kann. Um die Wirkstärke der Narkosegase untereinander vergleichen zu können, wurde für die Anästhesie der Begriff „minimale alveoläre Konzentration“ (MAC; 1,0 = 100% der Konzentration) beschrieben.[341] Die für die Anästhesie gebräuchliche MAC ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Narkosegases, bei der 50 % der Patient:innen auf einen Hautschnitt nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren.

Die inhalative Sedierung, bei der zumeist eine Konzentration von weniger als 0,5 MAC (ca. 0,3-0,5 Vol% Isofluran, 0,8-1,0 Vol% Sevofluran und 2,5-3 Vol% Desfluran) angestrebt wird, um einen RASS von -4 nicht dauerhaft zu unterschreiten, grenzt sich von der Anwendung im Rahmen der Anästhesie (0,6-1,0 MAC) deutlich ab. Bei der inhalativen Sedierung sollen im EEG keine „burst suppression“ Phasen vorhanden sein, da dies in der Regel auf eine zu tiefe Sedierung hindeutet und die Gefahr eines Sedativa-assoziierten Delirs erhöht.[21, 342] Ausgenommen sind spezielle Indikationen wie z.B. ein instabiler intrakranialer Druck mit Hirnödem und Gefahr der Einklemmung. Durch die endtidale Messung der Sedierungsgase (Isofluran, Sevofluran und Desfluran) in der Ausatemluft ist ein lückenloses Monitoring möglich. In Kombination mit dem RASS Score ist eine zielgerechte Sedierung sicher zu erreichen.[343] Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine gute Übereinstimmung zwischen der Sedierungsgaskonzentration und der klinisch gemessenen Sedierungstiefe (RASS) feststellen.[343-345] Jedoch sollte die Gaskonzentration bei Isofluran und Sevofluran bei der Langzeitanwendung über 24 Stunden reduziert oder mittels prozessiertem EEG (Z.B. Narcotrend oder BIS) zusätzlich überwacht werden. Beim Einsatz des MIRUS Systems wird die Sedierungsgaskonzentration direkt über den MAC-Wert vorgegeben und automatisiert gesteuert.[343, 346, 347] Auch eine manuelle Anpassung der Sedierungsgaszufuhr bei Änderung des Atemminutenvolumens ist nicht erforderlich. In Ausnahmefällen kann mit diesem System auch Desfluran zur Sedierung eingesetzt werden. Die Aufwachzeiten auch nach mehr als 24 Stunden Sedierung mit Desfluran liegen konstant bei ca. 5-10 Minuten. Danach ist eine neurologische Untersuchung sicher durchführbar.[343]

Hinweis: Bei Bedarf kann zur kurzfristigen Vertiefung der Sedierungstiefe ein intravenöses Sedativum (z.B. Propofol) oder ein Opioid additiv verwendet werden.

Applikationssysteme für die inhalative Sedierung:

Als Applikationssysteme stehen Anästhesiekreisteile und Anästhesiegasreflektionssysteme zur Verfügung. Die Anwendung dieser Medizinprodukte setzt eine entsprechende Einweisung der Mitarbeiter:innen voraus. Ebenfalls sollten das ärztliche und das pflegerische Personal die Wirkungen und Nebenwirkungen der volatilen Anästhetika kennen. Die Pflegefachweiterbildung Anästhesie und Intensivmedizin ist wünschenswert.

Anästhesiekreisteilsystem:

Anästhesiekreisteilsysteme können im Rahmen ihrer Zweckbestimmung zur Beatmung und für die Applikation von Narkosegasen eingesetzt werden. Entsprechende Herstellungsangaben für die sogenannte „Langzeitbeatmung“ sollten beachtet werden. Ebenfalls soll zum Schutz der

Mitarbeiter:innen bei Anwendung von Narkosegasen eine Anästhesiegasfortleitung eingesetzt werden. Kreisteilsysteme kommen ohne ein zusätzliches Totraumvolumen zur Applikation der volatilen Anästhetika aus. Der Nachteil ist die Notwendigkeit eines CO₂-Absorbers und die Bildung von Kondenswasser im Atemschlauchsystem.[348-354]

Anästhesiegasreflektionssysteme:

Beim Einsatz von Anästhesiegasreflektionssystemen wie der AnaConDa oder des MIRUS handelt es sich um Medizinprodukte, welche für die Zweckbestimmung der Applikation von Narkosegasen zertifiziert und im Rahmen der Produktbeschreibung einzusetzen sind. Alle Anästhesiegasreflektionssysteme haben einen integrierten Bakterien- und Virenfilter. Ebenfalls bieten sie eine sehr gute passive Befeuchtungsfunktion. Es sollte darauf geachtet werden, dass kein weiterer Beatmungsfilter zwischen Y-Stück und Tubus verwendet wird. Die klassische AnaConDa und das MIRUS System haben einen zusätzlichen apparativen Totraum von ca. 100 ml. Das AnaConDa System gibt es in einer kleineren Version (AnaConDaS mit 50 ml Totraum).[355] Ohne Zunahme des Atemminutenvolumens z.B. durch Erhöhen der Beatmungsdrücke oder der Atemfrequenz kommt es durch das größere Totraumvolumen immer zu einem Anstieg der CO₂ Konzentration. Beim Austausch des HME-Filters auf ein Reflektionssystem ist der Anstieg der CO₂ Konzentration am größten. Nach Erreichen von wirksamen Gaskonzentrationen reduziert sich die CO₂ Konzentration wieder.[356, 357] Gerade bei niedrigen Atemzugvolumina (weniger als 350 ml) kann der Totraumanteil relevant werden (>40%). Die alveoläre Ventilation sowie die CO₂-Elimination nehmen entsprechend ab. Bei Verwendung von Anästhesiegasreflektionssystemen sollte eine Kapnometrie eingesetzt, sowie die Compliance, das Totraumvolumen und die alveoläre Ventilation gemessen werden. Bei einer Compliance kleiner als 20 ml/mbar sollte der apparative Totraum nach einer Nutzen-Risiko Abwägung auf ein Minimum reduziert werden. Bei einer klinisch nicht kompensierbaren Hyperkapnie soll das Totraumvolumen minimiert und auf ein Reflektionssystem verzichtet werden. Auf das Abschneiden des Tubus sollte verzichtet werden. Alle Studien, welche die beiden AnaConDa Systeme in Bezug auf das Totraumvolumen verglichen haben, kommen zum Schluss, dass die CO₂-Konzentration, bzw. das zur CO₂-Kompensation erforderliche Atemminutenvolumen bei der AnaConDa-S (50ml Totraumvolumen) reduziert wird. Der Verbrauch an Sedierungsgasen liegt etwas höher.[355, 358] Alle Anästhesiegasreflektionssysteme sollten nur mit Sedierungsgas angewendet werden, da ohne Gas zusätzlich CO₂ reflektiert und die erforderliche Atemarbeit unnötig erhöht wird (reflektiver Totraum).[357, 359]

Studien und klinische Einsatzmöglichkeiten:

In der Literatur finden sich über die letzten 30 Jahre mehr als 25 Beobachtungsstudien, 23 randomisierte Studien und zahlreiche Fallberichte zum Einsatz volatiler Anästhetika auf der Intensivstation. Fast alle Studien ab dem Jahr 2004 sind mit Anästhesiegasreflektionssystemen (AnaConDa oder MIRUS) und normalen Intensivbeatmungsgeräten durchgeführt worden (Ausnahme Desfluran-Studie: Yassen 2016). Im Rahmen der 23 RCTs wurden insgesamt mehr als 750 Patient:innen inhalativ sediert: Isofluran 6 Studien mit 126 Patient:innen; 13 Studien mit Sevofluran und 538 Patient:innen; drei Studien mit Desfluran und 70 Patient:innen und eine Studie mit Xenon an 21 Patient:innen. Dazu kommen noch diverse Beobachtungsstudien (prospektiv und retrospektiv: über 700 Patient:innen), Reviews, Editorials, Case Reports, Studien am Lungenmodell und zwei Metanalysen (siehe Evidenztabellen). Insbesondere die retrospektiven Beobachtungsstudien beschäftigen sich mit nicht aufklärungsfähigen, kritisch kranken Patient:innen und beschreiben deren Outcome.[360-362] Dieses Patient:innenkollektiv wird nicht von prospektiven Studien erfasst. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Zwei Metaanalysen (Jerath 2017: 15 RCTs und Kim 2017: 13 RCTs) geben einen guten Überblick der aktuellen Evidenz [363, 364]. Wenn auch beide Übersichten aus dem gleichen Jahr stammen, beschreiben sie teilweise einen unterschiedlichen Evidenzkörper. Beide Metaanalysen fanden Unterschiede zwischen einer intravenösen und einer inhalativen Sedierung für folgende Endpunkte: Aufwachzeiten, Extubationszeit, Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Delir zu Gunsten der inhalativen Sedierung.

Off-Label-Use und ärztliche Verantwortung: In der Vergangenheit wurde der Begriff „Off-Label-Use“ gerade für die Narkosegase häufig diskutiert. Für verschiedene andere Medikamente gilt diese Verantwortung ebenfalls. Inhalationsanästhetika sind zur Anwendung im Rahmen der Indikation zur Narkose während Operationen zugelassen. Eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer wird nicht angegeben. Allerdings ist die inhalative Sedierung von Intensivpatient:innen als eine andere Indikation anzusehen. Der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung stellt einen Off-Label-Use dar. Die Indikation zur Sedierung bei invasiv beatmeten Patient:innen sollte für alle eingesetzten Medikamente täglich erneut überprüft und gestellt werden. Es empfiehlt sich, klare Sedierungsziele vorzugeben, welche anhand einer Sedierungsscores überwacht werden und deren Dauer zeitlich begrenzt ist. Im Rahmen der Off-Label Anwendung wird neben der Indikationsstellung eine besondere Überwachung der Patient:innen empfohlen. Wichtig ist das Monitoring zur Erkennung von Komplikationen wie der malignen Hyperthermie, einer Rhabdomyolyse und der Hyperkapnie.

Zum Monitoring von Narkosegasen im Rahmen der inhalativen Sedierung soll eingesetzt werden:

- Anästhesiegasmessung mit Kapnometrie
- System zur Anästhesiegasfortleitung mit Konformitätsprüfung zum eingesetzten Beatmungsgerät
- Kontinuierliche Überwachung der Hämodynamik, Temperatur und Beatmungsparameter
- Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion

Für die Applikation von Narkosegasen mit dem Zweck der inhalativen Sedierung sollen eine **Anästhesiegasmessung, Kapnometrie und eine Anästhesiegasfortleitung** eingesetzt werden.

Infobox 5: Technische Minimalvoraussetzung für den Einsatz inhalativer Sedierung auf der Intensivstation

Arbeitsplatzsicherheit: Bei einem ordnungsgemäßen Umgang mit den Materialien, insbesondere beim Befüllen der Spritzen oder des Tanks mit Narkosegasen, sowie bei Einsatz einer Anästhesiegasfortleitung am Beatmungsgerät ist die Arbeitsplatzsicherheit auch auf der Intensivstation gewährleistet. Die durchschnittliche Konzentration der Narkosegase im Patient:innenzimmer beträgt weniger als 2 ppm. Eine Klimaanlage mit hoher Luftwechselrate minimiert die Narkosegaskonzentration und damit die Exposition der Mitarbeitenden erheblich. Die apparativen Systeme, die die Narkosegaskonzentration zusätzlich senken, leiten die Ausatemluft entweder in die Atmosphäre fort (z.B. Cleanair (Vakuum), Dräger-AGS (Narkosegasfortleitung)) oder binden sie in Kanistern (z.B. Contrafluran/Flurabsorb, Deltasorb-System).[365-369]

Die Aktivkohlebehälter müssen regelmäßig ausgetauscht werden. Eine Rückgewinnung der Narkosegase ist aus vielen Gründen wünschenswert und sollte durchgeführt werden. Wichtig ist die Konformität zwischen den verwendeten Systemen und den Beatmungsgeräten. In Abhängigkeit von den Expirationsventilen der Intensivbeatmungsgeräte können auch ohne aktiven Sog Fehlfunktionen auftreten.

Differenzialdiagnostische Überlegungen/spezifische Komplikationen: Im Rahmen einer inhalativen Sedierung stellt die maligne Hyperthermie die wichtigste zu stellende Diagnose dar. Die Behandlung erfolgt analog zu den Empfehlungen aus der Anästhesie [S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie].[370] Daher sollen bei Anwendung der inhalativen Sedierung zum Erkennen einer malignen Hyperthermie oder Rhabdomyolyse kontinuierlich CO₂, Temperatur und regelmäßig die

Kreatinkinase (CK) oder das Myoglobin bestimmt werden. In der Literatur wurden zwei Fallberichte einer malignen Hyperthermie nach inhalativer Sedierung beschrieben (jeweils ein Fall nach Sevofluran und nach Isofluran).[371, 372] Von der malignen Hyperthermie abzugrenzen ist die Anästhesie-induzierte Rhabdomyolyse zu beachten.[373] Auch ist ein Diabetes insipidus möglich.[374-376] Beide Differenzialdiagnosen können durch viele lebensbedrohliche Erkrankungen ausgelöst werden. Alle Fallbeschreibungen beziehen sich auf das Sedierungsgas Sevofluran. Nach einer Sedierung mit Sevofluran über 25 MAC Stunden wurde über eine Hypernatriämie und Niereninsuffizienz berichtet.[377]

Diese Symptome waren mit hohen Fluorid-Werten verbunden. Jedoch ist die Pathogenität unklar. Gerade für den Einsatz von Sevofluran besteht weiterer Forschungsbedarf.

Benzodiazepine zur tiefen Sedierung

Midazolam kontinuierlich als alleiniges Sedativum kann aufgrund der schlechten Steuerbarkeit zur tiefen Sedierung nicht mehr empfohlen werden. Vielmehr empfiehlt sich ein multimodaler Ansatz bestehend aus Basissedativum plus Adjuvantien wie (Es)Ketamin / Alpha 2-Agonisten / Opioid und bolusweise Midazolam

Benzodiazepine wirken anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend-hypnotisch. Sie besitzen eine große therapeutische Breite, zeigen 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 Behandlungspflichtigen Patient:innen mit Organfunktionsstörungen[321].

Neuere Daten lassen vermuten, dass die diskontinuierliche Gabe der primär kontinuierlichen Gabe überlegen ist und die Steuerbarkeit verbessert. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die Evidenz auf dem Gebiet der Benzodiazepine differenziert betrachtet werden muss[378-380]: Zwar zeigen Studien, dass Midazolam und Lorazepam unabhängige Risikofaktoren für ein Delir sind und das Outcome maßgeblich beeinflussen, allerdings werden diese Endpunkte relativiert, sofern nur eine leichte Sedierung angestrebt wird [4, 12, 379]. Zusätzlich gibt es bis jetzt keine Evidenz für eine höhere Mortalität beim Einsatz von Benzodiazepinen, allerdings zeigt sich bei kontinuierlicher

Applikation eine längere Beatmungsdauer, sowie eine verlängerte Intensiv- und Krankenhausverweildauer[10, 15, 45, 381-385].

Für Patient:innen mit Alkoholkrankheit und einem Delir (20-50% der ICU-Patient:innen) sind Benzodiazepine in Bezug auf Sicherheit und Effektivität vorteilhaft[386].

Ultrakurzwirksame Benzodiazepine (z.B. Remimazolam)[387] und Benzodiazepine mit alternativem Metabolisierungsweg und veränderter Pharmakodynamik (insbesondere einer stärkeren anxiolytischen Komponente (z.B. Lormetazepam[388]), können in Zukunft alternative Optionen darstellen und werden bereits erfolgreich eingesetzt.

Etomidat

Etomidat soll zur Langzeitsedierung nicht verwendet werden[278, 339, 389]. Auch die Einmalgabe von Etomidat führt zu einer 24-48-stündigen signifikanten Suppression der Cortisolproduktion. Der Einsatz von Etomidat als Einleitungshypnotikum zur Intubation sollte maximal auf Patient:innen mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz beschränkt bleiben[390]. Hier hat es die Vorteile einer guten hämodynamischen Stabilität, eines schnellen Wirkeintritts und einer geringen Atemdepression.

Barbiturate

Der Einsatz von Barbituraten ist einer strengen Indikationsstellung unterlegen und eine Indikation besteht nur im Neuro-Intensivbereich, wenn eine Reduktion des Hirnstoffwechsels ($CMRO_2 \downarrow$) durch Senkung des Sauerstoff- und Glukoseverbrauchs erzielt werden soll oder zur Durchbrechung von refraktären epileptischen Anfällen. Barbiturate besitzen einen hirndrucksenkenden Effekt ($ICP \downarrow$), sie können jedoch auch schwere Hypotensionen auslösen mit Reduktion des cerebralen Blutflusses ($CBF \downarrow$) (siehe dazu Kapitel Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck, S.108).

Empfehlungen zur symptomorientierten Therapie mit Sedativa (Ziel-RASS 0/-1)

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.e.1 Zur Stressreduzierung und vegetativer Dämpfung intensivmedizinisch-behandelter erwachsener Patient:innen sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden.[380, 391-393] <i>down-grading: auch nicht-pharmakologische Maßnahmen relevant, Ursachen von Stress reduzieren/behandeln</i>	++++	B
5.e.2 Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensivmedizinisch-behandelter Patient:innen sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden[382]. <i>down-grading: Ursachen der Agitation behandeln, inconsistent evidence, Indikation</i>	++++	B
5.e.3 Die Behandlung von psychotischen Symptomen (unabhängig ob im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen[394].	++++	A
5.e.4 Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen angestrebt werden, wobei medikamentöse[395] und nicht-medikamentöse[396] Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm[61] und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten.	+++	B

Alpha2-Adrenozeptoragonisten

Die Relevanz der Alpha2-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 Intensivpatient:innen), Therapie sympathikoadrenerg-stimulierter und paradoxer Aufwachreaktionen, Prophylaxe und Behandlung von Entzugssyndromen nach Langzeitsedierung oder bei vorbestehender Alkoholkrankheit, 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 von Medikamenten führen [397-401].

Alpha-2 Adrenorezeptoragonisten (A2A) binden vornehmlich an präsynaptische Alpha-2 Rezeptoren und verhindern so die Noradrenalinausschüttung an diesen. In Deutschland sind neben dem Clonidin in der Zwischenzeit auch der alpha-2-affinere A2A Dexmedetomidin verfügbar[15, 391, 402, 403].^[4, 404, 405] Zu Clonidin besteht bereits in der 2010 publizierte Leitlinie eine Empfehlung zur Anwendung in allen Phasen der intensivmedizinischen Therapie als Co-Analgetikum[402]. Neben der co-analgetischen Wirkung besitzen A2A zusätzlich antihypertensive, negativ-chronotrope und sedierende Wirkung.

Dexmedetomidin hat im Vergleich zu Clonidin ein anderes pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil. Insbesondere zeichnet es sich durch eine kürzere Halbwertszeit aus. In Studien zeigt Dexmedetomidin eine geringere Delirinzidenz im Vergleich zu Midazolam[15]. Dieser Effekt ist für Clonidin bisher nur im Alkoholentzugsdelir gezeigt[403]. In klinischen Untersuchungen zeigt Dexmedetomidin überdies eine erhöhte Kooperativität von Patient:innen im Vergleich zu Midazolam und Propofol[391]. Letztendlich ist die Sedierungstiefe über A2A-Agonisten limitiert und Patient:innen bleiben erweckbar (RASS ≥ -3). Eine zu tiefe Sedierung (RASS -4/-5) ist generell nicht möglich (auch nicht akzidentell). In einer Subgruppenanalyse konnte im Vergleich zum langwirksamen Benzodiazepin Lorazepam eine geringere Sterblichkeit bei Dexmedetomidin-behandelten Patient:innen gezeigt werden[4]. Zusammenfassend ist Dexmedetomidin gut geeignet um Agitation zu behandeln[393]. Unerwünschte Wirkungen betreffen insbesondere das kardiovaskuläre System: A2A führen typischerweise zu einer Blutdrucksenkung, haben eine negativ chronotrope und inotrope Wirkung, wobei sich eine verbesserte myokardiale Endo-Epikardratio bei der Nutzung von A2A zeigt. Initial kommt es gelegentlich zu einem kurzen Blutdruckanstieg. Alle unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig, sodass sie in der Regel durch eine Dosisreduktion beherrscht werden können. Es kann die Applikation von Orciprenalin beim Auftreten einer Bradykardie notwendig sein. Atropin sollte wegen der anticholinergen Wirkung vermieden werden[404]. Dexmedetomidin ist im Gegensatz zur USA in Deutschland nur als kontinuierliche Infusion zugelassen, da unter Bolusgaben ebenfalls eine erhöhte Nebenwirkungsrate auftritt.

Im Vergleich von Clonidin und Dexmedetomidin[406] über mindestens 12h zur tiefen Kurzzeitsedierung bei mechanischer Beatmung mit einem Ramsay-Score von 3-4 zeigte sich kein

Unterschied zwischen den beiden Regimen in Bezug auf die Sedierung, allerdings wurde bei Clonidin häufiger ein Rescue-Sedativum (Diazepam) erforderlich, um bei der tiefen Sedierung das Sedierungsziel oder hämodynamische Stabilität zu erreichen. Allerdings ist in der Studie kritisch anzumerken, dass die hämodynamische Stabilisierung unter tiefer Sedierung auch über kreislaufwirksame Medikamente und nicht über zusätzliche Sedativa hätte erreicht werden können.

Benzodiazepine zur symptomorientierten Therapie

Benzodiazepine wirken am γ -Aminobuttersäurerezeptor (GABA-A) und vermitteln über verschiedene Untereinheiten anxiolytische, amnestische, sedierende und anti-krampfbildende Wirkungen[20, 407, 408].

Im Rahmen der symptomorientierten Therapie sollen insbesondere anxiolytische Wirkungen von Benzodiazepinen genutzt werden ohne die Substanzen soweit aufzudosieren, dass es zu einer akzidentellen Übersedierung kommt. Diese Übersedierung ist insbesondere bei prolongierter, kontinuierlicher Applikation typisch. Das am häufigsten in Deutschland verwendete Benzodiazepin im Rahmen der Intensivmedizin war Midazolam. Das Verteilungsvolumen von Midazolam ist unter den Benzodiazepinen relativ groß und es akkumuliert im Fettgewebe. Trotz schnellem Wirkungseintritt ist so eine erhebliche Akkumulation möglich, die eine Wirkverlängerung um das Vielfache der eigentlichen Halbwertszeit bedingen kann.

Der Effekt der unterschiedlichen Applikationsarten (kontinuierlich vs. bolusgesteuert) ist ein potentieller Erklärungsansatz für die inkonsistente Evidenzlage. Der Einsatz von Benzodiazepinen als symptomorientierte, anxiolytische Behandlung setzt voraus, dass andere Symptome adäquat behandelt sind (Schmerz, psychotische Symptome), um eine Überdosierung und letztendlich eine Maskierung der Symptome zu verhindern. Patient:innen mit Alkoholkrankheit und Delir sollten weiterhin primär Benzodiazepine erhalten[403, 409].

Ketamin

Ketamin wird auf deutschen Intensivstationen, wie die Umfrage von Martin J et al. 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)[277]. 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 erforderlich werden. Die vorrangigen Indikationen zum Einsatz von Ketamin sind die Analgosedierung bei Patient:innen mit Bronchospasmus (z.B. Asthmapatient:innen) und die Beatmung von Patient:innen mit hypotensiver Kreislaufsituation aus nichtkardiogener Ursache[272].

Ketamin kann inzwischen auch bei intubierten und beatmeten Patient:innen mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann, wenn der $p_a\text{CO}_2$ durch Modifikation der Beatmungsparameter konstant gehalten wird [410-414]. (siehe dazu Kapitel 5) Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck, S. 108)

Tag-Nacht-Rhythmus

Ein normaler Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen nicht tief sedierten Patient:innen angestrebt werden, wobei primär nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die Verbesserung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten[396, 415, 416].

Die Erzielung eines möglichst normalen Tag-Nacht-Rhythmus ist von erheblicher Bedeutung für intensivstationär Behandlungspflichtige Patient:innen[237]. Schlaf ist entscheidend für die Erholung von Erkrankungen und beeinflusst Wundheilung und zelluläre Immunfunktion positiv. Schlafentzug wird bei kritisch kranken Patient:innen als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs angesehen. Die Umgebungsbedingungen der Intensivstationen, die diagnostisch, pflegerisch oder therapeutisch erforderlichen Maßnahmen (z.B. Monitoring, Mobilisierung, Lagerungswechsel, endotracheales Absaugen) und die verabreichten Sedativa bewirken zum Teil erheblich von der Norm abweichende Schlafzyklen und Schlafmuster^{[186],[181]}. So konnte gezeigt werden, dass 40–50% der Schlafphasen bei intensivstationären Patient:innen tagsüber beobachtet wurden[417]. Rundshagen I et al. erfassten die Häufigkeit des Erinnerungsvermögens und des Auftretens von Alpträumen oder Halluzinationen bei Patient:innen, die während ihrer intensivstationären Behandlungsdauer analgosediert wurden, und konnten feststellen, dass Patient:innen, deren Behandlung auf der Intensivstation länger als 24 Stunden erfolgte, sich häufig an Träume und Halluzinationen erinnern konnten[417]. Auch Pochard F et al. ermittelten bei der Evaluierung des psychischen Status von Patient:innen nach Respiratortherapie, dass mit steigender

Behandlungsdauer häufig über zunehmende Schlafstörungen berichtet wurde[418]. 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 Patient:innen auf ihren Intensivstationen einen normalen Tag-Nacht-Rhythmus zu erreichen[182]. Eine steigende Schlafqualität kann helfen, den normalen Tag-Nacht-Rhythmus wiederherzustellen[96]. Im Rahmen der amerikanischen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei kritisch kranken Patient:innen wird empfohlen, vor dem Einsatz von Medikamenten zur Schlafinduktion zunächst nichtpharmakologische Strategien wie Schaffung ruhigerer Umgebungsbedingungen, Einsatz von Entspannungstechniken, Musiktherapie und Massage anzuwenden[181]. Insbesondere im Bezug auf die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Lärm- und Lichtreduktion, Beschränkung der erforderlichen Maßnahmen auf das medizinisch Notwendige zu begrenzen) tragen ärztliches und pflegerisches Personal eine hohe Verantwortung. So wurde die Unterhaltung des Personals als eines der störendsten Umweltgeräusche empfunden.

Als pharmakologische Intervention zur Rerhythmisierung des Tag-Nacht-Rhythmus wird aktuell Melatonin in einer RCT zur Schlafförderung bei intensivmedizinischen Patient:innen untersucht[419].

Pharmakologisch konnte Melatonin/Melatonin-Analoga bereits erfolgreich zur Delirbehandlung bei intensivmedizinischen und post-chirurgischen Patient:innen angewendet werden[395, 420].

Therapie des Delirs

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.f.1 Eine symptomorientierte Therapie des Delirs soll zeitnah durchgeführt werden[64, 421].	+++	A
5.f.2 Wenn nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht erfolgreich sind, sollte die Behandlung produktiv-psychotischer Symptome eines Delirs niedrig dosiert titriert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen[394]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	+++	B
5.f.3 Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten)[409]. <i>Beachte: individuelle Indikation</i>	++	B
5.f.4 Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden[15, 422-424].	++++	A

Nicht-pharmakologische Maßnahmen

Ein Delir sollte vermieden werden [425], falls es auftritt, muss es zeitnah behandelt werden[64, 421]. Sowohl zur Prävention, aber auch zur Therapie eines subssyndromalen und manifesten Delirs sollen nicht-pharmakologische Maßnahmen die Grundlage der Behandlung darstellen und eine medikamentöse Therapie nur zusätzlich erfolgen. Sowohl die medikamentöse Therapie des Delirs als auch die Behandlung der Einzelsymptome soll gezielt symptomorientiert erfolgen. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Symptome einzeln oder als Vollbild des Delirs kombiniert auftreten. Entscheidend ist der symptombezogene Ansatz. Häufig wird in Studien pauschal ein Medikament gegen ein anderes bei positivem Delirscore getestet. Dies führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da die Therapie eben nicht symptombezogen erfolgt ist. Dies könnte auch die hohe Varianz der Aussagen zur Delirtherapie beschreiben.

Medikamentöse Delirtherapie

Zur symptomorientierten Therapie des Delirs können die verschiedene Substanzen empfohlen werden[400, 403, 426], eine Übersicht zeigt die Infobox 6 Medikamentöse Delirtherapie in Abhängigkeit

der Symptomausprägung.

Medikamentöse Delirtherapie in Abhängigkeit der Symptomausprägung:

- Psychotische Symptome/Halluzinationen: Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin)
- Schmerzen: opioidbasierte Analgesie
- Störungen des Tag-/Nacht-Rhythmus: Melatonin
- Angst: kurzwirksame Benzodiazepine bolusweise niedrigdosiert
- Agitation: Alpha-2-Agonisten, bei fluktuierender Symptomatik Medikamente mit kurzer kontextsensitiver Halbwertszeit (z.B. Propofol oder kurzwirksame Benzodiazepine)
- Vegetative Symptomatik: Alpha-2-Agonisten, ggf. Betablocker
- im Alkoholentzugsdelir: langwirksame Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Lorazepam)

Infobox 6 Medikamentöse Delirtherapie in Abhängigkeit der Symptomausprägung

Die Evidenz zu den Antipsychotika wurde zuletzt in einer Übersichtsarbeit von 2016 zusammengestellt, die insgesamt 19 eingeschlossene Studien umfasst[427]. Es lässt sich zusammenfassen, dass weder Nutzen noch Schaden eindeutig belegt werden können, da die Studien sehr heterogen sind und Antipsychotika häufig zur Sedierung und nicht symptomorientiert zur Behandlung von Halluzinationen/produktiv-psychotischen Symptomen eingesetzt wurden. Dies wurde 2018 durch eine große RCT bestätigt[428]. Weil Halluzinationen und andere produktiv-psychotische Symptome (im Delir häufig Wahn, Angst und Erregung) für den oder die Patient:in erhebliche negative Auswirkungen nach sich ziehen, wird deren gezielte kausale medikamentöse Therapie empfohlen, auch wenn sich dadurch die Verkürzung eines Delirs in Studien nicht eindeutig nachweisen lässt.

Bei Delirformen akuter Genese ohne chronische Anamnese wie bei Alkoholkrankheit ist der Einsatz von mittellangwirksamen Benzodiazepinen wie Lorazepam kritisch zu sehen, da sie eine delirogene Potenz haben[12]. Zur Therapie des hypoaktiven Delirs gibt es keine Studien an Intensivpatient:innen; im Prinzip können sowohl Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin bei hypo- und hyperaktiven Delirformen eingesetzt werden [426], wobei Haloperidol am häufigsten eingesetzt wird. In einer großen Observation wurden von über 1260 Patient:innen, davon 314 Patient:innen mit Delir, 145 Patient:innen mit Haloperidol behandelt. Es zeigte sich keine erhöhte Mortalität durch den Einsatz von Haloperidol[429]. Die Evidenzlage zur Applikation von Haloperidol als Delirtherapie

ist nicht konsistent: So zeigt sich in einer großen RCT kein Effekt von oralem Haloperidol oder Ziprasidon im Vergleich zu Placebo in einer Hochrisikogruppe[422]. Eine andere RCT zeigt keine Reduktion der Delirdauer, aber: in der Haloperidol-Gruppe mehr Übersedierung unter einer hochdosierten Gabe von 3x2,5 mg/d[430]. Die Studie von Pisani et al. hat bei zwei Dritteln der Patient:innen Tagesdosen von über 6 mg angegeben, was einer eindeutigen Überdosierung im geriatrischen Patient:innenkollektiv entspricht[431], wobei jedes mg Haloperidol mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Delir am nächsten Tag assoziiert war.

Neben Haloperidol kommen auch atypische Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin in Frage. In einer *Case series* wurde unter Quetiapin (ggf. durch Haloperidol supportiert) eine verkürzte Dauer eines Delirs in erwachsenen, intensivpflichtigen Patient:innen beschrieben[432]. Vorteil von Haloperidol ist die mögliche parenterale Gabe. Bei der Anwendung von Haloperidol können bei Prädisposition mit verlängerter QTc-Zeit Herzrhythmusstörungen in Form von „Torsade-de-Pointes-Tachykardien“ auftreten. Eine Evaluation der Risikokonstellation ist entsprechend obligat und eine möglichst kontinuierliche Überwachung der QTc-Zeit zum empfehlen. Ebenfalls ist der Magnesiumspiegel der Patient:innen zu überwachen, um eine Hypomagnesiämie zu erkennen und zu therapieren.

Zusätzlich ist ein engmaschiges neurologisches Monitoring zur Erkennung von Früh dyskinesien und Akathisien zu empfehlen. Lonergan et al. haben in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effektivität und Nebenwirkungsraten von Haloperidol, Olanzapin und Risperidon verglichen[426]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine niedrig dosierte Haloperidoltherapie eine vergleichbare Effektivität und Nebenwirkungsrate wie eine Therapie mit atypischen Neuroleptika aufweist. Im höheren Dosisbereich (>4,5 mg/Tag) sind in einer Untersuchung unter Haloperidol signifikant mehr extrapyramidale Nebenwirkungen aufgetreten als unter Olanzapin[426].

Entwöhnung von der Beatmung

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
5.g.1 Weaning soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt beginnen, um die Komplikationen der Beatmung zu vermeiden, das Outcome zu verbessern und die intensivstationäre Behandlung zu verkürzen. <i>Siehe dazu:</i> S2k Leitlinie: Prolongiertes Weaning (AWMF-Registernummer 020-015)	++++	A
5.g.2 Für das Weaning soll ein Weaningprotokoll in Kombination mit einem Sedierungs-Protokoll (Sedierung gemäß S3-LL) angewendet werden[37, 318].	++++	A

Das Prozedere des Weanings wird in der S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ (AWMF-registernummer 020/015) dargestellt[433]. Dieses Kapitel bezieht sich nur auf Maßnahmen, die im Kontext mit der vorliegenden Leitlinie stehen.

Weaning ist eine im ITS-Team abgestimmte Maßnahme, die dann beginnt, wenn der oder die Patient:in 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 Analgosedierung reicht („Weaning beginnt mit der Beatmung“).

Um den oder die Patient:in nach Erreichen des Therapiezieles möglichst schnell zu extubieren, soll das Weaning zum frühest möglichen Zeitpunkt begonnen werden. Dies führt zu einer Vermeidung von Beatmungskomplikationen, einer Verkürzung des ICU-Aufenthaltes und somit zu einer Verbesserung des Outcomes[177, 318].

Das Management von Analgesie, Sedierung und Delirmanagement beeinflusst den Weaning-Prozess maßgeblich[434]. Daher lässt sich ein Weaningprotokoll sehr gut um ein Sedierungsprotokoll ergänzen, da stressfreie Wachheit mit der Möglichkeit zur eigenen suffizienten Atmung Hand in Hand gehen. Der Stellenwert einer täglichen Sedierungsunterbrechung ist nach aktueller Evidenz neu zu bewerten, da Patient:innen grundsätzlich nicht sediert werden sollen und zu allen Zeiten der Behandlung, so auch zum Weaning, wach, orientiert und kooperativ sein sollen. Zur symptom-orientierten Therapie siehe Empfehlungen der pharmakologischen Therapie (5.b; 5.c; 5.e; 5.f).

6) Regionale Analgesieverfahren in der Intensivmedizin

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
6.1 Vor der Anwendung regionaler Analgesieverfahren sollte für jede:n einzelne:n Patient:in eine kritische und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, die täglich zu überprüfen ist. <i>up-grading: Sicherheit</i>	Expert:innen-konsens	B
6.2 Die epidurale Katheteranalgesie mit Lokalanästhetikum soll bevorzugt eingesetzt werden, da sie im Vergleich zur intravenösen Opiattherapie zu einer Verbesserung der perioperativen Analgesie mit geringerer systemischen Opiattherapie führt sowie eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bewirken kann.[435-438]	++++	A
6.3 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.[310]	++++	B
6.4 Die technische Durchführung von rückenmarksnahen Regionalverfahren sollte atraumatisch erfolgen. Gelingt dies nicht, ist das Verfahren abubrechen und der oder die Patient:in bzgl. möglicher Komplikationen intensiv zu überwachen. <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i> <i>siehe dazu: S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Registernummer: 001-025)</i>	Expert:innen-konsens	B
6.5 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. <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i> <i>siehe dazu: S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Registernummer: 001-025)</i>	Expert:innen-konsens	A
6.6 Bei der Anwendung von rückenmarksnahen Regionalverfahren und	Expert:innen-	A

bestehender Therapie mit Antikoagulantien und/oder Thrombozytenfunktionshemmern sollen die Zeitintervalle zur Verabreichung antithrombotischer Substanzen entsprechend den Empfehlungen der DGAI eingehalten werden. [439] <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>	konsens	
6.7 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. [440, 441] <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>	++	A
6.8 Zur Verhinderung infektiologischer Komplikationen sollte neben der täglichen Überprüfung auf lokale oder epidurale Infektionszeichen eine kritische Indikations-Überprüfung und bei fehlender Indikation eine zeitnahe Katheter-Entfernung erfolgen. [442-444]	++	B
6.9 Bei Verdacht auf Komplikationen soll die sofortige Einleitung diagnostischer und ggf. therapeutischer Maßnahmen erfolgen. Wenn dies aus patient:innenspezifischen oder organisatorischen Gründen nicht möglich ist, soll kein rückenmarknahes Regionalverfahren zur Anwendung kommen. <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>	Expert:innen-konsens	A
6.10 Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, sollte die Implementierung klinikinterner Standards zur Anwendung regionaler Analgesieverfahren im Rahmen der Intensivmedizin erfolgen.[445] <i>up-grading: Sicherheit, Relevanz</i>	+	B

Der adäquaten perioperativen Schmerztherapie kommt nicht nur im Sinne der Patient:innen-zentrierten Versorgung eine zentrale Bedeutung zu, sondern sie besitzt auch unmittelbare Outcome-Relevanz[138]. Ein elementarer Baustein ist hierbei die epidurale Analgesie[435]. Die sichere Durchführung auf der Intensivstation stellt gegenüber der perioperativen Anwendung in der Anästhesiologie im Hinblick auf patient:innenseitige Risiken, Möglichkeiten zum periprozeduralen Monitoring von Komplikation und auch medikolegal eine besondere Herausforderung dar.

Der Einsatz von Regionalverfahren kann auch auf Intensivstationen sicher durchgeführt werden

[126].

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

- Rückenmarksnahe 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.

Grundsätzlich gilt, dass regionale Katheter möglichst bei wachen, kooperativen Patient:innen angelegt werden sollen. Kontrovers wird der Einsatz von Regionalverfahren, insbesondere die Anlage von thorakalen oder lumbalen Epiduralkathetern, bei analgosedierten Patient:innen auf Intensivstationen diskutiert. Die Datenlage zur Anlage von Epiduralkathetern unter Analgosedierung auf der Intensivstation bietet zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund 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[446-448]. Die Rate an Katheter-assoziierten Komplikationen ist insgesamt wahrscheinlich gering. So konnten Jabaudon et al. in einer multizentrischen Beobachtungsstudie von insgesamt 121 Patient:innen mit Periduralkatheter-Anlage im intensivmedizinischen Setting eine insgesamt hohe Sicherheit bzgl. spezifischer neurologischer Komplikationen beobachten[442]. Größere Kohortenuntersuchungen sind zu besserer Risikoabschätzung notwendig.

Die Vorteile der thorakalen epiduralen Schmerztherapie sind eine signifikante Senkung der perioperativen Mortalität und Morbidität[435]. Für die Inzidenz der pulmonalen Morbidität ist dieser positive Einfluss gut belegt[274, 438]. Die Inzidenz der Pneumonie mit Periduralanalgesie blieb bei ca. 8% in den letzten 35 Jahren, jedoch konnte die Inzidenz bei systemischer Analgesie gesenkt werden von 34% auf 12%. Periduralanalgesie reduzierte die Notwendigkeit einer verlängerten Beatmung oder Reintubation, verbesserte die Lungenfunktion und Oxygenierung, erhöhte jedoch das Risiko für eine Hypotension, Harnverhalt und Juckreiz. Die Periduralanalgesie

bietet eine verbesserte Schmerztherapie, insbesondere bei Lagerung des Patient:innen, dies konnte bis zum 3. postoperativen Tag gezeigt werden[449]. Das Auftreten von verlängerter postoperativer Beatmung, kardialen, thorakalen, gastrointestinalen und renalen Komplikationen war durch die Periduralanalgesie reduziert. Bestätigung findet sich in den Untersuchungen von Major CP Jr. et al.[450], die retrospektiv über einen 1,5-jährigen Zeitraum 65 Patient:innen mit elektiver Aortenaneurysmachirurgie verglichen, die entweder mittels epiduralem Katheter (n=34) oder intravenöser Opiattherapie (n=31) behandelt wurden. Im Ergebnis zeigten sich eine Senkung der kardiopulmonalen Komplikationen, eine zügigere Mobilisierung und eine Verkürzung der intensivstationären Behandlungsdauer zugunsten der Periduralkatheter-gruppe. Auch bei kardiovaskulären Hochrisikopatient:innen führt eine epidurale Analgesie zu keiner Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität oder Morbidität, wie eine Subgruppen-Analyse der POISE-2 Studie zeigte[451].

Ullman DA et al. konnten bei Patient:innen 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[452]. Jensen et al. zeigten für Patient:innen mit Thoraxtrauma und Rippenfrakturen einen Mortalitätsvorteil für die Verwendung einer thorakalen Epiduralanästhesie[453], welcher in seiner Effektstärke insbesondere vom Patient:innenalter, der Traumaschwere und der Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung abhängig war. Eine aktuelle Meta-Analyse zur Anwendung einer thorakalen Periduralanalgesie bei Thoraxtrauma mit Rippenfrakturen konnte zwar den positiven Einfluss auf die Analgesie bestätigen, jedoch keinen Vorteil bezüglich Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, kontrollierter Beatmung oder pulmonaler Komplikationen nachweisen, wobei insgesamt die Qualität der vorhandenen Daten bemängelt wurde[454].

Die Vorteile der kontinuierlichen epiduralen Katheteranalgesie gegenüber der patient:innenkontrollierten i.v.- Analgesie zur Schmerztherapie bei Patient:innen mit Thorakotomie zeigten Azad SC et al.[455]. Von Dossow V et al. 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 in Bezug auf die postoperative Schmerztherapie ebenfalls deutliche Vorteile der PDK-Gruppe gegenüber der

postoperativ mit Piritramid behandelten TIVA-Gruppe feststellen[456]. Des Weiteren war die intensivstationäre Behandlungsdauer in der Patient:innengruppe mit epiduralem Katheter kürzer. Wijesundera et al. konnten 2008 eine geringe Reduktion der 30-Tages-Mortalität nachweisen[437]. Diese Ergebnisse müssen vorsichtig interpretiert werden, da trotz großer Patient:innengruppe (n= 259.037) eine grenzwertige Signifikanz erreicht wurde. Jedoch unterstützen diese Ergebnisse die Sicherheit der Periduralanalgesie. Nach kolorektalen Eingriffen konnten Verbesserungen bzgl. Krankenhausverweildauer, Rate an insuffizienten Anastomosen und Häufigkeiten kardiopulmonaler Komplikationen nicht nachgewiesen werden[457, 458]. In einer aktuellen Kohorten-Untersuchung mit knapp fünftausend Patient:innen, die abdominelle Notfall-Eingriffe (Laparotomie, Laparoskopie) benötigten, konnte allerdings für die Anwendung einer perioperativen Periduralanalgesie ein signifikanter Mortalitätsvorteil gezeigt werden[459].

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

- Erzielung einer suffizienten Schmerztherapie insbesondere bei Bewegung/Lagerung des oder der Patient:in mit positiver Beeinflussung des Outcomes 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 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 Intensivpatient:innen mit manifestem oder drohendem Multiorganversagen, Sepsis

und/oder Gerinnungsstörungen zahlreiche Fragen auf. Zur periduralen Katheteranlage bei Gerinnungsstörungen oder bei gerinnungshemmender Therapie wird auf die S1-Leitlinie „Rückenmarknahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation“ verwiesen (AWMF-Registernummer 001-005).

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[460]. 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 Patient:innen auf Intensivstationen genutzten epiduralen Katheter nur wenige Daten zum Risiko epiduraler Infektionen. In diesem Zusammenhang sind folgende neuere Daten interessant, die ein erhöhtes Risiko im intensivmedizinischen Setting vermuten lassen: In einer kleinen multizentrischen Beobachtungsstudie (n=121 Patient:innen) zeigte sich bei 22% der mikrobiologisch untersuchten Katheter eine Besiedelung mit Bakterien der Hautflora[442]. Bei einer mittleren Katheter-Liegedauer von 11 Tagen war es bei einem der 121 Patient:innen zu einem epiduralen Abszess gekommen. In einer prospektiven Beobachtungsstudie fanden Harde et al. bei 200 Patient:innen auf der Intensivstation mit kurzer (48h) Katheter-Liegedauer bereits bei 7% eine positive Katheter-Besiedelung mit Keimen der Hautflora und bei 40% der Patient:innen einen positiven Keimnachweis an der Katheter-Eintrittsstelle[443]. Allerdings unterschieden sich diese Raten nicht signifikant von einer Kontrollgruppe mit Normalstationspatient:innen und außerdem war es bei keinem der Patient:innen zu diesem frühen Zeitpunkt nach Katheteranlage zu einer lokalen oder epiduralen Infektion gekommen. In einer deutschen retrospektiven Register-Auswertung (n=22.411 Patient:innen) konnte die Tunnelung des Periduralkatheters als eine effektive Strategie zur Prävention einer Infektion identifiziert werden[444].

Somit besteht die Notwendigkeit von größeren Untersuchungen, um das spezifisch mit dem intensivmedizinischen Setting assoziierten Risiko genauer zu beziffern und Handlungsempfehlungen zur Infektions-Prophylaxe und -Detektion bzw. zur Katheter-Liegedauer abzuleiten. Neben der erhöhten Infektionsgefährdung stellen vor allem Gerinnungsstörungen bei kritisch kranken

Patient:innen ein gravierendes Problem dar. Intensivmedizinische Patient:innen sind dabei einerseits durch in Zusammenhang mit ihrer Erkrankung auftretende Gerinnungsstörungen, andererseits durch die meist erforderliche medikamentöse Thromboseprophylaxe gefährdet. Die S1-Leitlinie „Rückenmarknahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation“ (AWMF-Registernummer 001-005) verweist darauf, dass die Durchführung von zentralen Nervenblockaden bei Patient:innen, 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 oder die Patient:in 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 Nervenblockaden unter Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen, Einhaltung von Zeitintervalle zur Antikoagulation, Kontrolle der Gerinnungsparameter, atraumatischer Punktion und individueller Nutzen-Risiko-Analyse als möglich betrachtet.

Das im Vergleich zum operativen Bereich höhere Risiko für Infektionen oder Blutungen verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Überwachung bei rückenmarksnahen Katheterverfahren auf der Intensivstation. Darchy B et al. untersuchten 75 ITS-Patient:innen, von denen 21 systemische oder lokalisierte Infektionen hatten, und konnten keine Spinalrauminfektion beobachten[461]. Ihr Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen von Jakobsen KB et al., die 69 Patient:innen mit insgesamt 120 Epiduralkathetern untersuchten[462]. Zwölf Mal wurde der Katheter bei lokaler Infektion an der Kathetereintrittsstelle entfernt, eine epidurale Infektion trat in keinem der Fälle auf. Von großer Wichtigkeit ist also die tägliche Inspektion der Katheter[463]. Im Gegensatz zu Patient:innen auf der Normalstation fällt bei Patient:innen 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 Patient:innen 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 Patient:innen kann jedoch ein adäquates neurologisches

Monitoring abhängig von der Sedierungstiefe nicht oder erschwert möglich sein. Bei diesen Patient:innen 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 Infektion oder Blutung sollte nach folgendem Schema vorgegangen werden[460]:

- Wird aufgrund neurologischer Zeichen ein epiduraler Abszess oder ein Hämatom vermutet, sollte der oder die Patient:in sofort mittels Magnetresonanztomographie (MRT) (Computertomographie (CT), falls kein MRT verfügbar) untersucht werden. Wenn indiziert, sollte bei Patient:innen eine chirurgische Dekompression innerhalb von maximal 8 Stunden ab dem Beginn neurologischer Zeichen erfolgen. Gegebenenfalls muss der oder die Patient:in sofort in ein geeignetes Zentrum 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 Patient:innen 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.

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 Patient:innen und medizinisches Personal empfehlen wir die Festlegung von klinikinternen Standards, insbesondere wenn die Patient:innen

mit liegendem Katheter von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt werden. Bevorzugt sollte dabei die Kombination aus einem niedrig konzentrierten Lokalanästhetikum mit einem Opioid zur Anwendung kommen. Sie ermöglicht ein adäquates Analgesieniveau mit niedrigeren Lokalanästhetikakonzentrationen und reduziert damit die Lokalanästhetika-assoziierten Hypotensionen und eine motorische Blockade[464]. 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-Nebenwirkungen reduzieren, allerdings ist die dauerhafte epidurale Applikation von Adrenalin in Deutschland ein „off-label-use“[465-467].

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. bestätigt[310]. 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. In Bezug auf das Analgesieniveau zeigte die Metaanalyse von Block, BM et al., dass mit der epiduralen Katheteranalgesie (Lokalanästhetikum +/- Opioid) eine gegenüber der parenteralen Opioidtherapie bessere postoperative Analgesie, insbesondere bei thoraxchirurgischen Eingriffen, zu erzielen war[436].

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

- Sepsis mit positiver Blutkultur
- Akute Schocksymptomatik mit hochdosierter Katecholamintherapie
- Infektionen oder frische Blutungen im ZNS-Bereich
- Erhöhter Hirndruck
- Spezifische neurologische Erkrankungen ohne genaue Dokumentation der Klinik
- Hochgradige Aorten- oder Mitralstenose

- Manifeste Gerinnungsstörung oder Antikoagulation / Antithromboserapie
- Lokale Hautinfektionen im Punktionsbereich
- Allergie gegen die zu verwendenden Lokalanästhetika
- Fehlende Einwilligung des oder der Patient:in oder seines oder ihres 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:in zu Patient:in und dem klinischen Kontext. Tägliche Qualitätskontrolle der Analgesie und Anpassung der Analgesiemethode an die erforderliche Situation sind von wesentlicher Bedeutung für die Minimierung des Risikos bei gleichzeitig maximalem Benefit[468-470].

Für die Anlage von epiduralen Kathetern bei analgosedierten Patient:innen auf der Intensivstation empfehlen wir folgendes Procedere:

1. Es sollte eine vor der Anlage anästhesiologisch-fachärztlich begründete und dokumentierte Risiko/Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Indikationsstellung stattgefunden haben. Soll nach sorgfältiger Güterabwägung ein Epiduralkatheter zur Verbesserung von thorakalen Schmerzen, der Magen-Darm-Motilität oder zur Behandlung einer Darmparalyse unter intensivmedizinischen Bedingungen gelegt werden, ist zu bedenken, dass das Niveau Th5 - Th10 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 (Th5 - Th10) zu erreichen, sollte jedoch zur Verhinderung einer motorischen Blockade mit den niedrigst möglichen Lokalanästhetikakonzentrationen gearbeitet werden (ggf. Blasenkatheter, evt. Einsatz oder Dosissteigerung von Vasopressoren zur Kreislaufstabilisierung erforderlich). Alternativ kann als ultima ratio auch eine einmalige 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) gilt die Leitlinien der AWMF zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe. Besonders beachtet werden sollte hierbei die verlängerte Wirkdauer niedermolekularer Heparine bei eingeschränkter Nierenfunktion.
5. Es soll die Genehmigung durch eine:n gerichtlich bestellte:n Betreuer:in / 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 nachfolgenden neurologischen Nachbeobachtung.
7. Die Patient:innen dürfen nicht relaxiert sein, um evtl. Zeichen einer Nervenwurzelberührung durch die Tuohy-Nadel zu registrieren. Wie Auroy et al. 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 abubrechen und der oder die Patient:in 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 Anlage des Epiduralkatheters so schnell wie möglich eine Reduktion der Analgesiedierung 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. Durchsichtige Verbände sind zu

bevorzugen, um die Beurteilbarkeit zu vereinfachen. Bei Verdacht auf Komplikationen ist eine sofortige Inspektion des Katheter 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 rückenmarksnahe 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.

12. Bei bestehendem Verdacht auf Komplikationen sind sofort die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen 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. Patient:innen, bei denen dies nicht möglich ist (z.B. aufgrund von eingebrachten Fremdmaterialien und Kontrastmittelallergie), sollten keine Anlage eines epiduralen Katheters in Analgosedierung erhalten.

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. Die Vorteile der Regionalverfahren, insbesondere der epiduralen Katheterverfahren, führten dazu, dass diese Verfahren zunehmend auch bei intensivmedizinischen Patient:innen zum Einsatz kamen, bei denen ihre Anwendung eigentlich als kontraindiziert betrachtet werden könnte, z.B. bei Patient:innen mit systemischen Infektionen. Absolute Indikationen und Kontraindikationen insbesondere für die Epiduralanalgesie auf Intensivstationen sind dabei allerdings nur schwer definierbar. Bei Patient:innen, bei denen im Rahmen intensivtherapeutischer Maßnahmen ein rückenmarksnahe Analgesieverfahren indiziert ist, sollte vor Anlage und Entfernung der entsprechenden Katheter immer eine komplette Analyse der Gerinnungsparameter unter besonderer Berücksichtigung der eingesetzten Antikoagulation vorliegen.

7) Neuromuskuläre Blockade in der Intensivmedizin

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
7.1 Muskelrelaxantien sollen nur in Einzelfällen auf der Intensivstation eingesetzt werden. <i>up-grading: Sicherheit</i>	Expert:innen-konsens	A
7.2 Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein[471]. <i>up-grading: Sicherheit</i>	Expert:innen-konsens	A
7.3 Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade, falls diese überhaupt erforderlich ist, sollen engmaschig kontrolliert werden[472]. <i>up-grading: klinische Relevanz, Sicherheit</i>	++	A

Die Anwendung von neuromuskulär blockierenden Substanzen (NMBA) im Rahmen der Behandlung von Intensivpatient:innen hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren und ist nur noch spezifischen Ausnahmefällen vorbehalten.

Zu diesen speziellen Ausnahmefällen gehören:

- Shivering bis 24h nach Cardiac Arrest, wenn nicht-pharmakologische Maßnahmen nicht greifen
- Tetanus
- Als kurzzeitiges Rescue in lebensbedrohlichen Situationen mit schwerer Hypoxie / Azidose / hämodynamischem Versagen

Eine aktuelle Übersichtsarbeit von randomisiert kontrollierten Studien zu neuromuskulärer Blockade im ARDS konnte keinen Vorteil von NMBA in Bezug auf Beatmungsdauer und Mortalität zeigen[473]. Gainnier et al. zeigten bei Patient:innen 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 Verbesserung der Oxygenierung verbunden war[474]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Patient:innen (sehr kleines Kollektiv) mit einem volumen-kontrollierten Beatmungsmodus beatmet wurden, der eine schlechte Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation erlaubt. Zudem war neben diesem

mangelhaften Protokoll häufiges Problem dieser Untersuchungen eine deutliche Übersedierung, die die Mortalität sicher beeinflusst hat[32]. Eine neuere randomisierte, kontrollierte, klinische Studie über kontinuierliche Infusionen von Cisatracurium bei tief sedierten Patient:innen mit frühem ARDS und einem $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 < 150 \text{ mmHg}$ zeigte verbesserte korrigierte Überlebensraten und mehr organversagensfrei Tage ohne ein erhöhtes Risiko einer erworbenen Muskelschwäche im Vergleich zu nicht-relaxierten, tief sedierten Patient:innen[475]. Die Prüfer:innen wendeten eine hohe fixe Dosis von Cisatracurium ohne Train-of-Four-Überwachung an, und die Hälfte der Patient:innen in der Placebogruppe erhielten wenigstens eine einzige Dosis NMBA im Verlauf des Intensivaufenthalts. Patient:innen beider Gruppen waren tief sediert und das Sedierungsregime entspricht nach heutigen Maßstäben nicht den gängigen, evidenzbasierten Standards[20, 402]. Durch diese Übersedierung waren beide Gruppen vollständig immobilisiert. Ein sauberes Design mit Vermeidung einer Übersedierung wurde 2019 im *New England Journal of Medicine* dargestellt[476]. In dieser randomisiert-kontrollierten Studie wurden Patient:innen im moderat bis schweren ARDS mit kontinuierlichem Cisatracurium verglichen mit einer Standardgruppe, die ein leichtes Sedierungsziel ohne NMBA Einsatz hatte. Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar.

Experimentelle und klinische Untersuchungen hingegen zeigen, dass gegenüber einer tiefen Analgosedierung keine weitere Verbesserung der Lungenmechanik zu erwarten ist[477, 478]. Zudem wird das Ergebnis der Untersuchung von Gainnier et al. aufgrund der mit dem Einsatz von Muskelrelaxantien verbundenen Gefahren wie unbemerkten Respiratordiskonnektionen und Verschlechterung der neurologischen Beurteilbarkeit kontrovers diskutiert[474, 479]. 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 kranialwärts kommt. Diese Untersuchungen wurden später mittels Computertomographie bestätigt[480]. Dadurch nimmt das Lungenvolumen ab. Sydow et al.[481] und Putensen C et al.[482] konnten zeigen, dass selbst bei Patient:innen 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[481-483]. Eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches bei akutem respiratorischen Versagen wurde erstmals anhand eines Falles von Coggeshall JW et al. diskutiert[484]. 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 RC et al.[479] 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 Patient:innen mit schwerer Sepsis führt. Sie empfahlen daher, zu einer tiefen Analgosedierung die routinemäßige Anwendung von Muskelrelaxantien zu vermeiden. Bei maschinell beatmeten pädiatrischen Patient:innen beobachteten Vernon DD und Witte MK unter Sedierung mit Midazolam und/oder Fentanyl bei Gabe von Muskelrelaxantien in einem Cross-Over-Design eine Reduktion des Sauerstoffverbrauches von 6.54 ± 0.49 ml/kg/min auf 5.90 ± 0.40 ml/kg/min und des Energieumsatzes von 46.5 ± 3.7 kcal/kg/24h auf 41.0 ± 2.8 kcal/kg/24h[485]. Russell WC et al. beobachteten bei maschinell beatmeten Patient:innen mit akutem respiratorischen Versagen keine Reduktion des Sauerstoffverbrauches oder eine Verbesserung der Compliance unter Gabe von Atracurium in Standarddosis[478]. Sie empfahlen daher die Anwendung von Muskelrelaxantien allenfalls in selektiven Fällen.

Seltene Indikationsstellungen beinhalten den Einsatz von Muskelrelaxantien zur Behandlung von Muskelspasmen, zur Tetanus- und Tollwuttherapie[192, 314].

Eine häufige, aber nicht durch Studien objektivierbare Indikation ist der kurzfristige 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[479, 486], die Unterdrückung des Hustenreizes mit nachfolgender Sekretakkumulation und Infektion[486, 487] und die Möglichkeit einer Verlängerung der Wirkdauer [192, 486, 488, 489]. 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[192] sowie die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät[490]. 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[490-493]. Die prolongierte Muskelschwäche mit einer schwierigen Entwöhnung vom Beatmungsgerät wurde insbesondere bei der Anwendung von Muskelrelaxantien und Kortikoiden beobachtet[490]. Eine Verbindung zwischen der Anwendung von NMBA und erworbenen Myopathien und Neuropathien wurde durch Fallstudien und prospektive Beobachtungsstudien in der intensivmedizinisch versorgten Population nahegelegt[494-497]. Die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung oder Begünstigung von Myopathien und Neuropathien sind bisher allerdings unvollständig verstanden.

Obwohl es selbstverständlich erscheint, zeigen Analysen, dass nicht alle Patient:innen ausreichend vor Wachheitsepisoden unter Muskelrelaxierung geschützt sind. Die Umfrage von Klessig et al. [486] unter 374 amerikanischen Anästhesist:innen mit Zertifikat für den Bereich Intensivmedizin (Rückantwortrate 55%) zeigte den Einsatz von Muskelrelaxantien ausschließlich in der Kombination mit sedierenden oder narkotisierenden Medikamenten (vgl. [489, 498])

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[192].

Die klinische Relevanz des Monitorings beim Einsatz neuromuskulär blockierender Substanzen verdeutlicht die Untersuchung von Lagneau F et al.[499] zum Vergleich unterschiedlicher Blockadetiefen durch Cis-Atracurium bei beatmeten Intensivpatient:innen. 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.

Eine für die klinische Praxis relevante Frage ist die Problematik der enteralen Ernährung von Intensivpatient:innen 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 Patient:innen. Vor diesem Hintergrund führten Tamion F et al. eine Untersuchung der gastrointestinalen Funktion bei beatmeten Intensivpatient:innen durch, in deren Ergebnis sie feststellen konnten, dass keine Beeinflussung der Magenentleerung durch die Gabe neuromuskulär blockierender Substanzen erfolgte[500]. Effektive enterale Ernährung ist auch unter Muskelrelaxierung möglich und sicher.

Die bisher umfangreichste Literaturanalyse (78 Quellen) zur Anwendung neuromuskulär blockierender Substanzen und die evidenz-basierte Einschätzung wesentlicher Studien findet sich in den amerikanischen Leitlinien zum Einsatz der neuromuskulären Blockade bei kritisch kranken Patient:innen, deren Ergebnisse bei der Erstellung unseres Vorschlages primäre Berücksichtigung fanden[192].

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. Es gibt keine Evidenz die eindeutig zeigt, dass eine neuromuskuläre Blockade bei Intensivpatient:innen die Mortalität reduziert oder einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat.

Falls eine Therapie mit NMBA indiziert ist, sind apparative Monitoringverfahren anzuwenden (siehe oben, A Allgemeiner Teil, Kapitel 4: Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf - Allgemeines).

8) Intra- und Interhospitaltransporte

Empfehlung	Qualität der Evidenz	GoR
8.1 Bei Inter- und Intrahospitaltransporten sollten Analgetika und Sedativa mitgeführt und bedarfsadaptiert eingesetzt werden[501-503]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	++	B

Eine Sedierung während eines Intra- und Interhospitaltransports stellt einen Risikofaktor für das Auftreten von Adverse Events dar[504].

Intra- und Interhospitaltransporte stellen häufig eine Herausforderung für die symptomorientierte Therapie von Angst, Stress und Schmerzen dar. Bewegungen/Positionsänderungen des oder der Patient:in sind potentiell schmerzhaftere Ereignisse. Daher ist eine symptomorientierte Therapie auch während eines Transportes fortzuführen und ggf. anzupassen. Besonders bei Inter- und Intrahospitaltransporten soll eine inadäquate Sedierung (Über- und Untersedierung) vermieden werden, weil dies zu einer akuten Verschlechterung neurologischer und kardiovaskulärer Parameter führen kann. Agitierte, unkooperative und fremdgefährdende Patient:innen sollten während eines Transports unter Monitoring der Sedierungstiefe sediert werden. Eine apparative Messung der Sedierungstiefe während eines Inter- und Intrahospitaltransport ist sicher durchführbar und soll, wann immer möglich, durchgeführt werden.

B. Spezielle Patient:innengruppen

1) Schwangerschaft und Stillzeit

Empfehlung	LoE	GoR
B1.1 Die Pharmakotherapie akuter Schmerzen bei Schwangeren und Stillenden soll die Wirkungen auf das ungeborene Kind/muttermilch-ernährte Kind berücksichtigen. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
B1.2 Werden Frauen nach der Geburt intensivmedizinisch betreut, soll (bis zum 7. Tag postpartum) auf Medikamente, die eine bekannte relaxierende Nebenwirkung auf den Uterus haben, zum Schutz vor einer Atonie verzichtet werden[505].	2a	A

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. Die Pharmakotherapie während Schwangerschaft und Stillzeit umfasst eine weitreichende Komplexität und muss besonders im intensivmedizinischen Setting interdisziplinär unter Berücksichtigung der betreuenden Disziplinen erfolgen.

Unterstützende Informationen und Empfehlungen bei der Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit generell befinden sich auf der Informationsseite des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie: www.embryotox.de. Als öffentlich gefördertes, unabhängiges Institut werden hier unabhängige Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Medikamente und zur Behandlung häufig vorkommender Krankheiten bei Müttern und werdenden Müttern in Schwangerschaft und Stillzeit dargestellt.

Schwangerschaft

Empfehlung	LoE	GoR
B1.3 Zur Analgesie in der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl (Stufe I) intensivmedizinisch-behandelter Patientinnen Diclofenac bis zur 27+0 SSW verwendet werden und ist nach der 27+0 SSW zu meiden[506, 507]. In der Schwangerschaft kann als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol gegeben werden[128, 508-511]. Mittel der zweiten Wahl zur Analgesie kann ASS bis zur 27+0 SSW sein. <i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i>	2b 3b 4	0
B1.4 Bei gegebener Indikation können Opiode in jeder Phase der Schwangerschaft (unter adäquater Überwachung des ungeborenen Kindes) gegeben werden[512-514]. <i>up-grading: Sicherheit trotz fehlende Evidenz</i>	1b 4 4	0

NSAID's und andere Nicht-Opioid-Analgetika

Als Mittel der 1. Wahl unter den non-Opioiden in der Schwangerschaft kann Paracetamol gegeben werden[106, 510, 511, 515]. Allerdings weist Paracetamol als Monoanalgetikum nur eine sehr geringe analgetische Potenz auf, während es für intensivmedizinisch-behandelte Patient:innen ein hohes Nebenwirkungspotential aufweist. Dies ist bei der Gabe von Paracetamol zur Analgesie für intensivmedizinisch-behandelte Schwangere stets zu berücksichtigen. 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[509, 510].

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[106, 511]. Laut Fachinformation ist Metamizol im ersten und im dritten Trimenon 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[106, 516]. In Skandinavien ist Metamizol auf Grund eines genetischen Risikos anaphylaktoider Reaktionen nicht zugelassen und sollte bei Müttern mit skandinavischer Herkunft nicht verabreicht werden. Im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft können Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin gegeben werden[506, 507, 515].

Durch den Einsatz von NSAID`s ist insbesondere bei längerer Einnahme das Risiko für einen Abort erhöht[106, 507, 515]. Einige Autor:innen 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 einer pulmonalen Hypertonie[106, 517].

Acetylsalizylsäure ist in hohen Dosen im dritten Trimenon kontraindiziert[511, 517]. Bei längerer Einnahme besteht ein Risiko für eine Fehlgeburt, kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis[515], Fachinformation des oder der Hersteller:in, sowie das Risiko für eine Intoxikation und für Blutungsprobleme[511, 518]. Somit ist die Indikation für den Einsatz von ASS während der gesamten Schwangerschaft streng zu stellen und es sollte auf andere Schmerzmedikamente ausgewichen werden.

Es liegen tierexperimentelle Untersuchungen vor (Ratten, Kaninchen), bei denen durch Anwendung von Celecoxib Reproduktionstoxizität sowie Fehlbildungen beobachtet wurden (Fachinformation des oder der Hersteller:in). 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[519].

Opioide

Zum Einsatz von Opioiden in Schwangerschaft und Stillzeit muss berücksichtigt werden, dass auf der einen Seite eine ausreichende Analgesie sicher gestellt ist und die Entwicklung chronischer Schmerzen verhindern kann, andererseits das Kind ungewollt „mitbehandelt“ wird. Es gibt Hinweise in der Literatur für eine eingeschränkte neurologische Entwicklung bei Neugeborenen, die in utero im ersten Trimenon der Schwangerschaft Opioiden ausgesetzt waren[520]. Durch den Einsatz von Opioiden kann es zur Entwicklung eines neonatalen Abstinenzsyndromes kommen. Ist eine

maternalen Dauertherapie mit Opioiden unumgänglich oder liegt ein kontinuierlicher Opioidabusus vor, muss in diesen Fällen unter allen Umständen ein neonataler Opioidentzug vermieden werden. Die Untersuchungen von Naumburg und Meny belegen bei reifgeborenen Säuglingen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen ungeklärten Apnoephasen und Opioiden in der Muttermilch. Somit sollten Opioide sehr sorgfältig ausgewählt werden[511, 521, 522].

Das Schmerzmittel der ersten Wahl unter den Opioiden in der Schwangerschaft zur Dauertherapie ist Buprenorphin[514]. Die Anwendung von Tramadol ist ebenfalls Mittel der ersten Wahl in diesem Kontext. Wichtig ist jedoch, dass die Gabe auf Einzelgaben beschränkt bleiben soll[511, 523]. Auf eine längere Anwendung sollte verzichtet werden, da bei Neugeborenen mit Abhängigkeitsreaktionen zu rechnen ist. Fentanyl, Piritramid und Sufentanil können während der Schwangerschaft zur Analgesie angewendet werden[511-513, 524]. Der Einsatz von Hydromorphon und Oxycodon ist in der Schwangerschaft streng abzuwägen[525-528]. 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:in). Morphin ist als Substitutionsmedikament zur Behandlung suchtkranker Schwangerer erfolgreich eingesetzt worden[525, 526]. 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[511, 527].

Neugeborene, deren Mütter parenteral Opioide erhalten, benötigen mehr Naloxon und weisen geringere Apgar-Scores auf als Mütter, die Opioide peridural erhalten haben[529]. Porter fand keine signifikanten Unterschiede bei vaginal entbundenen Neugeborenen unter Periduralanalgesie mit oder ohne Zusatz eines Opioids hinsichtlich neonataler Depression. Die im Umbilicalvenenblut gemessenen Fentanylkonzentrationen korrelieren nicht mit der neonatalen Depression[530].

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

Auswirkungen auf das Neugeborene durch die peripartale Anwendung von Opioiden und/oder Sedativa

Nach längerfristiger (>5 Tagen), bis unmittelbar präpartal durchgeführter Opiat- oder Benzodiazepintherapie muss bei exponierten Neugeborenen in den ersten fünf Lebenstagen auf das Auftreten von Entzugssymptomen geachtet werden[531, 532].

Erhält eine Frau sub partu Opioide oder Benzodiazepine, sollte das Neugeborene bis zu einem Zeitpunkt 4-6 h nach der letzten Opioid- bzw. Benzodiazepingabe überwacht werden, da gerade in dieser Phase das SIDS- (*Sudden Infant Death Syndrome*) bzw. ALTE- (*Apparently Life Threatening Event*) Risiko deutlich erhöht ist[533-535].

Peripartaler Einsatz von Regionalverfahren

Die Periduralanalgesie kann effektiv zur mütterlichen Schmerztherapie während der Geburt angewendet werden[536], ohne Beeinträchtigung der fetalen Oxygenierung[529, 530, 537] und des neurologischen Status des Neugeborenen[538]. Insbesondere bei Risikopatientinnen (Präeklampsie) kann die Epiduralanalgesie sicher und wünschenswert sein, wenn keine Kontraindikationen vorliegen[539], sowie bei Patientinnen mit kardialen Vorerkrankungen[540]. Die rückenmarksnahe Analgesie ist die effektivste Möglichkeit, Wehenschmerzen zu behandeln[539].

Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen

Zur Sedierung bei schwangeren und stillenden Patientinnen gibt es keine Evidenz. 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 eine Fetotoxizität beobachtet (Fachinformation des Herstellers). 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 das Neugeborene die Gefahr der körperlichen Abhängigkeit mit dem Risiko von Entzugserscheinungen nach der Geburt.

Die Sicherheit von Propofol während der Schwangerschaft ist ebenfalls nicht belegt. Propofol ist plazentagängig und kann beim Neugeborenen zu einer Depression der Vitalfunktionen führen. Hohe Dosen (> 6mg/kg/h) sollten vermieden werden (Fachinformation des Herstellers), bei

längerfristigem kontinuierlichem Einsatz gelten die oben beschriebenen 4mg/kg/h. Die Dauer der Behandlung ist für Kinder auf 24 Stunden bei Erwachsenen auf 7 Tage begrenzt. Bei schwangeren Patientinnen kann keine sichere Aussage zur Dauer der Behandlung über 24 Stunden gegeben werden.

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 Dexmedetomidin im Vergleich zu Midazolam führte zu einer effektiveren Blutdruckkontrolle und kürzerer intensivstationärer Behandlungsdauer bei Eklampsie-Patientinnen nach Sectio[541]. Im Fallbericht einer schwangeren Patientin mit primär pulmonaler Hypertension wurde zur Sectio cesarea Dexmedetomidin neben pulmonaldruck-senkender Therapie komplikationslos verabreicht[542].

Stillzeit

Empfehlung	LoE	GoR
B1.5 Bei stillenden Patientinnen auf der Intensivstation soll abhängig von der aktuellen Medikation geprüft werden, ob in der Muttermilch angereicherte Substanzen eine Gefährdung für das Kind darstellen. <i>up-grading: Sicherheit</i> <i>Beachte:</i> <i>Präferenz für Medikation, die Stillen ermöglicht</i> <i>Miteinbeziehen der Neonatologen</i>	5	A
B1.6 Bei stillenden Patientinnen sollte – ggf. in fachlicher Rücksprache mit einem Pädiater oder Toxikologen individuell geprüft werden, ob die Muttermilch gegeben werden kann. Ist dies nicht der Fall, sollte die Muttermilch für den kritischen Zeitraum der maternalen medikamentösen Therapie abgepumpt und verworfen werden.	5	B
B1.7 In der Stillzeit sollte als Mittel der ersten Wahl unter den Stufe-I Analgetika Paracetamol und Ibuprofen verwendet werden. Diclofenac kommt als Mittel der zweiten Wahl ebenfalls in Frage. <i>up-grading: Sicherheit, fehlende Evidenz</i>	5	B
B1.8 Bei gegebener Indikation können Opioidanalgetika in der Stillzeit gegeben werden. Bei Kindern mit Apnoe neigung ist bei allen Opioiden besondere Vorsicht geboten[543-546]. <i>down-grading: Sicherheit, individuelle Indikation</i>	2b 3b	0

Die Herausforderung in der Pharmakotherapie stillender Mütter besteht darin, die Anreicherung der Substanzen in der Muttermilch abzuschätzen und so zu entscheiden, ob das Kind mit Muttermilch ernährt werden darf oder die Muttermilch vielmehr eine Gefährdung für den Säugling darstellt. Wichtig bei der intensivmedizinischen Behandlung Stillender ist unnötiges Abstillen in jedem Falle zu vermeiden.

Es sollte – ggf. in fachlicher Rücksprache mit einem oder einer Pädiater:in oder Toxikolog:in [z.B. über das unabhängige Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin (Tel. 030 / 30308-111)] - geprüft werden, ob die Muttermilch gegeben werden kann. Ist dies nicht der Fall, sollte die Muttermilch für den kritischen Zeitraum der maternalen medikamentösen Therapie abgepumpt und verworfen werden.

Infobox 7: Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Opioide in der Stillzeit

Vor allem fettlösliche Opioide wie Fentanyl und seine Derivate gehen in die Muttermilch über. Über die Höhe der für das muttermilchernährte Kind noch tolerablen jeweiligen Opiatdosis muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Bei Kindern mit erhöhter Apnoe neigung (z.B. ehemalige Frühgeborene oder Kinder nach intrauteriner Wachstumsretardierung) ist bei allen Opioiden besondere Vorsicht geboten. Hier muss ggf. für die Dauer der maternalen Opioidtherapie die Muttermilch abgepumpt und verworfen werden.

Weil Fentanyl in die Muttermilch übergeht, raten Hersteller:innen in der Fachinformation vom Stillen während der ersten 24 Stunden nach der Fentanyl-Gabe ab. Allerdings lautete die Empfehlung des Instituts für Embryonaltoxikologie unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten, dass spätestens 24 Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden kann.

Beim Stillen sollten peridurale und insbesondere parenterale und orale Opioide mit Vorsicht angewendet werden[543-546]. 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, allerdings bedarf es einer Überwachung des Kindes[547]. Eine intravenöse PCA (patient:innenkontrollierte Analgesie) nach Sectiones mit Meperidin (Pethidin) ist verbunden mit einer höheren neurologischen Beeinträchtigung der Kinder als eine PCA mit Morphin.[548]. 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[511]. Das Stillen sollte frühestens 24 Stunden nach der letzten

Piritramidgabe wieder aufgenommen werden (Fachinformation der Hersteller:innen). Extradurales Buprenorphin beeinflusst das Stillen negativ und sollte daher nicht post partum eingesetzt werden[549].

Regionalverfahren in der Stillzeit

Es gibt keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stildauer durch die Anwendung der Periduralanalgesie[529, 538, 550]. So findet Albani keine nachteiligen Effekte der Periduralanalgesie bei einer vaginalen Entbindung auf das Stillen im Vergleich zu Entbindungen ohne Analgesie[545]. Klare Vorteile durch die Anwendung der Periduralanalgesie 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[549]. Nystedt findet keine Beeinträchtigung des Stillverhaltens oder der Stildauer durch die Anwendung der Epiduralanalgesie [536]; Radzynski kann ebenso keinen Einfluss auf das Stillverhalten durch eine Ultra Low Dose–Epiduralanalgesie erkennen[550]. Auch Halpern findet keine Korrelation zwischen Stillerfolg und der Anwendung von Opioiden epidural mit und ohne Lokalanästhetika sowie parenteraler Opioidgabe[543]. Gaiser und Chang sehen keinen Unterschied bei der Anwendung der geburtshilflichen Epiduralanalgesie bezüglich des Stillverhaltens im Vergleich zu Geburten ohne geburtshilfliche Analgesie[538, 544]. Auch Leighton sieht unter Anwendung der Epiduralanalgesie keinen Einfluss auf das Stillverhalten[529]. Andererseits nutzen Erstgebärende häufiger eine Epiduralanalgesie und entscheiden sich dann häufiger, das Stillen nach kurzer Zeit zu beenden[551]. Ebenso beeinflussen mütterliches Alter, Beruf, pränatale Stilleinstellung, Sectio und intrapartale dosisabhängige Fentanylgabe das Stillverhalten[552]. Eine epidurale Fentanylapplikation kann eingesetzt werden, da dies zu keinem Unterschied bezüglich des Stillbeginns führt. Es zeigte sich jedoch, dass Frauen mit einer Hochdosistherapie ($>150\text{ }\mu\text{g}$ Fentanyl) häufiger abstillten als Frauen mit intermediär ($< 150\mu\text{g}$ Fentanyl) oder ohne peridurales Fentanyl[553].

Nicht-Opioid-Analgetika

Ibuprofen geht nicht in die Muttermilch über und ist somit unter den NSAID`s Mittel der ersten Wahl. Paracetamol geht in die Muttermilch über[106, 510, 511, 554], 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[555].

Metaboliten von Metamizol gehen in die Muttermilch über, es gibt Berichte über Nebenwirkungen[106, 516]. Diclofenac geht in die Muttermilch über[556] [106]. Über mögliche Schädigungen des Säuglings gibt es bisher keine Erkenntnisse.

Während der Stillzeit geht ASS in die Muttermilch über[511, 557], negative Wirkungen sind nicht bekannt. Bei längerer Therapie sollte abgestillt werden (Fachinformation des Herstellers).

COX-2 Inhibitoren sind in der gesamten Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert[511, 558], Fachinformation des Herstellers.

2) Sterbende Patient:innen

Empfehlung	LoE	GoR
B2.1 Sterbende Patient:innen sollen eine palliative Versorgung gemäß Leitlinie (S3-Leitlinie Palliativmedizin) erhalten. Im Rahmen dessen sollen die Bedürfnisse der Angehörigen verstärkt berücksichtigt und in die Versorgung integriert werden. <i>up-grading: ethische Relevanz</i> <i>siehe dazu:</i> Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patient:innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer: 128/001-OL und: Montag M, Starbatty B, Thomas M, Gog C, Ostgathe C, Simon S. Onkologe. SOP – Behandlung und Betreuung in der Sterbephase 2017 · 23:385–388. DOI: 10.1007/s00761-017-0213-y	5	A
B2.2 Sterbende Patient:innen sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch nach Scores behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst und Stress zu nehmen, auch wenn dies zu einer Beschleunigung des Sterbeprozesses führt[559-561]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i> <i>siehe dazu:</i> Schwartz J, Neukirchen M, De Vilder MC, Hornemann B, Wolf C, Gärtner J, Thomas M. SOP – Depression und Angst in der Palliativmedizin. Onkologe 2017 · 23:756–763. DOI: 10.1007/s00761-017-0260-4 und: Viehrig M, Schlisio B, Thomas M, Gärtner J, Wolf C, Hense J. SOP – Schmerztherapie bei Palliativpatienten. Onkologe 2017 · 23:555–565. DOI: 10.1007/s00761-017-0251-5	2b 2a 2b	A
B2.3 Neuromuskulär blockierender Medikamente sollen bei sterbenden Patient:innen nicht angewendet werden, da das klinische Befinden des oder der Patient:in dann nur eingeschränkt zu beurteilen ist. <i>up-grading: klinische Relevanz</i> <i>im Hintergrund: Beispiel Strecksynergismen</i>	5	A

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 Empfehlungen müssen im Zusammenhang mit der Leitlinie zu Grenzen der intensivmedizinischen Behandlungspflicht und den von der Bundesärztekammer veröffentlichten Grundsätzen zur ärztlichen Sterbebegleitung betrachtet werden. Siehe dazu:

- **Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patient:innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer: 128/001-OL**
- Montag M, Starbatty B, Thomas M, Gog C, Ostgathe C, Simon S. Onkologe. SOP – Behandlung und Betreuung in der Sterbephase 2017 · 23:385–388. DOI: 10.1007/s00761-017-0213-y
- Schwartz J, Neukirchen M, De Vilder MC, Hornemann B, Wolf C, Gärtner J, Thomas M. SOP – Depression und Angst in der Palliativmedizin. Onkologe 2017 · 23:756–763. DOI: 10.1007/s00761-017-0260-4
- Viehrig M, Schlisio B, Thomas M, Gärtner J, Wolf C, Hense J. SOP – Schmerztherapie bei Palliativpatienten. Onkologe 2017 · 23:555–565. DOI: 10.1007/s00761-017-0251-5

Die Problematik des Umgangs mit sterbenden Patient:innen 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:

Durch ein regelmäßiges Monitoring von Analgesie, Sedierung und Delir bei sterbenden Patient:innen soll, entsprechend den allgemeinen Leitlinien, die klinische Beschwerdefreiheit überprüft und sichergestellt werden. Sterbende Patient:innen sollen am Ende ihres Lebens nach Bedarf anxiolytisch und analgetisch nach behandelt werden, um ihnen Schmerzen, Angst, Stress und Atemnot zu nehmen, auch wenn dies zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation oder Beschleunigung des Sterbeprozesses führt[559-562]. Allerdings ist ein Monitoring von Schmerzen, Angst und Stress obligat, um eine Überbehandlung und damit eine Verkürzung der Überlebenszeit zu vermeiden. Wird ein:e sterbende:r Patient:in 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.

3) Brandverletzte Patient:innen

Empfehlung	LoE	GoR
B3.1 Zur Schmerztherapie von Verbrennungspatient:innen soll ein multimodales Konzept bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Methoden durchgeführt werden[563-568].	2a, 1b, 1c, 2b, 2b, 3b, 3b	A
B3.2 Die kontinuierliche intravenöse Gabe von Lidocain zur Analgesie bei Verbrennungspatient:innen soll nicht erfolgen[569].	1a	A
B3.3 Die Gabe von Co-Analgetika wie Gabapentin kann bei Erwachsenen Brandverletzten zusätzlich zur Gabe von Opioiden erfolgen[570].	3b	0
B3.4 Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs bei Brandverletzten verwendet werden[571-575].	1b 1b 4 2b,2b	B
B3.5 Alpha 2-Agonisten sollten zur Sedierung von Brandverletzten verwendet werden und sind vorteilhafter gegenüber anderen Pharmaka, z.B. Benzodiazepinen[576]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	1a	B
B3.6 Topische Gabe von Lidocain in verschiedenen Präparationen kann zur Schmerzlinderung bei Verbandswechseln und bei Hauttransplantationen (dort auch mittels Infiltrationen) eingesetzt werden[577-580]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	1b 3b 2b 1b	0
B3.7 Virtuelle Realität (VR) sollte zusätzlich zur pharmakologischen Therapie von Schmerz und Angst und zur Physiotherapie als non-pharmakologisches Adjuvans verwendet werden[581-583]. <i>down-grading: Verfügbarkeit</i>	1a 2b 1b	B
B3.8 Periphere RA Verfahren können fallbezogen verwendet werden[580, 584, 585].	4 1b 1b	0

a. Das brandverletzte Kind

Empfehlung	LoE	GoR
B3a.1 Zur Analgesie und Sedierung für Verbandswechsel brandverletzter Kinder sollen standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme eingesetzt werden[586]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
B3a.2 Für den Prozedurenschmerz sollten (Es-)/Ketamin und/oder Remifentanyl bevorzugt eingesetzt werden[587].	2b	B
B3a.3 Nicht-pharmakologische Verfahren (Massage in nicht verbrannten Arealen, Hypnose, virtuelle Realität) in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opioidanalgesie Schmerzscores und sollten bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden[588-590]. <i>down-grading: Verfügbarkeit</i>	1b 1b 1b	B
B3a.4 Zur prozeduralen Sedierung zum Verbandswechsel brandverletzter Kinder kann Dexmedetomidin und/oder Remifentanyl verwendet werden[591-593]. <i>down-grading: off-label-use</i>	1b 3b 1b	0

Bei brandverletzten Patient:innen ist eine suffiziente Schmerzausschaltung mit einer adäquaten Bewusstseinsdämpfung und Ausschaltung psychischer Belastungen wichtig. Es sollte eine ausreichende vegetative Dämpfung auch zur Reduktion eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs angestrebt werden. 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 „Prozedurenschmerzes“ eine zusätzliche Analgesie und/oder prozedurale Sedierung erforderlich sein. Dazu sollten multimodale Konzepte bestehend aus Analgetika, Adjuvantien und non-pharmakologischen Maßnahmen angewendet werden. Besonders bei Kindern haben sich

standardisierte Protokolle und Trainingsprogramme etabliert.

Opioide

Als „Second line“ werden die Opiode Sufentanil, Fentanyl und/oder Remifentanyl verwendet. Bei schwerbrandverletzten Patient:innen bietet die Anwendung von Remifentanyl Vorteile. Diese Patient:innengruppe benötigt sowohl eine ausreichende Basisanalgesie als auch eine adäquate Analgesie für Verbandswechsel. Gleichzeitig soll bei schwerbrandverletzten Patient:innen aufgrund der hohen tubus-assoziierten Infektionsraten die Beatmungszeit so kurz wie möglich gehalten werden. Im Rahmen einer deskriptiven Studie konnten Andel H et al. feststellen, dass bei dieser speziellen Patient:innengruppe 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[594].

Koanalgetika und topisch angewendete Lokalanästhetika

Neben dem topisch angewendeten Lokalanästhetikum Lidocain, stehen als Koanalgetika zusätzlich u.a. Gabapentin und Ketamin zur Verfügung. Ketamin sollte zur Minderung der sekundären Hyperalgesie und zur Reduktion eines hohen Opioidbedarfs bei Brandverletzten verwendet werden. Auch bei Kindern ist der Einsatz von Ketamin der alleinigen Gabe von Opioiden zur Analgesie beim Prozedurenschmerz überlegen. Zu beachten ist, dass die alleinige Gabe von Ketamin bei Kindern nicht sinnvoll ist und mit Propofol oder Dexmedetomidin kombiniert werden sollte[595].

Gabapentin kann zur Reduktion des sekundären neuropathischen Schmerzes nach Verbrennungstraumata beitragen[596, 597].

Es gibt keine Präferenz für ein bestimmtes Analgetikum oder eine Kombination von Analgetika. Aufgrund der Kreislaufstabilität und der weitgehend unbeeinträchtigten Funktion des Magen-Darm-Traktes kann Ketamin zur Analgesie Schwerbrandverletzter indiziert sein[598].

Für die prozedurale Analgesie verweisen wir auch hier auf die AWMF S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“.

Sedierung

Aufgrund von klinischer Erfahrung, guter Kreislaufstabilität und guter Analgesie sind in der Literatur

Ketamin und Midazolam beschrieben[573, 598]. Die Anwendung von Propofol unterliegt der Limitierung durch die mögliche Triggerung eines Propofol-Infusionssyndroms[599]. Für die Anwendung von Inhalationsanästhetika liegen lediglich Fallberichte[600] vor. Clonidin kann als adjuvantes Medikament empfohlen werden. In einer Meta-Analyse wurde die Überlegenheit von Alpha-2-Agonisten, im Besonderen von Dexmedetomidin, zur Sedierung Brandverletzter (bei Kindern off-label-use) herausgestellt[576].

Nicht-pharmakologische Verfahren

Nicht-pharmakologische Verfahren, wie Massage in nicht verbrannten Arealen, sowie Hypnose in Kombination mit Opioiden reduzieren im Vergleich zu einer reinen Opiatanalgesie Schmerzscores durch Reduktion von Stress (gemessen am Plasma-Cortisolspiegel) und sollten insbesondere bei Kindern als adjuvante Verfahren eingesetzt werden[588, 590]. Der Einsatz von Verfahren der virtuellen Realität hat sich als effektiv in der additiven Therapie akuter Schmerzen, im Besonderen des Prozedurenschmerzes bei Brandverletzten erwiesen[581].

4) Polytraumatisierte Patient:innen

Empfehlung	LoE	GoR
B4.1 Bei polytraumatisierten Patient:innen kann Ketamin/Esketamin in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol <u>für Kurzeingriffe</u> benutzt werden. Siehe dazu: S3-Leitlinie: „Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung“ (AWMF-Registernummer 012-019)	5	0
B4.2 Etomidate sollte nicht mehr für eine prozedurale Sedierung bei polytraumatisierten Patient:innen verwendet werden[601-605]. <i>Inkonsistente Evidenz</i>	3b, 1b, 2b, 1a, 1a	B

Zur Behandlung des Polytrauma wird auf die S3-Leitlinie „Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung“ verwiesen (AWMF-Register Nummer 012/019)[606]. Im Folgenden soll nur auf die für die vorliegende Leitlinie relevanten Inhalte Bezug genommen werden.

Als Polytrauma bezeichnet man mehrere gleichzeitig auftretende Verletzungen in verschiedenen Körperregionen, wobei mindestens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen lebensbedrohlich ist. Die häufigsten Ursachen sind Verkehrsunfälle und Stürze aus großer Höhe. Schwerverletzte können einen sehr hohen Analgetikabedarf haben, das individuelle Schmerzniveau dieser Patient:innen wird durch ärztliche und pflegerische Mitarbeiter auf der ITS häufig unterschätzt[125].

Um eine analgetische Unterversorgung zu vermeiden, ist hier noch mal mit Nachdruck auf den Einsatz der bekannten validierten Scoringinstrumente hinzuweisen, die möglichst 8-stündlich eingesetzt werden sollten (s. Kapitel Monitoring).

In der Literatur wird keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz zur Analgesie bei Schwerverletzten herausgestellt. Sowohl Opioide (Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanil) als auch Ketamin[607] (S-Enantiomer, Razemat) und adjunktiv Clonidin werden klinisch eingesetzt. Sufentanil ist nicht explizit zur Analgosedierung kritisch Kranker zugelassen. Langjährige positive Erfahrungen im klinischen Einsatz und die günstigen pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz sprechen jedoch für den Nutzen von Sufentanil zur Analgosedierung

polytraumatisierter Patient:innen[280-282, 608]. Bei Patient:innen mit begleitenden Verletzungen des Zentralnervensystems und der Notwendigkeit repetitiver neurologischer Evaluationen kann die kontinuierliche Applikation von Remifentanyl (<72h) sinnvoll sein[285]. Bei Schwerverletzten ohne begleitendes Schädel-Hirn-Trauma kann der Einsatz von Remifentanyl/Propofol im Vergleich mit Sufentanyl/Propofol eine schnellere Erholung und neurologische Beurteilung nach Unterbrechung der Analgosedierung ermöglichen[292]. Der Einsatz einer thorakalen Epiduralanalogie bei Patient:innen mit stumpfem Thoraxtrauma und Rippenfrakturen kann sich günstig auf die Beatmungsdauer auswirken, wenn Lokalanästhetika verwendet werden. Hinsichtlich der Verweildauer und der Mortalität ist die epidurale Therapie der systemischen Therapie nicht überlegen[609].

Typische Prozeduren wurden bei kritisch Kranken als schmerzhaft identifiziert. Neben der Anlage/Entfernung von Kathetern und Drainagen, sowie endotrachealem Absaugen sind bei Schwerverletzten vor allem Verbandswechsel, die Mobilisation und Lagerungsmanöver mit erheblichen Schmerzen verbunden[610],[611]. Für kritisch kranke, traumatologische Patient:innen 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[412]. Die Literatur zur prozeduralen Sedierung mit Etomidate bei polytraumatisierten Patient:innen wird auf Grund der akuten Nebennierensuppression vielfach abgelehnt, obwohl bisher keine dauerhaften Auswirkungen auf den Heilverlauf berichtet wurden. Auf Grund der hohen Anzahl nebenwirkungsarmer und sicherer Alternativen zur prozeduralen Sedierung bei Polytraumatisierten abzuwägen. Für die Sedierung Schwerverletzter kann aus der Literatur keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz empfohlen werden.

Ebenso wie bei allen anderen Patient:innen sollte bei der Substanzwahl die erwartete Sedierungsdauer berücksichtigt werden[181] und es sollte sowohl ein Sedierungsziel formuliert werden, als auch eine regelmäßige, möglichst 8-stündliche Kontrolle der Sedierung erfolgen (s.Kapitel Monitoring).

Eine effektive Sedierung polytraumatisierten Patient:innen kann sowohl mit Midazolam als auch mit Propofol erfolgen[612-614]. Propofol ist vorteilhaft, wenn rasches Erwachen für eine regelmäßige neurologische Beurteilung oder im Rahmen des Weanings vor Extubation erwünscht ist[181, 612]. Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass eine zielgenaue Sedierung problematisch sein

kann: In einer prospektiven Untersuchung an 30 polytraumatisierten Patient:innen war der Einsatz von Propofol im Vergleich zu Midazolam häufigsten mit einer Untersedierung assoziiert, während Lorazepam häufiger mit einer Übersedierung assoziiert war[615]. Alpha-2-Agonisten können als Adjuvantien neben Midazolam und Propofol eingesetzt werden; anhand der vorliegenden Literatur ist allerdings keine generelle Empfehlung möglich.

Das Delir ist bei Traumapatient:innen mit einer Verlängerung des Intensiv- und Krankenhausbehandlung assoziiert[616]. Ältere chirurgische Intensivpatient:innen haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen[617]. Delir-Prädiktoren beim Traumapatient:innen sind das Alter (>45a), positiver Blutalkoholtest bei Aufnahme, sowie MCV > 98fl und eine kontinuierliche Benzodiazepintherapie (Lorazepam, Midazolam)[10]. Im chirurgischen Patient:innengut zeigen ca. 50% der polytraumatisierten Patient:innen und 20% der stationär behandelten Patient:innen einen chronischen Alkoholabusus[618]. Alkoholkrankheit 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 Traumapatient:innen auf das Auftreten eines Delirs mit hoher Aufmerksamkeit geachtet werden[616], um assoziierte Komplikationen zu vermeiden.

Für den Weaningprozess wurde für Traumapatient:innen der Nutzen strukturierter Protokolle gezeigt. Durch den Einsatz von kombinierten Sedierungs- und Weaning - Protokollen konnte die Beatmungsdauer reduziert werden. Falls eine Sedierung erforderlich sein sollte, muss die Sedierungstiefe als Ziel festgelegt und regelmäßig überprüft werden[619],[620]. Bei einer tiefen Sedierung war eine prozessierte EEG-Steuerung (BIS) in Bezug auf die intensivstationäre Behandlungsdauer überlegen gegenüber einer Gruppe ohne EEG-basiertes Monitoring. Ferner konnte Agitation vermieden werden[621].

5) Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck

Empfehlung	LoE	GoR
B5.1 Anhand der aktuellen Datenlage kann keine Empfehlung für die Anwendung eines bestimmten Instruments zum Monitoring von Analgesie oder Sedierung bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension gegeben werden. Eine neurologische Untersuchung soll bei diesen Patient:innen engmaschig durchgeführt werden[622].	1a	A
B5.2 Eine adäquate Analgesie und Sedierung nach Ziel-RASS soll in der Therapie von Patient:innen mit schwerem Schädel-Hirn- Trauma und/oder intrakranieller Hypertension durchgeführt werden[623].	1a	A
B5.3 Ketamin-Razemat sollte bei kontrollierter Beatmung (paCO ₂ konstant) und additiver Sedierung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Unterdrückung der exzitatorischen Komponente) auch bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen mit intrakranieller Hypertension erwogen werden[624, 625]. <i>down-grading: off-label-use</i>	1a 1a	B
B5.4 Ein Ketamin-Razemat/Midazolam-basiertes oder ein Opioid/Midazolam-basiertes Sedierungs-Regime sollten bei mechanisch beatmeten Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen mit intrakranieller Hypertension eingesetzt werden[624, 625]. <i>down-grading: off-label-use, individuelle Indikationsstellung</i>	1a 1a	B
B5.6 Eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden (Remifentanyl, Sufentanyl, Fentanyl, Morphin) sollte bei Patient:innen mit intrakranieller Hypertension stets unter Kontrolle des MAP erfolgen[410, 411, 626].	2b 2b 2b	B
B5.7 Auf Grund der günstigen Pharmakokinetik und der damit verbundenen raschen neurologischen Beurteilbarkeit sollte Remifentanyl im Vergleich mit anderen Opioiden vorrangig zur Analgosedierung von Neurointensivpatient:innen verwendet werden, sofern die Analgosedierung als kurzfristig erforderlich eingeschätzt wird (maximal 72 Stunden)[285, 624, 627-629]	2b 2a 2a 2a 2b	B

B5.8 Bolusgaben von Opioiden sollten möglichst vermieden werden und nur in Ausnahmen unter MAP- und ICP-Kontrolle gegeben werden[630]. <i>down-grading: Steuerungsproblem</i>	1a	B
B5.9 Ein Propofol-basiertes oder ein Midazolam-basierten Sedierungs-Regime zur Sedierung Schädel-Hirn-traumatisierter Patient:innen sind gleichermaßen sicher. Wenn rasche neurologische Beurteilbarkeit gewünscht ist, sollte Propofol bevorzugt werden[630]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	1a	B
B5.10 Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie zur Prophylaxe einer intrakraniellen Hypertension soll bei Patient:innen mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nicht erfolgen[623, 631, 632].	1a 1b 1b	A
B5.11 Eine hochdosierte Barbiturat-Therapie unter EEG-Monitoring sollte bei Patient:innen mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma nur bei anderweitig (medikamentös und chirurgisch) nicht beherrschbarer intrakranieller Hypertension eingesetzt werden, sofern hämodynamische Stabilität gewährleistet ist[623, 633-635]. <i>down-grading: individuelle Indikationsstellung</i>	1a 1a 1b 1b	B

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 unmittelbar posttraumatisch erhobene GCS zur Einteilung herangezogen, weil dieser nachweislich prognostische Relevanz hat[636]. 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 Patient:innen, bei denen unter Umständen keine Hinweise auf den Trauma-Mechanismus vorliegen, müssen außerdem potentiell lebensbedrohliche Verletzungen anderer Organsysteme ausgeschlossen werden.

Laut einer Statistik erleiden in Deutschland etwa 270 000 Einwohner:innen pro Jahr ein SHT, davon 2750 mit Todesfolge. Dabei sind 91% als leicht, 4% als mittelschwer und 5% als schwer einzustufen[637]. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie stellt das schwere SHT immer noch die Haupttodesursache der unter 45-jährigen dar 539 und ist eine der führenden Ursachen für dauerhafte Invalidität (DGUV 2018 laut DGU-Register 2013-2017).

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 Patient:innen steht daher die Begrenzung des Sekundärschadens.

Das schwere SHT stellt eines der wichtigsten Krankheitsbilder neurochirurgischer und interdisziplinärer Intensivmedizin dar. Eine adäquate Analgesie und Sedierung sind in der intensivmedizinischen Therapie dieser Patient:innen dabei unumstrittener Konsens, auch wenn bislang keine ausreichenden Daten vorliegen, dass die Analgosedierung per se den intrakraniellen Druck (ICP) senkt und das neurologische Outcome positiv beeinflusst (524LoE 1a). Sie steht daher auch am Anfang vieler Therapiealgorithmen zur Behandlung des erhöhten ICPs 540, weil psychomotorische Unruhe, Schmerzen und vegetativer Stress den ICP, den zerebralen Blutfluss (CBF) bzw. den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und den zerebralen Stoffwechselgrundumsatz für Sauerstoff (CMRO₂) ungünstig beeinflussen können. Insofern leistet eine adäquate Analgosedierung einen essentiellen Beitrag zur Vermeidung oder Begrenzung des sekundären Hirnschadens. Den aktuellen Leitlinien der Brain Trauma Foundation (BTF) zufolge (2016), wird bei Patient:innen mit schwerem SHT eine invasive Überwachung des ICP empfohlen, weil hierdurch die Krankenhaus-Mortalität sowie die Mortalität zwei Wochen nach dem Trauma gesenkt werden konnte. Demnach sollte ein ICP-Monitoring durchgeführt werden, wenn entweder ein pathologischer CT-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 (533LoE 1a; Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition, 2016).

Das gewählte Sedativum/Analgetikum sollte auch bei kritisch kranken Patient:innen mit zerebraler Grunderkrankung die bereits im allgemeinen Teil der Leitlinie geforderten Anforderungen und Eigenschaften (u.a. Erleichterung der mechanischen Ventilation, 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 (CMRO₂) reduzieren, antikonvulsive und neuroprotektive Eigenschaften besitzen und eine rasche neurologische Beurteilung des oder der Patient:in nach Pausierung der Substanz ermöglichen (528, LoE 2a).

Da eine Analgosedierung dem Ziel entgegenstehen kann, den neurologischen Zustand des oder der Patient:in zu beurteilen, auf eine Verschlechterung zu reagieren und aus der Verbesserung einen Therapieerfolg abzuleiten, 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, sind bei Patient:innen mit zerebraler Grunderkrankung bislang nicht ausreichend evaluiert worden.

Neben einer adäquaten Analgesie, die bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen 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 ([623, 638], Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition, LoE 1a). Die in den folgenden Abschnitten ausgeführten Besonderheiten der Analgesie und Sedierung bei Patient:innen mit schwerem SHT beziehen sich insbesondere auf diese Akutphase. In der Weaning-Phase nach Normalisierung des ICP gibt es in dieser Patient:innengruppe 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 Patient:innen befassen. In den US-amerikanischen Leitlinien der Society of Critical Care Medicine zur Analgosedierung von erwachsenen bzw. pädiatrischen Intensivpatient:innen)

wurden diesbezüglich keine Empfehlungen abgegeben. In den 2016 aktualisierten Leitlinien zur Behandlung des schweren SHTs 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 (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition , LoE 1a):

1. "Administration of barbiturates to induce burst suppression measured by EEG as prophylaxis against the development of intracranial hypertension is not recommended."
2. "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."
3. "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 2015 aktualisierten S2-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“ zwei Empfehlungen zu diesem Thema erarbeitet, die beide mit dem Empfehlungsgrad 0 versehen wurden (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008001k_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf):

1. „Die (Analgo-)Sedierung ist eine Option, Unruhezustände zu vermeiden und eine Beatmung zu ermöglichen.“
2. „Die Gabe von Barbituraten kann bei anderweitig nicht beherrschbaren Krisen intrakranieller Hypertension erwogen werden.“

In einem aktuellen systematischen Review wurden die unterschiedlichen Wirkstoffe zur Sedierung von intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen mit schwerem SHT beschrieben: Propofol, Midazolam, Ketamin und Sufentanil werden als gleich sicher eingestuft; in Bezug auf Outcome, ICP oder CPP zeigt sich keine Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffs[630].

Die Anwendung von inhalativen Sedativa bei Patient:innen mit erhöhtem ICP ist nach wie vor kontraindiziert.

Monitoring

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 Patient:innen 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.

Klinische Monitoring-Instrumente

Für kritisch kranke Patient:innen 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 ausreichend validiert worden, so dass diesbezüglich keine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Scoring-Systems ausgesprochen werden kann⁵⁴⁶. Für intensivstationäre Patient:innen mit neurologischen Grunderkrankungen wurde zur Beurteilung der Sedierungstiefe die RASS, für die Analgesie die NRS, BPS ([639], LoE4; [640], LoE4) und NCS-R, sowie als Delirmonitoring die ICSDC, bei Patient:innen mit Schlaganfall der CAM-ICU eingesetzt^[641-644]. Entscheidend ist jedoch auch hier, dass ein Monitoring-Instrument konsequent genutzt wird und sich für dieses Patient:innenkollektiv daraus klar definierte Handlungsabläufe ergeben.

Daneben sind eine regelmäßige neurologische Untersuchung, die nicht nur Anhaltspunkte für 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. Nach systematischem Review der Literatur empfiehlt das Expert:innenpanel der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)^[622] weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom neurologischen Untersuchungsbefund und die Festlegung von Sedierungszielen, die eine neurologische Untersuchung möglich machen (ausgenommen es liegen Kontraindikationen vor). Regelmäßige Aufwachphasen (der sog. „neurological wake-up test, NWT“) könnten bei neurointensivmedizinischen Patient:innen zu einer Früherkennung von neurologischen Änderungen führen und ein wichtiges Instrument für ein aktives Entscheidungsmanagement des Therapieregimes darstellen. Allerdings wurden im Rahmen von NWTs bei Patient:innen mit schwerem SHT in der Akutphase ein signifikanter Anstieg des ICP mit daraus resultierendem Abfall des CPP sowie ein signifikanter Anstieg von Stresshormonen beobachtet ^[645, 646]. Somit bleibt

der NWT eine Einzelfallentscheidung bei kardiopulmonal stabilen Patient:innen mit normwertigem und stabilem ICP und CPP[646].

Apparative Monitoring-Verfahren

Insbesondere bei Patient:innen, die - wie z.B. in der Akutphase des schweren SHT - 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 können apparative Zusatzverfahren zum Einsatz kommen.

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[647]. 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 Patient:innen 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 oder der Patient:in und bilden daher sehr tiefe Sedierungsstadien nicht zuverlässig ab[648-650]. Zum anderen können beispielsweise bei nicht muskelrelaxierten Patient:innen Artefakte, die durch die muskuläre Aktivität hervorgerufen werden, zu falsch hohen BIS-Werten führen [651, 652].

Für kritisch kranke Patient:innen 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 Patient:innen mit einer ZNS-Pathologie (ausgenommen SHT), die nur teilweise analgosediert waren und bei denen die angestrebte Sedierungstiefe RASS ≤ 0 bzw. SAS ≤ 4 betrug, dass der BIS (BIS XPTM) signifikant mit den Scoring-Systemen RASS, SAS und GCS korrelierte unabhängig davon, ob die Patient:innen sediert waren oder nicht ([653], LoE 4). Cottenceau et al., untersuchten an 11 Patient:innen 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. Unterdosierung erkannt werden[654]. In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie konnten Yan et al. bei 35 Patient:innen mit schwerem SHT aufzeigen, dass ein Sedierungsregime, das nach BIS-Monitoring gesteuert wurde, im Gegensatz zu einer Steuerung nach RASS zu geringeren Schwankungen in der Sedierungstiefe (Ziel-RASS -2/-3) und einer geringeren Schwankungsbreite des ICP führte ([655]; LoE4)

Allerdings wird die Aussagekraft des BIS und anderer EEG-Auswertungsalgorithmen bei Patient:innen mit metabolischen oder strukturellen ZNS-Erkrankungen immer eingeschränkt sein, weil die ZNS-Pathologie selbst bereits zu Veränderungen des BIS-Wertes führen kann[656-658]. Daher kann bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen 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[659], oft in Kombination mit anderen apparativen Verfahren. Allerdings ist auch diese Methode bislang nicht für kritisch kranke Patient:innen, insbesondere mit zerebraler Grunderkrankung, validiert[660, 661].

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

Opioide

Zur längerfristigen analgetischen Abschirmung werden auch in der Neurointensivmedizin überwiegend Opioide eingesetzt. Bolus-Gaben von Opioiden sollten bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen vermieden werden, weil es dabei zu einem signifikanten Abfall des MAP mit autoregulatorischem Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) und des ICP kommen kann [530]. (PMID 30696281, LoE 2a). In einer Cross-over-Studie an 6 Patient:innen 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 [563]. Werner et al. sahen dagegen bei 10 Patient:innen 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 [662]. Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings begrenzt durch methodische Schwächen im Studiendesign und die geringe Patient:innenzahl. Auch die kontinuierliche intravenöse Applikation von Opioiden sollte bei Patient:innen mit intrakranieller Hypertension stets unter Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP erfolgen (Remifentanil: 215 [285]; Sufentanil: [411, 663]; Fentanyl/Sufentanil/Morphin: [626]; Fentanyl: [410] 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 [663] (LoE 2b). Bei Patient:innen mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension ist in der Regel eine längerfristige tiefe Analgosedierung erforderlich. Wird jedoch die Analgosedierung von Patient:innen 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 Patient:innen mit „acute brain injury“ (Subarachnoidalblutung, isoliertes SHT, intrakranielle Hämatome, Meningitis/Enzephalitis, postoperative Nachbeatmung nach elektiven intrakraniellen Eingriffen u.a.) konnten Karabinis et al. zeigen, dass ein „Analgesie-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 ([285]LoE 2b). In einer retrospektiven Analyse konsekutiver Kohorten an insgesamt 60 Patient:innen 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 Patient:innen, die zur postoperativen Nachbeatmung Remifentanyl und Propofol anstelle von Fentanyl und Midazolam erhalten hatten[629]; LoE 2b). Remifentanyl kann bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen mit intrakranieller Hypertension sicher (ICP, CPP) angewendet werden, wenn paCO_2 und MAP überwacht und konstant gehalten werden.

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 Patient:innen ist lange Zeit mit Zurückhaltung gesehen worden, basierend auf Studien an wachen und spontan atmenden Probanden und Patient:innen, 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 [664-667]. Zwischenzeitlich konnte jedoch eine Vielzahl kleinerer RCTs und Kohortenstudien zeigen, dass Ketamin (meistens wurde das Razemat untersucht) bei intubierten und beatmeten Patient:innen, bei denen der paCO_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 Patient:innen mit intrakranieller Hypertension ohne signifikante negative Auswirkungen auf den ICP eingesetzt werden kann ([668, 669] jeweils LoE 2a). In einem RCT mit 24 Patient:innen 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 Patient:innen, die Ketamin-Razemat erhielten, signifikant höher ([410]; LoE 2b). Ebenso fanden sich in einem Vergleich der beiden Analgosedierungs-Regime Ketamin/Midazolam und Sufentanyl/Midazolam bei 25 Patient:innen 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[411]; 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 CPPs ist ([412] und darin enthaltende Referenzen;[413]; 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 ([412]; LoE 2a). In einem RCT mit 24 Patient:innen 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 ([414];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 ([413];LoE 2a). Mittlerweile mehren sich auch im klinischen Einsatz die Hinweise einer neuroprotektiven Wirkung von Ketamin. So konnten Hertle et al. im Rahmen der multizentrischen, prospektiven COSBID-Studie („Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations“) aufzeigen, dass S(+)-Ketamin bei Patient:innen mit schwerem SHT im Unterschied zu anderen Sedativa und Opioiden das Auftreten sogenannter kortikaler Streudepolarisationen („spreading depolarizations“, SDs) in der Elektrokortikographie signifikant häufiger unterdrückte ([670]; LoE 2b). Solche SDs gelten als ein möglicher Pathomechanismus für die Ausbreitung von sekundären Hirnschäden. Darauf aufbauend zeigten Carlson et al. an 10 Patient:innen mit schwerem SHT oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung in einem prospektiven, randomisierten Crossover-Design, dass Ketamin Dosis-abhängig und im Vergleich mit anderen Sedativa das Auftreten von SDs signifikant unterdrückte ([671]; LoE 2b). Aktuell sprechen

also tierexperimentelle und klinische Daten für eine neuroprotektive Wirkung von Ketamin, jedoch fehlen nach wie vor klinische Studien mit großen Fallzahlen, die einen Einfluss auf das langfristige neurologische Outcome untersuchen.

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 oder der Patient:in führt. Daneben reduziert Propofol die CMRO₂, den CBF und den ICP, unterdrückt die EEG- Aktivität und wirkt aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften neuroprotektiv [628]LoE 2a; [672]LoE 2a; [627], LoE 2a). In einer prospektiven randomisierten und doppelblinden Studie aus den 90iger Jahren erhielten 42 Patient:innen 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 et al. zeigen, dass bei Patient:innen, die mit Propofol behandelt wurden, sowohl der ICP als auch der Bedarf an zusätzlicher ICP-Therapie signifikant gesenkt werden konnte bei signifikant erhöhtem Katecholamin-Bedarf im Vergleich mit der Morphin-Gruppe[673]. Patient:innen in der Gruppe mit „hoher“ Propofol-Dosierung hatten nach 6 Monaten sogar ein signifikant besseres neurologisches Outcome (GOS) ([673], LoE 1b). Diese Studie führte dazu, dass die Brain Trauma Foundation in ihrer zuletzt 2016 aktualisierten Leitlinie zur Evidenz-basierten Behandlung des schweren SHT eine Level II- Empfehlung für Propofol zur Kontrolle der intrakraniellen Hypertension ausgesprochen hat, nicht ohne auf die mitunter schweren Nebenwirkungen einer Sedierung mit Propofol hinzuweisen (aktuelle Referenz; LoE 1a). Insbesondere bei hypovolämen Patient:innen kann der Einsatz von Propofol 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[673], LoE 1b;[628], LoE 2a). Zudem scheint Propofol bei Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem SHT in Dosierungen über 6-8 mg/kgKG/h die zerebrale Autoregulation zu verschlechtern ([674] LoE 4). Nicht zuletzt besteht die Gefahr eines lebensbedrohlichen Propofol-Infusions-Syndroms mit erhöhter Inzidenz bei Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen ([675] LoE 2b), so dass Propofol insbesondere bei Patient:innen mit SHT nicht zur langfristigen Anwendung (> 7 Tage) und nicht in Dosierungen > 4 mg/kgKG/h

eingesetzt werden sollte.

In einem monozentrischen RCT mit 100 schwer traumatisierten Patient:innen, davon 59 Patient:innen 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 Patient:innen 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 gehäuften Therapieabbruches bei Hypertriglyzeridämie. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wurden in diesem Kollektiv nicht beobachtet [614](LoE 1b). Damit können Propofol und Midazolam gleichermaßen sicher und effektiv zur Sedierung schwer Schädel-Hirn-traumatisierter Patient:innen eingesetzt werden bei signifikant verkürzter Aufwachzeit für Propofol[676].

Benzodiazepine

In der Substanzklasse der Benzodiazepine findet Midazolam im europäischen Raum am häufigsten Anwendung in der Sedierung von Intensivpatient:innen. 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 ([627]LoE 2a). Neben den anxiolytischen, amnestischen und antikonvulsiven Eigenschaften hat Midazolam per se keinen Einfluss auf den ICP und den CBF[614], LoE 1b;[677]); 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 paCO_2 jedoch einer strengen Kontrolle und adjustierenden Therapie, so kann Midazolam auch bei schwer Schädel-Hirn-traumatisierten Patient:innen sicher im Hinblick auf den ICP als kontinuierliche intravenöse Gabe angewendet werden ([628]LoE 2a; [627] (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 [627](LoE 2a). Barbiturate senken den

intrakraniellen Druck über eine Reduktion der CMRO₂ und des CBF 576, 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 Patient:innen existieren nur wenige randomisierte Studien mit hohem Evidenzgrad. Darunter sind im Wesentlichen drei prospektive RCTs zu nennen, die allesamt aus den 1980er Jahren stammen. Schwartz et al. verglichen den Einsatz von Pentobarbital versus Mannitol bei Patient:innen mit schwerem SHT und erstmaligem Anstieg des ICP > 25 mmHg und fanden bei Patient:innen mit einer fokalen zerebralen Schädigung keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate, bei Patient:innen mit einer diffusen zerebralen Schädigung war die Mortalitätsrate in der Pentobarbital-Gruppe sogar signifikant erhöht [631](LoE 1b). Mit Pentobarbital behandelte Patient:innen hatten zudem einen signifikant erniedrigten CPP. In einer RCT von Ward et al. an 53 Patient:innen 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 Patient:innen in der Pentobarbital-Gruppe signifikant häufiger eine schwere arterielle Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 80 mmHg auf ([632]; LoE 1b). Basierend vor allem auch auf diesen Studien kann keine Empfehlung für eine Barbiturat-Gabe zur Vorbeugung einer intrakraniellen Hypertension gegeben werden [623](LoE 1a). In einer multizentrischen RCT von Eisenberg et al., in der von 73 Patient:innen mit schwerem SHT und medikamentös nicht zu beherrschender intrakranieller Hypertension 37 Patient:innen der Behandlungsgruppe und, bedingt durch ein Cross over-Design, auch 32 Patient:innen 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 ([634], LoE 1b). Diese drei Studien flossen in eine Metaanalyse der Cochrane Injuries Group zum Einsatz von Barbituraten bei Patient:innen mit SHT ein ([633]: 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 Referenz ändern (LoE 1a) sollte damit bei Patient:innen 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 Patient:innen 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 Patient:innen 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 Patient:innengruppen vergleichbar ([635], LoE 2b).

Neuromuskuläre Blockade

Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Leitlinie ausgeführt, sollte eine neuromuskuläre Blockade bei Intensivpatient:innen nur in Ausnahmesituationen und stets unter neuromuskulärem Monitoring durchgeführt werden. Als eine der Indikationen zum Einsatz von Muskelrelaxanzien wird dabei immer wieder der oder die Schädel-Hirn-traumatisierte Patient:in mit intrakranieller Hypertension genannt[192]. So gaben in einer Umfrage aus den 90iger Jahren zur Langzeitgabe von Muskelrelaxanzien auf britischen Intensivstationen 41% der Befragten die Erleichterung der mechanischen Ventilation, 13% den Patient:innen mit kritischer Oxygenierung und 29% den Patient:innen mit intrakranieller Hypertension als Indikationen an ([678] 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 Patient:innen mit schwerem SHT und intrakranieller Hypertension befassen. Einige Arbeiten mit nicht randomisiertem Studiendesign und kleinem Patient:innenkollektiv beschäftigten sich mit den Auswirkungen einzelner Muskelrelaxanzien auf den intrakraniellen Druck

und die hämodynamische Stabilität bei Patient:innen mit intrazerebralen Läsionen. Dabei blieben Bolus-Gaben von Rocuronium und Vecuronium ohne Auswirkungen auf den ICP, MAP und CPP ([679]; LoE 2b). Schramm et al. zeigten außerdem, dass Bolus-Gaben von Cisatracurium bessere ICP- und hämodynamische Stabilität gewährleisteten als Bolus-Gaben von Atracurium ([680], LoE 4), und in einer Studie an 8 neurochirurgischen Intensivpatient:innen hatte eine kontinuierliche Gabe von Doxacurium keinen Einfluss auf den ICP, MAP und CPP ([681], 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 Patient:innen mit 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 Patient:innen mit schwerem SHT ausgewertet wurden. Dabei hatten 237 Patient:innen unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation eine kontinuierliche Muskelrelaxierung erhalten. Im Vergleich mit der Patient:innengruppe, 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 Patient:innen (nicht signifikant) entwickelten eine Sepsis ([487], 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.

A2-Antagonisten – Dexmedetomidin

Dexmedetomidin aktiviert ähnlich wie Clonidin dosisabhängig α_2 -Adrenozeptoren. Neben seiner sedierenden Eigenschaft wirkt Dexmedetomidin über eine veränderte Schmerzverarbeitung auch

analgetisch, anxiolytisch und muskelrelaxierend. Retrospektive Analysen und prospektive Anwendungsbeobachtungen, die den Einsatz von Dexmedetomidin bei Patient:innen mit schwerem SHT in der Neurointensivmedizin untersuchten, zeigten auf, dass Dexmedetomidin als (additives) Sedativum genutzt werden könnte. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 198 Patient:innen, die in der Akutphase nach schwerem SHT mit Dexmedetomidin, einer Kombination mit Propofol, nur mit Propofol oder keiner der beiden Substanzen sediert waren, war die durchschnittliche Zeit im Ziel-RASS (-2 bis 0) am höchsten in der Gruppe, die nur mit Dexmedetomidin sediert war. Allerdings trat eine arterielle Hypotension signifikant häufiger auf bei Patient:innen, die mit Dexmedetomidin allein oder in einer Kombination mit Propofol sediert wurden im Vergleich zur alleinigen Propofol-Gabe. An einzelnen Tagen gab es signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Sedierungsgruppen im Hinblick auf den ICP (der <20 mmHg gehalten wurde); allerdings hatte nur ein Teil der Kohorte ein invasives ICP-Monitoring, so dass die Gruppengrößen zu klein für eine Aussage bzgl. des zerebralen Sicherheitsprofils von Dexmedetomidin sind. ([682]; LoE 3b). Auch eine retrospektive Datenanalyse von 85 Patient:innen mit schwerem SHT fand einen signifikanten Abfall des MAP unter Sedierung mit Dexmedetomidin; allerdings konnte der Bedarf an anderen Sedativa signifikant gesenkt werden ([683]: LoE 3b). Nach aktueller Datenlage ist die Evidenz (und Zulassungsbedingungen) für einen Einsatz von Dexmedetomidin bei Patient:innen mit erhöhtem intrakraniellen Druck derzeit noch zu gering[684-686].

6) Kardiochirurgische Patient:innen

Empfehlung	LoE	GoR
B6.1 Bei kardiochirurgischen sollten zur Analgesie additiv zur Sedierung kurz-wirksame Opioid-Analgetika wie beispielsweise Remifentanyl[687, 688] verwendet werden. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	1b 1b	B
B6.2 Bei wachen, adäquaten kardiochirurgischen Patient:innen sollte eine „Patient-Controlled-Analgesia“ einer „Nurse-Controlled-Analgesia“ vorgezogen werden[689]. <i>down-grading: kleine Studien</i>	1a	B

Nach unkomplizierten kardiochirurgischen Verläufen wird in Fast-Track-Konzepten in der Regel in den ersten zwei Stunden nach der Operation eine Kurzzeitsedierung durchgeführt. Für diese postoperative intensivmedizinische Behandlung wurden zahlreiche Analgesie- und Sedierungsprotokolle entwickelt, deren Verwendung vorteilhaft erscheint[690]. Allerdings ergaben die zugrunde liegenden Studien keine Evidenz bezüglich eines Sedierungsziels, eines Ziel-RASS oder einer Sedierungsdauer. Als Wirkstoffe wurden Propofol[691], Sevofluran[692] [693] [694], Ketamin[695] oder Dexmedetomidin[696] als effektiv und sicher bewertet, wobei im fast-track-Konzept Dexmedetomidin Propofol überlegen war[697].

Das Delirrisiko ist nach kardiochirurgischen Eingriffen mit einer Inzidenz von 26-52% besonders hoch[698]. Das Risiko für ein postoperatives Delir nach einem kardiochirurgischen Eingriff wird u.a. durch den Mitteldruck während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine bestimmt[699]. In einer neueren RCT konnte die intraoperative Gabe von Dexamethason nicht die Inzidenz oder die Dauer des Delirs in den ersten 4 postoperativen Tagen reduzieren[700]. Dies steht im Widerspruch zu einer Meta-Analyse, in der gezeigt wurde, dass eine intraoperative Gabe von Dexamethason das Delirrisiko reduziert. Ferner war die Anwendung von Rivastigmin, Risperidon, Ketamin, Dexmedetomidin, Clonidin und Propofol mit einem reduzierten Risiko für ein Delir assoziiert[701], während die Gabe von Haloperidol (2 kleinere Studien) nicht effektiv zur Behandlung des Delirs eingesetzt werden konnte[701]. Präoperativ war beispielsweise ein eingeschränkter Geruchssinn mit einem höheren Risiko für ein postoperatives Delir assoziiert[702]. Weitere Risikofaktoren

wurden Alter, Depression, Schlaganfall, vorbestehendes kognitives Defizit, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern gefunden[703].

Als präzipitierende Faktoren waren die Dauer der Operation, die verlängerte Beatmung, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, erhöhte Inflammationsmarker und Plasma Cortisol-Spiegel, sowie postoperative Komplikationen relevant. Fast-track-Konzepte scheinen somit die Inzidenz für ein postoperatives Delir zu reduzieren[703].

Gerade bei kardiochirurgischen Patient:innen wurde eine durch ein Delir erhöhte Mortalität nachgewiesen[704]. Daher ist tägliches Delirscreening mit validem Instrument (wie im allgemeinen Teil empfohlen) besonders wichtig[18, 705].

7) Patient:innen mit extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren

Empfehlung	LoE	GoR
B7.1 Besonders unter der Anwendung extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren soll ein zielgesteuerter Wachheitsgrad durch regelmäßiges klinisches Monitoring und kontinuierliche Dosisanpassung an den Sedierungsbedarf erreicht werden. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	5	A
B7.2 Der Ziel-RASS an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren sollte in der Risiko-Nutzen-Bewertung folgende Faktoren berücksichtigen: Patient:innen an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren haben viele Risikofaktoren für das Auftreten einer PTSD[706], ein höherer Grad an Wachheit ist mit der Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an physiotherapeutischen Übungen verbunden[707] und ein Ziel-RASS = 0 ist in einem in der Therapie erfahrenen Behandlungsteam sicher durchführbar[708-712]. Siehe dazu: S3-Leitlinie: Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz (AWMF-Registernummer: 001-021)	3b 4 2b 4 2b 3b 3b	B

Der Begriff "Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren" umfasst verschiedene intensivmedizinische Therapiemodalitäten, die bei Patient:innen mit hypoxischem oder hyperkapnischem Lungenversagen bzw. Patient:innen mit Herz-Kreislauf-Versagen eingesetzt werden. Die gebräuchlichsten Verfahren im Lungenversagen sind pumpengetriebene veno-venöse (vv-ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) und pumpenlose arterio-venöse extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren (pECLA, Pumpless Extracorporeal Lung Assist). Bei Kreislaufversagen durch kardiogenen Schock kommt ein pumpengetriebenes veno-arterielles Ersatzverfahren zum Einsatz (va- ECLS, Extracorporeal Life Support)

Es bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Invasivität einzelner extrakorporaler Herz- und Lungenersatzverfahren bezüglich der verwendeten Gefäßkanülen und des extrakorporalen Blutminutenvolumens. Insbesondere bei vv und va ECMO, mitunter auch bei pumpenbetriebenen vv Verfahren zur CO₂-Elimination sind großlumige Kanülen mit extrakorporalen Blutflussraten von mehreren Litern erforderlich. Daraus ergibt sich ein beträchtliches Potential für akute, vital

bedrohliche Komplikationen im Falle von Fehlfunktionen der Geräte, im Extremfall der ungewollten Entfernung von Kanülen. Vor diesem Hintergrund erfordert der Einsatz von extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren ausreichende Sicherheitsmaßnahmen, welche auch die Verabreichung von Sedativa zum Selbstschutz bei agitierten bzw. deliranten Patient:innen beinhalten können.

Dabei haben viele Patient:innen an diesen Verfahren einerseits etliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs[706]. Vor allem diese Patient:innen müssen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Sedierungstherapie im Sinne der Therapiesicherheit evaluiert werden. Andererseits kommen sämtliche genannte Verfahren in den letzten Jahren auch zunehmend bei wachen und kooperativen Patient:innen mit RASS=0 zum Einsatz. So konnten Kluge und del Sorbo in retrospektiven Kohortenstudien zeigen, dass der Einsatz verschiedener Verfahren zur CO₂-Elimination bei wachen Patient:innen mit Hyperkapnie mit geringeren Intubationsraten korreliert ist[708, 710]. Bei terminal respiratorisch insuffizienten Patient:innen im Bridging zur Lungentransplantation werden verschiedene extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren bei wachen Patient:innen erfolgreich angewendet[709, 711]. Hoeper und Sommer beschrieben den Einsatz von vv ECMO bzw. va ECLS in Serien mit spontanatmenden, wachen Patient:innen mit ARDS bzw. therapierefraktärem Herzversagen[712, 713]. In allen Berichten wurde die sichere Durchführung frühzeitiger Mobilisierung und aktiver Physiotherapie beschrieben[714], was per se wiederum zur Prophylaxe eines Delirs beitragen könnte[34].

Gemäß einer internationalen Umfrage besteht eine erhebliche Heterogenität der jeweiligen Sedierungspraktiken hinsichtlich verwendeter Substanzen und erreichter Sedierungstiefe[715]. Bei der Auswahl von Sedativa in diesem Setting ist neben den allgemeingültigen Überlegungen zu beachten, dass viele Substanzen unter extrakorporalen Herz- und/oder Lungenersatzverfahren einer veränderten Pharmakokinetik unterliegen[716, 717]. Ob im Umkehrschluss Sedativa auch einen klinisch relevanten Einfluss auf die Funktion der Devices haben (beispielsweise durch eine Beeinträchtigung der extrakorporalen Gasaustauschmembranen durch fetthaltige Substanzen wie Propofol), ist nicht ausreichend untersucht.

Die Antwort auf die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Sedierungstherapie jenseits von Angst-, Schmerz-, und Delirmanagement für Patient:innen an extrakorporalen Herz- und Lungenersatzverfahren ist hochindividuell im Spannungsfeld zwischen Sicherheitsaspekten und den in dieser Guideline beschriebenen Kriterien eines modernen Sedierungsmanagements, unabhängig von extrakorporalen Verfahren, zu sehen.

8) Patient:innen mit spezieller Lagerungstherapie

Verweis zur S2e-Leitlinie: Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen (AWMF-Registernummer 001-015)

Die Lagerungstherapie bestehend aus Bauchlage, überdrehten Seitenlagen, kontinuierlicher lateraler Rotation oder Oberkörper-Hochlagerung dienen der Prophylaxe und Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen und bedürfen eines individuellen Sedierungsziels.

Zur Umlagerung im Rahmen der Lagerungstherapie werden die Patient:innen in der Regel tief sediert[714, 718]. Unmittelbar nach jeder Umlagerung muss der Ziel-RASS wieder individuell festgelegt werden. Sofern möglich kann ein apparatives Monitoring zur Vermeidung von „burst suppression“ erfolgen, da ein klinisches Monitoring der Sedierungstiefe in Bauchlage nur eingeschränkt möglich ist.

Auch ist zu beachten, dass Positionsänderungen häufig eine Herausforderung für die symptomorientierte Therapie von Angst, Stress und Schmerzen darstellen. Bewegungen/Positionsänderungen des oder der Patient:in sind potentiell schmerzhaftere Ereignisse. Daher ist eine symptomorientierte Therapie auch während der Lagerungstherapie fortzuführen und ggf. anzupassen.

C. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei Kindern

Empfehlung	LoE	GoR
C.1 Das Management von Analgesie, Sedierung und Delir soll auch bei Kindern protokollbasiert gemäß dem Ansatz Ziel definieren – messen – behandeln erfolgen.	5	A

Auch bei Kindern gibt es inzwischen zahlreiche Studien, die das protokollbasierte Management von Analgesie, Sedierung und Delir untersucht haben. Es ist durchführbar, sicher und reduziert das Auftreten von schweren Entzugssymptomen. Es hat sich kein Einfluss auf die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation gezeigt. Bezüglich der Beatmungsdauer finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse[719-733].

1) Monitoring von Analgesie, Sedierung, Delir, Stress, Angst und Schlaf bei Kindern

a) Analgesie-Monitoring

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.a.1 Altersgemäße, validierte Scoringsysteme sollen bei Kindern zur Therapiesteuerung und Überwachung von Analgesie, Sedierung und Delir eingesetzt werden[734-738].	[749] 1a [750] 1a [751] 2a [752] 2a [753] 2a	A
C.1.a.2 In der pädiatrischen Intensivmedizin sollen patient:innenorientierte Therapiekonzepte zur Analgesie, Sedierung, Angst und Delir mit individueller patient:innenspezifischer Festlegung von Therapiezielen angewendet werden[734-736]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	[749] 1a [750] 1a [751] 2a	A
C.1.a.3 Kinder sollen nach Möglichkeit ihre Schmerzen selbst einschätzen[734, 739, 740]. <i>up-grading: klinische Relevanz</i>	[749] 5 [754] 3b [755] 2b	A

C.1.a.4 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[741-743].	[756] 3b [757] 3a [758] 3b	A
C.1.a.5 Für Kinder etwa ab dem 4. Lebensjahr soll zur Selbsteinschätzung am besten die Faces Pain Scale - Revised verwendet werden[744]. Ab dem Schulalter ist auch der alternative Einsatz numerischer Rating-Skalen oder visueller Analog-Skalen möglich. [734, 745]	[759] 3b [760] 3a	A
C.1.a.6 Die Comfort-B Scale, die kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUSS) oder der FLACC Score sollen als validierte und praktikable Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des akuten postoperativen Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden. [734, 746-749]	[749] 1a [761] 2b [762] 3b [763] 3b [764] 3b	A
C.1.a.7 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei beatmeten Säuglingen bis zu Kindern von etwa 4 Jahren verwendet werden. [734, 746, 748]	[749] 1a [761] 2b [763] 3b [766] 1b	A
C.1.a.8 Für die Beurteilung von Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen, die sich auf Grund schwerer kognitiver Beeinträchtigung nicht mitteilen können, sollen speziell validierte Messinstrumente (z.B. Paediatric Pain Profile oder Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised, INRS) verwendet werden. [743, 750] <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[758] 3b [765] 2b	A
C.1.a.9 Eine Evidenz-basierte Empfehlung für eine bestimmte neonatale "Schmerz"-Skala kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Bei prolongierten Schmerzzuständen <i>können</i> z.B. die COMFORTneo scale oder die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) angewandt werden. [736, 738, 751-753] <i>down-grading: fehlende Evidenz</i>	[751] 2a [753] 2a [766] 1b [767] 3a [768] 1a	0
C.1.a.10 Die Möglichkeit eines Opioid-Entzugssyndroms sollte nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Opioid-Entzuges <i>können</i> im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen die SOS-PD (2018) oder das WAT-1 eingesetzt werden. [734, 754-757]	[749] 1a [769] 3a [770] 2a [771] 2b [772] 1a	B

3.1.1 Allgemeine Hinweise zur Schmerzerfassung

Schmerzerfassung in der Neonatologie und Pädiatrie erfolgt unter Berücksichtigung des Entwicklungsalters des oder der Patient:in. Die entwicklungsbedingt unterschiedlichen Schmerzkonzepte von Kindern spiegeln sich auch im Schmerzerleben und in der Schmerzäußerung wieder[758-761]. Bei Kindern im präverbalen Alter, kognitiv beeinträchtigten oder beatmeten Kindern ist die Ermittlung der individuellen Schmerzen abhängig von der Fremdbeurteilung durch ärztliches und pflegerisches Personal, gegebenenfalls unterstützt durch Hinweise der Eltern. 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[762].

Grundsätzlich ist bei der Schmerzerfassung zu bedenken, dass die physiologischen Schmerzparameter oder Verhaltensmuster durch Müdigkeit, Erschöpfung oder sedierende Medikamentengaben aber z.B. auch durch die Unreife bei Frühgeborenen deutlich in ihrer Intensität herabgesetzt sein können und damit auch die Funktionalität der eingesetzten Schmerzmessinstrumente z.T. erheblich einschränken[763].

Im Kindesalter können entsprechend der individuellen Kommunikationsfähigkeit zwei Methoden der Schmerzerfassung eingesetzt werden: Fremdbeurteilungsverfahren und Selbsteinschätzungsverfahren. Schmerz ist ein subjektives Empfinden, daher sollten Selbsteinschätzungsverfahren bevorzugt angewandt werden. Wenn Selbsteinschätzungsinstrumente nicht genutzt werden können oder deren Ergebnisse zweifelhaft sind, soll eine Fremdeinschätzung zur Ergänzung oder als alleiniges Instrument genutzt werden. Fremdbeurteilungsverfahren sollten dementsprechend grundsätzlich bei Neugeborenen und Kleinkindern bis ca. zum 4. Lebensjahr sowie bei kognitiv beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. Der Einsatz von Selbsteinschätzungsverfahren eignet sich in der Regel für kognitiv nicht beeinträchtigte wache Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr.

Im pädiatrischen Patient:innenkollektiv gibt es zwei besonders vulnerable Patient:innengruppen entsprechend dem „*Vulnerable Populations Model*“ von Flaskerud und Winslow (1998)[764], bei denen die Schmerzerfassung noch zusätzlich erschwert ist:

Sehr unreife Frühgeborene: Bei sehr kleinen Frühgeborenen nehmen mit zunehmender Anzahl schmerzhafter Prozeduren die sichtbaren Verhaltensäußerungen - im Speziellen das Grimassieren -

mit der Zeit ab[765]. Dies ist umso problematischer, als dass gerade Verhaltensäußerungen bei Neugeborenen als hoch sensitive Indikatoren für Schmerzzustände angesehen werden[759, 766, 767]. In nur wenigen Studien wurden spezifische Schmerzäußerungen bei sehr unreifen Frühgeborenen untersucht (z.B.[768]). In diesen Studien waren Beugen und Strecken der Extremitäten, Spreizen der Finger, Fäusteln und Lippenbewegungen mit schmerzhaften Prozeduren assoziiert, während Aufschrecken, Zuckungen, Zittern oder Tremor nicht mit Schmerz assoziiert waren. Die bekannten Verhaltensmuster, die Reifgeborene und größere Frühgeborenen bei schmerzhaften Zuständen zeigen, können daher nur bedingt auf sehr unreife Frühgeborene übertragen werden. Daher erfordert insbesondere die Versorgung von sehr unreifen Frühgeborenen, die durch eine lange Verweildauer in der Klinik und einer Vielzahl von schmerzhaften diagnostischen und therapeutischen Interventionen gekennzeichnet ist, neben einem systematischen Schmerzmanagement die Etablierung standardisierter Strategien zur allgemeinen Stressreduktion und Schmerzvermeidung.

Neurologisch-kognitiv beeinträchtigte Kinder und Jugendliche: Bei neurologisch-kognitiv beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen ist die Schmerzerfassung aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit erschwert. Zudem ist es oft schwierig, Schmerzäußerungen von alltäglichen Verhaltensmustern wie Wimmern, Stöhnen, etc. zu differenzieren. Erfahrungsgemäß ist es hilfreich, im engen Austausch mit den Eltern bzw. vertrauten Pflegepersonen die individuellen Äußerungen betroffener Patient:innen bei Schmerzzuständen zu erfassen[769].

Beiden dargestellten vulnerablen Patient:innengruppen ist gemein, dass sie Gefahr laufen, in Bezug auf Schmerzen systematisch unterschätzt zu werden[769-771].

Gerade bei diesen Kindern ist daher eine kontinuierliche Interpretation bzw. ein kritisches Hinterfragen der Schmerzscores im klinischen Kontext zwingend notwendig.

In der Literatur werden verschiedene Schmerzbeurteilungsinstrumente für unterschiedliche Altersklassen, Patient:innengruppen und Schmerzsituationen beschrieben, wie z.B. beatmete und nicht-beatmete Patient:innen, akuter prozeduraler oder prolongierter Schmerz.

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

3.1.2 Multidimensionale Schmerzmeßinstrumente zur Fremdbeurteilung

Bei Kindern im präverbalen Alter, kognitiv beeinträchtigten und allen intubierten Patient:innen, deren Möglichkeiten Schmerzen oder Missempfinden verbal oder durch Verhaltensänderungen ihrer Umgebung mitzuteilen, eingeschränkt sind, erhält das Erstellen einer Schmerzdiagnose eine multifaktorielle Dimension.

3.1.2.1 Schmerzinstrumente für das Neugeborenenalter

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[738, 772]. Eine Bewertung des Ergebnisses im klinischen Kontext ist in dieser Altersgruppe unabdingbar. Die meisten der publizierten neonatologischen Beurteilungsscores sind für akute, prozedurale Schmerzen validiert und publiziert[773, 774]. Es gibt aktuell lediglich drei Skalen, die für die Beurteilung von prolongierten Schmerzzuständen bei Neugeborenen evaluiert wurden: Die „Echelle Douleur Inconfort Nouveau-né“ (EDIN) [775], die „Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale“ (N-PASS)[752, 776] und die „COMFORTneo scale“[751].

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 Intraraterreliabilität sowie Konstruktvalidität. Gute Korrelation mit dem Premature Infant Pain Profile (PIPP) sowie der VAS [777] [778].

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[779].

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[780].

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

Beurteilung von Sedierungstiefe und Schmerzen bei längerzeitig beatmeten und postoperativen Früh- und Reifgeborenen[776, 781]. 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.

COMFORTneo scale

Die COMFORTneo scale ist eine Adaptation des Comfort B Scores[782] für das Neugeborenenalter. Die benutzten Items sind identisch zum Comfort B Score, lediglich in ihrer Beschreibung wurde eine Adaptation vor allem für den Einsatz bei Frühgeborenen vorgenommen[751]. Gute Korrelation mit Numeric Rating Scales (NRS) für Schmerz und Distress. Korreliert mit der Gabe von Analgetika. Die Evaluation basiert derzeit noch auf einer einzigen monozentrischen Studie.

3.1.2.2 Schmerzmessinstrumente für das Kleinkindalter (bis ca. 4. Lebensjahr)

Comfort-B-Scale

Speziell entwickelter und getesteter valider Score zur Beurteilung intensivmedizinisch Behandlungspflichtiger Kinder[782]. 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 Vitalparameter (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 Unterdosierung gut mit dem "Nurse interpretation of sedation score"[783]. Die Comfort-B Scale eignet sich nicht nur zur

Beurteilung der Sedierungstiefe beatmeter Kinder sondern auch zur Beurteilung des akuten postoperativen Schmerzes bei diesen Patient:innen, ggf. mit ergänzender Nutzung der VAS[748]. 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 oder die muskelrelaxierten Patient:in und eine Comfort-Neo Scale, die allerdings nicht für den deutschen Sprachgebrauch übersetzt und entsprechend validiert sind.

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[784].

3.1.2.2 Schmerzmessinstrumente für kognitiv beeinträchtigte Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen kommen ausschließlich Fremdbeurteilungsskalen zur Anwendung. Für krankheitsbedingte Schmerzen können z.B. die Paediatric Pain Profile (PPP) oder die Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised (NCCPC-R) eingesetzt werden. Für postoperative Schmerzen stehen z.B. die Non-Communicating Children's Pain Checklist Postoperative Version (NCCPC-PV) oder die „Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“-Scale (FLACC/FLACC-Revised) zur Verfügung[784].

Paediatric Pain Profile (PPP)

Eine häufig eingesetzte und gut validierte 20-Item-Schmerzskala[785]. Bei dieser Skala ist eine gewisse Anpassung der cut-off-Werte für das individuelle Kind notwendig. Nach Festlegung dieses persönlichen Cut-offs ist dann eine gute Einschätzung von Schmerzverläufen und der Wirkung von schmerzlindernden Maßnahmen/Medikamenten möglich. Hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität in Bezug bei bekannter Bezugsperson. Nachteil: Validität und Reliabilität unbekannt bei fremden Beurteilern. Evaluiert für das Alter 1-18 Jahre.

Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised (NCCPC-R)

30-Item-Schmerzskala, hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität[786]. Evaluiert für das Alter 3-18 Jahre. Nachteil: 2h Beobachtung pro Tag erforderlich. Eine deutsche Übersetzung liegt vor[787].

Non-Communicating Children's Pain Checklist Postoperative Version (NCCPC-PV)

27-Item-Schmerzskala, hohe Sensitivität und Spezifität, gute Reliabilität[788]. Erforderlicher Beobachtungszeitraum 10 Minuten. Evaluiert für das Alter 3-18 Jahre.

„Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“-Scale (FLACC/FLACC-Revised)

Dieser Score ist eine 5-Item-Schmerzskala mit guter Sensitivität und Spezifität und Reliabilität[750] und in der Praxis leicht anzuwenden, nur für die unmittelbare postoperative Phase für den Altersbereich 1-18 Jahre evaluiert. Dieser Score wurde auch für Kinder mit Behinderungen und kognitiver Einschränkung validiert, allerdings werden individuelle Faktoren im Gegensatz zur individualisierten Numeric Rating Scale (INRS) nicht berücksichtigt. [750]

Individualized Numeric Rating Scale (INRS)

Dieser Score basiert auf dem Prinzip der numerische Rating-Skalen (Score 0-10). Es ist im Vorfeld eine einmalige Zuordnung von individuellen, patient:innenspezifischen Symptomen/Verhaltensweisen zu den einzelnen Werten von 0-10 erforderlich. Diese Zuordnung erfolgt durch die Eltern bzw. Pflegenden, die das Kind gut kennen. Evaluiert wurde er für das Alter 6-18 Jahre. Die Evaluation basiert derzeit noch auf einer einzigen monozentrischen Studie [743].

3.1.3 Unidimensionale Schmerzmeßinstrumente zur Selbsteinschätzung

Gesichterskalen

Für wache Kinder ab etwa dem 4. Lebensjahr eignet sich zur Selbsteinschätzung die Faces Pain Scale - revised[744]. 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 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. Hicks et al. [744]

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

Im Schulkindalter können alternativ zu Gesichterskalen auch Analogskalen eingesetzt werden. Gebräuchlich sind numerische Rating-Skalen (NRS) und visuelle Analogskalen (VAS).

Der Einsatz einer NRS setzt nicht nur die Fähigkeit zu zählen, sondern auch unterschiedliche Zahlenabstände in ihrer Quantität einzuschätzen, voraus. Ein derartiges mathematisches Verständnis kann in der Regel erst ab ca. dem 8./9. Lebensjahr vorausgesetzt werden. Visuelle Analogskalen (VAS), die die Schmerzintensität zusätzlich farbig darstellen, werden im Vergleich zu NRS im Allgemeinen etwas früher kognitiv erfasst. Der Einsatz von VAS ist daher oft schon ab ca. dem 6./7. Lebensjahr möglich[789].

b) Monitoring der Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.b.1 Die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) oder die COMFORTneo scale sollten für die Beurteilung von Sedierungstiefe bei Früh- und Reifgeborenen verwendet werden[776, 781, 783, 790-793].	[791] 1b [796] 2b [798] 1b [805] 1b [806] 2b [807] 2b [808] 2b	B
C.1.b.2 Die Comfort-B Scale soll zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern verwendet werden[734, 748].	[749] 1a [763] 1b	A
C.1.b.3 Die Möglichkeit eines Sedativa-Entzugssyndroms (insbesondere Krampfanfälle) sollte nach kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Sedativa-Entzuges können im Neugeborenenalter der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und	[749] 1a [770] 2a [771] 2b [772] 1a	B

Jugendlichen die SOS-PD oder das WAT-1 eingesetzt werden[734, 755-757, 794-797].	[809]	1a	
	[810]	1b	
	[811]	2b	
	[812]	2b	

CI.3.2 Sedierungsmonitoring bei Kindern

Im Gegensatz zur Schmerzerfassung wurden für die Beurteilung der Sedierungstiefe bei Kindern nur sehr wenige Beurteilungsinstrumente entwickelt und evaluiert. Für den Einsatz im Kindesalter können die im Folgenden dargestellten Skalen empfohlen werden. Die beiden ersten Skalen sind nicht als reine Sedierungsskalen entwickelt worden, sie sind vielmehr für den Einsatz als kombinierte Schmerz-Distress-Sedierungsskalen gedacht.

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

Entwickelt und evaluiert für längerzeitig beatmeten und postoperativen Früh- und Reifgeborenen (weitere Informationen siehe unter 3.1.2.2).

Comfort-B-Scale / COMFORTneo-Scale

Die Comfort-B Scale bzw. die COMFORTneo Scale eignet sich zur Beurteilung der Sedierungstiefe beatmeter Kinder inklusive Früh- und Reifgeborener[783, 792, 793] (weitere Informationen siehe unter 3.1.2.2).

State Behavioral Scale (SBS)

Die State Behavioral Scale eignet sich zur Beurteilung des Sedierungsgrades von beatmeten Säuglingen und Kindern bis zum Alter von sechs Jahren[798].

CI.3.3 Monitoring eines Opiat/Benzodiazepin-Entzugs bei Kindern

Die Möglichkeit eines Opioid- oder Sedativa-Entzugssyndroms sollten insbesondere nach längerer, kontinuierlicher Therapie bedacht werden. Als Messinstrumente zur Beurteilung eines Entzuges stehen im Neugeborenenalter z.B. der Finnegan-Score bzw. bei älteren Kindern und Jugendlichen u.a. die Sophia Observation withdrawal Symptoms-Scale (SOS-PD) oder das Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) zur Verfügung.

Finnegan Score

Bereits 1958 entwickelter[799] und in Folge adaptierter[800] Score zur Erfassung von Entzugssymptomen bei Neugeborenen. Beurteilung von 21 klinisch relevanten Items. Wird in der Neonatologie vor allem zur Diagnose und Therapiesteuerung bei neonatalem Drogenentzug bei maternalem Drogenabusus in der Schwangerschaft eingesetzt[794].

Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale and Pediatric Delirium (SOS-PD)

Die SOS wurde als Screeninginstrument für einen Benzodiazepin oder Opioid-Entzug bei pädiatrischen Intensivpatient:innen entwickelt. Erfassung von 15 möglichen Entzugssymptomen. Befriedigende Sensitivität (83%) und gute Spezifität (93%) im Einsatz gegen eine numerische Analogskala in der initialen Validierungsstudie (Alter der Studienpopulation <16 Jahre)[796, 801]. Neuere Studien zeigen eine gute Sensitivität von 92% und eine sehr gute Spezifität von 95% gegen eine kinderpsychiatrische Evaluation (Studienpopulation $\leq$ 3 Monate – 18 Jahre)[755, 756, 797].

The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)

Der WAT-1 wurde als Screeninginstrument für einen Benzodiazepin oder Opioid-Entzug bei pädiatrischen Intensivpatient:innen entwickelt. Erfassung von 11 möglichen Entzugssymptomen. Gute Sensitivität (87%) und Spezifität (88%) im Einsatz gegen eine numerische Analogskala in der initialen Validierungsstudie (Alter der Studienpopulation 2. Lebenswoche bis 18 Jahre)[795].

a) Monitoring des Delirs

Empfehlung	LoE	GoR
C.1.c.1 Es <i>soll</i> ein regelmäßiges gezieltes Screening auf delirante Symptome mit einem validierten, pädiatrischen Delir-Score (z.B. pCAM-ICU, SOS-PD, CAPD oder PAED-Scale) durchgeführt werden[734, 755, 757, 802-804].	[749] 1a [770] 1b [772] 1b [817] 1b [818] 1b [819] 1b	A

Cl.3.4 Delirmonitoring bei Kindern

Auch im Kindesalter müssen definierte Kriterien erfüllt sein, um die spezifische Diagnose eines Delirs stellen zu können. Im Einzelnen sind dies: Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung), disorganisiertes Denken, akuter Beginn und fluktuierender Verlauf, sowie Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors[805, 806]. Ebenso wie bei Erwachsenen treten auch bei Kindern hypo- und hyperaktive Zustände bzw. Mischformen oder Angst-dominierte Formen des Delirs auf. Nicht selten werden hypoaktive Delirien mit einer Depression verwechselt, während hyperaktive Formen als Schmerz oder Agitation missinterpretiert werden können.

Möglicherweise sind Kinder im Vorschulalter aufgrund von zerebralen Wachstums- und Umbauprozessen ähnlich vulnerabel für ein Delir wie geriatrische Patient:innen. Zur genauen Inzidenz des Delirs bei kritisch kranken Kindern auf der pädiatrischen Intensivstation gibt es inzwischen weitere Untersuchungen.

In einer Studie von Schievelde wurde 2007 noch eine kumulative Inzidenz von 5% bei einem mittleren Alter von 7,6 Jahren (Gesamtanzahl der Patient:innen: 877, Alter 0-18 Jahre) beschrieben[806]. 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.

Neuere multizentrische Studien haben mittels eines systematischen Delirscreenings eine Inzidenz von 20,6%-25% unter pädiatrischen Intensivpatient:innen ermittelt[807]. Abhängig von speziellen Risikofaktoren wurden 2017 sogar Delirprävalenzen von bis zu 72% im Rahmen von multizentrischen Studien von Traube (835 nicht-entwicklungseingeschränkte Patient:innen mittels CAPD

gescreent)[808, 809] und Amigoni [810] (Delirprävalenz in Klammern):

Inflammatorische Erkrankungen (42%), langer Intensivaufenthalt > 6 Tagen (38%), junges Alter < 2 Jahren (32%), mechanische Beatmung (53%), Benzodiazepine (47%), Narkotika (40%), Allgemeinanästhesie (21%), Fixierung (72%), Vasopressoren als Zeichen der Schwere einer Erkrankung (32%), anti-Epileptika als Zeichen einer neurologischen Grunderkrankung (48%) [808].

International wird mittlerweile auch für pädiatrische Intensivpatient:innen ein systematisches Delirscreening gefordert[811]. Im Folgenden sind für das Kindesalter spezifische Instrumente zur Diagnose eines Delirs dargestellt, die in den letzten Jahren publiziert wurden. Teilweise steht derzeit noch eine weiterführende Validierung der Scores an größeren Patient:innengruppen aus.

Hinweis: Für Neugeborene es aktuell *keine wissenschaftlichen Daten* zur möglichen Fremdbeurteilung eines Delirs.

pCAM-ICU

Validierungsstudie an einer Studienpopulation von n=68 (Alter der Patient:innen im Mittel 12,2 Jahre, Mindestalter 5 Jahre). Befriedigende Sensitivität (83%) und sehr gute Spezifität (99%) in Bezug auf den klinischen Goldstandard einer Diagnosestellung mittels der Kriterien nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“. Hohe Urteilerübereinstimmung ($\kappa = 0.96$; 95% confidence interval, 0.74-1.0)[804]. Eine deutsche Übersetzung des pCAM-ICU wurde 2012 publiziert[812].

Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAP-D)

Bisher nur in einer Machbarkeitsstudie untersucht (Studienpopulation n=50, Alter 3 Monate bis 21 Jahre). Sehr gute Übereinstimmung (97%) mit den Diagnosekriterien eines Delirs nach der Definition des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“[803].

PAED-Scale

Ursprünglich für den postoperativen Einsatz zur Erkennung eines Aufwachdelirs entwickelter Score, der jedoch mittlerweile auch für den Einsatz bei pädiatrischen Intensivpatient:innen (Studienpopulation n=144, Alter 1-17 Jahre) evaluiert wurde. Gute Sensitivität (91%) und sehr gute Spezifität (98%) in Bezug auf den klinischen Goldstandard einer Diagnosestellung mittels der Kriterien nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV“ [802].

Sophia Observation Withdrawal Symptoms scale Pediatric Delirium scale SOS-PD

Adaptation der Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS). Es gehen 22 Verhaltensparameter in die Beurteilung ein, davon 17 Items repräsentativ für Delir und 10 Items, welche ebenfalls in der klassischen SOS aufgeführt sind. Validiert für den Einsatz bei pädiatrischen Intensivpatient:innen zwischen 3 Monate bis 18 Jahre[756, 797].

Wichtiger Hinweis: Auf ein grundsätzliches Problem im Kontext von Diagnosestellung und Schweregradbeurteilung eines Delirs bei Kindern wird in einer Reviewarbeit von Madden et al. (2017) hingewiesen [813]. Die in der Arbeit aufgezeigte Analyse der aktuell in klinischer Praxis und im Rahmen klinischer Studien eingesetzten pädiatrischen Beurteilungsskalen für Delirium und iatrogenes Entzugssyndrom (sedative/hypnotic related iatrogenic withdrawal syndrome) ergab eine signifikante Überlappung in Bezug auf die in den verschiedenen Skalen verwendeten Items. Diese Überlappung in den Beurteilungssystemen für zwei unterschiedliche Krankheitsbilder birgt die Gefahr einer relevanten Unterscheidungsunschärfe in der klinischen Diagnostik. Differentialdiagnostisch muss zudem noch eine anticholinerge Medikation als Ursache für ein Delir in Betracht gezogen werden[814]. Somit ist es aus Sicht von Traube et al. wichtig, auf ein Delir zu screenen und anschließend nach den Auslösern zu forschen[815].

2) Therapeutische Konzepte bei Kindern

a) Analgesie

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.a.1 Kritisch kranke Kinder auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten, unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung[734-736, 816]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[749] 1a [750] 1a [751] 2a [831] 2a	A
C.2.a.2 Die kontinuierliche intravenöse Infusion eines Opiods sollte auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation bei starken Schmerzen angewendet werden[817].	[832] 2b	B
C.2.a.3 Zur Vermeidung eines Opioid-Entzugssyndroms <i>sollten</i> Opioide nach kontinuierlicher Therapie nach Möglichkeit ausgeschlichen werden und durch Alpha2-Agonisten ergänzt werden[721, 818]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz und praktische Erfahrung</i>	[736] 1a [833] 2b	B
C.2.a.4 Bei starken Schmerzen soll bei älteren Kindern eine Schmerzbekämpfung mittels eines Opioides in Kombination mit einem Nicht-Opioid erfolgen[735, 819-824].	[750] 1a [834] 1b [835] 1b [836] 1b [837] 1b [838] 2a [839] 5	A
C.2.a.5 Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sollten bei der analgetischen Therapie berücksichtigt werden[735, 824-826].	[750] 1a [839] 5 [840] 2b [841] 1a	B
C.2.a.6 Patient:innen-kontrollierte Analgesie (PCA) kann nützlich sein bei Kindern ab ca. 5 Jahren, bei Kindern < 6 Jahren kann eine Eltern- und/oder Pflege-kontrollierte Analgesie eingesetzt werden[827, 828].	[842] 4 [843] 2a	O
C.2.a.7 Zusätzliche Maßnahmen zur Schmerzreduktion sollen bei akuten, prozeduralen Schmerzen des Neugeborenen erwogen werden, wie die Gabe von oralen Zuckerstoffen (z.B. Glukose oder Saccharose), sowie der	[786] 3b [844] 1b [845] 1a	A

Einsatz nicht-pharmakologischer Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, Stillen, Facilitated tucking, Kängurupflege, etc.) [771, 829-832].	[846] 3a [847] 2a	
--	----------------------	--

CII.3.1 Analgetische Therapie im Rahmen der Intensivmedizin bei Kindern

Kritisch kranke Kinder bedürfen genau wie Erwachsene einer an die individuelle Situation angepassten Schmerztherapie, die aus einer Basismedikation und einer Bedarfsmedikation bestehen sollte. 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 Neugeborene 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[833].

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 Opioide

Morphin und Fentanyl sind die weltweit am häufigsten verwendeten Opioide. Fentanyl und andere synthetische Opioide wie z.B. Remifentanyl oder Sufentanyl leiten sich chemisch vom Pethidin ab. Gemeinsam ist ihnen, dass ihre Metaboliten deutlich weniger analgetisch aktiv sind als die Ausgangssubstanzen oder gänzlich inaktiv. Sie werden aufgrund ihrer starken Wirksamkeit und raschen zentralen Anflutung vorwiegend intra- und postoperativ bei beatmeten Patient:innen eingesetzt. Morphin und auch gemischte Agonisten-Antagonisten eignen sich eher zur Analgesie bei Patient:innen, die nicht beatmet sind.

Bezüglich der Therapiesicherheit und Effektivität im Neugeborenenalter liegen für Morphin und Fentanyl die meisten Daten und Erfahrungen vor, daher sollten diese beiden Opioide bevorzugt in dieser Altersgruppe eingesetzt werden.

CII.3.1.2 Morphin

Morphin hat die geringste Lipidlöslichkeit aller Opiate; die analgetische Wirkung nach intravenöser

Bolusgabe beginnt nach ca. 5-10 Minuten, erreicht ihr Maximum nach 15-30 Minuten und wirkt für etwa 2-4h. 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. Unter längerer Applikation kann es zu einer Opioidtoleranz und nach Beendigung einer dauerhaften Applikation zu einem Entzugsdelir kommen[738, 834, 835].

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 kommt es zu einer Kumulation. Zudem ist eine Toleranzentwicklung häufig zu beobachten[836]. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch und ohne aktive Metabolite. Da eine Langzeittherapie mit dem erhöhten Auftreten eines Entzugssyndroms verbunden ist, sollte es langsam ausgeschlichen werden. Die Dosiskalkulation sollte nach dem idealen und nicht dem tatsächlichen Körpergewicht erfolgen. Die Fentanyl-Empfindlichkeit scheint mit bestimmten Genotypen verbunden zu sein[837, 838].

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 Intensivpatient:innen gibt es nur wenige Daten. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie; auch aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der hohen Tagestherapie-Kosten[836].

CII.3.1.5 Sufentanil

Sufentanil ist mit der 1000-fachen Wirkstärke von Morphin und großer therapeutischer Breite die analgetisch potenteste Substanz aus der Reihe der neueren Opiode. Beim Menschen ist es 55- bis 10-mal starker analgetisch wirksam als Fentanyl entsprechend seiner höheren μ -Rezeptoraffinität. Für die Anwendung von Sufentanil zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatient:innen gibt

es nur wenige Daten[839].

Infolge der kürzeren Halbwertszeit konnte bei Erwachsenen im Vergleich zu Fentanyl eine schnelle Extubation nachgewiesen werden; bei Kindern gibt es keine vergleichbaren Daten.

Da eine Langzeittherapie mit dem erhöhten Auftreten eines Entzugssyndroms verbunden ist, sollte es – wie auch andere Opioide - langsam ausgeschlichen werden und nur entsprechend der erforderlichen Sedierungstiefe titriert werden. Die Sufentanil-Empfindlichkeit scheint mit einem bestimmten Genotyp verbunden zu sein, der Einfluss auf die Dosierungsmenge, nicht aber auf das Auftreten eines Entzugssyndroms hat. [839-842]

CII.3.1.6 Piritramid

Piritramid ist ein starkes, nur parenteral applizierbares Opioid mit einer Wirkdauer von 4- 6 Stunden, welches hauptsächlich im deutschsprachigen Raum eingesetzt wird. Es bildet keine Metaboliten und wird hepatisch ausgeschieden. Generell sollte die Dosis am analgetischen Effekt ausgerichtet werden. Wesentliche altersabhängige Unterschiede in der Pharmakokinetik sind: verzögerte Elimination bei Neugeborenen, beschleunigte Elimination bei Säuglingen (2 Monate - 1 Jahr) und Kleinkindern (2-4 Jahre)[843].

CII.3.1.7 Methadon

Methadon wird eingesetzt mit dem Ziel, die Dauer und die Symptomatik des Opioidentzugs zu reduzieren. Einige Zentren, die ein Protokoll-basiertes Entzugsschema eingesetzt haben, konnten positive Effekte zeigen, insgesamt ist die Datenlage allerdings sehr uneinheitlich und bedarf weiterer Forschung.[844]

CII.3.1.88 Adjuvante Analgetika: S-Ketamin

S-Ketamin zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus und wird bevorzugt wegen seiner gleichzeitigen analgetischen Wirkung als Anästhetikum bei schmerzhaften Kurzeingriffen eingesetzt. S-Ketamin hat hier im Vergleich zu Opiaten den Vorteil, dass es „kreislaufneutral“ ist, also in der Regel keine relevanten akuten Blutdruckabfälle verursacht. Zudem wird S-Ketamin in subanästhetischer Dosierung bei akuten neuropathischen Schmerzen oder im Rahmen terminaler Analgosedierung u.a. als Adjuvanz zu einer Opioiddauertherapie verwandt. Es finden sich in der Literatur nur wenige Untersuchungen zu Effektivität und Sicherheit von S-

Ketamin bei Kindern. In den vorhandenen pädiatrischen Studien wurde S-Ketamin meist als Anästhetikum bei schmerzhaften Kurzeingriffen eingesetzt. Für die Anwendung von S-Ketamin zur Analgosedierung bei pädiatrischen Intensivpatient:innen gibt es nur wenige Daten. Neunhoeffter et al konnten im Rahmen einer Medikamenten-Rotation einen Fentanyl-sparenden Effekt von Ketamin zeigen. Es wird meistens als Adjuvanz eingesetzt. [720, 731, 845-848]

Zudem gibt es Daten aus Tierversuchen, die eine Ketamin-induzierte neuronale Apoptose und gestörte Synaptogenese am unreifen Gehirn aufzeigen⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸. Empfohlen wird daher der vornehmliche Einsatz für prozedurale Analgesie jenseits der Neugeborenenperiode. Multizentrische Studien zur Sicherheit einer Langzeittherapie fehlen.

CII.3.1.8 Adjuvante Analgetika: Alpha2-Agonisten

Für Alpha2-Agonisten konnte ein sedierender, anxiolytischer und in Kombination mit Analgetika auch schmerzreduzierender Effekt ohne Atemdepression gezeigt werden. Somit können sie auch als Monotherapeutikum appliziert werden. Das Monitoring der hämodynamischen Parameter ist in diesem Fall wegen möglicher Bradykardie und arterieller Hypotonie als potentieller Nebenwirkung obligat. Hiervon sind insbesondere junge Patient:innen und Patient:innen bei langer Infusionsdauer betroffen. Alpha2-Agonisten lösen in geringen Dosierungen nur selten ein Delir aus und werden selber zur Delirtherapie eingesetzt. [847, 849-853]

Sowohl bei Clonidin als auch bei Dexmedetomidin können allerdings bei hohen Dosen und bei abruptem Beenden Entzugssymptome auftreten.[854] Inzwischen liegen eine zunehmende Anzahl von Studien zur Sicherheit und Effekt von Dexmedetomidin sowohl bei invasiv als auch nicht-invasiv beatmeten Kindern vor. [855-859]

CII.3.1.8 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 [817, 820-822]. Bei leichten bis mäßigen Schmerzen können Paracetamol bzw. NSAIDs allein gegeben werden[836].

Für einen begründeten Einsatz von oral oder rektal appliziertem Paracetamol, eines nicht-steroidalen antiinflammatorischen Analgetikums oder Metamizol als Monotherapie oder in

Kombination mit Opioiden zur Analgesie beim Neugeborenen fehlt derzeit die Evidenz (kein Nachweis von Effektivität in placebokontrollierten RCT bzw. keine validen Daten zur Sicherheit bei wiederholter Anwendung).

Für den parenteralen Gebrauch von Paracetamol wurde 2013 die erste randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie bei Neugeborenen (>36 Schwangerschaftswochen) und Säuglingen (maximales Alter 365 Lebenstage) publiziert[860]. Es handelt sich um eine monozentrische Studie bei der ein Morphin-einsparender Effekt in der postoperativen Phase unter Paracetamoltherapie nach thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden konnte. 2016 veröffentlichten Härmä et al. die bisher einzige Studie zum Einsatz von Paracetamol i.v. bei Frühgeborenen unter 32 SSW[861]. Im Vergleich zu einer historischen Vergleichsgruppe, die ausschließlich eine Analgosedierung mit Morphin erhalten hatte, zeigte sich auch hier in der Paracetamolgruppe ein signifikanter Morphin-einsparender Effekt.

Zwischen 2013 und 2016 wurden mehrere Kohortenstudien veröffentlicht, die eine Assoziation zwischen intrauteriner Exposition mit Paracetamol nach maternalen Gebrauch in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung eines ADHS (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) oder einer Erkrankungen aus dem Formkreis Autismus (Autistic Spectrum Disorder) nachweisen konnten[862]. Inwieweit die Daten aus diesem Kohortenstudien auf den postnatalen Einsatz von Paracetamol bei Neugeborenen übertragen werden können, ist derzeit unklar.

Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten zu Effektivität und Sicherheit kann noch keine allgemeine Therapieempfehlung für den Routinegebrauch von i.v.-Paracetamol zur Analgesie bei Neugeborenen ausgesprochen werden[863].

CII.3.1.9 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[864-867]. Dies gewährleistet stabilere Plasmaspiegel und vermeidet eine Unter- oder Übertherapie aufgrund von Plasmaspitzen- und -talspiegeln[817].

Die kontinuierliche Opioidgabe mittels sogenanntem "Schmerztropf" ist aufgrund der Möglichkeit

einer akzidentellen unkontrollierten Schwerkraftinfusion obsolet. Der lückenlose Einsatz von Spritzenpumpen gewährleistet die notwendige Patient:innensicherheit in dieser Altersgruppe[868]. Der Einsatz von patient:innenkontrollierter Analgesie (PCA) eignet sich für Kinder ab ca dem 5. Lebensjahr („Gameboy-fähig“ = „PCA-fähig“)[869]. Bei jüngeren Kindern stellt die Eltern- und Pflegekontrollierte Analgesie im Einzelfall eine Option dar[827].

CII.3.1.10 Regionalverfahren

Lokale und regionale periphere und rückenmarksnahe Analgesieverfahren sind auch im Kindesalter ein sinnvoller Baustein im Gesamtkonzept der Schmerztherapie[870]. 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 Patient:innen essentiell.

b) nicht-pharmakologische Therapie

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.b.1 Bei Kindern sollte auf jeden korrigierbaren Umgebungsfaktor (z. Bsp. Lärmausschaltung durch Musik) geachtet werden und eine fürsorgliche Behandlung gewährleistet sein[871]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[886] 4	B
C.2.b.2 Ein normales Schlafmuster sollte gefördert werden, insbesondere sollte auf eine adäquate Beleuchtung, Reduktion von Lärm und einen möglichst angepassten Tag-Nacht-Rhythmus der Patient:innen geachtet werden[836]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	[672] 5	B

CII.3.1.9 Nicht-Pharmakologische Strategien

Nichtpharmakologische Interventionen des Schmerzmanagements geben dem oder der Patient:in sowie auch den Angehörigen Instrumente an die Hand, um aktiv mit dem Schmerz umzugehen. Alle diese Techniken haben das Ziel, das Schmerzempfinden zu verringern, die Schmerztoleranzgrenze anzuheben und ein adaptives Verhalten zu entwickeln. 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", entwicklungsfördernde Pflege, basale Stimulation, Förderung eines normalen Schlafmusters, die Einbeziehung der Eltern/Bezugspersonen in pflegerische Maßnahmen, etc.)[872-874]
2. physikalische Techniken (Gegenirritationsverfahren wie Kryotherapie, Massagen, TENS, Akupressur, etc.)
3. Interventionen zur Stressreduktion und Entspannung (Atemübungen, Massage, Progressive Muskelentspannung, Autogenes Training, Meditation) [873, 875]
4. Kognitive und verhaltenstechnische Interventionen (Ablenkung der Aufmerksamkeit weg vom Schmerz durch Gespräche, Erzählen, Musik, TV, Videos, Denksportaufgaben; Imagination (Vorstellen von oder Erinnerung an angenehme Erlebnisse); Selbststatements

als Coping Methode (z.B. Ich schaffe das!) ; Positive Verstärkung (Lob: Du schaffst das!)[876-878]

5. Vorbereitende Informationsvermittlung (eine altersentsprechende Aufklärung über geplante Prozeduren und zu erwartende Schmerzen kann Ängste verringern und sich damit lindernd auf das Schmerz- und Distressempfinden des betroffenen Kindes auswirken[872, 879])

Im Neugeborenenalter vermögen verschiedene spezielle nicht-pharmakologische Maßnahmen (nicht-nutritives Saugen, begrenzendes Halten des Kindes in "Embryonalstellung" = facilitated tucking, Pucken/"enges Einwickeln" = swaddeling, u.a.) die Stressreaktionen bei akuten, prozeduralen Schmerzen zu vermindern[829, 880]. Die Kombination mehrerer nicht-pharmakologischer Maßnahmen führt zu einer zusätzlichen Steigerung des schmerzmodulierenden Effektes bei Neugeborenen [nachgewiesen z.B. für die „multisensorische Stimulation“][881, 882]

In Kombination mit der oralen Gabe von Zuckerstoffen (Saccharose oder Glukose)[883] kann der schmerzmodulierende Effekt nicht-pharmakologische Maßnahmen noch zusätzlich signifikant gesteigert werden[884, 885].

Um den schmerzmodulierenden Effekt der oben dargestellten, punktuell einsetzbaren, nicht-pharmakologischen Maßnahmen noch zu steigern, sollten diese Maßnahmen mit einer allgemeinen Reduktion weiterer äußerer Umgebungsstimuli (z.B. Licht, Geräusche) einhergehen.

c) Sedierung

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.c.1 Bei Notwendigkeit einer Dauersedierung <i>sollte</i> eine sorgfältige Titration auf die niedrigst mögliche Dosis erfolgen an Hand von regelmäßig erhobenen Scores. Eine Empfehlung für ein spezielles Sedierungskonzept im Kindesalter kann derzeit nicht ausgesprochen werden [734, 886, 887]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	[749] 1a [901] 1a [902] 5	B
C.2.c.2 Midazolam kann zur Sedierung älterer, kritisch kranker Kinder verwendet werden, die einer intravenösen Sedierung bedürfen. Diese kann kontinuierlich verabreicht werden[888].	[903] 4	O
C.2.c.3 Zur Sedierung von pädiatrischen ICU-Patient:innen <i>sollte</i> die kontinuierliche intravenöse Applikation von Alpha2-Agonisten (Clonidin oder Dexmedetomidin) zur vegetativen Dämpfung adjuvant oder alternativ zur Sedierung mit Midazolam erwogen werden[853, 889-891]. <i>down-grading: off-label-use</i>	[868] 1b [905] 1b [906] 3b	B
C.2.c.5 Bei älteren, kritisch kranken Kindern sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden[892]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	[907] 1b	B
C.2.c.6 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[893-895].	[908] 1a [909] 2a [910] 2a	A
C.2.c.7 Wenn im Einzelfall bei Neonaten eine Sedierung notwendig ist, sollten bevorzugt Opiode gegenüber Midazolam eingesetzt werden[895, 896].	[910] 2a [911] 1a	B
C.2.c.8 Bei Neonaten und Frühgeborenen sollte der Einsatz von Chloralhydrat und Phenobarbital nur im begründeten Einzelfall und nach sorgfältiger Risiko-/Nutzenabwägung erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die zerebrale Entwicklung[897-903] und einer Verlängerung der Beatmungsdauer.	[912] 2a [913] 2a [914] 5 [915] 1a [916] 2a [917] 1a [918] 5	B
C.2.c.9		

Zur Vermeidung eines Sedativa-Entzugssyndroms sollten diese Medikamente nach kontinuierlicher Therapie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (zB. lange Sedativagaben) spezifisch ausgeschlichen werden und additiv Alpha2-Agonisten eingesetzt werden[726, 809, 895].	[741] 3b [824] 2b [910] 3a	B
--	----------------------------------	----------

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 kooperative, bzw. sehr ruhige, Patient:innen 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 [904]. Eine Übersedierung soll vermieden werden. Bei Notwendigkeit einer Dauersedierung sollte eine sorgfältige Titration auf die niedrigste mögliche Dosis erfolgen. Ein besonders hohes Risiko für ein Sedativa-Entzugssyndrom haben junge Patient:innen mit einem Patient:innenalter ≤ 12 Monate, kognitiv eingeschränkte Patient:innen, Patient:innen mit Sedativagaben > 5 Tage vor Weaning, ≥ 3 Sedativaklassen vor Weaning bzw. hohen preweaning Dosen an Sedativa vor Weaning [809]. Eine Empfehlung für ein spezielles Sedierungskonzept im Kindesalter kann derzeit nicht ausgesprochen werden [886, 887]. Zur Sedierung bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode eignen sich u.a. Alpha2-Agonisten, Benzodiazepine, Chloralhydrat und Levomepromazin. Prinzipiell sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden [892].

CII.3.2.1 Benzodiazepine

Midazolam kann intravenös zur Sedierung eingesetzt werden. Da keine enge Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, ist eine individuelle Titrierung notwendig. Der amnestische Effekt spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Verarbeitung unangenehmer Erlebnisse auf der Intensivstation [836]. 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 [888].

Inzwischen häufen sich die Berichte über negative Auswirkungen einer Sedierung mit

Benzodiazepinen. So ist diese mit einem 4-5-fach häufigerem Auftreten von Delir verknüpft [808, 840, 905].

C II. 3.2.2 Chloralhydrat

Prinzipiell sollten nach Möglichkeit frühzeitig enterale Sedativa eingesetzt werden[892]. Hier eignet z.B. Chloralhydrat insbesondere für das jungen Kindesalter (<4. Lebensjahr) [906]. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Chloralhydrat in der pädiatrischen Intensivmedizin liegen kaum vor. In einer deskriptiven Arbeit aus Brasilien wurden n = 343 Kindern eine mediane Dosis von 130 mg/kg/d gegeben. Dabei wurden Nebenwirkungen in 22,7% der Patient:innen registriert. Am häufigsten waren dies Sauerstoffsättigungsabfälle, Hypotonie und Bradykardie. Eine Lebertoxizität wurde nicht gefunden[907]. Die kleine monozentrische prospektive CHOSEN-Pilotuntersuchung untersuchte die enterale Infusion von Chloralhydrat via Magensonde zur Sedierung beatmeter Patient:innen < 12 Jahren. Bei einer geringen Patient:innenzahl zeigte sie die Durchführbarkeit, ermittelte Dosierungen und wies Hinweise auf, dass durch diese Therapie eventuell Morphin- und Midazolamdosierungen reduziert werden können. Bei einem oder einer von 21 Patient:innen trat eine Dünndarmperforation als serious adverse event auf. Zeitgleich hatte diese Patient:innen eine Kortison- und Ibuprofentherapie ohne entsprechenden Magenschutz erhalten. Weitere Studien sind noch erforderlich[722, 728, 809, 846, 908].

CII.3.2.3 Alpha2-Agonisten

Alternativ oder additiv zu Dauersedierung mit Midazolam kann bei Kindern die kontinuierliche intravenöse Applikation von Alpha2-Agonisten zur vegetativen Dämpfung erwogen werden, hierzu eignen sich sowohl Clonidin als auch Dexmedetomidin[909]. Beide Substanzen können aufgrund der guten sedierenden und anxiolytischen sowie analgetischen Effekte ohne Atemdepression auch als Monotherapeutikum appliziert werden. Das Monitoring der hämodynamischen Parameter ist in diesem Fall wegen Bradykardie und arterieller Hypotonie als potentieller Nebenwirkung obligat. Hiervon sind insbesondere junge Patient:innen und Patient:innen bei langer Infusionsdauer betroffen. Alpha2-Agonisten lösen in geringen Dosierungen nur selten ein Delir aus und werden selber zur Delirtherapie eingesetzt[847, 849-852].

Clonidin als auch Dexmedetomidin sollten nach längerer Anwendung nicht abrupt abgesetzt werden, da es zu Reboundeffekten bzw. Entzugssymptomen kommen kann[854, 891].

Clonidin:

In einer randomisiert, placebo-kontrollierten Multizenterstudie (Studienpopulation n = 219, Alter: <2 Jahre) konnte unter einer Dosierung von 1 mcg/kg/h eine eindeutige Wirkung (Fentanyl und Midazolam-einsparender Effekt, tiefere Sedierungslevel und geringere Schmerzscores, keine wesentlichen Nebenwirkungen) für das Alter von 0-28 Tagen nachgewiesen werden.

Für ältere Kinder konnte dieser Effekt zunächst nicht nachgewiesen werden. Die Autoren diskutieren als eine mögliche Ursache, dass eine Dosierung von 1 mcg/kg/h für ältere Kinder jenseits der Neugeborenenperiode wahrscheinlich nicht ausreichend ist[853]. In einer Placebo-kontrollierten prospektiven Studie konnten Salarian et al. bei Kindern zwischen 2-15 Jahren einen Benzodiazepin- und Opioid-sparenden Effekt unter einer oralen Gabe von 5 µg/kg Clonidin alle 6 h nachweisen[910]. Inzwischen sind weitere Studien zum Einsatz von Clonidin als Dauersedativum bei pädiatrischen Intensivpatient:innen durchgeführt worden [727, 728, 911-915].

Dexmedetomidin:

Dexmedetomidin besitzt im Vergleich zu Clonidin eine achtfach höhere Affinität zum Alpha2-Adrenorezeptor. Bislang liegt eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie gegen Midazolam mit sehr geringer Fallzahl (n=30) vor[890]. Hierbei wurde gezeigt, dass mit steigender Dexmedetomidindosis (bis 0,5µg/kg/h) der zusätzliche Morphinbedarf gegenüber Midazolam gesenkt werden konnte. Weitere Beobachtungsstudien ohne Kontrollen zeigen bei additiver Anwendung von Dexmedetomidin eine Senkung des Opiat- und des Benzodiazepinbedarfs mit Verbesserung der Sedierungsscores in der prolongierten Anwendung[889, 891, 916].

Dexmedetomidin ist aktuell in Deutschland für Kinder nicht explizit zugelassen. In den Fachinformationen werden vom Hersteller deshalb keine Dosisempfehlungen gegeben, allerdings werden pharmakokinetische Daten für Kinder und Neonaten präsentiert und Erfahrungen einer Applikation bis 24 Stunden bei Kindern beschrieben.

Inzwischen liegen eine zunehmende Anzahl von Studien zur Sicherheit und Effekt von Dexmedetomidin sowohl bei invasiv als auch nicht-invasiv beatmeten Kindern vor[855-858, 917].

Aufgrund der vorliegenden, inzwischen umfangreichen Literatur und der deutlichen Hinweise auf vermehrtes Delir bei Gabe von Benzodiazepinen wird die Gabe von Alpha2-Agonisten unter intensivmedizinischem Monitoring empfohlen. Dennoch sind weitere randomisierte Studien erforderlich.

CII.3.2.4 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-label-use*", denn Propofol ist aufgrund des Propofolinfusionssyndroms zur Langzeitsedierung im Kindesalter nicht zugelassen [335, 599, 918-921]. Achtung: Propofol-Infusionssyndrome sind in Einzelfällen auch schon nach relativ kurzer Anwendungszeit (wenige Stunden) beobachtet worden [922]. Kurzfristige Bolusapplikationen zur akuten Vertiefung einer Sedierung sind eine häufige Praxis, für die es allerdings kaum publizierte Daten gibt [923].

CII.3.2.4b Inhalative Sedativa Isofluran und Sevofluran

Die Sedierung mit volatilen Anästhetika (Isofluran und Sevofluran) ist bisher in verschiedenen Situationen als Rescue-Sedierung bei Kindern beschrieben worden.

- Fälle von therapierefraktärem Status asthmaticus
- Langzeit-beatmete Kinder, die zuvor mit multiplen Sedativa und Analgetika behandelt wurden und dennoch unzureichend sediert waren. Die inhalative Sedierung ermöglichte in diesen Studien die Entwöhnung von dieser Vielzahl von Sedativa bei gleichzeitig besserer Sedierungsqualität
- Kinder die von einer Spontanatmung profitieren (insbesondere Patient:innen mit einer Fontan- oder Hemifontanzirkulation oder restriktivem rechten Ventrikel); in den einigen Publikationen konnte gezeigt werden, dass mit inhalativer Sedierung eine Spontanatmung leichter zu realisieren ist, da Opiode reduziert werden können

Derzeit gibt es aber noch keine ausreichende Evidenz, dass diese Art der Sedierung allgemein empfohlen werden kann, sondern es bleibt eine Rescue-Sedierungsmaßnahme im Sinne eines ärztlichen Heilversuchs. Dabei müssen auch mögliche neurotoxische Nebenwirkungen, vor allem bei Kleinkindern bedacht werden, auch wenn es bisher keine Evidenz für eine Übertragung von Daten neurotoxischer Effekte im Tierversuch auf den Neonaten und Kleinkinder gibt [924-930].

CII.3.2.5 Weitere Substanzen

Bei schwierig zu sedierenden Patient:innen kommt neben Alpha-Adrenorezeptor-Agonisten auch das Neuroleptikum Levomepromazin sowie das über GABA-Rezeptor-Stimulation wirkende Chloralhydrat zum Einsatz [722, 728, 846, 931].

Für die Sedierung von Kindern werden weitere Substanzen eingesetzt (Gammahydroxybuttersäure, Melatonin u.a.) für die bisher aber keine ausreichenden evidenzbasierten Untersuchungen vorliegen[932].

CII.3.2.6 Nicht pharmakologische Strategien

Zu einem multimodalen Behandlungsbündel, das aus (i) strenger Indikationsstellung mit umsichtiger Auswahl von Substanzen mit sedierendem Wirkprofil entsprechend der individuellen klinischen Situation, (ii) Festlegung eines bedarfsgerechten Therapieziels für den oder die betroffene:n Patient:in und (iii) regelmäßiger Adaptation an die klinische Situation besteht, zählen explizit auch nicht-pharmakologische Maßnahmen. Wichtige Grundelemente sind u.a. Maßnahmen zur Licht- und Lärmreduktion, „optimal handling“ (z.B. strenge Indikationsstellung invasiver Diagnostik und Therapie, sinnvolle Bündelung störender Maßnahmen, Berücksichtigung des Tag-Nacht-Rhythmus) oder individuelle Interaktion mit dem oder der Patient:in und eine bedarfsgerechte Positionierung. Diese Basismaßnahmen tragen dazu bei, die Belastung im Neugeborenen-, Kindes- und Jugendalter im Rahmen einer intensivmedizinischen Betreuung zu mindern[933, 934].

Es gibt zudem erste Studiendaten, die einen Sedativa-einsparenden Effekt durch die Vermeidung invasiver Beatmungsverfahren zeigen[935]. Weitere Studien zum Einsatz nicht-invasiver Beatmungsverfahren wie z.B. NAVA oder HFO-CPAP in Bezug auf den Einsatz von Sedativa (und Analgetika) sind dringend notwendig.

CII.3.2.6 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[893]. Im Vergleich zu Midazolam wurden bei einer Dauersedierung mit Morphin weniger Nebenwirkungen beobachtet [896].

In der europäischen Multizenterstudie „EUROPAIN“ war der Einsatz von Opioiden, Hypnotika / Sedativa und Allgemeinanästhesie mit einer signifikant längeren Beatmungsdauer bei intensivpflichtigen Neugeborenen assoziiert[846].

Zum Einsatz von Dexmedetomidin [936-939] oder Clonidin [940] bei Neugeborenen liegen bis dato

wenige Studiendaten vor. Diese zeigen, dass eine Dauersedierung mit Dexmedetomidin oder Clonidin auch für Neugeborene eine mögliche Alternative/Ergänzung zur opioid-basierten Sedierung darstellen könnte. Es sind hier dringend weitere randomisierte, placebokontrollierte, prospektive Studien notwendig.

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

Beim Einsatz von Sedativa im Neugeborenenalter ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass es tierexperimentelle Daten gibt, die darauf hinweisen, dass der (prolongierte) Einsatz von Sedativa in der Neugeborenenperiode negative Auswirkungen auf die spätere neurologische Entwicklung bei Primaten haben kann. Diskutiert werden insbesondere über NMDA- und GABA-Rezeptoren vermittelte Schädigungsprozesse wie Neuroapoptose und gestörte Synaptogenese[897-903]. Aktuell gibt es allerdings noch keine validen Daten aus der Humanforschung.

Fazit: Ein Einsatz von Sedativa bei Früh- und Reifgeborenen ist nur bei starken Unruhezuständen, die den Heilungsprozess des Kindes akut bedrohen und sich durch patient:innenorientierte Pflegemaßnahmen und Positionierung, Synchronisierung maschineller Beatmung, Ernährung und optimale Pflege Temperatur nicht beeinflussen lassen, indiziert. Die Dauersedierung eines Neugeborenen bleibt eine Ausnahmetherapie und sollte aktuell primär mit Morphin erfolgen.

d) Delirtherapie

Empfehlung	LoE	GoR
C.2.d.1 Die Therapie des Delirs bei Kindern sollte symptomorientiert erfolgen und eine Differentialdiagnostik zu kausalen Ursachen beinhalten [806, 813-815, 941, 942]. Die Therapie sollte nicht-pharmakologisch und mit psychosozialen Interventionen erfolgen. Up-grade: klinische Relevanz Medikamentös sollten Alpha2-Agonisten zum Einsatz kommen.	[821] 3b [828] 4 [829] 4 [830] 2b [956] 4 [957] 3b	B B B

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

Bezüglich sicherer und effektiver Therapieoptionen des Delirs im Kindesalter besteht aktuell großer Forschungsbedarf [847].

Pädiatrische Patient:innen scheinen besonders vulnerabel für toxische, metabolische oder traumatische ZNS-Insulte zu sein und entwickeln häufiger ein Delir aufgrund von Fieber, unabhängig von der Ursache [943]. Weitere Ursachen für ein Delir sind vergleichbar wie beim erwachsenen Patient:innen möglich und sollten geprüft werden (als Hilfe kann der Merkspruch: I WATCH DEATH dienen)[944].

Zu den nicht-pharmakologischen Strategien zur Vermeidung eines Opiat- und/oder Benzodiazepin-Entzug-bedingten 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 [868]

Zur Vermeidung eines Entzugssyndroms bei Kindern gibt es verschiedene Ansätze in mehreren Studien, die allerdings sehr heterogen sind. Interventionen zeigen bisher keinen Einfluss auf die Dauer der Beatmung bzw. des Intensivaufenthaltes oder Adverse Effects [847].

Bei Patient:innengruppen mit einem hohen Risiko für ein Entzugssyndrom (Patient:innenalter ≤ 12 Monate, kognitiv eingeschränkte Patient:innen, Patient:innen mit Sedativagaben > 5 Tage vor Weaning, ≥ 3 Sedativaklassen vor Weaning bzw. hohen preweaning Dosen an Sedativa vor Weaning[809]) sollten Analgosedativa Protokoll-basiert ausgeschlichen werden [733].

Studienprotokolle beschreiben Ausschleichraten von 10-20% alle 6h – 24h für Morphin und Fentanyl und 10% alle 24-48h für Midazolam [721, 945].

Bezüglich der Therapie eines Delirs im Kindesalter kann bei der aktuellen Datenlage derzeit lediglich 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 [806, 941, 946]. Zur pharmakologischen Vorbeugung und Therapie werden Medikamentenrotation sowie Alpha2-Adrenorezeptoren wie Clonidin und Dexmedetomidin eingesetzt [731, 847, 849, 855, 856].

In der Praxis werden sowohl Chloralhydrat als auch das Neuroleptikum Levomepromazin eingesetzt. Studien zur Sicherheit in verschiedenen Altersgruppen sowie zum direkten Vergleich mit anderen beim Delir eingesetzten Medikamenten fehlen [722, 728, 809, 846, 931, 947-949].

Unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses können bei Kindern ab 4 Jahren niedrig dosierte Antipsychotika wie Haloperidol oder Risperidon eingesetzt werden [806, 850, 941, 950, 951].

Einzelfallschilderungen berichten über eine effektive und sichere Therapie mit Haloperidol einmalig i.v. auch bei jüngeren Kindern (7/28/42 Monate[952]) [850].

Quetiapin wurde bei Kindern ab 10 Jahren bei einem hypoaktiven Delir eingesetzt [850].

Die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen dieser 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 [953]. Zu Rate unerwünschter Nebenwirkungen unter Risperidontherapie bei Kindern auf der Intensivstation gibt es derzeit keine publizierten Daten. Eine konsiliarische, kinder- und jugendpsychiatrische Mitbeurteilung vor Beginn einer medikamentösen Therapie eines Delirs sollte generell erwogen werden.

Hinweis: Für Neugeborene es aktuell *keine wissenschaftlichen Daten* zur möglichen Therapie eines Delirs.

CII.4. Neurotoxizität, neurologische Langzeitentwicklung und Postintensive Care Syndrome (PICS)

Die Auswirkungen medikamentöser Neurotoxizität sowie von Stress, Schmerz und schwerer Erkrankung auf die neurologische Langzeitentwicklung bzw. die Entwicklung eines „Postintensive

Care Syndroms“ (PICS) stellen ~~ein~~-zentrale Themata in der kinderintensivmedizinischen Versorgung dar. Hierzu gibt es inzwischen zahlreiche Studien aus der Anästhesiologie sowie Stellungnahmen der Fachgesellschaften, aber auch Untersuchungen von Intensivstationen, die Früh- und Neugeborene sowie Kinder ab dem 1. Lebensjahr und Jugendliche berücksichtigen.

Zur Bewertung der beschriebenen Untersuchungsergebnisse bedarf es weitergehender Forschung, eindeutige Aussagen können jetzigen Zeitpunkt nicht gemacht werden [846, 911, 912, 928, 954-960].

Die dramatischen Ergebnisse von Tierstudien scheinen sich bei Kindern nicht in diesem Ausmaß darzustellen. Dies begründen van den Bosch et al. mit der besseren therapeutischen Dosierung und Monitoring von physiologischen Parametern bei Menschen [957, 959, 961-963].

Alle Medikamente zeigen keine neurokognitiven Veränderungen bei einmaliger Exposition. Dies ändert sich jedoch nach Mehrfachexposition. Neben dem Zeitpunkt der Applikation wie z.B. der vulnerablen Phase des Gehirns besonders bei Früh- und Neugeborenen aber auch bei größeren Kindern unter 3 Jahren, spielen die Konzentration, Dauer und Häufigkeit der Applikation der Substanzen eine Rolle. Als Mechanismen der Neurotoxizität werden Störung des neuronalen Metabolismus, Neuroinflammation, Beeinträchtigung der Axo- und Dendritogenese, Beeinträchtigung der Rezeptorexpression (Glutamat- und GABA-Rezeptoren), Induktion von Apoptose, Beeinträchtigung von Gliazellen und epigenetische Mechanismen diskutiert [954].

Zu den **neuroprotektiven** Strategien gehören die Stabilisierung physiologischer Parameter wie Blutdruck und respiratorischer Parameter. Der Ansatz der „Enriched Environment“ nutzt eine Umgebung, die die neuronale Plastizität fördert [954].

Einen zunehmend wichtigeren Stellenwert nehmen Alpha2-Agonisten ein. Insbesondere Dexmedetomidin zeigte sich durch Blockade der Apoptose und Reduktion der kognitiven Funktionsstörungen in Tierexperimenten weniger toxisch [926].

Alpha2-Agonisten werden zur Vorbeugung und Therapie eines Entzugssyndroms eingesetzt [849, 855, 856].

Ziel muss es sein, physiologische Parameter wie Blutdruck und respiratorische Parameter (Normoxie, Normokapnie und Normothermie) zu beachten und neurotoxische Medikamente

zugunsten neuroprotektiver Verfahren zu reduzieren. Weitere prospektive Studien zur Kombination und Dosisfindung bei Kindern fehlen noch.

Auch das **Post-intensive-Care Syndrome (PICS)** rückt bei Kindern mehr in den Fokus von Studien. Herrup et al. veröffentlichten 2017 einen Review über die aktuellen Studien. Die meisten Studien konzentrieren sich auf physische und physiologische Auswirkungen, nur wenige auf neurokognitive. Ähnlich wie bei den Erwachsenen zeigt sich eine große Spannbreite an physischen, neurokognitiven und psychologischen Erkrankungen bei pädiatrischen Patient:innen, die von der Intensivstation entlassen werden [964-967].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PICS werden junges Alter, niedriger sozioökonomischer Status, hohe Anzahl an invasiven Prozeduren oder Interventionen, Art der Erkrankung (neurologische Erkrankungen) und eine erhöhte Dosis an Benzodiazepinen und Narkotika genannt[965].

Wichtig ist es, zukünftig das pädiatrische PICS genau zu definieren und sich auf die wichtigsten allgemeingültigen Outcomeparameter zu einigen. Vorbeugende Maßnahmen sind frühzeitige Mobilisation, verbesserte Sedierungsprotokolle, Delirscreening/ -management und Tagebücher während der Intensivzeit [965].

D. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement bei älteren Patient:innen

1) Monitoring und Comprehensive Geriatric Assessment

Empfehlung	LoE	GoR
D1.1 Es soll ein regelmäßiges, aktives Screening für Delir insbesondere bei älteren Patient:innen, erfolgen, da Alter ein starker Prädiktor für ein hypoaktives Delir bei intensivmedizinisch-behandelten Patient:innen ist[198, 199, 617]. <i>up-grading: hohe klinische Relevanz</i>	2b 2b 2b	A
D1.2 Bei Patient:innen mit fortgeschrittener Demenz kann die "BESD" (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) zur Schmerzeinschätzung eingesetzt werden[968, 969]; auch andere validierte Scores stehen zur Verfügung[970]. <i>down-grading: individuelle Indikation</i>	2b 2b 2a	0
D1.3 Die Faces Pain Scale (FPS) und die Numeric Rating Skala (NRS) sind reliabel und valide und sollen bei älteren Patient:innen zur Erfassung der Schmerz-Intensität eingesetzt werden[971].	1b	A

Die Definition von „Alter“ ist nicht eindeutig, denn das chronologische Alter per se stellt keinen Risikofaktor dar. Ebenso wenig lässt sich eine Altersgrenze definieren, ab der ein:e Patient:in als „älter“ zu bezeichnen ist. 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 Wirkungsdauer 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 Patient:innen 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-Scale, die BESD-Skala (Beurteilung von Schmerzen bei Demenz) eingesetzt werden[968, 969]. Eine Übersicht über die verschiedenen Fremdeinschätzungsskalen bei Demenz und an welchen Populationen sie validiert wurden, wurde 2014 zusammengestellt[970].

Bei den Skalen VRS, FPS und BESD sollte ab einem Punktwert > 4 analgetisch behandelt werden.

Hinsichtlich der Entwicklung eines Delirs sind ältere Patient:innen besonders gefährdet, da sie häufig die entsprechende Prädisposition wie neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Demenz), zerebrale Minderperfusion, chronische Hypoxie, Infektionen, Medikamentenüberdosierung, Schwerhörigkeit, Sehstörungen etc aufweisen.

2) Therapeutische Konzepte

Empfehlung	LoE	GoR
D2.1 Die nicht-pharmakologische Prävention und Therapie eines Delirs soll auch bei älteren Patient:innen vorrangig sein. [6, 65]	1a	A
D2.3 Benzodiazepine sollen bei älteren Patient:innen nur nach strenger Indikationsprüfung zur Sedierung verwendet und auch nur titriert nach Ziel-RASS verwendet werden[972]. Problem: Abschätzung hypoaktive Delirien	1b	A
D2.4 Anticholinerge Medikamente sollen auf Grund Ihres hohen Delir-Risikos bei älteren Patient:innen gemieden werden[973].	1a	A

Auch bei älteren Patient:innen, ebenso wie bei anderen Patient:innen bedarf es zur Erreichung des Analgesie- und Sedierungsziels einer zielorientierten Titration der Medikamente, meist in niedrigeren Dosen als bei jüngeren Patient:innen. Gerade bei älteren Patient:innen sollten Regionalverfahren und Medikamente mit kurzer kontextsensitiver HWZ bevorzugt eingesetzt werden.

Ältere Patient:innen haben häufig eine Dauermedikation mit einer Vielzahl anticholinerg wirksamer Medikamente[974]. Zunächst gilt es die Polypharmazie zu überprüfen[975], ferner sollten Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften während der intensivmedizinische Behandlung in Bezug auf ihr anticholinerges Nebenwirkungspotential streng abgewogen werden und ggf. durch Alternativen ersetzt werden[973].

10-24% der alten Patient:innen haben bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus ein Delir. Ältere Patient:innen nach Hüft-TEP entwickeln diese Komplikation in 50% der Fälle[976]. Diese Patient:innen haben kurz- und langfristig eine höhere Mortalität; > 40% der Überlebenden tragen langfristige kognitive Störungen davon und sind auf Pflege angewiesen[977].

Delirmonitoring ist essentiell; insbesondere bei älteren Patient:innen wird das Delir häufig unterschätzt[978]. Instrumente wie die CAM-ICU können auch bei dementen Patient:innen unter Berücksichtigung des Ausgangszustandes orientierend eingesetzt werden[979]. 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 Patient:innen indiziert[63]. In der Delirtherapie sollten v.a. die delirogene Potenz von langwirksamen Benzodiazepinen[978] sowie die kardialen Nebenwirkungen der Neuroleptika beachtet werden und eine entsprechend vorsichtige Dosierung angewandt werden[400, 403, 426]. Die präoperativer Gabe von Haloperidol in niedriger Dosis (3 x 0,5 mg/d) konnte bei bei geriatrischen Patient:innen mit Hüft-TEP die Ausprägung eines Delirs vermindern[980]. Zur Behandlung des Delirs sollte Melatonin bzw. deren Analoga zur Nacht erwogen werden, um die Inzidenz und die Dauer des Delirs zu reduzieren[395].

E. Ökonomie, Qualitätssicherung und Implementierung der Leitlinie

Empfehlung	LoE	GoR
E.1 Analgesie, Sedierung und Delirmangement auf der Intensivstation sollen Leitlinien konform erfolgen und einer Qualitätssicherung unterliegen[53, 981, 982].	1a	A
E.2 Unter der Voraussetzung, dass das Intensivpflegepersonal (Fachpflegestandard) spezielle und qualifizierte Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten vorweist, kann die zielorientierte Steuerung der Analgesie und Sedierung nach vorgegebenen Protokollen und ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal erfolgen[983-985]. <i>down-grading: individuelle klinische Gegebenheiten</i>	1b 1b 3b	O
E.3 Mit dem Ziel die Therapiesicherheit zu erhöhen und Entscheidungsfindungen zu erleichtern, sollen leitlinienbasierte klinikinterne Standards zur Analgesie, Sedierung und Delirtherapie (einschließlich der Anwendung von Sedierungsprotokollen) implementiert werden [37, 177].	1b 2b	A
E.4 Zur konsequenten Umsetzung von Leitlinien bzw. Standards soll eine regelmäßige Schulung des Personals in deren Anwendung erfolgen [266, 981, 986].	2b 1b 1a	A

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 Krankenhauspatient:innen in diesem Bereich behandelt werden[987]. Somit gehören die Intensivstationen neben den Operationseinheiten zu den kostenintensivsten 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[988]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Jacobs et al.[989] für britische

Intensivstationen ermittelt. Dabei liegen die Arzneikosten auf europäischen Intensivstationen laut der EURICUS III Erhebung[990] 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 [991]. Viele der Sedativa, Analgetika und neuromuskulär blockierenden Substanzen haben nicht nur hohe Anschaffungskosten, sondern verursachen auch indirekte Kosten[991]. 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[992]. 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 patient:innengruppen-bezogenen Qualitätsdaten ist strikt abzulehnen. Der Kerndatensatz Intensivmedizin[182] 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)[993], 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 Outcome, 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 Kosten-Minimierungsansatz 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 Patient:innenkollektivs die Methode der Kostenerhebung selbst. Man unterscheidet zwischen Top-Down-Analysen (Kostenstellenrechnung) und Bottom-Up-Analysen (Kostenträgerrechnung). Top-Down-Analysen ermitteln die Kosten der Intensiveinheit über einen Zeitraum bezogen auf das Patient:innenkollektiv. Sie sind mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Bottom-Up-Analysen gehen von einer fallbezogenen Kostenermittlung aus. Sind ausreichend Daten vorhanden, die eine Differenzierung von Patient:innengruppen 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 oder die individuelle:n Patient:in 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 [994].

Schmerz eignet sich in besonderer Weise als fachübergreifender Qualitätsindikator für Krankenhäuser, da er alle von der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS) (gGmbH) geforderten Kriterien erfüllt[106]. Das Ziel sollte eine maximal 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 Delirmessinstrumente 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[995]. 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[995].

Die Sicherheit der Patient:innen darf nicht durch eine unzureichende Personalsituation (Anzahl und Ausbildung) gefährdet werden.

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. Die Standardpflegeaufwandsindizes (TISS-10, TISS-28, NEMS) reflektieren nicht den täglichen höheren Arbeitsaufwand bei Patient:innen mit Delir oder Agitation[996]. 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 und pflegerische Qualitätsniveau, der Effizienz von Prozessabläufen, sowie individueller räumlicher und struktureller Bedingungen[327]. Der Pflegeaufwand kann mit speziell für die Intensivmedizin entwickelten, gut validierten und leicht anwendbaren Instrumenten differenziert ermittelt werden. Auf dieser Basis wird die Personalmindestbesetzung für die jeweilige Station errechnet und mit dem tatsächlich eingesetzten Personal ins Verhältnis gesetzt[997]. Pronovost PJ et al. konnten zeigen, dass allein die Einhaltung und Kontrolle von Therapiemaßnahmen zu einer Verbesserung der Qualität und zu ökonomischen Vorteilen führt[998, 999]. Brattebo et al. stellten fest, dass die Anwendung von Scoringsystemen und Sedierungsprotokollen bei mechanisch beatmeten Patient:innen einer chirurgischen Intensivstation zu signifikanten Effekten im Bezug auf die Verkürzung der Beatmungszeit führte[985]. Den Nutzen von Scoringsystemen verdeutlichen auch die Untersuchungen von Kress JP et al.[176]. Hier führte eine tägliche Unterbrechung der Sedierung bis zum Erwecken zu einer Reduktion der Beatmungs- und intensivstationären Behandlungsdauer. Costa J et al. 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[1000]. Im Gegensatz dazu war die bessere Sedierungsqualität mit der kontrollierten

Methode zu erzielen. Bestätigung findet dies in den Untersuchungen von MacLaren R et al., die ebenfalls sowohl eine Verbesserung der Sedierungs- und Analgesiequalität als auch eine Kostenreduktion bei protokollgeleiteter Therapie gegenüber empirischer Therapie feststellen konnten[1001]. Devlin JW et al. 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[1002]. 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. zeigen[1003]. Durch eine kritische Indikationsstellung für Muskelrelaxanzien gelang es, hierbei nicht nur die Kosten für Muskelrelaxanzien um 75 Prozent zu senken, sondern auch die Beatmungstunden 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. Bestätigung[1004]. 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 Beatmungszeit und die intensivstationäre Behandlungsdauer konnten vermindert werden. Dies gelang, obwohl die Gruppe nach Einführung der Leitlinien eine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Erkrankungsschwere hatte, ohne dass eine statistisch signifikante Steigerung der Mortalität zu verzeichnen war. Dass 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. bei intensivstationären Patient:innen mit einer Beatmungsdauer von über 72 Stunden[445]. Sowohl Beatmungszeiten als auch intensivstationäre Behandlungs- und Krankenhaus-verweildauer konnten signifikant gesenkt werden.

Während der Benefit 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[181]. 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 Patient:innen
- Grunderkrankung und Erkrankungsschwere
- Komorbidität
- Begleitmedikation
- Festlegung der Zielpunkte der Untersuchung (z.B. Extubationszeit, Beatmungsdauer, intensivstationäre Behandlungsdauer, Patient:innenzufriedenheit, Erfassung von Komplikationen, Krankenhausverweildauer, Lebensqualität).

Devlin JW et al. stellten fest, dass sich die Applikation von Lorazepam bei Patient:innen 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[1002]. Bei kardiochirurgischen Patient:innen fanden Searle NR et al. keinen Unterschied in der Zeit bis zur Extubation bei Verwendung von Midazolam oder Propofol[1005]. Die Analysen von Anis AH et al. demonstrierten bei der Anwendung von Propofol im Vergleich zu Midazolam eine Verkürzung der Extubationszeit bei höheren Sedierungskosten[1006]. Eine Beeinflussung der intensivstationären Behandlungsdauer und der intensivstationären Gesamtkosten erfolgte nicht. Im Gegensatz dazu verzeichneten Carrasco G et al. insbesondere bei Patient:innen mit einer Sedierungsdauer unter 24 Stunden, bei der kontinuierlichen Anwendung von Propofol (Vergleich mit Midazolam) eine identische Sicherheit und ein günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis[329]. Die Untersuchungen von Barrientos-Vega R et al. verweisen auf die kürzeren Weaningphasen von der maschinellen Beatmung bei Anwendung von Propofol im Vergleich mit Midazolam und geringere Sedierungskosten[1007]. Auch bei der Anwendung von Propofol 2% im Vergleich zu Midazolam kompensierten die kürzeren Weaningzeiten die höheren Medikamentenkosten[1007]. De Bellis P et al. bevorzugten nach ihren Untersuchungsergebnissen Remifentanyl, da im Vergleich mit Midazolam und Propofol die geringsten kardiovaskulären Beeinflussungen auftraten[1008].

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[991]. Dies wird auch durch die Untersuchung von Brodner G et al. verdeutlicht[126]. Die Bevorzugung der patient:innen-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.

In einer retrospektiven Analyse aus dem deutschsprachigen Raum konnte festgestellt werden, dass Patient:innen mit einem hyperaktiven Delir zusätzliche Kosten verursachen. Durch frühe Routine-Detektion nach Training des intensivmedizinischen Personals ließen sich die Behandlungsdauer und die Kosten deutlich im Schnitt um 0,3 CMP pro Patient:in (also ca. 1200€) reduzieren[1009]. In internationalen Studien lies sich durch eine Delirpräventionsstrategie die Delirrate um 15% reduzieren, der Nettoeffekt für die Prävention belief sich auf 5.539\$[1010].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine abschließende Evidenzgrundlage für die Bevorzugung eines einzigen optimalen Konzeptes zur Analgesie, Sedierung und zu Delirmanagement in der heterogenen Population der intensivstationär behandlungspflichtigen Patient:innen gibt[1011]. Wichtig erscheint umso mehr die adäquate Umsetzung der in den peer-reviews festgelegten Qualitätsindikatoren[1012] und die Schulung des Personals[986][1009]. Die angemessene Medikamentenauswahl ist nicht nur unter therapeutischen sondern auch unter pharmakoökonomischen Aspekten von Bedeutung[1013]. Die konsequente Anwendung von Leitlinien bzw. deren Umsetzung in klinikinternen Standards/SOPs kann Kosten reduzieren. Klare Indikationsstellungen und Scoringsysteme 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 Benefit für den oder die Patient:in. Die endgültige Entscheidungsfindung erfolgt jedoch grundsätzlich im Interesse des oder der

individuellen Patient:in, sollte bei Abweichungen von den Standardtherapien aber begründet werden.

Einwilligungsfähigkeit, Fixierung, Rechtliches

Im Rahmen eines hyperaktiven Delirs können auf Intensivstationen bisweilen freiheitsentziehende Maßnahmen (Fixierung, Zwangsbehandlung u.a.) erforderlich sein, wenn eine Eigen- und/oder Fremdgefährdung vorliegt. Solche Maßnahmen sind in jedem Einzelfall abzuwägen und nach Möglichkeit zu vermeiden, z.B. durch nicht pharmakologische Maßnahmen, da Fixierungsmaßnahmen die Delirsymptomatik potentiell verschlimmern [1014-1019] und bei unsachgemäßer Handhabung selbst eine Gefahrenquelle darstellen können [1020].

Neben dem Betreuungsgesetz (BtG; Teil des BGB, §§ 1896ff) geben länderspezifische Gesetze die rechtliche Grundlage für Zwangsmaßnahmen wie beispielsweise Fixierung ab. Diese werden juristisch als „freiheitsentziehende“ Maßnahmen bezeichnet, da juristisch primär von der verfassungsmäßig garantierten Freiheit (Grundgesetz Artikel 2, Abs. 2, Satz 2) ausgegangen wird, daher sollte versucht werden eine Einwilligung zu einer Fixierung einzuholen, auch wenn die vitale Gefährdung der behandelten Person die akute – u.U. auch freiheitsentziehende – intensivmedizinische Intervention auch bei einer/einem bewusstlosen oder anderweitig nicht-einwilligungsfähigen Erkrankten legitimiert. Grundlage dazu ist die Dokumentation der Abwägung der Fixierungsmaßnahme als notwendig im Verhältnis zu der Gefahr der Eigen- und Fremdgefährdung. Die rechtlichen Rahmenbedingungen zu einer möglichen Einwilligung und die Abgrenzung des natürlichem zum freien Willen werden in der S2k Leitlinie „Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen“ beschrieben. Die Einwilligungsfähigkeit zu beurteilen ist eine allgemeinärztliche Aufgabe, ein psychiatrisches Konsil kann in unklaren Fällen angefordert werden und ist keine Voraussetzung zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit. Im kommenden Aktualisierungsprozess wird sich die Leitliniengruppe diesem wichtigen Thema ausführlicher widmen.

Implementierung der Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und dem Delirmanagement im Rahmen der Intensivmedizin

Umsetzung von Leitlinien und Empfehlungen ist nach wie vor suboptimal, was sich potenziell auf das Versorgungsniveau und die Erfahrungen der Patient:innen auswirkt. Dazu wurden verschiedene Barrieren identifiziert[1021]. Eine Implementierung kann erleichtert werden durch die Übersetzung internationaler Richtlinien, einer stärkeren Betonung der multidisziplinären Versorgung auf der

Intensivstation durch interprofessionelle Aus-, und Weiterbildung und die Konzentration auf die Aufmerksamkeit der langfristigen Ergebnisse und dem Wohlbefinden der Patient:innen über das reine Überleben hinaus[1022].

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[1023, 1024]. Die Notwendigkeit von Leitlinien bzw. Standards im Interesse der Therapiesicherheit für Patient:innen und medizinisches Personal ist mittlerweile unumstrittener Konsens[999, 1025]. 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[1026]. 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 Patient:innen werden nicht nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand behandelt und 20-25% erhalten sogar potentiell gefährliche Therapien[1027]. Auch wenn die Erstellung und Verbreitung von Leitlinien die Versorgung kritisch kranker Patient:innen 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 Ärzt:innen sowohl die Kenntnis als auch den Willen zur Anwendung neuer Erkenntnisse haben, kann dies an der mangelnden Unterstützung der Umgebung scheitern[1027]. Ärzt:innen sind Teil eines Teams zusammen mit Pflegekräften, Physiotherapeut:innen 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 Ärzt:innen die Zusammenarbeit dabei besser ein, als Pflegekräfte[1028].

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 oder der Patient:in 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 Patient:innen führen kann. So konnte gezeigt werden, dass es unter pflegegeleiteter, protokollgestützter Analgosedierung zu signifikanten Verkürzung der Beatmungsdauer, des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts kommen kann[984, 985]. Quenot et al. konnten zudem eine signifikante Verringerung der Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP) nachweisen[983]. In keiner der genannten Studien wurden negative Ereignisse beobachtet.

Verbesserungen in der Implementierung evidenzbasierter Erkenntnisse werden klar gefordert[1029]. Die Übersetzung der Leitlinie in ein protokoll-basiertes, individuell für ein Krankenhaus abgestimmtes Konzept ist essentiell um eine adäquate Implementierung zu erreichen. So konnte in einem solchen Konzept zum Analgesie-, Sedierungs- und Delirmanagement erreicht werden, dass eine häufigere Erhebung der Sedierungs- und Delirscores erfolgte. Damit verbunden waren eine Reduktion der Gabe von Benzodiazepinen, eine verminderte Delirinzidenz, eine kürzere mechanische Beatmung, sowie eine verkürzte Intensivbehandlungs- und Krankenhausverweildauer[1030]. In einer Studie von Radtke et al. konnte gezeigt werden, dass ein reines Hinterlegen einer Leitlinie zu keiner Verbesserung geführt hat, erst die Einführung von protokoll-basierten Schulungskonzepten und bettseitigem Training konnten die Implementierungsraten nachhaltig im ein Jahr follow-up verbessert werden[986]. Dies zeigte sich auch in einer Metaanalyse, dass nur durch einen multidimensionalen Ansatz Delir und Outcome verbessert werden kann: Wachheit des oder der Patient:in, Weaning von der Beatmung nach Protokoll, Delirmonitoring und –Behandlung, sowie Frühmobilisierung[1031]. Die Umsetzung der Leitlinie setzt das Vorhandensein von Ressourcen voraus wie Fachpersonal, effektives Zeitmanagement und Motivation[327, 1024]. Für die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis sind insbesondere in der Einführungsphase neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung notwendig[111, 981, 985].

Literaturverzeichnis

1. Puntillo, K.A., et al., *Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying*. Crit Care Med, 2010. **38**(11): p. 2155-60.
2. Chahraoui, K., et al., *Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study*. J Crit Care, 2015. **30**(3): p. 599-605.
3. Ahmed, S., B. Leurent, and E.L. Sampson, *Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis*. Age Ageing, 2014. **43**(3): p. 326-33.
4. Pandharipande, P.P., et al., *Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R38.
5. Veiga, D., et al., *Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome*. Rev Bras Anesthesiol, 2012. **62**(4): p. 469-83.
6. Devlin, J.W., et al., *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*. Crit Care Med, 2018. **46**(9): p. e825-e873.
7. Pisani, M.A., et al., *Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1629-34.
8. Inouye, S.K., R.G. Westendorp, and J.S. Saczynski, *Delirium in elderly people*. Lancet, 2014. **383**(9920): p. 911-22.
9. Ouimet, S., et al., *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 66-73.
10. 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.
11. Zhang, W.Y., et al., *Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study*. J Crit Care, 2015.
12. 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.
13. Serafim, R.B., et al., *Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes*. Ann Intensive Care, 2012. **2**(1): p. 51.
14. Caeiro, L., et al., *Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications*. Eur J Neurol, 2004. **11**(10): p. 699-704.
15. Riker, R.R., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. Jama, 2009. **301**(5): p. 489-99.
16. Hsieh, S.J., et al., *The association between acute respiratory distress syndrome, delirium, and in-hospital mortality in intensive care unit patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(1): p. 71-8.
17. Mehta, S., et al., *Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults**. Crit Care Med, 2015. **43**(3): p. 557-66.
18. Whitlock, E.L., et al., *Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial*. Anesth Analg, 2014. **118**(4): p. 809-17.
19. Ely, E.W., et al., *Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 112-7.

20. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
21. Andresen, J.M., et al., *Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients*. Crit Care Med, 2014. **42**(10): p. 2244-51.
22. American Psychiatric Association, et al., *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-5)*. 2013: Amer Psychiatric Pub Inc. 991.
23. Ely, E.W., et al., *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay*. Intensive Care Med, 2001. **27**(12): p. 1892-900.
24. 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.
25. Girard, T.D., et al., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
26. Shehabi, Y., et al., *Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients*. Crit Care Med, 2010. **38**(12): p. 2311-8.
27. Skrobik, Y., et al., *Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates*. Anesth Analg, 2010. **111**(2): p. 451-63.
28. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.
29. Inouye, S.K., et al., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.
30. Schiemann, A., D. Hadzidiakos, and C. Spies, *Managing ICU delirium*. Curr Opin Crit Care, 2011. **17**(2): p. 131-40.
31. Van Rompaey, B., et al., *Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R77.
32. Shehabi, Y., et al., *Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study*. Intensive Care Med, 2013. **39**(5): p. 910-8.
33. Kamdar, B.B., et al., *Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 135-141.
34. van den Boogaard, M., et al., *Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study*. BMJ, 2012. **344**: p. e420.
35. van Meenen, L.C., et al., *Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(12): p. 2383-90.
36. Dylan, F., G. Byrne, and A.M. Mudge, *Delirium risk in non-surgical patients: systematic review of predictive tools*. Arch Gerontol Geriatr, 2019. **83**: p. 292-302.
37. 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.
38. Martinez, F., et al., *Implementing a Multicomponent Intervention to Prevent Delirium Among Critically Ill Patients*. Crit Care Nurse, 2017. **37**(6): p. 36-46.
39. Barnes-Daly, M.A., G. Phillips, and E.W. Ely, *Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients*. Crit Care Med, 2017. **45**(2): p. 171-178.

40. *Impact of oversedation prevention in ventilated critically ill patients: a randomized trial-the AWARE study.* Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 93.
41. Herling, S.F., et al., *Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2018. **11**(11): p. Cd009783.
42. Strom, T., T. Martinussen, and P. Toft, *A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial.* Lancet, 2010. **375**(9713): p. 475-80.
43. Tanaka, L.M., et al., *Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study,* in Crit Care. 2014: England. p. R156.
44. Zhang, H., et al., *Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Crit Care, 2013. **17**(2): p. R47.
45. Arroliga, A.C., et al., *Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med, 2008. **36**(4): p. 1083-8.
46. 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.
47. Patel, R.P., et al., *Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals,* in Crit Care Med. 2009: United States. p. 825-32.
48. Olsen, H.T., et al., *Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients.* N Engl J Med, 2020. **382**(12): p. 1103-1111.
49. Shehabi, Y., et al., *Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study*.* Crit Care Med, 2013. **41**(8): p. 1983-91.
50. Shehabi, Y., et al., *Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(8): p. 724-31.
51. Colombo, R., et al., *A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study.* Minerva Anesthesiol, 2012. **78**(9): p. 1026-33.
52. Ten Hoorn, S., et al., *Communicating with conscious and mechanically ventilated critically ill patients: a systematic review.* Crit Care, 2016. **20**(1): p. 333.
53. Pun, B.T., et al., *Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults.* Crit Care Med, 2019. **47**(1): p. 3-14.
54. Marra, A., et al., *The ABCDEF Bundle in Critical Care.* Crit Care Clin, 2017. **33**(2): p. 225-243.
55. Taguchi, T., M. Yano, and Y. Kido, *Influence of bright light therapy on postoperative patients: a pilot study.* Intensive Crit Care Nurs, 2007. **23**(5): p. 289-97.
56. Potharajoen, S., et al., *Bright light and oxygen therapies decrease delirium risk in critically ill surgical patients by targeting sleep and acid-base disturbances.* Psychiatry Res, 2018. **261**: p. 21-27.
57. Foreman, B., et al., *Sleep in the neurological intensive care unit: feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction.* J Clin Neurophysiol, 2015. **32**(1): p. 66-74.
58. Nannapaneni, S., et al., *Preliminary noise reduction efforts in a medical intensive care unit.* Hosp Pract (1995), 2015. **43**(2): p. 94-100.
59. Pisani, M.A., et al., *Sleep in the intensive care unit.* Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(7): p. 731-8.
60. Alway, A., et al., *Do earplugs and eye masks affect sleep and delirium outcomes in the critically ill?* Am J Crit Care, 2013. **22**(4): p. 357-60.

61. Van Rompaey, B., et al., *The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients*. Crit Care, 2012. **16**(3): p. R73.
62. Litton, E., et al., *The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2016. **44**(5): p. 992-9.
63. Inouye, S.K., *A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients*. Cleve Clin J Med, 2004. **71**(11): p. 890-6.
64. Girard, T.D., P.P. Pandharipande, and E.W. Ely, *Delirium in the intensive care unit*. Crit Care, 2008. **12 Suppl 3**: p. S3.
65. Liu, V., et al., *Evaluation Following Staggered Implementation of the "Rethinking Critical Care" ICU Care Bundle in a Multicenter Community Setting*. Crit Care Med, 2016. **44**(3): p. 460-7.
66. Kram, S.L., et al., *Implementation of the ABCDE Bundle to Improve Patient Outcomes in the Intensive Care Unit in a Rural Community Hospital*. Dimens Crit Care Nurs, 2015. **34**(5): p. 250-8.
67. Morandi, A., et al., *Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study*. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1899-909.
68. La, M.K., et al., *Impact of restarting home neuropsychiatric medications on sedation outcomes in medical intensive care unit patients*. J Crit Care, 2018. **43**: p. 102-107.
69. Zamami, Y., et al., *Relationship between the administration of nicardipine hydrochloride and the development of delirium in patients on mechanical ventilation*. Pharmazie, 2018. **73**(12): p. 740-743.
70. Hatta, K., et al., *Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(4): p. 397-403.
71. Martinez, F.E., et al., *Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2017. **18**(1): p. 4.
72. Wade, D., et al., *Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review*. Minerva Anestesiol, 2013. **79**(8): p. 944-63.
73. Kok, L., et al., *Benzodiazepine Use and Neuropsychiatric Outcomes in the ICU: A Systematic Review*. Crit Care Med, 2018. **46**(10): p. 1673-1680.
74. Denke, C., et al., *Long-term sequelae of acute respiratory distress syndrome caused by severe community-acquired pneumonia: Delirium-associated cognitive impairment and post-traumatic stress disorder*. J Int Med Res, 2018. **46**(6): p. 2265-2283.
75. Wang, S., et al., *Post-Intensive Care Unit Psychiatric Comorbidity and Quality of Life*. J Hosp Med, 2017. **12**(10): p. 831-835.
76. Elliott, R., et al., *Posttraumatic stress symptoms in intensive care patients: An exploration of associated factors*. Rehabil Psychol, 2016. **61**(2): p. 141-150.
77. Deffner, T., et al., *[Assessment of mental symptoms in intensive care unit patients : Suggestion for a German version of the Intensive Care Psychological Assessment Tool]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2020. **115**(2): p. 140-147.
78. Bein, T., et al., *The quality of acute intensive care and the incidence of critical events have an impact on health-related quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome - a nationwide prospective multicenter observational study*. Ger Med Sci, 2020. **18**: p. Doc01.
79. Blecha, S., S. Weber-Carstens, and T. Bein, *Versorgungsforschung in der Intensivmedizin in Deutschland*. . Anaesthesist, 2019. **68**: p. 343-352.

80. Wilcox, M.E., et al., *Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions*. Crit Care Med, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S81-98.
81. Pisani, M.A., et al., *Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 177-83.
82. Wesselink, E.M., et al., *Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2015. **115**(3): p. 427-33.
83. Hori, D., et al., *Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium*. Br J Anaesth, 2014. **113**(6): p. 1009-17.
84. Huggins, E.L., et al., *A Clinic Model: Post-Intensive Care Syndrome and Post-Intensive Care Syndrome-Family*. AACN Adv Crit Care, 2016. **27**(2): p. 204-11.
85. Jones, C., *Surviving the intensive care: residual physical, cognitive, and emotional dysfunction*. Thorac Surg Clin, 2012. **22**(4): p. 509-16.
86. Kress, J.P. and J.B. Hall, *ICU-acquired weakness and recovery from critical illness*. N Engl J Med, 2014. **370**(17): p. 1626-35.
87. Koster-Brouwer, M.E., et al., *Occurrence and Risk Factors of Chronic Pain After Critical Illness*. Crit Care Med, 2020. **48**(5): p. 680-687.
88. Hopkins, R.O., et al., *Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(1): p. 50-6.
89. Jones, C., et al., *Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness*. Intensive Care Med, 2006. **32**(6): p. 923-6.
90. Spies, C.D., et al., *Instruments to measure outcomes of post-intensive care syndrome in outpatient care settings - Results of an expert consensus and feasibility field test*. J Intensive Care Soc, 2021. **22**(2): p. 159-174.
91. Jackson, J.C., et al., *Posttraumatic stress disorder (PTSD) after critical illness: A conceptual review of distinct clinical issues and their implications*. Rehabil Psychol, 2016. **61**(2): p. 132-40.
92. Parker, A.M., et al., *Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis*. Crit Care Med, 2015. **43**(5): p. 1121-9.
93. Jackson, J.C., et al., *Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study*. Lancet Respir Med, 2014. **2**(5): p. 369-79.
94. 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.
95. Treggiari, M.M., et al., *Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness*. Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2527-34.
96. 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.
97. 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.
98. McKinley, S. and C. Madronio, *Validity of the Faces Anxiety Scale for the assessment of state anxiety in intensive care patients not receiving mechanical ventilation*. J Psychosom Res, 2008. **64**(5): p. 503-7.

99. Wade, D.M., et al., *Detecting acute distress and risk of future psychological morbidity in critically ill patients: validation of the intensive care psychological assessment tool*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 519.
100. Wade, D.M., et al., *Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study*. Crit Care, 2012. **16**(5): p. R192.
101. Milton, A., et al., *Early psychological screening of intensive care unit survivors: a prospective cohort study*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 273.
102. Wade, D.M., et al., *Effect of a Nurse-Led Preventive Psychological Intervention on Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder Among Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(7): p. 665-675.
103. Lee, M., J. Kang, and Y.J. Jeong, *Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Aust Crit Care, 2020. **33**(3): p. 287-294.
104. Brodner, G. and H. van Aken, *Does the choice of anaesthetic technique influence outcome?* Eur J Anaesthesiol, 1998. **15**(6): p. 740-7.
105. Tsui, S.L., et al., *An audit of the safety of an acute pain service*. Anaesthesia, 1997. **52**(11): p. 1042-7.
106. DIVS, *S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen*. 2007, AWMF.
107. 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.
108. 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**.
109. Luetz, A., et al., *Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study*. J Crit Care, 2016. **35**: p. 168-73.
110. 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.
111. 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.
112. Luetz, A., et al., *Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e110935.
113. Brummel, N.E. and T.D. Girard, *Preventing delirium in the intensive care unit*. Crit Care Clin, 2013. **29**(1): p. 51-65.
114. Devlin, J.W., N.E. Brummel, and N.S. Al-Qadheeb, *Optimising the recognition of delirium in the intensive care unit*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012. **26**(3): p. 385-93.
115. van Eijk, M.M., et al., *Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit*. Crit Care Med, 2009. **37**(6): p. 1881-5.
116. Chanques, G., et al., *The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales*. Pain, 2010. **151**(3): p. 711-21.
117. 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.
118. Chanques, G., et al., *Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale*. Intensive Care Med, 2009. **35**(12): p. 2060-7.

119. Rijkenberg, S., et al., *Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool*. J Crit Care, 2015. **30**(1): p. 167-72.
120. Lager, V., R. Mahrer Imhof, and L. Imhof, *[Pain management in patients with cognitive impairment: a research implementation project]*. Pflege, 2008. **21**(3): p. 149-56.
121. 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.
122. Heymann, A., et al., *Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients*. J Int Med Res, 2010. **38**(5): p. 1584-95.
123. van der Kooi, A.W., et al., *Delirium detection using EEG: what and how to measure*. Chest, 2015. **147**(1): p. 94-101.
124. 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.
125. Whipple, J.K., et al., *Analysis of pain management in critically ill patients*. Pharmacotherapy, 1995. **15**(5): p. 592-9.
126. 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.
127. Osterbrink, J., *[Pain management in nursing care--experts standard]*. MMW Fortschr Med, 2005. **147**(15): p. 34, 36, 39.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. Maroney, C.L., et al., *Acceptability of severe pain among hospitalized adults*. J Palliat Med, 2004. **7**(3): p. 443-50.
132. Rothaug, J., T. Weiss, and W. Meissner, *[External validity of pain-linked functional interference: are we measuring what we want to measure?]*. Schmerz, 2012. **26**(4): p. 396-401.
133. Aissaoui, Y., et al., *Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients*. Anesth Analg, 2005. **101**(5): p. 1470-6.
134. Arroyo-Novoa, C.M., et al., *Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study*. Intensive Crit Care Nurs, 2008. **24**(1): p. 20-7.
135. Gelinas, C. and C. Arbour, *Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different?* J Crit Care, 2009. **24**(4): p. 628.e7-17.
136. Herr, K., et al., *Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations*. Pain Manag Nurs, 2006. **7**(2): p. 44-52.
137. Ahlers, S.J., et al., *The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients*. Anesth Analg, 2010. **110**(1): p. 127-33.
138. Payen, J.F., et al., *Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study*. Anesthesiology, 2009. **111**(6): p. 1308-16.

139. Payen, J.F., et al., *Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(4): p. 687-95; quiz 891-2.
140. Emsden, C., et al., *Validating a pain assessment tool in heterogeneous ICU patients: Is it possible?* *Nurs Crit Care*, 2020. **25**(1): p. 8-15.
141. Emsden C, B.-S.U., Frei IA. , *Den Schmerz besser erfassen*. Intensiv-Thieme Verlag, 2016. **24**: p. 16-20.
142. Kiewewetter, I., et al., *The German version of the Critical-Care Pain Observation Tool for critically ill adults : A prospective validation study*. *Anaesthesist*, 2019. **68**(12): p. 836-842.
143. Kiewewetter, I., et al., *[Summary of two studies on the validation of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) for assessment of pain in intensive care patients incapable of communication]*. *Anaesthesist*, 2020. **69**(7): p. 487-488.
144. von Dincklage, F., *[Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]*. *Anaesthesist*, 2015. **64**(10): p. 758-64.
145. Ledowski, T., *Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions*. *Br J Anaesth*, 2019. **123**(2): p. e312-e321.
146. Boselli, E., et al., *Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study*. *Minerva Anestesiol*, 2015. **81**(3): p. 288-97.
147. Gruenewald, M., et al., *Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 2013. **110**(6): p. 1024-30.
148. Cividjian, A., et al., *Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis*. *J Clin Monit Comput*, 2007. **21**(2): p. 91-101.
149. Rossi, M., et al., *A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery*. *J Clin Monit Comput*, 2012. **26**(6): p. 441-9.
150. Bonhomme, V., et al., *Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 2011. **106**(1): p. 101-11.
151. Thee, C., et al., *Reliability of the surgical Pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot study*. *Eur J Anaesthesiol*, 2015. **32**(1): p. 44-8.
152. Ledowski, T., et al., *Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanil*. *Br J Anaesth*, 2006. **97**(6): p. 817-21.
153. 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.
154. Ledowski, T. and I. Schmitz-Rode, *Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study*. *Br J Anaesth*, 2020. **124**(2): p. 222-226.
155. Ellerkmann, R.K., et al., *The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanil anesthesia*. *Anesth Analg*, 2013. **116**(3): p. 580-8.
156. Ledowski, T., et al., *Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity*. *Br J Anaesth*, 2006. **97**(6): p. 862-5.

157. Storm, H., et al., *Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability*. Acta Anaesthesiol Scand, 2013. **57**(1): p. 89-99.
158. Stöckle, P.A., et al., *Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanyl in patients under general anesthesia*. Minerva Anesthesiol, 2018. **84**(10): p. 1160-1168.
159. Edry, R., et al., *Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor*. Anesthesiology, 2016. **125**(1): p. 193-203.
160. Ben-Israel, N., et al., *Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach*. J Clin Monit Comput, 2013. **27**(6): p. 659-68.
161. Finocchietti, S., T. Graven-Nielsen, and L. Arendt-Nielsen, *Dynamic mechanical assessment of muscle hyperalgesia in humans: the dynamic algometer*. Pain Res Manag, 2015. **20**(1): p. 29-34.
162. Paulus, J., et al., *Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients*. Crit Care, 2013. **17**(4): p. R161.
163. Aissou, M., et al., *Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study*. Anesthesiology, 2012. **116**(5): p. 1006-12.
164. Jakuscheit, A., et al., *Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia*. Somatosens Mot Res, 2017. **34**(2): p. 139-144.
165. von Dincklage, F., et al., *Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia*. Anaesthesia, 2012. **67**(8): p. 899-905.
166. von Dincklage, F., et al., *Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index*. Br J Anaesth, 2010. **104**(2): p. 201-8.
167. von Dincklage, F., et al., *Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia*. Br J Anaesth, 2009. **102**(2): p. 244-50.
168. von Dincklage, F., et al., *Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index*. Br J Anaesth, 2010. **104**(6): p. 740-5.
169. 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.
170. Hernández-Gancedo, C., et al., *Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales*. Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(8): p. 649-53.
171. Arbour, C. and C. Gelinas, *Setting goals for pain management when using a behavioral scale: example with the critical-care pain observation tool*. Crit Care Nurse, 2011. **31**(6): p. 66-8.
172. 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.
173. Wang, Z.H., et al., *Bispectral Index Can Reliably Detect Deep Sedation in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Multicenter Validation Study*. Anesth Analg, 2017. **125**(1): p. 176-183.
174. Swisher, C.B., et al., *Baseline EEG Pattern on Continuous ICU EEG Monitoring and Incidence of Seizures*. J Clin Neurophysiol, 2014.

175. Herman, S.T., et al., *Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications*. J Clin Neurophysiol, 2015. **32**(2): p. 87-95.
176. 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.
177. Girard, T.D. and E.W. Ely, *Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence*. Clin Chest Med, 2008. **29**(2): p. 241-52, v.
178. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
179. Ramsay, M.A., et al., *Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone*. Br Med J, 1974. **2**(920): p. 656-9.
180. 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.
181. 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.
182. Martin, J., et al., *Der Kerndatensatz Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin*. Anästh Intensivmed, 2004.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. Newton, D.E., *Electrophysiological monitoring of general intensive care patients*. Intensive Care Med, 1999. **25**(4): p. 350-2.
189. 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.
190. Rundshagen, I., et al., *Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study*. Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1312-8.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. Shetty, R.M., et al., *BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **2**: p. CD011240.
195. Rohaut, B., et al., *Brainstem response patterns in deeply-sedated critically-ill patients predict 28-day mortality*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0176012.

196. Claassen, J., et al., *Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients*. *Neurology*, 2004. **62**(10): p. 1743-8.
197. Balas, M.C., et al., *Delirium in older patients in surgical intensive care units*. *J Nurs Scholarsh*, 2007. **39**(2): p. 147-54.
198. 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.
199. 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**.
200. Vasilevskis, E.E., et al., *Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010*. *J Am Geriatr Soc*, 2011. **59 Suppl 2**: p. S249-55.
201. Robinson, T.N., et al., *Motor subtypes of postoperative delirium in older adults*. *Arch Surg*, 2011. **146**(3): p. 295-300.
202. Bergeron, N., et al., *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool*. *Intensive Care Med*, 2001. **27**(5): p. 859-64.
203. 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.
204. Neufeld, K.J., et al., *Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly*. *Br J Anaesth*, 2013. **111**(4): p. 612-8.
205. 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.
206. Jones, R.N., et al., *Assessment of Instruments for Measurement of Delirium Severity: A Systematic Review*. *JAMA Intern Med*, 2019. **179**(2): p. 231-239.
207. Inouye, S.K., et al., *The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts*. *Ann Intern Med*, 2014. **160**(8): p. 526-533.
208. Brummel, N.E., et al., *Subsyndromal Delirium and Institutionalization Among Patients With Critical Illness*. *Am J Crit Care*, 2017. **26**(6): p. 447-455.
209. Quinlan, N., et al., *Vulnerability: the crossroads of frailty and delirium*. *J Am Geriatr Soc*, 2011. **59 Suppl 2**: p. S262-8.
210. Nacul, F.E., et al., *Influence of Sedation Level and Ventilation Status on the Diagnostic Validity of Delirium Screening Tools in the ICU-An International, Prospective, Bi-Center Observational Study (IDeAS)*. *Medicina (Kaunas)*, 2020. **56**(8).
211. van den Boogaard, M., et al., *Influence of sedation on delirium recognition in critically ill patients: A multinational cohort study*. *Aust Crit Care*, 2020. **33**(5): p. 420-425.
212. Haenggi, M., et al., *Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(12): p. 2171-9.
213. Patel, S.B., et al., *Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **189**(6): p. 658-65.
214. Girard, T.D., et al., *Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study*. *Lancet Respir Med*, 2018. **6**(3): p. 213-222.
215. Chester, J.G., et al., *Serial administration of a modified Richmond Agitation and Sedation Scale for delirium screening*. *J Hosp Med*, 2012. **7**(5): p. 450-3.
216. Inouye, S.K., et al., *Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(20): p. 2467-73.

217. European Delirium, A. and S. American Delirium, *The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer*. BMC Med, 2014. **12**: p. 141.
218. Tanabe, S., et al., *Cohort study into the neural correlates of postoperative delirium: the role of connectivity and slow-wave activity*. Br J Anaesth, 2020. **125**(1): p. 55-66.
219. Kimchi, E.Y., et al., *Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes*. Neurology, 2019. **93**(13): p. e1260-e1271.
220. Numan, T., et al., *Delirium detection using relative delta power based on 1-minute single-channel EEG: a multicentre study*. Br J Anaesth, 2019. **122**(1): p. 60-68.
221. Egeland, M., P.A. Zunszain, and C.M. Pariante, *Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress*. Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(4): p. 189-200.
222. Ullman, A.J., et al., *Diaries for recovery from critical illness*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(12): p. Cd010468.
223. Kulkarni, H.S., et al., *Comparison of anxiety, depression, and post-traumatic stress symptoms in relatives of ICU patients in an American and an Indian public hospital*. Indian J Crit Care Med, 2011. **15**(3): p. 147-56.
224. Tipping, C.J., et al., *A systematic review of measurements of physical function in critically ill adults*. Crit Care Resusc, 2012. **14**(4): p. 302-11.
225. Cuesta, J.M. and M. Singer, *The stress response and critical illness: a review*. Crit Care Med, 2012. **40**(12): p. 3283-9.
226. Plaschke, K., et al., *Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6*. Intensive Care Med, 2010. **36**(12): p. 2081-9.
227. Nijjar, P.S., et al., *Modulation of the autonomic nervous system assessed through heart rate variability by a mindfulness based stress reduction program*. Int J Cardiol, 2014. **177**(2): p. 557-9.
228. Chlan, L.L., et al., *Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial*. Jama, 2013. **309**(22): p. 2335-44.
229. Benedict, N., et al., *Correlation of patient-reported outcomes of sedation and sedation assessment scores in critically ill patients*. J Crit Care, 2014. **29**(6): p. 1132 e5-9.
230. Kapfhammer, H.P., et al., *Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(1): p. 45-52.
231. Perpiñá-Galvañ, J. and M. Richart-Martínez, *Scales for evaluating self-perceived anxiety levels in patients admitted to intensive care units: a review*. Am J Crit Care, 2009. **18**(6): p. 571-80.
232. Chlan, L.L., *Relationship between two anxiety instruments in patients receiving mechanical ventilatory support*. J Adv Nurs, 2004. **48**(5): p. 493-9.
233. Watson, P.L., et al., *Atypical sleep in ventilated patients: empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria*. Crit Care Med, 2013. **41**(8): p. 1958-67.
234. Reinke, L., et al., *Intensive care unit depth of sleep: proof of concept of a simple electroencephalography index in the non-sedated*. Crit Care, 2014. **18**(2): p. R66.
235. Rood, P., et al., *Development and daily use of a numeric rating score to assess sleep quality in ICU patients*. J Crit Care, 2019. **52**: p. 68-74.
236. Krotsetis, S., et al., *The reliability of the German version of the Richards Campbell Sleep Questionnaire*. Nurs Crit Care, 2017. **22**(4): p. 247-252.

237. BaHammam, A., *Sleep in acute care units*. Sleep Breath, 2006. **10**(1): p. 6-15.
238. Figueroa-Ramos, M.I., et al., *Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations*. Intensive Care Med, 2009. **35**(5): p. 781-95.
239. Kondili, E., et al., *Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study*. Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1640-6.
240. Pandharipande, P. and E.W. Ely, *Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 313-27, vii.
241. Vacas, S., et al., *The Feasibility and Utility of Continuous Sleep Monitoring in Critically Ill Patients Using a Portable Electroencephalography Monitor*. Anesth Analg, 2016. **123**(1): p. 206-12.
242. Shiihara, Y., et al., *Sleep-wake rhythm during stay in an intensive care unit: a week's long-term recording of skin potentials*. Psychiatry Clin Neurosci, 2001. **55**(3): p. 279-80.
243. Ritmala-Castren, M., et al., *Evaluation of patients' sleep by nurses in an ICU*. J Clin Nurs, 2016. **25**(11-12): p. 1606-13.
244. Beecroft, J.M., et al., *Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography*. Intensive Care Med, 2008. **34**(11): p. 2076-83.
245. van der Kooi, A.W., et al., *Sleep monitoring by actigraphy in short-stay ICU patients*. Crit Care Nurs Q, 2013. **36**(2): p. 169-73.
246. Bourne, R.S., et al., *Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications*. Crit Care, 2007. **11**(4): p. 226.
247. Bounds, M., et al., *Effect of ABCDE Bundle Implementation on Prevalence of Delirium in Intensive Care Unit Patients*. Am J Crit Care, 2016. **25**(6): p. 535-544.
248. Patel, J., et al., *The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients*. Anaesthesia, 2014. **69**(6): p. 540-9.
249. Schweickert, W.D., et al., *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1874-82.
250. Needham, D.M., et al., *Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project*. Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(4): p. 536-42.
251. Nydahl, P., et al., *Safety of Patient Mobilization and Rehabilitation in the Intensive Care Unit. Systematic Review with Meta-Analysis*. Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(5): p. 766-777.
252. Johnson, K., et al., *A non-pharmacologic approach to decrease restraint use*. Intensive Crit Care Nurs, 2016. **34**: p. 12-9.
253. Martorella, G., et al., *Feasibility and acceptability of hand massage therapy for pain management of postoperative cardiac surgery patients in the intensive care unit*. Heart Lung, 2014.
254. Gelinas, C., et al., *Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management*. Nurs Crit Care, 2013. **18**(6): p. 307-18.
255. Khan, S.H., et al., *Decreasing Delirium through Music (DDM) in critically ill, mechanically ventilated patients in the intensive care unit: study protocol for a pilot randomized controlled trial*. Trials, 2017. **18**(1): p. 574.
256. Elcokany, N. and F. Ahmed, *Effect of family reorientation messages on delirium prevention among critically ill patients*. Journal of Nursing Education and Practice, 2019. **9**(10): p. 50.

257. Serrano, P., et al., *Aging and Postintensive Care Syndrome- Family: A Critical Need for Geriatric Psychiatry*. Am J Geriatr Psychiatry, 2019. **27**(4): p. 446-454.
258. Wang, S., et al., *Aging and Post-Intensive Care Syndrome: A Critical Need for Geriatric Psychiatry*. Am J Geriatr Psychiatry, 2018. **26**(2): p. 212-221.
259. Krewulak, K.D., et al., *Psychometric evaluation of the family caregiver ICU delirium knowledge questionnaire*. BMC Health Serv Res, 2020. **20**(1): p. 116.
260. Bush, S.H., S. Tierney, and P.G. Lawlor, *Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting*. Drugs, 2017. **77**(15): p. 1623-1643.
261. Rosa, R.G., et al., *Family Visitation Policies in the ICU and Delirium-Reply*. JAMA, 2019. **322**(19): p. 1924-1925.
262. Rosa, R.G., et al., *Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **322**(3): p. 216-228.
263. Friesner, S.A., D.M. Curry, and G.R. Moddeman, *Comparison of two pain-management strategies during chest tube removal: relaxation exercise with opioids and opioids alone*. Heart Lung, 2006. **35**(4): p. 269-76.
264. Hosokawa, K., et al., *Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials*. Crit Care, 2015. **19**: p. 424.
265. Herriott, B., et al., *Early vs. late tracheostomy in intensive care settings: Impact on ICU and hospital costs*. J Crit Care, 2018. **44**: p. 285-288.
266. Trogrlic, Z., et al., *A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes*. Crit Care, 2015. **19**: p. 157.
267. 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.
268. But, A.K., et al., *The effects of single-dose tramadol on post-operative pain and morphine requirements after coronary artery bypass surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(5): p. 601-6.
269. Carrer, S., et al., *Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanil + morphine*. Minerva Anesthesiol, 2007. **73**(6): p. 327-32.
270. Machata, A.M., et al., *Remifentanil for tracheal tube tolerance: a case control study*. Anaesthesia, 2007. **62**(8): p. 796-801.
271. Memis, D., et al., *Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit*. J Crit Care, 2010. **25**(3): p. 458-62.
272. Bell, R.F., et al., *Perioperative ketamine for acute postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004603.
273. Hudcova, J., et al., *Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. Cd003348.
274. 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.
275. 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.
276. 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.

277. 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.
278. 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.
279. Benthuyssen, J.L., et al., *Prebypass hemodynamic stability of sufentanil-O₂, fentanyl-O₂, and morphine-O₂ anesthesia during cardiac surgery: a comparison of cardiovascular profiles*. J Cardiothorac Anesth, 1988. **2**(6): p. 749-57.
280. 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.
281. 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.
282. Ethuin, F., et al., *Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients*. Intensive Care Med, 2003. **29**(11): p. 1916-20.
283. Bastin, R., et al., *Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanil adjusted to an effort pain score after cardiac surgery*. Acta Anaesthesiol Belg, 2005. **56**(1): p. 31-6.
284. Spies, C., et al., *A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 2011. **37**(3): p. 469-76.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. Wilhelm, W., et al., *[The use of remifentanyl in critically ill patients. Clinical findings and early experience]*. Anaesthesist, 1999. **48**(9): p. 625-9.
291. Wilhelm, W., et al., *[Remifentanyl. An update]*. Anaesthesist, 2003. **52**(6): p. 473-94.
292. 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.
293. 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.
294. 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.

295. Liu, D., et al., *The influence of analgesic-based sedation protocols on delirium and outcomes in critically ill patients: A randomized controlled trial*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0184310.
296. Zhu, Y., et al., *Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 206.
297. Voiriot, G., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia*. Chest, 2011. **139**(2): p. 387-94.
298. Barmparas, G., et al., *Aspirin increases the risk of venous thromboembolism in surgical patients*. Am Surg, 2014. **80**(10): p. 920-5.
299. Messika, J., et al., *Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients*. J Crit Care, 2014. **29**(5): p. 733-8.
300. Mullins, M.E., et al., *A prospective randomized study to evaluate the antipyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients*. Neurocrit Care, 2011. **15**(3): p. 375-8.
301. Freye, E. and L. Latasch, *[Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2003. **38**(1): p. 14-26.
302. Peng, K., et al., *Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin J Pain, 2015.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. Subramaniam, B., et al., *Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(7): p. 686-696.
308. Cruz, P., et al., *[Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2002. **49**(8): p. 391-6.
309. 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.
310. 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.

311. Stephens, R.J., et al., *Practice Patterns and Outcomes Associated With Early Sedation Depth in Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2018. **46**(3): p. 471-479.
312. Balzer, F., et al., *Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival*. Crit Care, 2015. **19**: p. 197.
313. 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.
314. Murdoch, S. and A. Cohen, *Intensive care sedation: a review of current British practice*. Intensive Care Med, 2000. **26**(7): p. 922-8.
315. Sydow, M. and P. Neumann, *Sedation for the critically ill*. Intensive Care Med, 1999. **25**(6): p. 634-6.
316. Hogarth, D.K. and J. Hall, *Management of sedation in mechanically ventilated patients*. Curr Opin Crit Care, 2004. **10**(1): p. 40-6.
317. Young, C., et al., *Sedation in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. **28**(3): p. 854-66.
318. 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.
319. Mehta, S., et al., *Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial*. Jama, 2012. **308**(19): p. 1985-92.
320. Burry, L., et al., *Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **7**: p. CD009176.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. Shelly, M.P., *Sedation, where are we now?* Intensive Care Med, 1999. **25**(2): p. 137-9.
325. Ritz, R., *Benzodiazepine sedation in adult ICU patients*. Intensive Care Med, 1991. **17 Suppl 1**: p. S11-4.
326. 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.
327. 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.
328. Laerkner, E., T. Stroem, and P. Toft, *No-sedation during mechanical ventilation: impact on patient's consciousness, nursing workload and costs*. Nurs Crit Care, 2016. **21**(1): p. 28-35.
329. 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.
330. Chamorro, C., et al., *Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial*. Crit Care Med, 1996. **24**(6): p. 932-9.
331. Weinbroum, A.A., et al., *Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison*. Intensive Care Med, 1997. **23**(12): p. 1258-63.

332. Mesnil, M., et al., *Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam*. Intensive Care Med, 2011. **37**(6): p. 933-41.
333. Zhou, Y., et al., *Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study*. Crit Care, 2014. **18**(3): p. R122.
334. Hall, R.I., et al., *Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial*. Chest, 2001. **119**(4): p. 1151-9.
335. Arzneimittelkommission, *Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**(50): p. A-3447 / B-2911 / C-2759.
336. Koriyama, H., et al., *Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU**. Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(2): p. e66-71.
337. McKeage, K. and C.M. Perry, *Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults*. CNS Drugs, 2003. **17**(4): p. 235-72.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. Eger, E.I., L.J. Saidman, and B. Brandstater, *Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency*. Anesthesiology, 1965. **26**(6): p. 756-63.
342. Hogan, J., et al., *Burst Suppression: Causes and Effects on Mortality in Critical Illness*. Neurocrit Care, 2020. **33**(2): p. 565-574.
343. Bellgardt, M., et al., *Use of MIRUS™ for MAC-driven application of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in postoperative ICU patients: a randomized controlled trial*. Ann Intensive Care, 2019. **9**(1): p. 118.
344. Rand, A., et al., *Inhalative sedation with small tidal volumes under venovenous ECMO*. J Artif Organs, 2018. **21**(2): p. 201-205.
345. Blanchard, F., et al., *Minimal alveolar concentration for deep sedation (MAC-DS) in intensive care unit patients sedated with sevoflurane: A physiological study*. Anaesth Crit Care Pain Med, 2020.
346. Bomberg, H., et al., *A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane--the Mirus™*. Anaesthesia, 2014. **69**(11): p. 1241-50.
347. Romagnoli, S., et al., *The New MIRUS System for Short-Term Sedation in Postsurgical ICU Patients*. Crit Care Med, 2017.
348. Meiser, A., et al., *Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit*. Br J Anaesth, 2003. **90**(3): p. 273-80.
349. Bomberg, H., et al., *Efficient application of volatile anaesthetics: total rebreathing or specific reflection?* J Clin Monit Comput, 2018. **32**(4): p. 615-622.
350. Chanques, G., et al., *Analgesia and sedation in patients with ARDS*. Intensive Care Med, 2020.
351. Orser, B.A., D.S. Wang, and W.Y. Lu, *Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs*. EBioMedicine, 2020. **55**: p. 102770.
352. Connor, C.W., L.J. Palmer, and S. Pentakota, *Remote Control and Monitoring of GE Aisys Anesthesia Machines Repurposed as Intensive Care Unit Ventilators*. Anesthesiology, 2020. **133**(2): p. 477-479.

353. Greig, P.R., T. Dixon, and S. McCorkell, *A process for daily checks when using anaesthetic machines to ventilate the lungs of COVID-19 patients: the 'domino switch' technique*. *Anaesthesia*, 2020. **75**(7): p. 973.
354. Jerath, A., N.D. Ferguson, and B. Cuthbertson, *Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS*. *Intensive Care Med*, 2020. **46**(8): p. 1563-1566.
355. Bomberg, H., et al., *Halving the volume of AnaConDa: initial clinical experience with a new small-volume anaesthetic reflector in critically ill patients-a quality improvement project*. *J Clin Monit Comput*, 2018. **32**(4): p. 639-646.
356. Stureson, L.W., et al., *Anaesthetic conserving device AnaConDa: dead space effect and significance for lung protective ventilation*. *Br J Anaesth*, 2014. **113**(3): p. 508-14.
357. Chabanne, R., et al., *Impact of the anesthetic conserving device on respiratory parameters and work of breathing in critically ill patients under light sedation with sevoflurane*. *Anesthesiology*, 2014. **121**(4): p. 808-16.
358. Marcos-Vidal, J.M., et al., *Comparison of the use of AnaConDa® versus AnaConDa-S® during the post-operative period of cardiac surgery under standard conditions of practice*. *J Clin Monit Comput*, 2020. **34**(1): p. 89-95.
359. Bomberg, H., et al., *Volumetric and reflective device dead space of anaesthetic reflectors under different conditions*. *J Clin Monit Comput*, 2018. **32**(6): p. 1073-1080.
360. Bellgardt, M., et al., *Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: Retrospective analysis*. *Eur J Anaesthesiol*, 2016. **33**(1): p. 6-13.
361. Bos, A., T., et al., *Sevoflurane combined with a modified cooling strategy significantly reduces ventilator dependency, icu and hospital length of stay in post-cardiac arrest survivors*. *Interv. Cardiol.*, 2019. **11**(2): p. 8.
362. Foudraine, N.A., et al., *A multimodal sevoflurane-based sedation regimen in combination with targeted temperature management in post-cardiac arrest patients reduces the incidence of delirium: an observational propensity score-matched study*. *Resuscitation*, 2020.
363. Jerath, A., et al., *Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials*. *Anesth Analg*, 2017. **124**(4): p. 1190-1199.
364. Kim, H.Y., J.E. Lee, and J. Kim, *Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(49): p. e8976.
365. Herzog-Niescery, J., et al., *The impact of the Anaesthetic Conserving Device on occupational exposure to isoflurane among intensive care healthcare professionals*. *Minerva Anesthesiol*, 2017.
366. Herzog-Niescery, J., et al., *Environmental safety: Air pollution while using MIRUS™ for short-term sedation in the ICU*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019. **63**(1): p. 86-92.
367. González-Rodríguez, R., et al., *Health worker exposure risk during inhalation sedation with sevoflurane using the (AnaConDa®) anaesthetic conserving device*. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2014. **61**(3): p. 133-9.
368. Pickworth, T., et al., *The scavenging of volatile anesthetic agents in the cardiovascular intensive care unit environment: a technical report*. *Can J Anaesth*, 2013. **60**(1): p. 38-43.
369. Wong, K., et al., *Efficacy of a simple scavenging system for long-term critical care sedation using volatile agent-based anesthesia*. *Can J Anaesth*, 2016. **63**(5): p. 630-2.

370. Wappler, F., [S1 guidelines on malignant hyperthermia : Update 2018]. *Anaesthesist*, 2018. **67**(7): p. 529-532.
371. Schuster, F., et al., *Malignant hyperthermia in the intensive care setting*. *Crit Care*, 2014. **18**(2): p. 411.
372. Wendlandt, B., S. Turinsky, and M. Schmitz, [Isoflurane-induced malignant hyperthermia during intensive-care treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2015. **110**(2): p. 155-8.
373. C, G. and W. T, *Rhabdomyolyse. Ein Überblick zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. *Anästh Intensivmed*, 2020. **61**.
374. Muyldermans, M., et al., *Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus in a Burned Patient Receiving Sevoflurane Sedation With an Anesthetic Conserving Device-A Case Report*. *Crit Care Med*, 2016. **44**(12): p. e1246-e1250.
375. Cabibel, R., et al., *Complete Nephrogenic Diabetes Insipidus After Prolonged Sevoflurane Sedation: A Case Report of 3 Cases*. *A A Pract*, 2019. **12**(5): p. 155-159.
376. L'Heudé, M., et al., *Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit*. *Br J Anaesth*, 2019. **122**(5): p. e73-e75.
377. Maussion, E., et al., *Renal dysfunction during sevoflurane sedation in the ICU: A case report*. *Eur J Anaesthesiol*, 2019. **36**(5): p. 377-379.
378. Huey-Ling, L., et al., *Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction*. *J Clin Nurs*, 2008. **17**(11): p. 1510-7.
379. 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.
380. Ruokonen, E., et al., *Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(2): p. 282-90.
381. Fong, J.J., et al., *Propofol associated with a shorter duration of mechanical ventilation than scheduled intermittent lorazepam: a database analysis using Project IMPACT*. *Ann Pharmacother*, 2007. **41**(12): p. 1986-91.
382. 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.
383. Jones, C., et al., *Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(6): p. 978-85.
384. Maldonado, J.R., et al., *Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery*. *Psychosomatics*, 2009. **50**(3): p. 206-17.
385. Samuelson, K.A., D. Lundberg, and B. Fridlund, *Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients*. *Nurs Crit Care*, 2007. **12**(2): p. 93-104.
386. Ungur, L.A., et al., *Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013. **37**(4): p. 675-86.
387. Borkett, K.M., et al., *A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy*. *Anesth Analg*, 2015. **120**(4): p. 771-80.
388. Luetz, A., B. Weiss, and C.D. Spies, *Intravenous Lormetazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman*. *Case Rep Crit Care*, 2014. **2014**: p. 372740.
389. Malerba, G., et al., *Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation*. *Intensive Care Med*, 2005. **31**(3): p. 388-92.
390. Vincclair, 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.

391. Jakob, S.M., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials*. *Jama*, 2012. **307**(11): p. 1151-60.
392. 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.
393. Ng, K.T., C.J. Shubash, and J.S. Chong, *The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis*. *Anaesthesia*, 2019. **74**(3): p. 380-392.
394. Wang, H.R., Y.S. Woo, and W.M. Bahk, *Atypical antipsychotics in the treatment of delirium*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013. **67**(5): p. 323-31.
395. Hatta, K., et al., *Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial*. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(4): p. 397-403.
396. 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.
397. Bohrer, H., et al., *Clonidine as a sedative adjunct in intensive care*. *Intensive Care Med*, 1990. **16**(4): p. 265-6.
398. Metz, G. and B. Nebel, *[Clonidine in severe alcohol withdrawal delirium]*. *Fortschr Med*, 1983. **101**(26): p. 1260-4.
399. Spies, C., *[Anesthesiologic aspects of chronic alcohol abuse]*. *Ther Umsch*, 2000. **57**(4): p. 261-3.
400. Spies, C.D. and H. Rommelspacher, *Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment*. *Anesth Analg*, 1999. **88**(4): p. 946-54.
401. 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.
402. Martin, J., et al., *Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version*. *Ger Med Sci*, 2010. **8**: p. Doc02.
403. 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.
404. Klinger, R.Y., et al., *Hemodynamic impact of dexmedetomidine administration in 15,656 noncardiac surgical cases*, in *J Clin Anesth*. 2012, Published by Elsevier Inc.: United States. p. 212-20.
405. Mizobe, T., et al., *Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat*. *J Clin Invest*, 1996. **98**(5): p. 1076-80.
406. Srivastava, U., et al., *Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients*. *Indian J Crit Care Med*, 2014. **18**(7): p. 431-6.
407. Greenblatt, D.J., J.S. Harmatz, and R.I. Shader, *Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II)*. *Clin Pharmacokinet*, 1991. **21**(4): p. 262-73.
408. Young, C.C. and R.C. Prielipp, *Benzodiazepines in the intensive care unit*. *Crit Care Clin*, 2001. **17**(4): p. 843-62.
409. Spies, C.D., et al., *Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial*. *Crit Care Med*, 1996. **24**(3): p. 414-22.

410. Kolenda, H., et al., *Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients*. Acta Neurochir (Wien), 1996. **138**(10): p. 1193-9.
411. 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.
412. Adams, H.A. and C. Werner, *[From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]*. Anaesthetist, 1997. **46**(12): p. 1026-42.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. Rundshagen, I., et al., *Incidence of recall, nightmares, and hallucinations during analgosedation in intensive care*. Intensive Care Med, 2002. **28**(1): p. 38-43.
418. Pochard, F., et al., *Subjective psychological status of severely ill patients discharged from mechanical ventilation*. Clin Intensive Care, 1995. **6**(2): p. 57-61.
419. Huang, H., et al., *Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 327.
420. de Jonghe, A., et al., *Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial*. CMAJ, 2014. **186**(14): p. E547-56.
421. Heymann, A., et al., *Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients*. J Int Med Res, 2010. **38**(5): p. 1584-95.
422. Girard, T.D., et al., *Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial*. Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 428-37.
423. Reade, M.C., et al., *Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **315**(14): p. 1460-8.
424. Carrasco, G., et al., *Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial*. Crit Care Med, 2016. **44**(7): p. 1295-306.
425. Friedman, J.I., et al., *Pharmacological treatments of non-substance-withdrawal delirium: a systematic review of prospective trials*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(2): p. 151-9.
426. Lonergan, E., et al., *Antipsychotics for delirium*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. CD005594.
427. Neufeld, K.J., et al., *Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Geriatr Soc, 2016. **64**(4): p. 705-14.
428. Girard, T.D., et al., *Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness*. N Engl J Med, 2018. **379**(26): p. 2506-2516.

429. Collet, M.O., et al., *Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study*. Intensive Care Med, 2018. **44**(7): p. 1081-1089.
430. Page, V.J., et al., *Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(7): p. 515-23.
431. Pisani, M.A., K.L. Araujo, and T.E. Murphy, *Association of Cumulative Dose of Haloperidol With Next-Day Delirium in Older Medical ICU Patients*. Crit Care Med, 2015.
432. Wan, R.Y., et al., *Quetiapine in refractory hyperactive and mixed intensive care delirium: a case series*. Crit Care, 2011. **15**(3): p. R159.
433. Schönhofer, B., et al., *Prolongiertes Weaning - S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.* Pneumologie, 2014. **68**: p. 19-75.
434. Luetz, A., et al., *Weaning from mechanical ventilation and sedation*. Curr Opin Anaesthesiol, 2012. **25**(2): p. 164-9.
435. Pöpping, D.M., et al., *Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Ann Surg, 2014. **259**(6): p. 1056-67.
436. Block, B.M., et al., *Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis*. JAMA, 2003. **290**(18): p. 2455-63.
437. 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.
438. 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.
439. DGAI, *Rückenmarknahe Regionalanästhesien und thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation*. Anästh Intensivmed, 2007. **48**: p. 109-124.
440. Vandermeulen, E.P., H. Van Aken, and J. Vermeylen, *Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia*. Anesth Analg, 1994. **79**(6): p. 1165-77.
441. Brull, R., et al., *Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk*. Anesth Analg, 2007. **104**(4): p. 965-74.
442. Jabaudon, M., et al., *Epidural analgesia in the intensive care unit: An observational series of 121 patients*. Anaesth Crit Care Pain Med, 2015. **34**(4): p. 217-23.
443. Harde, M., et al., *A comparative study of epidural catheter colonization and infection in Intensive Care Unit and wards in a Tertiary Care Public Hospital*. Indian J Crit Care Med, 2016. **20**(2): p. 109-13.
444. Bomberg, H., et al., *Tunnelling of thoracic epidural catheters is associated with fewer catheter-related infections: a retrospective registry analysis*. Br J Anaesth, 2016. **116**(4): p. 546-53.
445. 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.
446. Auroy, Y., et al., *Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France*. Anesthesiology, 1997. **87**(3): p. 479-86.
447. 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.

448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. Leslie, K., et al., *Neuraxial block and postoperative epidural analgesia: effects on outcomes in the POISE-2 trial†*. *Br J Anaesth*, 2016. **116**(1): p. 100-12.
452. 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.
453. Jensen, C.D., et al., *Improved Outcomes Associated with the Liberal Use of Thoracic Epidural Analgesia in Patients with Rib Fractures*. *Pain Med*, 2017. **18**(9): p. 1787-1794.
454. Peek, J., et al., *Comparison of analgesic interventions for traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019. **45**(4): p. 597-622.
455. 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.
456. 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.
457. 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.
458. 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.
459. Vester-Andersen, M., L.H. Lundstrøm, and M.H. Møller, *The association between epidural analgesia and mortality in emergency abdominal surgery: A population-based cohort study*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020. **64**(1): p. 104-111.
460. Schulz-Stubner, S., et al., *Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008. **52**(8): p. 1144-57.
461. 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.
462. 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.
463. Mandabach, M.G., *Intrathecal and epidural analgesia*. *Crit Care Clin*, 1999. **15**(1): p. 105-18, vii.
464. Fotiadis, R.J., et al., *Epidural analgesia in gastrointestinal surgery*. *Br J Surg*, 2004. **91**(7): p. 828-41.
465. 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.
466. 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.
467. 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**(8): p. 897-909.
468. 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.
 469. 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.
 470. Low, J.H., *Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(7): p. 799-805.
 471. Piriyaatsom, A., et al., *Sedation and paralysis*. *Respir Care*, 2013. **58**(6): p. 1024-37.
 472. Dieye, E., et al., *Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study*. *Ann Intensive Care*, 2014. **4**(1): p. 3.
 473. Ho, A.T.N., S. Patolia, and C. Guervilly, *Neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Intensive Care*, 2020. **8**: p. 12.
 474. Gainnier, 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.
 475. Papazian, L., et al., *Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(12): p. 1107-16.
 476. National Heart, L., et al., *Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(21): p. 1997-2008.
 477. 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.
 478. 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.
 479. Freebairn, R., *How relaxed should we be with acute respiratory distress syndrome?* *Crit Care Med*, 2004. **32**(1): p. 296-8.
 480. 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.
 481. 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.
 482. 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.
 483. 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**(9): p. 1518-22.
 484. 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.
 485. 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.

486. Klessig, H.T., et al., *A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants*. Crit Care Med, 1992. **20**(9): p. 1341-5.
487. 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.
488. Davis, N.A., et al., *Prolonged weakness after cisatracurium infusion: a case report*. Crit Care Med, 1998. **26**(7): p. 1290-2.
489. 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.
490. Rossiter, A., et al., *Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade*. Crit Care Med, 1991. **19**(12): p. 1583-7.
491. Gooch, J.L., *Prolonged paralysis after neuromuscular blockade*. J Toxicol Clin Toxicol, 1995. **33**(5): p. 419-26.
492. Lumb, P.D., *Critical care nursing: future challenges*. Heart Lung, 1989. **18**(1): p. 6-7.
493. 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.
494. Forel, J.M., et al., *Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2006. **34**(11): p. 2749-57.
495. Lacomis, D., J.T. Petrella, and M.J. Giuliani, *Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients*. Muscle Nerve, 1998. **21**(5): p. 610-7.
496. Meyer, K.C., et al., *Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients*. Anesth Analg, 1994. **78**(4): p. 772-4.
497. Shapiro, B.A., et al., *Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary*. Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 1995. **23**(9): p. 1601-5.
498. Schneider, G., *[Muscle relaxants in the ICU]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2009. **44**(5): p. 358-64; quiz 366, 379.
499. 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.
500. 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.
501. Warren, J., et al., *Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 256-62.
502. Dunn, M.J., C.L. Gwinnutt, and A.J. Gray, *Critical care in the emergency department: patient transfer*. Emerg Med J, 2007. **24**(1): p. 40-4.
503. Heegaard, W., et al., *Bispectral index monitoring in helicopter emergency medical services patients*. Prehosp Emerg Care, 2009. **13**(2): p. 193-7.
504. Veiga, V.C., et al., *Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients in a large hospital*. Rev Bras Ter Intensiva, 2019. **31**(1): p. 15-20.
505. Oyelese, Y. and C.V. Ananth, *Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(1): p. 147-56.
506. Barry, W.S., M.M. Meinzinger, 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.

507. 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.
508. Niederhoff, H. and H.P. Zahradnik, *Analgesics during pregnancy*. Am J Med, 1983. **75**(5a): p. 117-20.
509. 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.
510. 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.
511. Bar-Oz, B., et al., *Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation*. Drug Saf, 2003. **26**(13): p. 925-35.
512. 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.
513. Steer, P.L., et al., *Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose*. Can J Anaesth, 1992. **39**(3): p. 231-5.
514. 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.
515. 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.
516. Rizzoni, G. and M. Furlanut, *Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyrene*. Hum Toxicol, 1984. **3**(6): p. 505-7.
517. 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.
518. Levy, G., *Clinical pharmacokinetics of aspirin*. Pediatrics, 1978. **62**(5 Pt 2 Suppl): p. 867-72.
519. Gardiner, S.J., et al., *Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk*. Br J Clin Pharmacol, 2006. **61**(1): p. 101-4.
520. Hunt, R.W., et al., *Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero*. Early Hum Dev, 2008. **84**(1): p. 29-35.
521. Naumburg, E.G. and R.G. Meny, *Breast milk opioids and neonatal apnea*. Am J Dis Child, 1988. **142**(1): p. 11-2.
522. Schneider, P. and P. Reinhold, *[Anesthesia in breast feeding. Which restrictions are justified?]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2000. **35**(6): p. 356-74.
523. 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.
524. 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.
525. Fischer, G., et al., *Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts*. Addiction, 1999. **94**(2): p. 231-9.
526. 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.
527. 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.

528. Feilberg, V.L., et al., *Excretion of morphine in human breast milk*. Acta Anaesthesiol Scand, 1989. **33**(5): p. 426-8.
529. 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.
530. Porter, J., E. Bonello, and F. Reynolds, *Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration*. Anesthesiology, 1998. **89**(1): p. 79-85.
531. Hartenstein, S., et al., *Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol*. J Perinat Med, 2010. **38**(6): p. 695-6.
532. Willaschek, C., E. Wolter, and R. Buchhorn, *Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(4): p. 429-30.
533. Belfrage, P., et al., *Neonatal depression after obstetrical analgesia with pethidine. The role of the injection-delivery time interval and of the plasma concentrations of pethidine and norpethidine*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1981. **60**(1): p. 43-9.
534. Kuhnert, B.R., et al., *Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate*. Am J Obstet Gynecol, 1985. **151**(3): p. 410-5.
535. Morrison, C.E., et al., *Pethidine compared with meptazinol during labour. A prospective randomised double-blind study in 1100 patients*. Anaesthesia, 1987. **42**(1): p. 7-14.
536. 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.
537. 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.
538. Chang, Z.M. and M.I. Heaman, *Epidural analgesia during labor and delivery: effects on the initiation and continuation of effective breastfeeding*. J Hum Lact, 2005. **21**(3): p. 305-14; quiz 315-9, 326.
539. Halpern, S.H. and B.L. Leighton, *Misconceptions about neuraxial analgesia*. Anesthesiol Clin North America, 2003. **21**(1): p. 59-70.
540. Jayasinghe, C. and N.H. Blass, *Pain management in the critically ill obstetric patient*. Crit Care Clin, 1999. **15**(1): p. 201-28, viii.
541. Esmaoglu, A., et al., *Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit*. J Crit Care, 2009. **24**(4): p. 551-5.
542. Toyama, H., et al., *Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role of intravenous dexmedetomidine*. Int J Obstet Anesth, 2009. **18**(3): p. 262-7.
543. Halpern, S.H., et al., *Effect of labor analgesia on breastfeeding success*. Birth, 1999. **26**(2): p. 83-8.
544. Gaiser, R., *Neonatal effects of labor analgesia*. Int Anesthesiol Clin, 2002. **40**(4): p. 49-65.
545. 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.
546. 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.
547. 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.
548. 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.
549. Hirose, M., T. Hosokawa, and Y. Tanaka, *Extradural buprenorphine suppresses breast feeding after caesarean section*. Br J Anaesth, 1997. **79**(1): p. 120-1.

550. Radzysinski, S., *The effect of ultra low dose epidural analgesia on newborn breastfeeding behaviors*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2003. **32**(3): p. 322-31.
551. 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.
552. Jordan, S., et al., *The impact of intrapartum analgesia on infant feeding*. Bjog, 2005. **112**(7): p. 927-34.
553. 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.
554. Spigset, O. and S. Hagg, *Analgesics and breast-feeding: safety considerations*. Paediatr Drugs, 2000. **2**(3): p. 223-38.
555. 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.
556. Needs, C.J. and P.M. Brooks, *Antirheumatic medication during lactation*. Br J Rheumatol, 1985. **24**(3): p. 291-7.
557. 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.
558. 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.
559. Pham, T.N., et al., *Early withdrawal of life support in severe burn injury*. J Burn Care Res, 2012. **33**(1): p. 130-5.
560. Moyer, D.D., *Review article: terminal delirium in geriatric patients with cancer at end of life*. Am J Hosp Palliat Care, 2011. **28**(1): p. 44-51.
561. Prado, B.L., et al., *Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center*. BMC Palliat Care, 2018. **17**(1): p. 13.
562. 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.
563. Richardson, P. and L. Mustard, *The management of pain in the burns unit*. Burns, 2009. **35**(7): p. 921-36.
564. Kim, D.E., et al., *A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis*. J Burn Care Res, 2019. **40**(6): p. 983-995.
565. Lavrentieva, A., N. Depetris, and I. Rodini, *Analgesia, sedation and arousal status in burn patients: the gap between recommendations and current practices*. Ann Burns Fire Disasters, 2017. **30**(2): p. 135-142.
566. Mendoza, A., et al., *The management of pain associated with wound care in severe burn patients in Spain*. Int J Burns Trauma, 2016. **6**(1): p. 1-10.
567. Myers, R., et al., *Sedation and Analgesia for Dressing Change: A Survey of American Burn Association Burn Centers*. J Burn Care Res, 2017. **38**(1): p. e48-e54.
568. Shah, A.R. and L.F. Liao, *Pediatric Burn Care: Unique Considerations in Management*. Clin Plast Surg, 2017. **44**(3): p. 603-610.
569. Weibel, S., et al., *Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **6**(6): p. Cd009642.
570. Cuiagnet, O., et al., *Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients*. Burns, 2007. **33**(1): p. 81-6.

571. Warncke, T., A. Stubhaug, and E. Jørum, *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.
572. 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.
573. 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.
574. Brennan, P.G., et al., *Intravenous Ketamine as an Adjunct to Procedural Sedation During Burn Wound Care and Dressing Changes*. *J Burn Care Res*, 2019. **40**(2): p. 246-250.
575. Lintner, A.C., et al., *Oral Administration of Injectable Ketamine During Burn Wound Dressing Changes*. *J Pharm Pract*, 2019: p. 897190019876497.
576. Asmussen, S., et al., *A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients*. *Burns*, 2013. **39**(4): p. 625-31.
577. Desai, C., et al., *Effectiveness of a topical local anaesthetic spray as analgesia for dressing changes: a double-blinded randomised pilot trial comparing an emulsion with an aqueous lidocaine formulation*. *Burns*, 2014. **40**(1): p. 106-12.
578. Boyd, A.N., et al., *A prospective analysis describing the innovative use of liposomal bupivacaine in burn patients*. *Burns*, 2020. **46**(2): p. 370-376.
579. Dissanaik, S., J. McCauley, and C. Alphonso, *Liposomal bupivacaine for the management of postsurgical donor site pain in patients with burn injuries: a case series from two institutions*. *Clin Case Rep*, 2018. **6**(1): p. 129-135.
580. Fuzaylov, G., et al., *Post-operative pain control for burn reconstructive surgery in a resource-restricted country with subcutaneous infusion of local anesthetics through a soaker catheter to the surgical site: Preliminary results*. *Burns*, 2015. **41**(8): p. 1811-1815.
581. Morris, L.D., Q.A. Louw, and K. Grimmer-Somers, *The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: a systematic review*. *Clin J Pain*, 2009. **25**(9): p. 815-26.
582. Furness, P.J., et al., *Reducing Pain During Wound Dressings in Burn Care Using Virtual Reality: A Study of Perceived Impact and Usability With Patients and Nurses*. *J Burn Care Res*, 2019. **40**(6): p. 878-885.
583. Soltani, M., et al., *Virtual reality analgesia for burn joint flexibility: A randomized controlled trial*. *Rehabil Psychol*, 2018. **63**(4): p. 487-494.
584. Chaibdra, A., et al., *[Not Available]*. *Ann Burns Fire Disasters*, 2015. **28**(3): p. 192-5.
585. Town, C.J., et al., *Exploring the Role of Regional Anesthesia in the Treatment of the Burn-injured Patient: A Narrative Review of Current Literature*. *Clin J Pain*, 2019. **35**(4): p. 368-374.
586. Bayat, A., R. Ramaiah, and S.M. Bhananker, *Analgesia and sedation for children undergoing burn wound care*. *Expert Rev Neurother*, 2010. **10**(11): p. 1747-59.
587. 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.
588. Field, T., et al., *Burn injuries benefit from massage therapy*. *J Burn Care Rehabil*, 1998. **19**(3): p. 241-4.
589. Hernandez-Reif, M., et al., *Childrens' distress during burn treatment is reduced by massage therapy*. *J Burn Care Rehabil*, 2001. **22**(2): p. 191-5; discussion 190.

590. Frenay, M.C., et al., *Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy*. Burns, 2001. **27**(8): p. 793-9.
591. Fagin, A., et al., *A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury*. J Burn Care Res, 2012. **33**(6): p. 759-63.
592. Scibelli, G., et al., *Dexmedetomidine: Current Role in Burn ICU*. Transl Med UniSa, 2017. **16**: p. 1-10.
593. Seol, T.K., et al., *Propofol-ketamine or propofol-remifentanil for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes: a randomized clinical trial*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(6): p. 560-6.
594. Andel, H., et al., *Erste Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Remifentanil auf der Intensivstation für Brandverletzte*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2000. **9**: p. 674-8.
595. Canpolat, D.G., et al., *Ketamine-propofol vs ketamine-dexmedetomidine combinations in pediatric patients undergoing burn dressing changes*. J Burn Care Res, 2012. **33**(6): p. 718-22.
596. Rimaz, S., et al., *Effect of gabapentin on morphine consumption and pain after surgical debridement of burn wounds: a double-blind randomized clinical trial study*. Arch Trauma Res, 2012. **1**(1): p. 38-43.
597. Gray, P., B. Williams, and T. Cramond, *Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series*. Pain Med, 2008. **9**(3): p. 371-6.
598. Ceber, M. and T. Salihoglu, *Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients*. J Burn Care Res, 2006. **27**(5): p. 760-2.
599. 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.
600. 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.
601. Cotton, B.A., et al., *Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients*. Arch Surg, 2008. **143**(1): p. 62-7; discussion 67.
602. Hildreth, A.N., et al., *Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study*. J Trauma, 2008. **65**(3): p. 573-9.
603. Warner, K.J., et al., *Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury*. J Trauma, 2009. **67**(1): p. 45-50.
604. Matthes, G., et al., *[Emergency anesthesia, airway management and ventilation in major trauma. Background and key messages of the interdisciplinary S3 guidelines for major trauma patients]*. Unfallchirurg, 2012. **115**(3): p. 251-64; quiz 265-6.
605. Bruder, E.A., et al., *Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**: p. Cd010225.
606. *S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung*. AWMF, 2011.
607. Umunna, B.P., et al., *Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients*. J Emerg Trauma Shock, 2015. **8**(1): p. 11-5.
608. 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.
609. 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.

610. 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.
611. 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.
612. 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.
613. 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.
614. 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.
615. 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.
616. Blondell, R.D., et al., *Admission characteristics of trauma patients in whom delirium develops*. Am J Surg, 2004. **187**(3): p. 332-7.
617. Balas, M.C., et al., *Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs*. Chest, 2009. **135**(1): p. 18-25.
618. Breuer, J.P., et al., *[The alcoholic patient in the daily routine]*. Wien Klin Wochenschr, 2003. **115**(17-18): p. 618-33.
619. 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.
620. 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.
621. Mahmood, S., et al., *Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients*. Surg Neurol Int, 2014. **5**: p. 141.
622. Sharshar, T., et al., *Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel*. Intensive Care Med, 2014. **40**(4): p. 484-95.
623. 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.
624. Cohen, L., et al., *The Effect of Ketamine on Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure and Health Outcomes: A Systematic Review*. Ann Emerg Med, 2014.
625. Wang, X., et al., *Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials*. J Anesth, 2014.
626. 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.
627. Mirski, M.A. and M.K. Hemstreet, *Critical care sedation for neuroscience patients*. J Neurol Sci, 2007. **261**(1-2): p. 16-34.
628. Citerio, G. and M. Cormio, *Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice*. Curr Opin Crit Care, 2003. **9**(2): p. 120-6.
629. 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.
630. Roberts, D.J., et al., *Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials*. Crit Care Med, 2011. **39**(12): p. 2743-51.

631. 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.
632. 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.
633. Roberts, I., *Barbiturates for acute traumatic brain injury*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000033.
634. 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.
635. Perez-Barcena, 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.
636. Gabriel, E.J., et al., *Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2002. **19**(1): p. 111-74.
637. Rickels, E., ed. *Schädel-Hirn-Verletzung. Epidemiologie und Versorgung. Ergebnisse einer prospektiven Studie*. 2006, Zuckschwerdt-Verlag.
638. 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.
639. Ribeiro, C.J.N., et al., *Psychometric Properties of the Behavioral Pain Scale in Traumatic Brain Injury*. Pain Manag Nurs, 2019. **20**(2): p. 152-157.
640. Ribeiro, C.J.N., et al., *Pain assessment of traumatic brain injury victims using the Brazilian version of the Behavioral Pain Scale*. Rev Bras Ter Intensiva, 2018. **30**(1): p. 42-49.
641. Larsen, L.K., et al., *Delirium assessment in neuro-critically ill patients: A validation study*. Acta Anaesthesiol Scand, 2019. **63**(3): p. 352-359.
642. Yu, A., et al., *Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill- feasibility and reliability of standardized tools: a multi-institutional study*. Crit Care Med, 2013. **41**(8): p. 2002-7.
643. Chatelle, C., et al., *Is the Nociception Coma Scale-Revised a Useful Clinical Tool for Managing Pain in Patients with Disorders of Consciousness?* Clin J Pain, 2015.
644. Mitasova, A., et al., *Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*. Crit Care Med, 2012. **40**(2): p. 484-90.
645. Skoglund, K., P. Enblad, and N. Marklund, *Effects of the neurological wake-up test on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in brain-injured patients*. Neurocrit Care, 2009. **11**(2): p. 135-42.
646. Skoglund, K., et al., *The neurological wake-up test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury*. Crit Care Med, 2012. **40**(1): p. 216-22.
647. 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.
648. 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.
649. 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.

650. 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.
651. Bruhn, J., T.W. Bouillon, and S.L. Shafer, *Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index*. Anesthesiology, 2000. **92**(5): p. 1485-7.
652. 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.
653. Deogaonkar, A., et al., *Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients*. Crit Care Med, 2004. **32**(12): p. 2403-6.
654. 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.
655. Yan, K., et al., *The Influence of Sedation Level Guided by Bispectral Index on Therapeutic Effects for Patients with Severe Traumatic Brain Injury*. World Neurosurg, 2018. **110**: p. e671-e683.
656. 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.
657. 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.
658. 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.
659. 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.
660. Carrasco, G., *Instruments for monitoring intensive care unit sedation*. Crit Care, 2000. **4**(4): p. 217-25.
661. 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.
662. 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.
663. 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.
664. 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.
665. Sari, A., Y. Okuda, and H. Takeshita, *The effect of ketamine on cerebrospinal fluid pressure*. Anesth Analg, 1972. **51**(4): p. 560-5.
666. 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.
667. Langsjo, 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.
668. Gregers, M.C.T., et al., *Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review*. Neurocrit Care, 2020. **33**(1): p. 273-282.

669. Zeiler, F.A. and A.C. Jackson, *Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned*. Can J Neurol Sci, 2016. **43**(1): p. 44-51.
670. Hertle, D.N., et al., *Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury*. Brain, 2012. **135**(Pt 8): p. 2390-8.
671. Carlson, A.P., et al., *Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial*. J Neurosurg, 2018: p. 1-7.
672. Marik, P.E., *Propofol: therapeutic indications and side-effects*. Curr Pharm Des, 2004. **10**(29): p. 3639-49.
673. 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.
674. 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.
675. Cremer, O.L., et al., *Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients*. Lancet, 2001. **357**(9250): p. 117-8.
676. Gu, J.W., et al., *Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis*. J Crit Care, 2014. **29**(2): p. 287-90.
677. 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.
678. 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.
679. 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.
680. 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.
681. 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.
682. Pajoumand, M., et al., *Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury*. J Trauma Acute Care Surg, 2016. **81**(2): p. 345-51.
683. Humble, S.S., et al., *ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury*. Brain Inj, 2016. **30**(10): p. 1266-70.
684. Wang, X., et al., *Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial*. Brain Inj, 2013. **27**(13-14): p. 1617-22.
685. Tang, J.F., et al., *Dexmedetomidine controls agitation and facilitates reliable, serial neurological examinations in a non-intubated patient with traumatic brain injury*. Neurocrit Care, 2011. **15**(1): p. 175-81.
686. James, M.L., D.M. Olson, and C. Graffagnino, *A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury*. Anaesth Intensive Care, 2012. **40**(6): p. 949-57.
687. Casey, E., et al., *Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients*. Intensive Care Med, 2010. **36**(8): p. 1380-5.

688. 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.
689. 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.
690. Dale, C.R., et al., *A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients*. Crit Care Med, 2013. **41**(11): p. 2610-7.
691. Reardon, D.P., et al., *Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update*. Am J Health Syst Pharm, 2013. **70**(9): p. 767-77.
692. Soro, M., et al., *Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study*. Eur J Anaesthesiol, 2012. **29**(12): p. 561-9.
693. Hellstrom, J., et al., *Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study*. Acta Anaesthesiol Scand, 2011. **55**(4): p. 460-7.
694. 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.
695. Piper, S.N., et al., *Postoperative analgosedation with S(+)-ketamine decreases the incidences of postanesthetic shivering and nausea and vomiting after cardiac surgery*. Med Sci Monit, 2008. **14**(12): p. Pi59-65.
696. Corbett, S.M., et al., *Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation*. Crit Care Med, 2005. **33**(5): p. 940-5.
697. Karaman, Y., et al., *Effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery in a fast-track recovery room setting*. J Anesth, 2015.
698. Brown, C.H., *Delirium in the cardiac surgical ICU*. Curr Opin Anaesthesiol, 2014. **27**(2): p. 117-22.
699. Siepe, M., et al., *Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(1): p. 200-7.
700. Sauer, A.M., et al., *Intraoperative Dexamethasone and Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial*. Anesth Analg, 2014.
701. Mu, J.L., A. Lee, and G.M. Joynt, *Pharmacologic agents for the prevention and treatment of delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 194-204.
702. Brown, C.H.t., et al., *Impaired olfaction and risk of delirium or cognitive decline after cardiac surgery*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(1): p. 16-23.
703. Lin, Y., J. Chen, and Z. Wang, *Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery*. J Card Surg, 2012. **27**(4): p. 481-92.
704. Witlox, J., et al., *Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis*. JAMA, 2010. **304**(4): p. 443-51.
705. Pesonen, A., et al., *Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial*. Br J Anaesth, 2011. **106**(6): p. 873-81.
706. Tramm, R., et al., *Identification and prevalence of PTSD risk factors in ECMO patients: A single centre study*. Aust Crit Care, 2014.

707. Rahimi, R.A., et al., *Physical rehabilitation of patients in the intensive care unit requiring extracorporeal membrane oxygenation: a small case series*. Phys Ther, 2013. **93**(2): p. 248-55.
708. Del Sorbo, L., et al., *Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 120-7.
709. Fuehner, T., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(7): p. 763-8.
710. Kluge, S., et al., *Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation*. Intensive Care Med, 2012. **38**(10): p. 1632-9.
711. Schellongowski, P., et al., *Extracorporeal CO2 removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia*. Transpl Int, 2015. **28**(3): p. 297-304.
712. Sommer, W., et al., *Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? Artif Organs*, 2015.
713. Hoeper, M.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 2013. **39**(11): p. 2056-7.
714. McCunn, M., et al., *Extracorporeal support in an adult with severe carbon monoxide poisoning and shock following smoke inhalation: a case report*. Perfusion, 2000. **15**(2): p. 169-73.
715. Buscher, H., et al., *Sedation practice in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an international survey*. Asaio j, 2013. **59**(6): p. 636-41.
716. Lemaitre, F., et al., *Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood*. Crit Care, 2015. **19**(1).
717. Shekar, K., et al., *Increased sedation requirements in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory and cardiorespiratory failure*. Anaesth Intensive Care, 2012. **40**(4): p. 648-55.
718. Kredel, M., et al., *Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients*. Perfusion, 2014. **29**(2): p. 171-7.
719. Michel, J., et al., *Nurse-driven analgesia and sedation in pediatric patients with univentricular hearts requiring extracorporeal life support after first-stage palliation surgery: A pilot study*. Paediatr Anaesth, 2017. **27**(12): p. 1261-1270.
720. Gaillard-Le Roux, B., et al., *Implementation of a Nurse-Driven Sedation Protocol in a PICU Decreases Daily Doses of Midazolam*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(1): p. e9-e17.
721. Fenn, N.E., 3rd and K.S. Plake, *Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature*. Pharmacotherapy, 2017. **37**(11): p. 1458-1468.
722. Garcia Guerra, G., et al., *Survey of Sedation and Analgesia Practice Among Canadian Pediatric Critical Care Physicians*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(9): p. 823-30.
723. Motta, E., et al., *Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2016. **62**(6): p. 602-609.
724. Tabacco, B., C. Tacconi, and A. Amigoni, *Survey on monitoring analgesia and sedation in the Italian Pediatric Intensive Care Units*. Minerva Anestesiol, 2017. **83**(10): p. 1010-1016.
725. Cunningham, M.E. and A.M. Vogel, *Analgesia, sedation, and delirium in pediatric surgical critical care*. Semin Pediatr Surg, 2019. **28**(1): p. 33-42.

726. Solodiuk, J.C., et al., *Effect of a Sedation Weaning Protocol on Safety and Medication Use among Hospitalized Children Post Critical Illness*. J Pediatr Nurs, 2019. **49**: p. 18-23.
727. Neunhoeffter, F., et al., *Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms-But Not in All Patients*. Eur J Pediatr Surg, 2017. **27**(3): p. 255-262.
728. Neunhoeffter, F., et al., *Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(8): p. 786-794.
729. Dreyfus, L., et al., *Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 36.
730. Shah, P. and A. Siu, *Considerations for neonatal and pediatric pain management*. Am J Health Syst Pharm, 2019. **76**(19): p. 1511-1520.
731. Sanavia, E., et al., *Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation: Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome*. Pediatr Crit Care Med, 2019. **20**(12): p. 1111-1117.
732. Curley, M.A., et al., *Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial*. JAMA, 2015. **313**(4): p. 379-89.
733. Amirnovin, R., et al., *Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(11): p. 1024-1032.
734. Harris, J., et al., *Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals*. Intensive Care Med, 2016. **42**(6): p. 972-86.
735. Chou, R., et al., *Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council*. J Pain, 2016. **17**(2): p. 131-57.
736. Lim, Y. and S. Godambe, *Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update*, American Academy of Pediatrics, 2016. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017. **102**(5): p. 254-256.
737. Gai, N., et al., *A practical guide to acute pain management in children*. J Anesth, 2020. **34**(3): p. 421-433.
738. Baarslag, M.A., et al., *Paracetamol and morphine for infant and neonatal pain; still a long way to go?* Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(1): p. 111-126.
739. Rajasagaram, U., et al., *Paediatric pain assessment: differences between triage nurse, child and parent*. J Paediatr Child Health, 2009. **45**(4): p. 199-203.
740. Shavit, I., et al., *Observational pain assessment versus self-report in paediatric triage*. Emerg Med J, 2008. **25**(9): p. 552-5.
741. Chang, J., et al., *Pain assessment in children: validity of facial expression items in observational pain scales*. Clin J Pain, 2015. **31**(3): p. 189-97.
742. Manworren, R.C. and J. Stinson, *Pediatric Pain Measurement, Assessment, and Evaluation*. Semin Pediatr Neurol, 2016. **23**(3): p. 189-200.
743. Solodiuk, J.C., et al., *Validation of the Individualized Numeric Rating Scale (INRS): a pain assessment tool for nonverbal children with intellectual disability*. Pain, 2010. **150**(2): p. 231-6.

744. Hicks, C.L., et al., *The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement*. Pain, 2001. **93**(2): p. 173-83.
745. Birnie, K.A., et al., *Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents: a systematic review and quality assessment of measurement properties*. Pain, 2019. **160**(1): p. 5-18.
746. Boerlage, A.A., et al., *The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment*. Eur J Pain, 2015. **19**(4): p. 473-9.
747. Voepel-Lewis, T., et al., *Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients*. Am J Crit Care, 2010. **19**(1): p. 55-61; quiz 62.
748. van Dijk, M., et al., *The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants*. Pain, 2000. **84**(2-3): p. 367-77.
749. Buttner, W., et al., *[Initial results of the reliability and validity of a German-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children]*. Anaesthesist, 1990. **39**(11): p. 593-602.
750. Malviya, S., et al., *The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment*. Paediatr Anaesth, 2006. **16**(3): p. 258-65.
751. van Dijk, M., et al., *Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising*. Clin J Pain, 2009. **25**(7): p. 607-16.
752. Hummel, P., P. Lawlor-Klean, and M.G. Weiss, *Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain*. J Perinatol, 2010. **30**(7): p. 474-8.
753. *Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update*. Pediatrics, 2016. **137**(2): p. e20154271.
754. Devlin, L.A. and J.M. Davis, *A Practical Approach to Neonatal Opiate Withdrawal Syndrome*. Am J Perinatol, 2018. **35**(4): p. 324-330.
755. Nielsen, B.N., et al., *Using the Sophia Observational Withdrawal Scale improved the assessment of paediatric iatrogenic withdrawal symptoms*. Acta Paediatr, 2018. **107**(1): p. 170.
756. Ista, E., et al., *Sophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale: A tool for early screening of delirium in the PICU*. Aust Crit Care, 2018. **31**(5): p. 266-273.
757. Duceppe, M.A., et al., *Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies*. J Clin Pharm Ther, 2019. **44**(2): p. 148-156.
758. Kloos, ed. *Schmerzkonzepte von Kindern und Jugendlichen. Pflege*. Vol. 12. 1999, Verlag Hans Huber: Bern. 173 - 182.
759. Craig, K.D., et al., *Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices*. Pain, 1993. **52**(3): p. 287-99.
760. Hummel, P. and M. van Dijk, *Pain assessment: current status and challenges*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(4): p. 237-45.
761. Anand, K.J., et al., *Summary proceedings from the neonatal pain-control group*. Pediatrics, 2006. **117**(3 Pt 2): p. S9-S22.
762. Chambers, C.T., et al., *A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings*. Pain, 1999. **83**(1): p. 25-35.
763. Gibbins, S., et al., *Comparison of pain responses in infants of different gestational ages*. Neonatology, 2008. **93**(1): p. 10-8.

764. Flaskerud, J.H. and B.J. Winslow, *Conceptualizing vulnerable populations health-related research*. Nurs Res, 1998. **47**(2): p. 69-78.
765. Johnston, C.C. and B.J. Stevens, *Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response*. Pediatrics, 1996. **98**(5): p. 925-30.
766. Craig DC: The facial display of pain. In: Finles GA, M.P., editors., *Measurements of Pain in infants and children. Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press, 1998: p. 103-122.
767. Grunau, R.V., C.C. Johnston, and K.D. Craig, *Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures*. Pain, 1990. **42**(3): p. 295-305.
768. Grunau, R.E., et al., *Are twitches, startles, and body movements pain indicators in extremely low birth weight infants?* Clin J Pain, 2000. **16**(1): p. 37-45.
769. Massaro, M., et al., *Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(1): p. 9-14.
770. Breau, L.M., et al., *Judgments of pain in the neonatal intensive care setting: a survey of direct care staffs' perceptions of pain in infants at risk for neurological impairment*, in *Clin J Pain*. 2006: United States. p. 122-9.
771. Stevens, B., et al., *Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment*, in *Pain*. 2003: Netherlands. p. 27-35.
772. Duhn, L.J. and J.M. Medves, *A systematic integrative review of infant pain assessment tools*. Adv Neonatal Care, 2004. **4**(3): p. 126-40.
773. Stevens B, e.a., *Assessment of pain in neonates and infants.*, in *Pain in neonates and infants*, S.B.a.M.P. Anand KJS, Elsevier BV, Editor. 2007: Philadelphia. p. 67-90.
774. van Dijk, M. and D. Tibboel, *Update on pain assessment in sick neonates and infants*. Pediatr Clin North Am, 2012. **59**(5): p. 1167-81.
775. Debillon, T., et al., *Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001. **85**(1): p. F36-41.
776. Hummel, P., et al., *Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain*. J Perinatol, 2008. **28**(1): p. 55-60.
777. Cignacco, E., et al., *Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates*. Early Hum Dev, 2004. **78**(2): p. 125-31.
778. Gessler, P. and E. Cignacco, *[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**(1): p. 16-20.
779. Stevens, B., et al., *Premature Infant Pain Profile: development and initial validation*. Clin J Pain, 1996. **12**(1): p. 13-22.
780. Lawrence, J., et al., *The development of a tool to assess neonatal pain*. Neonatal Netw, 1993. **12**(6): p. 59-66.
781. Hillman, B.A., et al., *The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates*. J Perinatol, 2014.
782. Ambuel, B., et al., *Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale*. J Pediatr Psychol, 1992. **17**(1): p. 95-109.
783. Ista, E., et al., *Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(1): p. 58-63.
784. Buttner, W., et al., *[Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1998. **33**(6): p. 353-61.

785. Hunt, A., et al., *Clinical validation of the paediatric pain profile*. Dev Med Child Neurol, 2004. **46**(1): p. 9-18.
786. Breau, L.M., et al., *Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised*. Pain, 2002. **99**(1-2): p. 349-57.
787. Kleinknecht, M., *[Reliability and validity of the german language version of the "NCCPC-R"]*. Pflege, 2007. **20**(2): p. 93-102.
788. Breau, L.M., et al., *Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version*. Anesthesiology, 2002. **96**(3): p. 528-35.
789. von Baeyer, C.L., *Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed*. Pain Res Manag, 2009. **14**(1): p. 39-45.
790. Deindl, P., et al., *Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs*. Pediatrics, 2013. **132**(1): p. e211-8.
791. Giordano, V., et al., *The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale reliably detected over-sedation but failed to differentiate between other sedation levels*. Acta Paediatr, 2014.
792. Johansson, M. and E. Kokinsky, *The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care*. Nurs Crit Care, 2009. **14**(3): p. 122-30.
793. Wielenga, J.M., et al., *COMFORT scale: a reliable and valid method to measure the amount of stress of ventilated preterm infants*. Neonatal Netw, 2004. **23**(2): p. 39-44.
794. Bagley, S.M., et al., *Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome*. Addict Sci Clin Pract, 2014. **9**(1): p. 19.
795. Franck, L.S., et al., *The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients*. Pediatr Crit Care Med, 2008. **9**(6): p. 573-80.
796. Ista, E., et al., *Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children*. Intensive Care Med, 2009. **35**(6): p. 1075-81.
797. Ista, E., et al., *Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: a multicenter study*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 309.
798. Curley, M.A.Q., Harris, S. K., Fraser, K., Johnson, R., & Arnold, J. H., *State behavioral State Behavioral Scale (SBS): A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation*. , in *Pediatric Critical Care Medicine*. 2006. p. 107-114.
799. SCHNECK, H., *Narcotic withdrawal symptoms in the newborn infant resulting from maternal addiction*. J Pediatr, 1958. **52**(5): p. 584-7.
800. Finnegan, L.P., et al., *Neonatal abstinence syndrome: assessment and management*. Addict Dis, 1975. **2**(1-2): p. 141-58.
801. Ista, E., et al., *Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(8): p. 761-9.
802. Janssen, N.J., et al., *On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98*. Intensive Care Med, 2011. **37**(8): p. 1331-7.
803. Silver, G., et al., *Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool*. Intensive Care Med, 2012. **38**(6): p. 1025-31.
804. Smith, H.A., et al., *Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*. Crit Care Med, 2011. **39**(1): p. 150-7.
805. Grover, S., et al., *Delirium in children and adolescents*. Int J Psychiatry Med, 2009. **39**(2): p. 179-87.

806. 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.
807. Traube, C., et al., *Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 656-63.
808. Traube, C., et al., *Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium*. Crit Care Med, 2017. **45**(5): p. 891-898.
809. Best, K.M., et al., *Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children*. Crit Care Med, 2017. **45**(1): p. e7-e15.
810. Amigoni, A., et al., *Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrome*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(2): p. e86-e91.
811. Smith, H.A., et al., *Pediatric delirium: monitoring and management in the pediatric intensive care unit*. Pediatr Clin North Am, 2013. **60**(3): p. 741-60.
812. de Grahl, C., et al., *The paediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area*. Ger Med Sci, 2012. **10**: p. Doc07.
813. Madden, K., M.M. Burns, and R.C. Tasker, *Differentiating Delirium From Sedative/Hypnotic-Related Iatrogenic Withdrawal Syndrome: Lack of Specificity in Pediatric Critical Care Assessment Tools*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(6): p. 580-588.
814. Meyburg, J., et al., *Cholinesterases and Anticholinergic Medications in Postoperative Pediatric Delirium*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(6): p. 535-542.
815. Traube, C., *All Delirium May Not Be Created Equal: Consideration of Differential Effects of Delirium Based Upon Underlying Etiology*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(10): p. 1009-1010.
816. Playfor, S., et al., *Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children*. Intensive Care Med, 2006. **32**(8): p. 1125-36.
817. Farrington, E.A., et al., *Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants*. Am J Perinatol, 1993. **10**(1): p. 84-7.
818. Sanchez-Pinto, L.N., et al., *Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit*. J Crit Care, 2018. **43**: p. 214-219.
819. Tarkkila, P. and L. Saarnivaara, *Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?* Br J Anaesth, 1999. **82**(1): p. 56-60.
820. Oztekin, S., et al., *Preemptive diclofenac reduces morphine use after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy*. Paediatr Anaesth, 2002. **12**(8): p. 694-9.
821. 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.
822. Viitanen, H., et al., *Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy*. Br J Anaesth, 2003. **91**(3): p. 363-7.
823. Ferland, C.E., E. Vega, and P.M. Ingelmo, *Acute pain management in children: challenges and recent improvements*. Curr Opin Anaesthesiol, 2018. **31**(3): p. 327-332.
824. Vittinghoff, M., et al., *Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative)*. Paediatr Anaesth, 2018. **28**(6): p. 493-506.
825. Moore, R.P., et al., *Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(8): p. 720-5.

826. Suresh, S., et al., *The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia*. Reg Anesth Pain Med, 2018. **43**(2): p. 211-216.
827. 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.
828. Cravero, J.P., et al., *The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period*. Paediatr Anaesth, 2019. **29**(6): p. 547-571.
829. 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.
830. Stevens, B., et al., *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD001069.
831. Johnston, C., et al., *Skin-to-skin care for procedural pain in neonates*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **2**: p. CD008435.
832. Pillai Riddell, R.R., et al., *Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(12): p. Cd006275.
833. 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.
834. 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.
835. Martyn, J.A.J., J. Mao, and E.A. Bittner, *Opioid Tolerance in Critical Illness*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 365-378.
836. Playfor, S.D., *Analgesia and sedation in critically ill children*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2008. **93**(3): p. 87-92.
837. Johnson, P.N., et al., *Relationship between rate of fentanyl infusion and time to achieve sedation in nonobese and obese critically ill children*. Am J Health Syst Pharm, 2017. **74**(15): p. 1174-1183.
838. Horvat, C.M., et al., *ABCB1 genotype is associated with fentanyl requirements in critically ill children*. Pediatr Res, 2017. **82**(1): p. 29-35.
839. Schmidt, B., et al., *Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates*. Klin Padiatr, 2010. **222**(2): p. 62-6.
840. Hronová, K., et al., *Sufentanil and midazolam dosing and pharmacogenetic factors in pediatric analgosedation and withdrawal syndrome*. Physiol Res, 2016. **65**(Suppl 4): p. S463-s472.
841. Bartkowska-Sniatkowska, A., et al., *Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients*. J Clin Pharmacol, 2016. **56**(1): p. 109-15.
842. Lundeberg, S. and J.A. Roelofse, *Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice*. Paediatr Anaesth, 2011. **21**(3): p. 274-9.
843. Müller, 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.
844. Dervan, L.A., et al., *The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Paediatr Anaesth, 2017. **27**(3): p. 228-239.

845. Neunhoeffner, F., et al., *Ketamine Infusion as a Counter Measure for Opioid Tolerance in Mechanically Ventilated Children: A Pilot Study*. Paediatr Drugs, 2017. **19**(3): p. 259-265.
846. Carbajal, R., et al., *Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(10): p. 796-812.
847. Sneyers, B., et al., *Strategies for the Prevention and Treatment of Iatrogenic Withdrawal from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates, Children and Adults: A Systematic Review of Clinical Studies*. Drugs, 2020. **80**(12): p. 1211-1233.
848. Heiberger, A.L., et al., *Safety and Utility of Continuous Ketamine Infusion for Sedation in Mechanically Ventilated Pediatric Patients*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018. **23**(6): p. 447-454.
849. Thompson, R.Z., et al., *Survey of the Current Use of Dexmedetomidine and Management of Withdrawal Symptoms in Critically Ill Children*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019. **24**(1): p. 16-21.
850. Kishk, O.A., et al., *Antipsychotic Treatment of Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Matched Cohort Study*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019. **24**(3): p. 204-213.
851. Banasch, H.L., et al., *Dexmedetomidine Use in a Pediatric Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study*. Ann Pharmacother, 2018. **52**(2): p. 133-139.
852. Andreolio, C., et al., *Prolonged Infusion of Dexmedetomidine in Critically-ill Children*. Indian Pediatr, 2016. **53**(11): p. 987-989.
853. Hunseler, C., et al., *Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial*. Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(6): p. 511-22.
854. Haenecour, A.S., et al., *Prolonged Dexmedetomidine Infusion and Drug Withdrawal In Critically Ill Children*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017. **22**(6): p. 453-460.
855. Sperotto, F., et al., *Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience*. Minerva Anesthesiol, 2019. **85**(2): p. 164-172.
856. Garisto, C., et al., *Use of low-dose dexmedetomidine in combination with opioids and midazolam in pediatric cardiac surgical patients: randomized controlled trial*. Minerva Anesthesiol, 2018. **84**(9): p. 1053-1062.
857. Venkatraman, R., et al., *Dexmedetomidine for Sedation During Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients*. Pediatr Crit Care Med, 2017. **18**(9): p. 831-837.
858. Shutes, B.L., et al., *Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(4): p. 287-297.
859. Romagnoli, S., et al., *Light sedation with dexmedetomidine: a practical approach for the intensivist in different ICU patients*. Minerva Anesthesiol, 2018. **84**(6): p. 731-746.
860. Ceelie, I., et al., *Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. JAMA, 2013. **309**(2): p. 149-54.
861. Härmä, A., et al., *Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants*. J Pediatr, 2016. **168**: p. 36-40.
862. Masarwa, R., et al., *Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies*. Am J Epidemiol, 2018. **187**(8): p. 1817-1827.

863. Ohlsson, A. and P.S. Shah, *Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**(4): p. Cd010061.
864. 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.
865. Olkkola, K.T., et al., *Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children*. Clin Pharmacol Ther, 1988. **44**(2): p. 128-36.
866. 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.
867. Hertzka, R.E., et al., *Fentanyl-induced ventilatory depression: effects of age*. Anesthesiology, 1989. **70**(2): p. 213-8.
868. Sittl, R., et al., *[Management of postoperative pain in children]*. Schmerz, 2000. **14**(5): p. 333-9.
869. 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.
870. Tobias, J.D., *Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU population*. Anaesth Intensive Care, 1994. **22**(5): p. 616-8.
871. 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.
872. *Preoperative Anxiety in Children may predict more painful postoperative Recovery in Pediatrics*. 2006.
873. He, H.G., et al., *Children's perceptions on the implementation of methods for their postoperative pain alleviation: an interview study*. Int J Nurs Pract, 2007. **13**(2): p. 89-99.
874. 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.
875. Macintyre PE, S.S., Scott DA, Visser EJ, Walker SM, *Acute Pain Management: Scientific Evidence Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne ed. 2010.*
876. Chen, E., M.H. Joseph, and L.K. Zeltzer, *Behavioral and cognitive interventions in the treatment of pain in children*. Pediatr Clin North Am, 2000. **47**(3): p. 513-25.
877. Kleiber, C. and D.C. Harper, *Effects of distraction on children's pain and distress during medical procedures: a meta-analysis*. Nurs Res, 1999. **48**(1): p. 44-9.
878. Uman, L.S., et al., *Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **10**: p. CD005179.
879. Suls, J. and C.K. Wan, *Effects of sensory and procedural information on coping with stressful medical procedures and pain: a meta-analysis*. J Consult Clin Psychol, 1989. **57**(3): p. 372-9.
880. Pillai Riddell, R., et al., *Nonpharmacological management of procedural pain in infants and young children: an abridged Cochrane review*. Pain Res Manag, 2011. **16**(5): p. 321-30.
881. Bellieni, C.V., et al., *Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial*. Pediatr Res, 2002. **51**(4): p. 460-3.
882. Bellieni, C.V., et al., *Sensorial saturation for neonatal analgesia*. Clin J Pain, 2007. **23**(3): p. 219-21.
883. Stevens, B., J. Yamada, and A. Ohlsson, *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD001069.

884. Cignacco, E.L., et al., *Oral sucrose and "facilitated tucking" for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial*. *Pediatrics*, 2012. **129**(2): p. 299-308.
885. Curtis, S.J., et al., *A randomized controlled trial of sucrose and/or pacifier as analgesia for infants receiving venipuncture in a pediatric emergency department*. *BMC Pediatr*, 2007. **7**: p. 27.
886. Hartman, M.E., D.C. McCrory, and S.R. Schulman, *Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(2): p. 246-55.
887. Lamas, A. and J. Lopez-Herce, *Monitoring sedation in the critically ill child*. *Anaesthesia*, 2010. **65**(5): p. 516-24.
888. de Wildt, S.N., et al., *Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients*. *Ther Drug Monit*, 2005. **27**(1): p. 98-102.
889. Gupta, K., et al., *Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. **13**(2): p. 131-5.
890. Tobias, J.D. and J.W. Berkenbosch, *Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam*. *South Med J*, 2004. **97**(5): p. 451-5.
891. Whalen, L.D., et al., *Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(8): p. 706-14.
892. Parkinson, L., et al., *A randomized controlled trial of sedation in the critically ill*. *Paediatr Anaesth*, 1997. **7**(5): p. 405-10.
893. 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.
894. Ng, E., A. Taddio, and A. Ohlsson, *Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **1**(1): p. Cd002052.
895. Ancora, G., et al., *Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation*. *Acta Paediatr*, 2019. **108**(2): p. 208-217.
896. Bellù, R., K.A. de Waal, and R. Zanini, *Opioids for neonates receiving mechanical ventilation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. Cd004212.
897. Brusseau, R. and M.E. McCann, *Anaesthesia for urgent and emergency surgery*. *Early Hum Dev*, 2010. **86**(11): p. 703-14.
898. Davidson, A.J., *Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance*. *Paediatr Anaesth*, 2011. **21**(7): p. 716-21.
899. Istaphanous, G.K., C.G. Ward, and A.W. Loepke, *The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010. **24**(3): p. 433-49.
900. Loepke, A.W., *Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine?* *Pediatr Crit Care Med*, 2010. **11**(2): p. 217-26.
901. Patel, P. and L. Sun, *Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans*. *Anesthesiology*, 2009. **110**(4): p. 703-8.
902. Sun, L., *Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development*. *Br J Anaesth*, 2010. **105** Suppl 1: p. i61-8.
903. Ward, C.G. and A.W. Loepke, *Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain?* *Pharmacol Res*, 2012. **65**(3): p. 271-4.
904. *Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures*. *Pediatr Dent*, 2008. **30**(7 Suppl): p. 143-59.

905. Mody, K., et al., *Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect*. Crit Care Med, 2018. **46**(9): p. 1486-1491.
906. 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.
907. Martinbiancho, J.K., et al., *Evidence of safety of chloral hydrate for prolonged sedation in PICU in a tertiary teaching hospital in southern Brazil*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(12): p. 1253-8.
908. Joffe, A.R., et al., *Chloral hydrate enteral infusion for sedation in ventilated children: the CHOSEN pilot study*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 290.
909. 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.
910. Salarian, S., et al., *Impact of Oral Clonidine on Duration of Opioid and Benzodiazepine Use in Mechanically Ventilated Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. Iran J Pharm Res, 2019. **18**(4): p. 2157-2162.
911. Neubert, A., et al., *The CLOSED trial; CLOnidine compared with midazolam for SEDation of paediatric patients in the intensive care unit: study protocol for a multicentre randomised controlled trial*. BMJ Open, 2017. **7**(6): p. e016031.
912. Wolf, A., et al., *Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (Safety profile, Efficacy and Equivalence in Paediatric intensive care Sedation) study*. Health Technol Assess, 2014. **18**(71): p. 1-212.
913. Michel, L., et al., *An unusual cause of acute paraplegia in a 16-year-old dancer*. J Neurol, 2014. **261**(6): p. 1210-2.
914. Kleiber, N., et al., *Clonidine as a First-Line Sedative Agent After Neonatal Cardiac Surgery: Retrospective Cohort Study*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(4): p. 332-41.
915. Afshari, A., *Clonidine in pediatric anesthesia: the new panacea or a drug still looking for an indication?* Curr Opin Anaesthesiol, 2019. **32**(3): p. 327-333.
916. Su, F., S.C. Nicolson, and A.F. Zuppa, *A dose-response study of dexmedetomidine administered as the primary sedative in infants following open heart surgery*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(5): p. 499-507.
917. Romagnoli, A., et al., *Clinical isolates of the modern Mycobacterium tuberculosis lineage 4 evade host defense in human macrophages through eluding IL-1beta-induced autophagy*. Cell Death Dis, 2018. **9**(6): p. 624.
918. Fodale, V. and E. La Monaca, *Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease*. Drug Saf, 2008. **31**(4): p. 293-303.
919. Bray, R.J., *The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk?* Curr Opin Anaesthesiol, 2002. **15**(3): p. 339-42.
920. Parke, T.J., et al., *Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports*. Bmj, 1992. **305**(6854): p. 613-6.
921. Hughes, J., et al., *A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children*. Acta Paediatr, 1994. **83**(11): p. 1194-9.
922. Diedrich, D.A. and D.R. Brown, *Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU*. J Intensive Care Med, 2011. **26**(2): p. 59-72.
923. Kruessell, M.A., et al., *Use of propofol in pediatric intensive care units: a national survey in Germany*. Pediatr Crit Care Med, 2012. **13**(3): p. e150-4.

924. Pavcnik, M. and M. Groselj Grenc, *Sevoflurane sedation for weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care unit*. *Minerva Anesthesiol*, 2019. **85**(9): p. 951-961.
925. Mencia, S., et al., *An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(7): p. e335-e341.
926. Perez-Zoghbi, J.F., et al., *Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats*. *Br J Anaesth*, 2017. **119**(3): p. 506-516.
927. Perez-Zoghbi, J.F., et al., *Neurotoxicity of sub-anesthetic doses of sevoflurane and dexmedetomidine co-administration in neonatal rats*. *Neurotoxicology*, 2020. **79**: p. 75-83.
928. Hansen, T.G., *Use of anesthetics in young children Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology (ESA), the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA), the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative (EuroSTAR)*. *Paediatr Anaesth*, 2017. **27**(6): p. 558-559.
929. Palacios, A., et al., *Sevoflurane Therapy for Severe Refractory Bronchospasm in Children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2016. **17**(8): p. e380-4.
930. Eifinger, F., et al., *Observations on the effects of inhaled isoflurane in long-term sedation of critically ill children using a modified AnaConDa®-system*. *Klin Padiatr*, 2013. **225**(4): p. 206-11.
931. Snoek, A., et al., *Levomepromazine for difficult sedation in pediatric intensive care*. *J Pediatr Intensive Care*, 2014. **3**(2): p. 53-57.
932. Foster, A., F. Morandi, and E. May, *Prevalence of ear disease in dogs undergoing multidetector thin-slice computed tomography of the head*. *Vet Radiol Ultrasound*, 2015. **56**(1): p. 18-24.
933. Als, H., et al., *Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects*. *JAMA*, 1994. **272**(11): p. 853-8.
934. Stevens, B., et al., *The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates*. *Nurs Res*, 1999. **48**(1): p. 35-43.
935. Kallio, M., et al., *Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in pediatric intensive care--a randomized controlled trial*. *Pediatr Pulmonol*, 2015. **50**(1): p. 55-62.
936. O'Mara, K., et al., *Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates*. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2012. **17**(3): p. 252-62.
937. Chrysostomou, C., et al., *A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates*. *J Pediatr*, 2014. **164**(2): p. 276-82.e1-3.
938. Dersch-Mills, D.A., et al., *Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study*. *Ann Pharmacother*, 2019. **53**(5): p. 464-470.
939. Sellas, M.N., et al., *Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns*. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019. **24**(3): p. 227-233.
940. Romantsik, O., et al., *Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **5**(5): p. Cd012468.
941. 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.
942. Traube, C. and G. Silver, *Identify Delirium, Then Investigate for Underlying Etiology*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(1): p. 86-87.

943. Martini, D.R., *Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(4): p. 395-8.
944. HD, W.M., C. GM, and T. PT, *Delirium (confusional states)*. American Psychiatric Publishing, 2002.
945. van der Vossen, A.C., et al., *Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation*. Acta Paediatr, 2018. **107**(9): p. 1594-600.
946. Harrison, A.M., et al., *The use of haloperidol in agitated critically ill children*. Clin Pediatr (Phila), 2002. **41**(1): p. 51-4.
947. Becerra, V., et al., *[Levomepromazine as adjuvant sedation in a pediatric intensive care unit]*. Vertex, 2017. **28**(136): p. 411-415.
948. Fong, C.Y., et al., *Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**(11): p. Cd011786.
949. Best, K.M., et al., *Patterns of Sedation Weaning in Critically Ill Children Recovering From Acute Respiratory Failure*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(1): p. 19-29.
950. Posey, D.J., et al., *Risperidone in the treatment of two very young children with autism*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1999. **9**(4): p. 273-6.
951. Barnes, S.S., M.A. Grados, and S.R. Kudchadkar, *Child Psychiatry Engagement in the Management of Delirium in Critically Ill Children*. Crit Care Res Pract, 2018. **2018**: p. 9135618.
952. Schievelde, J.N. and A.F. Leentjens, *Delirium in severely ill young children in the pediatric intensive care unit (PICU)*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(4): p. 392-4; discussion 395.
953. 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.
954. Barbara Sinner, M., *Anästhetika-induzierte Neurotoxizität bei Kindern—Aktueller Stand der Wissenschaft*.
955. Vutskits, L. and Z. Xie, *Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance*. Nat Rev Neurosci, 2016. **17**(11): p. 705-717.
956. Davidson, A. and L. Vutskits, *The new FDA drug safety communication on the use of general anesthetics in young children: what should we make of it?* Paediatr Anaesth, 2017. **27**(4): p. 336-337.
957. Sun, L.S., *Introduction to "Anesthesia and Neurodevelopment in Children": A Supplement from the Sixth Pediatric Anesthesia Neurodevelopmental Assessment (PANDA) Symposium*. J Neurosurg Anesthesiol, 2019. **31**(1): p. 101-102.
958. Schiller, R.M., et al., *Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-Term Neurodevelopment*. J Clin Pharmacol, 2018. **58 Suppl 10**: p. S140-s150.
959. van den Bosch, G.E., et al., *Long-term Effects of Early Exposure to Stress, Pain, Opioids and Anaesthetics on Pain Sensitivity and Neurocognition*. Curr Pharm Des, 2017. **23**(38): p. 5879-5886.
960. Duerden, E.G., et al., *Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants*. Ann Neurol, 2016. **79**(4): p. 548-59.
961. Lee, J.J., L.S. Sun, and R.J. Levy, *Report on the Sixth Pediatric Anesthesia Neurodevelopmental Assessment (PANDA) Symposium, "Anesthesia and Neurodevelopment in Children"*. J Neurosurg Anesthesiol, 2019. **31**(1): p. 103-107.

962. Warner, D.O., et al., *Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study*. *Anesthesiology*, 2018. **129**(1): p. 89-105.
963. McCann, M.E., et al., *Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial*. *Lancet*, 2019. **393**(10172): p. 664-677.
964. Hashem, M.D., et al., *Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge*. *Crit Care*, 2016. **20**(1): p. 345.
965. Herrup, E.A., B. Wiecek, and S.R. Kudchadkar, *Characteristics of postintensive care syndrome in survivors of pediatric critical illness: A systematic review*. *World J Crit Care Med*, 2017. **6**(2): p. 124-134.
966. Caprarola, S.D., S.R. Kudchadkar, and M.M. Bembea, *Neurologic Outcomes Following Care in the Pediatric Intensive Care Unit*. *Curr Treat Options Pediatr*, 2017. **3**(3): p. 193-207.
967. Williams, C.N., A. Kirby, and J. Piantino, *If You Build It, They Will Come: Initial Experience with a Multi-Disciplinary Pediatric Neurocritical Care Follow-Up Clinic*. *Children (Basel)*, 2017. **4**(9).
968. 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.
969. Basler, H.D., et al., *[Assessment of pain in advanced dementia. Construct validity of the German PAINAD]*. *Schmerz*, 2006. **20**(6): p. 519-26.
970. Schuler, M., *Kognitive Defizite: Wie man Schmerzen auch bei Demenz erkennen kann*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2014. **111**(41): p. 4.
971. 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.
972. Barr, J., et al., *A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model*. *Anesthesiology*, 2001. **95**(2): p. 286-98.
973. 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.
974. Carnahan, R.M., et al., *The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity*. *J Clin Pharmacol*, 2006. **46**(12): p. 1481-6.
975. Hein, C., et al., *Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients*. *J Am Med Dir Assoc*, 2014. **15**(11): p. 850.e11-5.
976. 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.
977. 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.
978. Panitchote, A., et al., *Under-recognition of delirium in older adults by nurses in the intensive care unit setting*. *Aging Clin Exp Res*, 2015.
979. Morandi, A., et al., *Tools to detect delirium superimposed on dementia: a systematic review*. *J Am Geriatr Soc*, 2012. **60**(11): p. 2005-13.
980. 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.

981. 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.
982. Barnes-Daly, M.A., et al., *Improving Health Care for Critically Ill Patients Using an Evidence-Based Collaborative Approach to ABCDEF Bundle Dissemination and Implementation*. Worldviews Evid Based Nurs, 2018. **15**(3): p. 206-216.
983. 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.
984. 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.
985. 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.
986. Radtke, F.M., et al., *How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study*. Intensive Care Med, 2012. **38**(12): p. 1974-81.
987. 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.
988. 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.
989. Jacobs, P., J. Rapoport, 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.
990. 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.
991. Cheng, E.Y., *The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient*. Crit Care Clin, 1995. **11**(4): p. 1005-19.
992. Schleppers, A., *["Diagnosis related groups" efficiency-oriented reimbursement system?]*. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2000. **35**(6): p. 351-3.
993. 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.
994. Heyland, D.K., et al., *How to use the results of an economic evaluation*. Crit Care Med, 1999. **27**(6): p. 1195-202.
995. Meissner, W., et al., *[Quality management in postoperative pain therapy]*. Anaesthesist, 2001. **50**(9): p. 661-70.
996. Guenther, U., et al., *[Nursing workload indices TISS-10, TISS-28, and NEMS : Higher workload with agitation and delirium is not reflected]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2016. **111**(1): p. 57-64.
997. Riessen, R., et al., *[Discussion paper for a hospital financing reform in Germany from the perspective of intensive care medicine]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2020. **115**(1): p. 59-66.
998. Pronovost, P.J., et al., *Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit*. J Crit Care, 2003. **18**(3): p. 145-55.

999. 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.
1000. 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.
1001. MacLaren, R., et al., *A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia*. Pharmacotherapy, 2000. **20**(6): p. 662-72.
1002. 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.
1003. 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.
1004. 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.
1005. 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.
1006. 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.
1007. 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.
1008. De Bellis, P., et al., *[Experience with remifentanyl in the ICU]*. Minerva Anestesiol, 2002. **68**(10): p. 765-73.
1009. Weinrebe, W., et al., *What does delirium cost? : An economic evaluation of hyperactive delirium*. Z Gerontol Geriatr, 2015.
1010. Lee, E. and J. Kim, *Cost-benefit analysis of a delirium prevention strategy in the intensive care unit*. Nurs Crit Care, 2014.
1011. Wittbrodt, E.T., *Analysis of pharmacoeconomics of sedation and analgesia*. Crit Care Clin, 2001. **17**(4): p. 1003-13, x.
1012. Kumpf, O., et al., *Voluntary peer review as innovative tool for quality improvement in the intensive care unit--a retrospective descriptive cohort study in German intensive care units*. Ger Med Sci, 2014. **12**: p. Doc17.
1013. 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.
1014. Inouye, S.K., *Delirium in older persons*. N Engl J Med, 2006. **354**(11): p. 1157-65.
1015. Bray, K., et al., *British Association of Critical Care Nurses position statement on the use of restraint in adult critical care units*. Nurs Crit Care, 2004. **9**(5): p. 199-212.
1016. Minnick, A.F., et al., *Prevalence and variation of physical restraint use in acute care settings in the US*. J Nurs Scholarsh, 2007. **39**(1): p. 30-7.
1017. Maccioli, G.A., et al., *Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: use of restraining therapies--American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002*. Crit Care Med, 2003. **31**(11): p. 2665-76.
1018. Flaherty, J.H. and M.O. Little, *Matching the environment to patients with delirium: lessons learned from the delirium room, a restraint-free environment for older hospitalized adults with delirium*. J Am Geriatr Soc, 2011. **59** Suppl 2: p. S295-300.
1019. Pan, Y., et al., *Influence of physical restraint on delirium of adult patients in ICU: A nested case-control study*. J Clin Nurs, 2018. **27**(9-10): p. 1950-1957.

1020. Berzlanovich, A.M., J. Schopfer, and W. Keil, *Deaths due to physical restraint*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(3): p. 27-32.
1021. Costa, D.K., et al., *Identifying Barriers to Delivering the Awakening and Breathing Coordination, Delirium, and Early Exercise/Mobility Bundle to Minimize Adverse Outcomes for Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review*. Chest, 2017. **152**(2): p. 304-311.
1022. Hermes, C., et al., *Gaps in pain, agitation and delirium management in intensive care: Outputs from a nurse workshop*. Intensive Crit Care Nurs, 2018. **48**: p. 52-60.
1023. 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.
1024. 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.
1025. Roeder, N., et al., *[Clinical pathways: effective and efficient inpatient treatment]*. Chirurg, 2003. **74**(12): p. 1149-55.
1026. Kong, R. and D. Payen, *Controlling sedation rather than sedation controlling you*. Clin Intensive Care, 1994. **5**(5 Suppl): p. 5-7.
1027. Grol, R. and J. Grimshaw, *Evidence-based implementation of evidence-based medicine*. Jt Comm J Qual Improv, 1999. **25**(10): p. 503-13.
1028. Berenholtz, S. and P.J. Pronovost, *Barriers to translating evidence into practice*. Curr Opin Crit Care, 2003. **9**(4): p. 321-5.
1029. Cook, D.J., et al., *Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention*. Crit Care Med, 2002. **30**(7): p. 1472-7.
1030. Dale, C.R., et al., *Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation*. Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(3): p. 367-74.
1031. Collinsworth, A.W., et al., *A Review of Multifaceted Care Approaches for the Prevention and Mitigation of Delirium in Intensive Care Units*. J Intensive Care Med, 2014.

Versionsnummer: 5.1

Erstveröffentlichung: 11/2004

Überarbeitung von: 03/2021

Nächste Überprüfung geplant: 03/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online