

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. Dominique Singer

Vorhersage der Analgesedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Hilfe des Bispektral-Index

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maximilian David Mauritz
aus Koblenz

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 08.04.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dominique Singer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Rainer Nitschke

*„Kinderschmerz ist so gut echter Schmerz wie der der Erwachsenen,
– nur daß wir ihn so leicht vergessen.“*

Lily Braun (1909): Memoiren einer Sozialistin. München: Albert Langen, S. 45

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Aufbau der Arbeit	4
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	5
2.	Grundlagen und Forschungsstand	6
2.1	Begriffsbestimmung	6
2.1.1	Schmerz	6
2.1.2	Sedierung, Analgosedierung und Allgemeinanästhesie	7
2.2	Historische Entwicklung	9
2.2.1	Anerkennung von Schmerzen und Analgesie bei Kindern	9
2.2.2	Entwicklung der Sedierung und Allgemeinanästhesie	12
2.2.3	Pädiatrische Intensivmedizin und Analgosedierung	13
2.2.4	Aspekte der Analgosedierung und Messung der Narkosetiefe	15
2.3	Aktueller Wissensstand	16
2.3.1	Analgosedierung in der (pädiatrischen) Intensivmedizin	16
2.3.2	Monitoring von Analgosedierung in der pädiatrischen Intensivmedizin	18
2.3.3	Folgen inadäquater Analgosedierung	19
3.	Material und Methoden	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Patientenkollektiv	21
3.3	Untersuchungsablauf	22
3.4	Fremdeinschätzungsskalen zum Analgosedierungsmonitoring	25
3.4.1	COMFORT-B	26
3.4.2	Modified FLACC (mFLACC)	30
3.4.3	Behavioral Pain Scale (BPS)	33
3.5	Bispektral-Index	34
3.5.1	Elektroenzephalogramm	34
3.5.2	EEG-Auswertung	37
3.5.3	BIS-Algorithmus	39
3.5.4	Anwendung	42
3.5.5	Limitierungen	45
3.6	BIS VISTA Monitoring System	50
3.6.1	BIS™ Complete Monitor	50
3.6.2	BIS™ Pediatric XP Sensor und BISx™	51

3.7	Datenerfassung und Auswertung	52
3.8	Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K	53
3.9	Aufklärung und Einwilligung	53
3.10	Ethikvotum	53
4.	Ergebnisse.....	54
4.1	Patienten und Datenerhebung.....	54
4.1.1	Sekundärer Ausschluss	55
4.1.2	Datenqualität.....	55
4.2	Epidemiologie	55
4.3	Interrater-Reliabilität der Scores	56
4.4	Medikamentöse Analgosedierung.....	56
4.5	Klinische Schmerz- und Sedierungsevaluation	58
4.5.1	Bispektral-Index der tief sedierten Patienten	61
4.5.2	Auswirkung einer Bolusgabe auf das Analgosedierungsniveau	61
4.6	Korrelation des BIS mit den Analgosedierungskategorien	64
4.7	Vorhersagewahrscheinlichkeit der klinischen Skalen.....	65
4.8	Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz (Intervention)	67
4.8.1	Definition der Reaktion	67
4.8.2	Reaktion der Patienten.....	67
4.9	Vorhersagewahrscheinlichkeit der Reaktion	68
5.	Diskussion.....	70
5.1	Analgosedierung	70
5.2	Vorhersage	72
5.3	Limitierungen und Methodenkritik	73
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	74
6.	Zusammenfassung	76
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	78
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Anhang	91
10.	Danksagungen	94
11.	Lebenslauf	95
12.	Eidesstattliche Versicherung	96

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die aktuelle S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ von 2015 empfiehlt zur Behandlung kritisch kranker Patienten:

„Der intensivmedizinisch behandelte Patient soll wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an seiner Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können. [...]

Indikationsstellung und Durchführung einer Sedierung bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit, um Patienten nicht akzidentell durch Übersedierung zu schaden. Im Sinne unserer Patientinnen und Patienten ist der zurückhaltende und umsichtige Umgang mit Sedativa und Analgetika unter der höchsten Prämisse des wachen und kooperativen Patienten klinisch umsetzbar, sicher und einzufordern.“ (DGAI, DIVI et al. 2015a)

Intensivmedizinisch behandelte pädiatrische Patienten sind zahlreichen schmerzhaften oder unangenehmen Prozeduren ausgesetzt und oftmals auf eine künstliche Beatmung angewiesen. Eine künstliche Beatmung sowie schmerzhafte Zustände erfordern eine ausreichende Schmerzlinderung (Analgesie) beziehungsweise eine zielgerichtete beruhigende, dämpfende Therapie (Sedierung). Sedierende Medikamente werden eingesetzt, um besonders bei Kindern Angstzustände und Agitation zu vermeiden sowie die Pflege der Patienten zu erleichtern. Das Verhalten eines Kindes in solchen Situationen hängt stark von seinem Alter und seiner geistigen und emotionalen Entwicklung ab. Besonders bei jungen oder entwicklungsverzögerten Patienten können die Therapie und künstliche Beatmung dem Anspruch eines wachen und kooperativen Patienten oftmals nicht gerecht werden. (Coté et al. 2016; Tobias 2015)

Die Zielsetzung für die analgetische Behandlung (meist durch stark wirksame Opiode) ist die Behandlung von Schmerzen, die mit der Krankheit oder einem Trauma selbst verbunden sind oder durch invasive therapeutische Maßnahmen bedingt sind. Katheter, Drainagen, nicht-invasive Beatmungsgeräte, endotracheale Tuben

sowie pflegerische Maßnahmen (Absaugen der Atemwege, Physiotherapie, Verbandswechsel und die Mobilisierung des Patienten) sind typische Gründe für Schmerzen auf Intensivstationen. Sedierung und Schmerztherapie sind wie oben erwähnt oft notwendig, um eine synchronisierte Beatmung oder invasive Prozeduren zu ermöglichen und Agitationszustände, Angst, Stress sowie das akzidentelle Entfernen von lebenswichtigen medizinischen Geräten, Kathetern oder eine Selbst-Extubation zu vermeiden.

Darüber hinaus können Schmerzerlebnisse auf der Intensivstation die Lebensqualität der Patienten dauerhaft beeinträchtigen, bis hin zur Entwicklung eines posttraumatischen Stresssyndroms oder chronischer Schmerzzustände. Auf der anderen Seite droht die Gefahr einer Über-Sedierung, welche unter anderem die Beatmungszeit verlängern und den Kreislauf beeinträchtigen kann (vgl. 2.3.3).

Bei der Beurteilung des Analgosedierungsniveaus ergeben sich allerdings einige Herausforderungen. Zum einen liegt es im Wesen der Sache, dass z.B. tief analgosedierte Patienten keine eigenen Angaben über ihre Schmerzen und eine adäquate Sedierungstiefe machen können. Behandelnde sind hier auf klinische Zeichen oder entsprechendes Monitoring angewiesen. Zum anderen bedingt auch die häufig genutzte Kombination von Hypnotika (z.B. Midazolam) und Analgetika (z.B. Morphin oder Fentanyl) (Vet et al. 2013), dass sich ihre Wirkungen überschneiden können. Analgetika können eine sedierende und Hypnotika eine analgetische Komponente aufweisen. Ein Missverhältnis von Hypnotika und Analgetika kann eine eigentlich unzureichende Sedierung oder Analgesie verschleiern.

Die Einschätzung der Schmerzwahrnehmung bei analgosedierten Patienten erfolgt üblicherweise anhand von klinischen Parametern wie Bewegung, Mimik, Herzfrequenz, Blutdruck, Schweiß- und Tränensekretion. Es kann zwar aufgrund eines deutlichen Anstiegs des Blutdrucks oder der Schweißproduktion festgestellt werden, dass der Patient zum Beispiel bei einer der oben genannten pflegerischen Maßnahmen nicht ausreichend mit Analgetika versorgt war und die Dosis gegebenenfalls erhöht werden muss; eine Vorhersage für einen noch ausstehenden Schmerzreiz ist so aber nicht möglich. Somit kann die Schmerztherapie immer nur im Nachhinein auf eine schmerzhaft empfundene Stimulation reagieren. Unnötige Analgetika- oder Hypnotikagaben könnten wiederum zu einer gesteigerten Opioidtoleranz, Entzugssyndrom oder Kreislaufdepressionen führen. Bei Ausbleiben einer

Reaktion auf den Reiz ist es zudem nicht möglich abzuschätzen, ob es sich um eine adäquate Analgosedierung oder bereits um eine Über-Dosierung handelt. Darüber hinaus stehen die oben genannten physiologischen und vegetativen Parameter auch unter dem Einfluss der Grunderkrankung (Gefäßwiderstand, Volumenstatus etc.) und der Therapie (Beatmung, Pharmakotherapie, kreislaufunterstützende Geräte etc.) und eignen sich so nur bedingt zur Beurteilung (Harris et al. 2016; Schmidt et al. 2007).

Bei Kindern können altersbedingte Unruhezustände zudem nur schwer von Agitation wegen unzureichender Sedierung unterschieden werden (Hummel und van Dijk 2006). Die Reaktionen auf den Reiz können, abhängig vom Alter und emotionaler wie kognitiver Entwicklung individuell sehr unterschiedlich sein. Hinzu kommt noch der stark variierende Bedarf und die individuell unterschiedliche Metabolisierung der Medikamente.

Die richtige Einschätzung von adäquater Sedierung und Analgesie ist vor allem bei pädiatrischen Patienten stark von der Erfahrung und dem subjektiven Eindruck des Untersuchers abhängig (Harris et al. 2016; Hummel und van Dijk 2006; Ista et al. 2005). Daher wurden in den letzten Jahren zahlreiche Skalen und Scoring-Systeme entwickelt und validiert um die Beurteilung der Sedierung und des Schmerzempfindens von Erwachsenen und Kindern zu objektivieren. Viele dieser Skalen konnten in Studien signifikante Veränderungen auf schmerzhafte Reize anzeigen (Amigoni et al. 2012; Gélinas et al. 2013; Payen et al. 2001), ihr Vorhersagewert für eine Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz ist aber gering. Zudem kann mit diesen Skalen bei tiefer Sedierung im Übergang zur Allgemeinanästhesie nicht mehr sicher eine adäquate Sedierung beurteilt werden (siehe auch 2.2.4 Aspekte der Analgosedierung und Messung der Narkosetiefe). Genauso fallen reine Schmerzskalen bei zunehmender Sedierungstiefe tendenziell zu tief aus und können eine mögliche Änderung des Analgesieniveaus gegebenenfalls nicht erfassen (siehe oben).

Hieraus ergibt sich ein Desiderat für die Forschung nach objektiveren Messgrößen, die es ermöglichen die Sedierungstiefe beziehungsweise das Analgesieniveau verlässlich zu bestimmen. Eine Möglichkeit hierzu kann der Bispektral-Index sein, der in ersten Studien zur Sedierungsmessung bei Kindern bereits vielversprechende

Ergebnisse gezeigt hat. Dieses wurde in der monozentrischen, prospektiven, beobachter-verblindeten Studie *„Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle und des Bispektral-Index“* beziehungsweise *„PINCH Study: Prediction of Nociception in Children“* auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Das Studiendesign entspricht einer diagnostischen Beobachtungsstudie.

1.2 Aufbau der Arbeit

Im Rahmen der Studie *„Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle und des Bispektral-Index“* werden zwei objektive Verfahren untersucht, die die Lücken und Limitierungen etablierter Fremdbeurteilungsskalen schließen könnten. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung des Bispektral-Index.

Das Kapitel *Grundlagen und Forschungsstand* soll zunächst einen Überblick über die Möglichkeiten der Überwachung einer adäquaten Analgosedierung bei beatmeten, kritisch kranken Kindern geben. Die Herausforderung bei diesen Patienten besteht darin, dass sie nicht in der Lage sind, Schmerzen bzw. ausreichende Sedierung selbst zu kommunizieren. Hierzu werden zunächst häufig benutzte Begriffe definiert und ein Blick auf die historische Entwicklung der (pädiatrischen) Intensivmedizin, der Narkoseüberwachung und der Anerkennung des Schmerzerlebens von Kindern geworfen. Im Anschluss wird der aktuelle Forschungsstand um die Analgosedierung mit der gängigen Praxis verglichen und Folgen einer inadäquaten Analgosedierung aufgezeigt.

Im Kapitel *Material und Methoden* werden das Studiendesign und das untersuchte Patientenkollektiv vorgestellt. Des Weiteren werden die Verfahrensweisen der verwendeten Fremdbeurteilungsskalen zur Bewertung der Analgosedierung und die des Bispektral-Index untersucht und vorgestellt.

Im Rahmen meiner Fragestellung und Auswertung habe ich mich schließlich mit der Möglichkeit der Vorhersage einer adäquaten Analgosedierung für einen nozizeptiven Reiz mithilfe des Bispektral-Index beschäftigt. Die empirisch gewonnenen Daten werden im Kapitel *Ergebnisse* vorgestellt. Im Kapitel *Diskussion* werden sie schließlich vor dem Hintergrund des zu Beginn der Arbeit dargestellten Forschungsstand erörtert und die gezogenen Schlussfolgerungen diskutiert.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen der Studie wurde auf Grundlage des bisherigen Forschungsstandes folgende Hypothese aufgestellt, die im Nachfolgenden empirisch untersucht wurde:

Hypothese:

Mit Hilfe des BIS kann bei analgosedierten pädiatrischen Intensivpatienten die Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz vorhergesagt werden. Mit Hilfe des BIS kann die aktuelle Analgosedierung evaluiert werden.

2. Grundlagen und Forschungsstand

2.1 Begriffsbestimmung

In der Fachliteratur sowie in gängigen Praxis- und Therapieleitfäden werden oftmals Begriffe wie Schmerzen oder Sedierung benutzt, ohne diese vorab definiert zu haben. Hier soll, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, eine Definition und Abgrenzung für die in dieser Arbeit benutzten Begriffe und Konzepte erfolgen.

2.1.1 Schmerz

Fast jeder Mensch hat schon einmal Schmerzen empfunden. Es handelt sich um ein umfassendes Erlebnis; eine Sinnesempfindung, die häufig mit einer spezifischen Mimik und/oder Lautäußerung, Verhaltensänderung und auch reflexartigen Bewegungen verbunden sein kann (Wager und Zernikow 2015). Eine gängige Definition, die versucht dieses universelle und komplexe Geschehen zu beschreiben, stammt von der International Association for the Study of Pain (IASP):

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ (Merskey und Bogduk 1994)

Merskey und Bogduk (1994) weisen auch explizit darauf hin, dass die Unfähigkeit, seine Schmerzen zu kommunizieren nicht bedeutet, dass die betreffende Person keine Schmerzen hat beziehungsweise keine adäquate Schmerzlinderung benötigt. Diese Definition umfasst sowohl die Sinnesempfindung (Nozizeption), als auch die emotionale Komponente. Die Verhaltensebene bleibt hier außen vor. Es wird aber deutlich, dass Schmerzen ein individuelles Erlebnis darstellen, welches, bei gleichem nozizeptiven Reiz, von verschiedenen Personen unterschiedlich wahrgenommen werden kann. Schmerzempfindungen sind subjektiv und die darauffolgenden Reaktionen sind individuell unterschiedlich. Sie sind nicht nur von biologischen (Nozizeption, Schmerzleitung und -modulierung, subkortikale und kortikale Verarbei-

tung), sondern auch durch psychologische und soziale Aspekte geprägt (sogenanntes biopsychosoziales Modell) (Gatchel et al. 2007). Schmerz ist also das, was der Patient als Schmerz empfindet.

2.1.2 Sedierung, Analgosedierung und Allgemeinanästhesie

Ziel einer Sedierung ist in der Regel die Milderung von Angst- und Stressreaktionen sowie die Reduzierung der damit verbundenen Risiken. Zudem kann sie zur Tolerierung unangenehmer Interventionen genutzt werden oder zur Ruhigstellung von unkooperativen Patienten dienen (Van Aken et al. 2010).

Die American Society of Anesthesiologists (ASA) und die American Academy of Pediatrics (AAP) haben entsprechende Sedierungsstadien festgelegt, welche in Anlehnung hierzu auch in Deutschland Anwendung bei Erwachsenen und Kindern finden (vgl. Abbildung 1). Die Grenzen zwischen diesen Stadien sind allerdings fließend und lassen sich in nicht immer zuverlässig voneinander abgrenzen. Hierdurch ist die Steuerbarkeit der Sedierung, besonders bei Kindern, erschwert. Jede moderate Sedierung kann beispielsweise in eine tiefe Sedierung übergehen und entsprechende Interventionen erfordern (Reeves et al. 2004). Daher ist es unabdingbar, für jede Form der Sedierung ein adäquates Monitoring zu wählen und entsprechende Vorkehrungen zu treffen. Insbesondere jede tiefe Sedierung oder Analgosedierung bei Kindern sollte von einem pädiatrisch erfahrenen Anästhesisten oder einem Pädiater mit intensivmedizinischen Kenntnissen erfolgen (Philippi-Höhne et al. 2010).

Sedierungsstadien (für Erwachsene und Kinder) (in Anlehnung an ASA-Definition 2002 (1) und AAP-Definition 2006 (2)).						
		Vigilanz	Reaktion auf Stimulation	Spontanatmung	Kreislauffunktion	Schutzreflexe
I	Minimale Sedierung	wach, entspannt	normale Reaktion auf Ansprache	normal	normal	normal
II	Moderate Sedierung	schläfrig, somnolent	erweckbar, mindestens 10-sekündige Wachphasen mit normaler Reaktion auf Ansprache bzw. nicht schmerzhafte taktile Reize	normal	üblicherweise ausreichend	erhalten
III	Tiefe Sedierung	tief schlafend, soporös	Kontaktverlust, gezielte Abwehrbewegungen nur bei schmerzhaften Reizen	Intervention kann erforderlich sein	üblicherweise ausreichend	protektive Luftwegsreflexe können beeinträchtigt sein
IV	Allgemein-Anästhesie	bewusstlos	keine, allenfalls ungezielte Bewegungen oder spinale Reflexe bei schmerzhaften Reizen	Intervention regelmäßig erforderlich	kann beeinträchtigt sein	aufgehoben

- Bei der minimalen Sedierung ist der Patient wach und ansprechbar.
- Im Stadium der moderaten Sedierung sollte der Patient erweckbar sein und gezielte Antworten geben, hierbei ist eine Atemwegsicherung nicht erforderlich.
- Für Verfahren, bei denen der Patient sich nicht bewegen darf, z.B. für bildgebende Diagnostik, ist oft eine tiefe Sedierung notwendig. Der Patient sollte dabei durch Schmerzreize erweckbar sein. Die Spontanatmung und die Schutzreflexe sind häufig eingeschränkt, eine Atemwegsicherung kann erforderlich werden. Eine klare Abgrenzung zur Allgemeinanästhesie ist nicht immer möglich, der Übergang zwischen beiden Stadien ist fließend.
- In einer Allgemeinanästhesie sind Bewusstsein und Schmerzwahrnehmung vollständig aufgehoben, die Schutzreflexe erloschen. Die Atmung ist eingeschränkt, die Atemwege müssen immer gesichert werden.

Abbildung 1: Sedierungsstadien

(Quelle: Van Aken, H; Biermann, E; Martin, J; et al. (2010) „Analgesedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen.“. In: *Anasth Intensivmed* (51):S598–S602.)

Wie oben erwähnt, lassen sich die verschiedenen Stadien der Sedierung nicht klar voneinander abgrenzen. Entsprechend spricht die ASA hier auch von einem Kontinuum der Sedierungstiefe („Continuum of depth of sedation“) (ASA 2014; Coté et al. 2016). Die Allgemeinanästhesie oder Narkose ist demnach kein gänzlich anderes Verfahren, sondern nur eine so tiefe Sedierung, dass das Bewusstsein und die Schmerzwahrnehmung vollständig aufgehoben sind. Hierbei kommen, im Sinne einer Analgesedierung, neben sedierenden Medikamenten auch analgetisch wirksame Präparate zum Einsatz (Philippi-Höhne et al. 2010).

Im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung wird in der deutschen Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin für erwachsene Patienten ein aufmerksamer, ruhiger/schläfriger Patient (Ramsay Score von 0/-1) als Zielgröße der Sedierung empfohlen. Für Kinder wird in der Leitlinie kein solches Sedierungskonzept vorgegeben, es soll aber eine „sorgfältige Titration auf die niedrigste mögliche Dosis“ erfolgen. Andere Autoren empfehlen analog zum Sedierungsziel für Erwachsene eine Medikation, bei der der pädiatrische Patient ruhig ist, aber auf externe Stimuli reagiert und die künstliche Beatmung gut toleriert (Motta et al. 2016). Unabhängig davon soll eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erfolgen (Indikationen zur Analgesie: vgl. 1.1). Eine tiefe Sedierung soll wenigen speziellen Indikationen vorbehalten bleiben, wie etwa bei bestehender Hirndrucksymptomatik. (DGAI, DIVI et al. 2015a)

2.2 Historische Entwicklung

Vor dem Hintergrund meiner Studie möchte ich im folgenden Kapitel kurz ausführen, dass sie in einem recht jungen Feld stattfindet. Weder die adäquate Schmerzbehandlung bei Kindern, noch eine intensivmedizinische Behandlung waren noch vor einigen Jahrzehnten als Konzept anerkannt und beschränken sich auch heute noch vorwiegend auf Industrieländer. Da es sich beim verwendeten Bispektral-Index ursprünglich um einen Monitor zur Messung der Narkosetiefe handelt, möchte ich hier auch schlaglichtartig auf die Entwicklung der Narkoseüberwachung eingehen.

2.2.1 Anerkennung von Schmerzen und Analgesie bei Kindern

Es existierten bereits in frühen medizinischen Aufzeichnungen Berichte über kindliche Schmerzen und Möglichkeiten der Behandlung, etwa in der hinduistischen Atharvaveda (1500-800 v. Chr.) oder im indischen Susruta Samhita (2. Jahrhundert v. Chr.). Hierbei ging es weniger um Symptome von Schmerzen und Krankheiten denn um die Erkenntnis, dass Kinder nicht so behandelt werden können, als seien sie Erwachsene. Auch in den medizinischen Schriften der Antike, etwa von Hippocrates und Celsus, wurden Unterschiede in der Physiologie und Behandlung von Kindern beschrieben (vergleiche hierzu und im Folgenden Unruh und McGrath 2014)

In dieser Zeit gab es auch bereits gute Beschreibungen von für Schmerzen charakteristische Verhaltensänderungen bei Kindern, etwa von Aurelianus im 5. Jahrhundert nach Christus. Im Rahmen chirurgischer Eingriffe wurden Opium, Wein und Nachtschattengewächse zur Analgesie genutzt, Fixierung und körperlicher Zwang waren allerdings die gängigeren Methoden eine Operation durchzuführen. Erst die Einführung der Anästhesie brachte deutliche Verbesserungen für die perioperative Schmerztherapie.

Allerdings stellte man schnell fest, dass Allgemeinanästhesien bei Kindern deutlich riskanter waren. Die ersten Berichte über Todesfälle in der Anästhesie betrafen ebenfalls Kinder. Neben den Versuchen, diese Risiken mithilfe von regionalen Anästhesieverfahren zu umgehen, sah man am Ende des 19. Jahrhunderts einige Operationen bei Kindern auch als so wenig schmerzhaft an, dass sie gar keiner

Analgesie bedürften. Hierzu zählten etwa Tracheotomien oder Tonsillektomien. Andere zeitgenössische Quellen bezeichneten generell alle Eingriffe außer Amputationen als geringfügig.

In den 1930-50er Jahren wurden Anästhesieverfahren schließlich auch für Kinder sicherer. Über den Bedarf einer Analgesie bei Kindern gab es allerdings mindestens seit Mitte des 19. Jahrhunderts kontroverse Diskussionen. Ältere Kinder galten weiterhin wegen ihrer Angst vor z.B. einer Operation als sensibler gegenüber Schmerzen. Besonders Säuglingen wurde aber oftmals, entweder aufgrund der vermeintlich fehlenden Möglichkeit zur Antizipation oder Erinnerung von Leiden oder der Annahme einer fehlenden neuronalen Entwicklung in Bezug auf die Schmerzleitung und Nozizeption, das Empfinden von Schmerzen abgesprochen. Gängige Lehrbücher für Kinderanästhesie und Physiologie des Neugeborenen sparten die Thematik noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts gänzlich aus. Gegenstimmen, wie die des Anästhesisten Charles Robson, der das gängige Verfahren, Neugeborene ohne jede Anästhesie zu operieren als „vivisection“ (1925) bezeichneten, blieben in der Minderheit. Trotz der fortschreitenden Forschung zu Schmerzen ab Mitte des 20. Jahrhunderts blieb eine breite Anerkennung und Interesse für das Thema bei pädiatrischen Patienten aus. 1977 stellen Eland und Anderson fest, dass es nur 33 wissenschaftliche Arbeiten zur Thematik gab, wobei sich die meisten auf wiederkehrende Schmerzphänomene bezogen (Eland und Anderson 1977). In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 1968 heißt es noch: „Pädiatrische Patienten benötigen nur selten Schmerzmedikamente. Im Allgemeinen tolerieren sie Schmerzen gut“ (Swafford und Allan 1968). Ab den 1980er Jahren konnten dann erste Arbeiten zeigen, dass Kinder im Vergleich zu erwachsenen Vergleichsgruppen weniger als die Hälfte an postoperativen Analgetika erhielten oder diese gar nicht erst verordnet wurden. Weitere Daten lieferten die Forschungen von Anand et al. (1987), die zeigen konnten, dass damals $\frac{3}{4}$ aller Operationen an Frühgeborenen ohne (ausreichende) Analgesie durchgeführt wurden. Seine richtungsweisende Arbeit konnte zeigen, dass Frühgeborene von einer Fentanylanalgesie während einer Ductusligatur profitierten (Anand et al. 1987). Seine Arbeit machte das Thema innerhalb der Forschungsgemeinschaft, aber auch in der Öffentlichkeit präsent.

Auf eine andere Art regte das Schicksal der Familie Lawson den Diskurs weiter an: Jeffrey Lawson wurde 1985 in der 25. Schwangerschaftswoche geboren. Er wurde aufgrund eines persistierenden Ductus arteriosus, einer häufigen Komplikation bei

Frühgeborenen, in das Washington National Children's Hospital eingewiesen. Nach mehreren Versuchen den Ductus medikamentös zu verschließen, wurde Jeffrey schließlich an dem herznahen Gefäß operiert. Seine Mutter beschreibt, dass ihr Sohn während der ganzen Operation wach gewesen sei und nur ein Muskelrelaxans erhalten habe. Auf Nachfrage wurde ihr gesagt, dass der Patient zu schwach für die starken Narkosemedikamente sei. Die Schmerzempfindung von Neugeborenen wurde mit ihr nicht thematisiert. Fünf Wochen nach der Operation starb Jeffrey Lawson an einem Multiorganversagen. Seine Mutter wandte sich in der Folgezeit an viele Institutionen, Ärzte und Betroffene um für ihre Überzeugung, das Anrecht von Neugeborenen und Säuglingen auf perioperative Analgesie, zu kämpfen. Die Medien wurden auf ihre Bemühungen aufmerksam und trugen die Kontroverse in eine breitere Öffentlichkeit. Schließlich stellten die American Society of Anaesthesiologists und die American Academy of Pediatrics 1987 fest, dass Neugeborenen eine angemessene Anästhesie nicht vorenthalten werden solle.

Beide Ereignisse trugen laut Unruh und McGrath nicht zuletzt durch das Medien-echo dazu bei, dass die Thematik kindlicher Schmerzen sowohl bei Behandelnden als auch in der Forschung deutlich mehr Beachtung fand. Entsprechend entstanden bis 1990 schon knapp 3000 wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit Schmerzen bei Kindern im Allgemeinen und dem Schmerzempfinden von Neugeborenen im Speziellen beschäftigten. (Unruh und McGrath 2014)

Die Erkenntnisse über die biopsychosozialen Komponenten des Schmerzerlebens (Gatchel et al. 2007) und die Effekte von starken Schmerzen in früher Kindheit auf das nozizeptive System (Taddio et al. 1997) sind noch verhältnismäßig jung und Gegenstand aktueller Forschungen. Ähnliches gilt für die Behandlung chronischer Schmerzen im Kindesalter.

Die Evidenz analgetischer Therapie von Kindern krankt allerdings, wie viele bei pädiatrischen Patienten verwandte Verfahren, am Mangel an randomisierten, kontrollierten Studien. Viele der verwandten Medikamente sind nicht für Kinder zugelassen und werden nur im Rahmen des „off-label use“ verwendet. Diese „off-label“ Gabe von Medikamenten erfolgt wegen der schwierigen Zulassungsverfahren für Kinder umso häufiger, je kleiner und kränker die Patienten sind. Hier besteht noch großer Forschungsbedarf um zukünftige Therapien sicherer und wirksamer zu machen. (Cuzzolin et al. 2006; Mühlbauer et al. 2009; Neubert et al. 2010)

2.2.2 Entwicklung der Sedierung und Allgemeinanästhesie

Auf der Suche nach den Anfängen eines strukturierten Analgosedierungsmonitorings lohnt sich ein kurzer Blick auf die Entwicklung der Allgemeinanästhesie und Anwendungen der Sedierung: Die ersten Aufzeichnungen über medizinische Kräuterkunde, die auch zur Anästhesie genutzt wurden, reichen bis ins vierte Jahrtausend vor Christus zurück (Holzman 2015). In der Moderne konnten schließlich sowohl Wirkstoffe extrahiert und isoliert werden, als auch zum ersten Mal intravenös angewendet werden. Vielversprechende Ansätze der Hypnose während chirurgischer Eingriffe wurden von der Einführung des Äthers zur Narkose überholt und erfahren erst heute wieder eine zunehmende Beachtung. Das Konzept der „schmerzfreien Chirurgie“ im Rahmen einer Allgemeinanästhesie wurde allerdings erst von Henry H. Hickman (1800-1830) geprägt. Ab dem 19. Jahrhundert wurde neben Äther auch Lachgas als Anästhetikum angewendet, zu Beginn des 20. Jahrhunderts folgte dann die breitere Anwendung von intravenösen Hypnotika wie Barbitol oder Phenobarbital. (vgl. ebd.)

Ab den 1950er Jahren folgten nach Äther und Lachgas zunächst Trichlorethylen (vor allem in der Geburtshilfe) und Halothan, die in der Folge von modernen volatilen Anästhetika abgelöst wurden (Petermann und Goerig 2016).

Bei den Studien von Anand et al. Ende der 1980er Jahre (vgl. 2.2.1) zeigte sich, dass die von Gordon J. Rees (1918-2001) in den 1950er Jahren entwickelte Liverpool-Technik zu diesem Zeitpunkt immer noch ein Standardverfahren für Früh- und Neugeborene darstellte. Diese bestand aus einer Hyperventilation mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch und kompletter Muskelrelaxation. Eine weitere Analgesie war, bis auf eine mögliche Prämedikation mit Morphin, nicht vorgesehen. Vergleichsstudien mit Neugeborenen, die mit dem moderneren Halothan anästhesiert wurden konnten zeigen, dass die Liverpool-Technik-Patienten deutlich höhere Plasmakonzentrationen an Katecholaminen und eine höhere postoperative Mortalität hatten. Diese Verfahren wurden durch weitere Forschungsergebnisse und die Stellungnahmen der ASA und AAP endgültig obsolet. (Unruh und McGrath 2014)

2.2.3 Pädiatrische Intensivmedizin und Analgosedierung

2.2.3.1 Allgemeine Entwicklung der Intensivmedizin und erster Leitlinien

Den Anstoß für die moderne Intensivmedizin haben die Folgen der großen Polioepidemien in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gegeben. Die zur künstlichen Beatmung der Patienten entwickelten „Eisernen Lungen“ standen nur in begrenztem Umfang zur Verfügung und es dauerte bis 1952, dass der dänische Anästhesist Bjørn A. Ibsen (1915-2007) die ihm aus dem Operationssaal vertraute Technik der Intubation und intermittierende Beatmung mit positiven Druck (IPPV) bei der ersten Poliopatientin anwandte. Mit der Langzeitbeatmung war es nun möglich die Sterblichkeit der bulbären Verlaufsform der Poliomyelitis von 87% auf unter 15% zu senken. Im folgenden Jahr war Ibsen mit der Überwachung von postoperativen Patienten im Aufwachraum und auf Normalstation des Kopenhagener Kommunehospital betraut. Im Laufe des Jahres wandelte er den chirurgischen Aufwachraum in eine Station um, in der alle Patienten intensivmedizinische Behandlung erfahren konnten. Diese von ihm „Intensivtherapieeinheit“ genannte Station war die erste Intensivstation der Welt (Pincock 2007). In den kommenden Jahren erzeugten dann neue, immer größere chirurgische Eingriffe einen steigenden Bedarf an Intensivstationen.

Bis in die 1990er Jahre war ein Großteil der intensivmedizinischen Praxis eine Übertragung der Techniken der Allgemeinanästhesie auf die Intensivstation. Die angestrebte Sedierung war entsprechend tief und der generelle Einsatz von Muskelrelaxierung war nicht selten. Eine Schwierigkeit bei der Entwicklung von Leitlinien in der Intensivmedizin stellten stets die stark individuelle Therapie, die Kombination von Analgetika und Sedativa sowie die meist dynamischen Krankheitsbilder dar. Dies erschwert große multizentrische randomisierte kontrollierte Studien, die Evidenzlage für Leitlinien wächst somit nur sehr langsam (DGAI, DIVI et al. 2015a; Playfor et al. 2006; Shehabi et al. 2013). Erst 1995 wurde die erste Leitlinie von der Society of Critical Care Medicine (SCCM) für die Analgesie und Sedierung erwachsener Patienten in der Intensivmedizin veröffentlicht (Shehabi et al. 2013). Diese enthielt jedoch keine Empfehlungen dazu wie die adäquate Analgosedierung zu überwachen sei. Erst 2002 wurden in der Neuauflage der Leitlinie die verhaltensbasierten Beobachtungsskalen für Sedierung und Schmerzen aufgenommen (etwa

die Ramsay Skala) (Mancl und Brophy 2013). Die erste deutsche Empfehlung zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin entstand erst 2005 als S2-Leitlinie (Martin et al. 2005) und wird seit 2010 als S3-Leitlinie kontinuierlich weiterentwickelt (Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin) (Martin et al. 2010).

2.2.3.2 Entwicklung der Pädiatrischen Intensivmedizin und Leitlinien zum Analgosedierungsmonitoring

Die erste Kinderintensivstation entstand 1955 in Göteborg. Wie für Erwachsene gab es auch bei Kindern durch immer weitreichendere Operationen, wie zum Beispiel die Korrektur angeborener Herzfehler, einen steigenden Bedarf adäquater intensivmedizinischer Therapie. Aber auch die Fortschritte in der Neonatologie erzeugten sowohl direkt durch die Behandlung immer jüngerer Früh- und Neugeborener, als auch indirekt durch die Folgeerkrankungen von Langzeitbeatmung in der Neugeborenenperiode einen Bedarf für entsprechende Therapiemöglichkeiten. Die Mindeststandards für eine pädiatrische Intensivstation wurden allerdings erst 1983 von der Society of Critical Care Medicine definiert. 1985 entstand die erste Leitlinie für pädiatrische Sedierung durch die American Academy of Pediatrics (AAP), die zur Überwachung der Analgosedierungstiefe allerdings nur klinische Parameter vorgab. (Epstein und Brill 2005; Sahyoun und Krauss 2015)

Marx et al. erhoben 1989 bei einer Befragung nordamerikanischer pädiatrischer Intensivstationen, dass im Durchschnitt nur 66,7% der Patienten bedarfsgerecht sediert seien, die Spanne der Antworten war mit 20 bis 100 Prozent adäquat sedierten Patienten zudem sehr groß. 76,8% der Befragten gaben an, dass es in ihrer Einrichtung kein Sedierungsprotokoll gäbe, nur 5,9% verfügten über ein verschriftlichtes Sedierungsprotokoll. 76,4% der Befragten gaben zudem an, dass für sie die Wirksamkeit ihrer Sedierung ein Hauptproblem darstelle. Der klinische Eindruck der behandelnden Pflegekraft oder des Arztes wurde als wichtigstes Kriterium zur Anpassung der Sedierung genannt, objektive Größen wie Kreislaufparameter oder die Reaktion auf Absaugung oder andere schmerzhafte Prozeduren wurde als weniger wichtig eingestuft (Marx et al. 1993).

Die Veröffentlichung der ersten Leitlinien für die Behandlung kritisch kranker Kinder erfolgte erst 2006 durch die United Kingdom Paediatric Intensive Care Society. Der

Grund für die späte Veröffentlichung einer Leitlinie war ebenfalls der Mangel an randomisierten kontrollierten Studien (Playfor et al. 2006). Hier wurden zum Monitoring von Sedierung verhaltensbasierte Beobachtungsskalen wie die COMFORT Skala (vgl. 3.4.1) empfohlen. Die deutsche S2-Leitlinie zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin aus 2005 empfahl ebenfalls die COMFORT Skala zur Bestimmung der Sedierungstiefe bei Kindern (Martin et al. 2005). Die aktuelle Folge-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ beinhaltet weitere Empfehlungen zur intensivmedizinischen Behandlung und Beurteilung der Analgosedierung von Kindern (vgl. 2.3.2) (DGAI, DIVI et al. 2015a). Auf europäischer Ebene empfiehlt die European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) in einem Positionspapier die regelmäßige Erfassung von Schmerz mit Skalen wie der COMFORT-B oder FLACC sowie der Sedierung mithilfe der COMFORT/-B-Skala (Harris et al. 2016).

2.2.4 Aspekte der Analgosedierung und Messung der Narkosetiefe

Bereits kurz nach der Entdeckung der Äthernarkose beschrieb John Snow den Verlauf der Allgemeinanästhesie und verschiedene Gradierungen der Narkose (Snow 1847). Seine Beobachtungen verdeutlichten auch, dass beim Einsatz dieser neuen Substanzen eine große Erfahrung und genaue Untersuchung des Patienten erforderten. Mit der großen Zahl von in Allgemeinanästhesie durchzuführenden Operationen im ersten Weltkrieg und einem Mangel an erfahrenen Ärzten wurde das übersichtlichere Guedel-Schema entwickelt. Hierzu wurden insbesondere die motorischen Reaktionen des Patienten wie Atmung, Bewegungen und Muskelanspannung beobachtet. Nach der Einführung der Opioiden und insbesondere der Muskelrelaxantien verlor das Schema allerdings an klinischem Wert. Eine fehlende Motorik korrelierte nicht mehr zwingend mit einem verlorenen Bewusstsein – die Narkosetiefe war so nicht mehr zu bestimmen (Schmidt et al. 2007).

Woodbridge empfahl aus diesen Überlegungen heraus in den fünfziger Jahren die einzelnen Komponenten der Narkose separat zu beschreiben (Woodbridge 1957):

- Mentaler Block: Blockierung von Bewusstsein und Erinnerung (oft auch als Hypnose bezeichnet)
- Sensorischer Block: Blockierung der Schmerzperzeption

- Motorischer Block: Blockierung der Muskelspannung und Bewegungsantwort
- Reflektorischer Block: Blockierung der neurovegetativen und kardiozirkulatorischen Reaktivität

Synonym werden heute auch die Begriffe Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxierung benutzt. Besonders der motorische Block kann heute gut mithilfe von neuromuskulärem Monitoring („train of four“) überprüft werden. Durch die kontinuierliche Messung und Verlaufsbeurteilung hämodynamischer Parameter kann ebenfalls der reflektorische Block abgeschätzt werden. Oftmals werden diese auch als Surrogatparameter zur Abschätzung der Narkosetiefe genutzt, auch wenn diese hierzu aufgrund hoher interindividueller Differenzen und pharmakologischer Einflüsse nicht besonders gut geeignet erscheinen (Schmidt et al. 2007).

Zur Abschätzung des mentalen Blocks stehen inzwischen verschiedene kommerzielle EEG-Systeme zur Verfügung. Diese Geräte konnten aber bisher den sensorischen Block nicht adäquat abbilden. Spezielle Geräte zur Vorhersage des sensorischen Blocks befinden sich in der klinischen Erprobung (Dincklage et al. 2012). Zur Abschätzung klinischer Zeichen zur Bestimmung der Sedierung sind beispielsweise die Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (OAAS) bzw. Modified OAAS und der Ramsay Score etabliert. Diese Skalen ermöglichen aber auch keine Abschätzung tieferer Sedierungs- und Narkosestadien. Der Endpunkt der meisten Skalen (siehe auch 3.5.4.3) „Keine Antwort auch nach schmerzhaftem Kneifen“ (M/OAAS) spiegelt schließlich erst den Beginn der Allgemeinanästhesie dar.

2.3 Aktueller Wissensstand

2.3.1 Analgosedierung in der (pädiatrischen) Intensivmedizin

Wie im Vorangegangenen ausgeführt, sind sowohl die Intensivmedizin an sich, als auch eine zielgerichtete Analgosedierung durch valide Monitoringsysteme noch recht junge Konzepte. Bei einer Befragung im Jahr 1995 gaben 74% der erwachsenen Patienten einer Intensivstation an, starke bis stärkste Schmerzen während ihrer Behandlung gehabt zu haben. 81-95% der Behandelnden gaben wiederum an, dass die Patienten eine ausreichende Analgesie erfuhren (Whipple et al. 1995). Trotz der Bemühungen, auch bei Patienten, die nicht kommunizieren können Schmerzen zu

identifizieren und zu behandeln, liegt die Inzidenz signifikanter Schmerzen bei Untersuchungen erwachsener Intensivpatienten auch heute noch bei über 50% (Barr et al. 2013; DGAI, DIVI et al. 2015a).

Allgemein werden Schmerzen von Intensivpatienten durch die Behandelnden häufig unterschätzt. Dies geschieht besonders bei Patienten mit Kommunikationseinschränkung durch Intubation und/oder Bewusstseinsveränderung. Dabei finden gerade bei diesen Patienten doppelt so viele schmerzhaft Interventionen statt wie bei nicht-beatmeten pädiatrischen Intensivpatienten (Baarslag et al. 2018).

Die Beurteilung der beobachteten Visuellen Analogskala (VAS_{obs}) für erwachsene Intensivpatienten durch die behandelnde Pflegekraft ging bei den Untersuchungen von Hamill-Ruth mit einem Unterschätzen der Schmerzen in 35 bis 55% der Fälle einher (Hamill-Ruth und Marohn 1999). Das ist besonders dramatisch da Kinder in der täglichen Routine nach wie vor noch weniger Analgesie als Erwachsene erhalten (Pettrack et al. 1997); insbesondere Neugeborene weniger als ältere Kinder (Bauchner et al. 1992).

Auch die Sedierung von kritisch kranken pädiatrischen Patienten ist noch nicht ideal. In einer Übersichtsarbeit konnten Vet et al. zeigen, dass besonders pädiatrische Intensivpatienten häufig übersediert sind. Nur 57,6% der untersuchten Patienten waren laut Beobachtern adäquat sediert, bei 10,6% lag eine Untersedierung vor, 31,8% waren übersediert. Gründe hierfür sehen die Autoren in der Tendenz des behandelnden Personals Kinder vor der beängstigenden Umgebung einer Intensivstation und der maschinellen Beatmung abschirmen zu wollen. (Vet et al. 2013)

Die analgetische Behandlung auf einer pädiatrischen Intensivstation sollte grundsätzlich an die individuelle Schmerzsituation angepasst sein und sich nach dem WHO-Stufenschema richten. Sie besteht vornehmlich aus Opioiden, S-Ketamin als adjuvantes Analgetikum und bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode aus Nicht-Opioidanalgetika. Ein einheitliches, evidenzbasiertes Sedierungskonzept liegt für pädiatrische Patienten jedoch nicht vor. Bei der Notwendigkeit einer Sedierung, zum Beispiel bei besonders schmerzhaften Verfahren oder altersbedingt unzureichender Einsichtsfähigkeit zur Kooperation, werden verschiedene Substanzen eingesetzt. Hierbei kommen Midazolam und Chloralhydrat sowie additiv oder alternativ Alpha2-Adrenorezeptor-Agonisten wie Clonidin oder Dexmedetomidin zum Einsatz. (DGAI, DIVI et al. 2015a)

2.3.2 Monitoring von Analgosedierung in der pädiatrischen Intensivmedizin

Es existieren mindestens 35 verschiedene Sedierungsskalen (Newton et al. 2013), von denen mindestens 12 bei Kindern genutzt werden (Vet et al. 2013). Für die Erfassung von Schmerzen bei Kindern existieren sogar mindestens 35 Hilfsmittel (Duhn und Medves 2004). Viele dieser Skalen werden als multimodale Messinstrumente für Schmerzen, Sedierung und Unruhe eingesetzt. Zur Beurteilung der Analgosedierung in Ruhe und während der routinemäßigen endotrachealen Absaugung in dieser Studie wurden mit der modified FLACC (Face, Legs, Activity, Cry and Consolability) Skala, der BPS (Behavioral Pain Scale) und der COMFORT-B Skala drei etablierte Fremdeinschätzungsskalen für beatmete (pädiatrische) Intensivpatienten ausgewählt (Baeyer und Spagrud 2007; Blount und Loisele 2009; Crellin et al. 2015; DGAI, DIVI et al. 2015a; Li et al. 2008). Diese Fremdbeurteilungsskalen stellen aktuell den „De-facto-Goldstandard“ für Patienten dar, die nicht in der Lage sind ihre Schmerzen selbst einzuschätzen oder zu kommunizieren, und werden in nationalen und internationalen Leitlinien explizit empfohlen (Barr et al. 2013; DGAI, DIVI et al. 2015a).

Allerdings sind diese Skalen stets auch einem Beobachter-Bias durch unterschiedliche Erfahrung und dem subjektiven Charakter einiger zu bewertender Variablen unterworfen (Lamas und Lopez-Herce 2010; Twite et al. 2005). Schmerz und Distress wiederum sind selbst subjektive Erfahrungen des Patienten, solche Instrumente erlauben somit auch nur eine Annäherung an das individuelle Erleben des Patienten (vgl. 2.1.1) (Ambuel et al. 1992; Merskey und Bogduk 1994; Wager et al. 2015).

Eine Befragung von nordamerikanischen Kinderintensivstationen ergab, dass 66% der Stationen ein schriftliches Sedierungsprotokoll und 85,7% eine Art von Scoringssystem zur Messung der Sedierung und Analgesie verwenden (Twite et al. 2004). In einer anderen Befragung von 341 internationalen Kinderintensivstationen geben nur 27% an, ein festgelegtes Sedierungsprotokoll zu haben. 70% der Befragten gaben an mit einem Scoringssystem zur Messung der Sedierung zu arbeiten, allerdings wird hiermit nur in 42% der Fälle täglich die Sedierung überprüft. 4% der Befragten gaben zudem die Nutzung des Bispektral-Index zum Monitoring von sedierten Patienten an. (Kudchadkar et al. 2014)

Grundsätzlich hat das Monitoring mit validierten Systemen direkte positive Effekte auf das Behandlungsergebnis von Patienten. Die systematische Evaluation von Schmerz, Sedierungsgrad und Delir ist für erwachsene Patienten assoziiert mit einer besseren Therapie von Schmerz, einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Infektionen, einer Verkürzung der Beatmungs- und Behandlungsdauer und der Reduktion der Letalität (Chanques et al. 2006). Hierbei scheint es weniger entscheidend welches System genutzt wird, vielmehr kommt es auf die konsequente Nutzung und klar definierte Handlungsabläufe an (Kong und Payen 1994).

Auch für pädiatrische Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass die Einführung eines Analgesie- und Sedierungsprotokolls den Analgetika- und Sedativverbrauch sowie die Inzidenz von Entzugssymptomen senkt (Deeter et al. 2011; Motta et al. 2016; Neunhoeffler et al. 2015; 2016). Auch konnte die Beatmungsdauer bei älteren pädiatrischen Patienten gesenkt werden (Gaillard-Le Roux et al. 2017).

In der aktuellen S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin gibt es eine allgemeine Empfehlung zum ergänzenden Einsatz von EEG-prozessierter Verfahren wie dem Bispektral-Index zur Überwachung von sehr tief sedierten Patienten (DGAI, DIVI et al. 2015a).

2.3.3 Folgen inadäquater Analgosedierung

Wie in der Einführung erwähnt, können Schmerzerfahrungen und inadäquate Sedierung zu Komplikationen führen. Viele kritisch kranke Patienten erfahren während ihrer Behandlung auf einer Intensivstation jedoch Schmerzen und können diesen auch als einen großen Faktor von Stress identifizieren. Erwachsene Patienten führen Schmerzen auch längere Zeit nach der Behandlung als eine der traumatischsten Erinnerungen an die Intensivstation an. Diese Schmerzerfahrungen korrelieren mit der Entwicklung von chronischen Schmerzsyndromen, posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) und niedriger gesundheitsbezogener Lebensqualität. Starke Schmerzerfahrungen in früher Kindheit können zudem zu neuroplastischen Veränderungen führen, die Schmerzsensibilisierung und -chronifizierung begünstigen. (Barr et al. 2013; Taddio et al. 1997; Wager und Zernikow 2015)

Untersedierte Patienten standen lange unter Verdacht, per se ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PTBS zu haben. Besonders bei Kindern achten Behandelnde vor diesem Hintergrund darauf, eine Untersedierung zu vermeiden (Vet et

al. 2013). Es konnte allerdings in Untersuchungen gezeigt werden, dass tiefe Sedierung nicht vor Angststörungen schützt (Treggiari et al. 2009). Zudem konnten mehrere Studien demonstrieren, dass flach sedierte Patienten keinem größeren Stress ausgesetzt waren, als die tiefer sedierte Kontrollgruppe (Ely et al. 2003; Watson et al. 2018).

Eine Übersedierung jedoch führt nachweislich zu längerer künstlicher Beatmung, verschlechterter Kreislaufsituation, längerer Verweildauer auf der (pädiatrischen) Intensivstation und erhöht das Risiko von beatmungsassoziierten Pneumonien, Lungenschäden, verzögertem Heilungsprozess, gesteigerter Medikamententoleranz, Entzugssyndrom und Delirium (Barr et al. 2013; Ista et al. 2005; Polaner 2001).

Die aktuelle S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin misst unter dem Gesichtspunkt der Prävention der Vermeidung von Übersedierung eine erhebliche Bedeutung bei. Zu den identifizierten Risikofaktoren für eine posttraumatische Belastungsstörung zählen junges Alter, der Einsatz von Benzodiazepinen, die Länge der Sedierung, Delirdauer, Angst, Isolationsmaßnahmen, sowie die kontinuierliche Abhängigkeit von einem Organersatzverfahren (DGAI, DIVI et al. 2015a). Nelson et al konnten eine höhere PTBS-Inzidenz mit zunehmender Sedierungsdauer bei intensivstationär behandelten Patienten feststellen (Nelson et al. 2000). Das Vorkommen von burst suppressions (siehe 3.5.3 BIS-Algorithmus) im EEG bei zu tiefer Analgosedierung korrelierte – selbst bei kurzer Dauer – mit der Inzidenz von Delir (Andresen et al. 2014). Für Kinder konnte ebenfalls eine Assoziation von langer Opiat-/Benzodiazepingabe mit deliranten Erinnerungen an ihren Intensivaufenthalt gezeigt werden. Von diesen Erinnerungen war ein Drittel der untersuchten Kinder betroffen, dies waren gleichzeitig die Kinder mit dem höchsten PTBS-Risiko (Colville et al. 2006).

Amigoni et al. fanden bei ihren Untersuchungen mit pädiatrischen Intensivpatienten einen Zusammenhang von mit dem BIS gemessener Übersedierung und signifikant längerem Krankenhausaufenthalt (Amigoni et al. 2012). Multinationale Längsschnittstudien konnten zudem eine starke und alleinige Assoziation von früher tiefer Sedierung mit verzögerter Extubation und einer höheren Langzeit-Mortalität zeigen (Shehabi et al. 2013).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Untersuchungen wurden zwischen Mai 2016 und September 2017 im Rahmen der monozentrischen, prospektiven, beobachter-verblindeten Studie „*Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle und des Bispektral-Index*“ beziehungsweise „*PINCH Study: Prediction of Nociception in Children*“ auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Das Studiendesign entspricht einer diagnostischen Beobachtungsstudie. Diese Arbeit widmet sich dem Bispektral-Index (BIS).

Als zu beobachtende schmerzhafte Intervention wurde die endotracheale Absaugung ausgewählt, hierbei handelt es sich um eine der häufigsten unangenehmen/schmerzhaften Maßnahmen bei beatmeten pädiatrischen Intensivpatienten (Baarslag et al. 2018).

3.2 Patientenkollektiv

Nach der Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg wurden 38 Patienten der Kinderintensivstation des UKE in die Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten ab zwei Jahren, die eine Analgosedierung im Rahmen einer invasiven Beatmung erhielten und deren Eltern in die Studie eingewilligten.

Patientenbezogene Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Schwere Hirnfehlbildungen
- Bestehende neuromuskuläre Blockade
- Muskelerkrankungen
- Chronische Schmerzerkrankung
- Träger von implantierten Defibrillatoren sowie Herzschrittmachern
- Schädigung oder Neuropathie der Beinerven
- Polyneuropathie

Es wurden nur pädiatrische Patienten ab einem Alter von zwei Jahren berücksichtigt, da sich bei jüngeren Patienten ein deutlich größeres Spektrum an BIS-Werten finden lässt (Malviya et al. 2007; Wallenborn et al. 2007). Alle verwendeten Beobachtungsskalen setzen den Erhalt von motorischen Fähigkeiten und die Beurteilbarkeit des Verhaltens des Patienten voraus. Bei bestehenden Muskelerkrankungen oder neuromuskulärer Blockade ist eine Beurteilung der motorischen Reaktion nicht möglich. Zudem können bei Muskelrelaxierung falsch niedrige BIS-Werte angezeigt werden (vgl. Kapitel 3.5.5.1). (Dahaba 2005; Marx et al. 1994; Messner et al. 2003; Schuller et al. 2015)

Elektronische Geräte, wie etwa implantierte Defibrillatoren und Schrittmacher können ebenfalls mit dem BIS interferieren (Bang et al. 2012; Dahaba 2005). Chronische Schmerzen werden zudem nicht von den verwendeten Fremdeinschätzungsskalen erkannt (Dorfman et al. 2014). Auf die Limitierungen des BIS wird in Kapitel 3.5.5 ausführlicher eingegangen.

Die weiteren Ausschlusskriterien ergeben sich aus den Anforderungen der Messung der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle (NFR-S) (siehe 3.1).

3.3 Untersuchungsablauf

Die in die Studie aufgenommenen beatmeten Patienten wurden bei Vorliegen der schriftlichen Einwilligung im Rahmen der während der regulären pflegerischen Versorgungsrunden stattfindenden endotrachealen Absaugung untersucht. Diese fanden in der Regel alle vier Stunden statt.

Jeweils vor der Interaktion der Pflegekraft mit dem Patienten wurden die aktuellen Laufraten und die Dosierung aller Analgetika und Sedativa notiert. Im Anschluss erfolgte die zeitgleiche Beurteilung mittels der drei verwendeten Fremdeinschätzungsskalen (siehe Kapitel 3.4) durch die betreuende Pflegekraft und unabhängig davon durch einen weiteren Beobachter (Doktoranden Felix Uhlenberg/Maximilian Mauritz) für den Zustand des Patienten in Ruhe (Zeitpunkt t_0). Bei Patienten, die vor der Versorgung einen Medikamentenbolus erhalten haben, wurde die Beurteilung mindestens drei Minuten nach der Gabe durchgeführt. Die Skalen wurden hierbei bei jeder Pflegerunde in zufälliger Reihenfolge vorgelegt.

Während des Absaugens wurde der Patient durch die Pflegekraft und einen weiteren Beobachter beobachtet. Reaktionen auf das Absaugmanöver (Zeitpunkt t_1) wurden in Form eines erneuten Scorings aller drei Skalen im Anschluss an die Intervention bewertet. Die Zeitpunkte des Scorings sowie Anfang und Ende des Absaugens wurden elektronisch, synchronisiert mit den Aufzeichnungen der Geräte, notiert. Zusätzlich wurden unmittelbar vor, sowie zehn Sekunden nach dem Absaugmanöver Herzfrequenz und Blutdruck notiert (vgl. Abbildung 2).

Vom Zeitpunkt vor dem ersten Scoring bis fünf Minuten nach der letzten Manipulation am Patienten wurden, für die beurteilenden Personen verblindet, sekundlich der Bispektral-Index sowie zehnssekündlich die NFR-S registriert.

Die Daten wurden unmittelbar nach den Messungen elektronisch ausgelesen und anonymisiert abgespeichert.

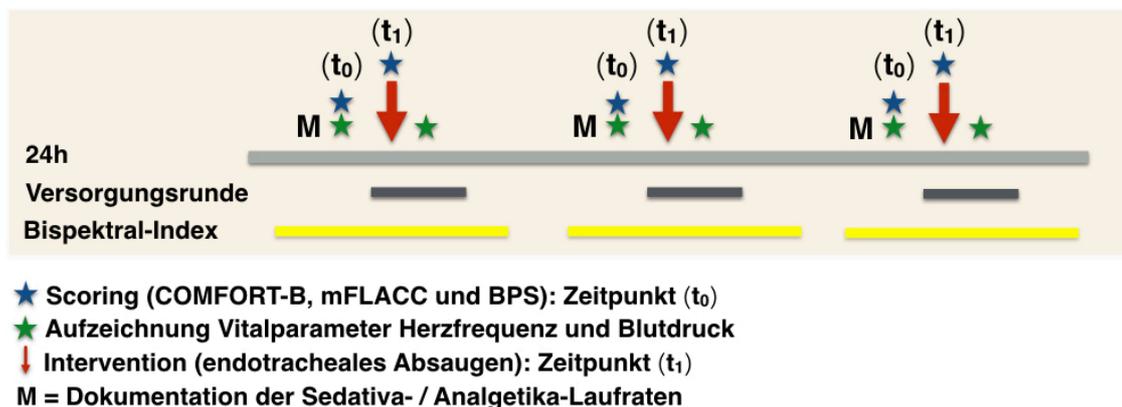


Abbildung 2: Untersuchungsablauf

Die Patienten waren für maximal drei aufeinander folgende Tage in die Studie eingeschlossen an denen jeweils bis zu vier Messungen stattfanden. Die Durchführung der Studie hatte keine Auswirkungen auf die pharmakologische Therapie der Patienten oder die Häufigkeit der Absaugmanöver.

Zusätzlich wurden folgende Patientendaten erfasst:

- Tagesgewicht
- Geschlecht
- Alter
- Haupt- und Nebendiagnosen
- medikamentöse Therapie
- Beatmungsmodus

- Blutgasanalyse (BGA) bei Beatmungsstart
- Sauerstoffanteil der Beatmung (FiO_2) vier Stunden nach Beatmungsbeginn
- Dauer der Behandlung
- Dauer und Anzahl der jeweiligen Beatmungsepisoden während des Intensiv-aufenthalts

Abbildung kann beim Autor erfragt werden



Abbildung 3: Paralleles BIS-Monitoring und Erfassung der nozizeptiven Flexionsreflexschwelle (NFR-S) bei einem Studienpatienten

(Einwilligung der Eltern zur Veröffentlichung der Bilder liegt vor)

3.4 Fremdeinschätzungsskalen zum Analgosedierungsmonitoring

Zur Beurteilung der Analgosedierung der in die Studie eingeschlossener Patienten wurden drei etablierte Fremdeinschätzungsskalen für beatmete (pädiatrische) Intensivpatienten ausgewählt (Baeyer und Spagrud 2007; Blount und Loiselle 2009; Crellin et al. 2015; DGAI, DIVI et al. 2015a; Li et al. 2008): Bei der COMFORT-B und der „modified FLACC“ Skala handelt es sich um Skalen, die ursprünglich speziell zur Überwachung von Disstress- bzw. Schmerzen pädiatrischer Patienten entwickelt wurden. Sah die COMFORT/-B Skala die Beurteilung von kritisch kranken Patienten bereits vor (Ambuel et al. 1992), wurde die ursprüngliche FLACC Skala hierfür in Hinsicht auf die Beatmung der Patienten modifiziert (Johansson und Korkinsky 2009). Die Behavioral Pain Scale (BPS) wiederum wurde für die Erfassung des Schmerzerlebens von beatmeten, kritisch kranken Erwachsenen entwickelt und ist hier auch für die Erfassung prozeduraler Schmerzen validiert (Payen et al. 2001). Alle verwendeten Skalen kommen ohne Manipulationen wie Weckversuche oder einem schmerzhaften Stimulus aus. Diese Skalen wurden ausgewählt um die Messung des Bispektral-Index möglichst nicht zu beeinflussen.

Die Schnittmenge aller Skalen ist die Beurteilung von Gesichtsausdruck und Körperbewegungen. Prkachin hat 1992 mithilfe des Facial Action Coding System systematisch die Veränderungen des Gesichtsausdrucks untersucht, die auch über verschiedene Arten von Schmerzen konsistent waren. Hierbei waren vor allem das Senken der Augenbrauen, Zusammenpressen oder Schließen der Augenlider, Naserümpfen und Anziehen der Oberlippe mit Schmerzen assoziiert und sollte bei der Fremdbeurteilung heran gezogen werden (Prkachin 1992). Gesteigerte Bewegungen der Extremitäten, körperliche Unruhe oder gänzlich Fehlen von Körperbewegungen zeigten ebenfalls starke Korrelationen mit dem Schmerzempfinden (Büttner und Finke 2000; Hamill-Ruth und Marohn 1999; Puntillo et al. 1997).

In vielen Studien werden diese Skalen als „objective measures“ oder „objective assessment“ bezeichnet, auch wenn das Erleben von Schmerz und Distress als rein subjektive Erfahrungen definiert sind (Ambuel et al. 1992; Merskey und Bogduk 1994; Wager et al. 2015). Zudem sind viele der zu beurteilenden Variablen von einer subjektiven Einschätzung der beobachtenden Personen abhängig (Harris et al. 2016; Lamas und Lopez-Herce 2010; Twite et al. 2005). Im Grunde sind sie der

Versuch dieses subjektive Erleben in Ermangelung der Möglichkeit der Kommunikation der Selbsteinschätzung durch den Patienten durch möglichst objektivierbare beobachtete Variablen zu bewerten. Im Folgenden wird genauer auf die einzelnen Skalen eingegangen.

3.4.1 COMFORT-B

Die COMFORT Skala wurde 1992 speziell zur Beurteilung von Disstress pädiatrischer Intensivpatienten von 0-18 Jahren entwickelt. Ambuel et al (1992) beziehen sich bewusst nicht alleine auf Verhaltensänderungen aufgrund von Schmerzen, sondern auf psychologischen Disstress aufgrund von Schmerzen, Sorge und Furcht („pain, anxiety and fear“). Die Antwort des Organismus auf diese Stressoren sei multidimensional und äußere sich in erster Linie im Verhalten, physiologischen Veränderungen und der Eigenwahrnehmung der aversiven Reize. Entsprechend betrachtet die ursprüngliche COMFORT Skala acht Variablen, die Verhaltensmerkmale (Aufmerksamkeit/Wachheit, Agitation, Atmung, Mimik, Körperbewegung und Muskeltonus) und physiologische Größen (Mittlerer arterieller Blutdruck im Verhältnis zur Basislinie und Herzfrequenz im Verhältnis zur Basislinie) abbilden. Jede Variable kann in Kategorien mit 1-5 Punkten bewertet werden, so dass sich in der Summe ein minimaler COMFORT von 8 bzw. ein maximaler COMFORT von 40 ergibt (Ambuel et al. 1992). Als Zielgröße zur Steuerung der Sedierung wird ein COMFORT Score von 17-26 angegeben (Marx et al. 1994).

Schon Ambuel et al. fanden bei der Validitätsprüfung ein Paradoxon bei den beiden objektiven Parametern Blutdruck und Herzfrequenz. Diese objektiven Parameter wurden nur vom Monitor abgelesen, hatten aber die niedrigste Interrater-Reliabilität. Die Autoren führten dies auf die starken Schwankungen innerhalb des zweiminütigen Beobachtungszeitraums zurück. (Ambuel et al. 1992)

In mehreren darauf folgenden Studien zur Validierung der Skala wurden die Parameter Blutdruck und Herzfrequenz wegen mangelnder Korrelation mit den Verhaltens(„behavioral“)-Variablen weiter in Frage gestellt (Carnevale und Razack 2002; van Dijk et al. 2000; 2001). Die Korrelation zwischen Verhaltens- und Kreislaufparametern konnte zwar durch strukturiertere Aufzeichnung der Kreislaufparameter (alle 20 Sekunden in einem Beobachtungszeitraum von 2 Minuten) verbessert werden, sind aber, folgt man Dijk et al. weiter, zu großen Einflüssen durch Medikation,

Beatmung und Volumentherapie unterworfen. Auch vermindert eine solche Aufzeichnung genauso wie ein nachträgliches Untersuchen der Monitoraufzeichnungen stark die Praktikabilität des Scores im Stationsalltag. Ein Beobachtungszeitraum von 2 Minuten sollte trotzdem nicht unterschritten werden, um die Erhebung falsch niedriger COMFORT-Werte zu vermeiden (Boerlage et al. 2012).

Carnevale und Razack (2002) konnten schließlich zeigen, dass 97% der Score-Varianz allein durch die sechs „behavioral“-Variablen erklärt werden konnten. Die schlechte Reliabilität und Validität der zwei physiologischen Größen wurde von ihnen ebenfalls mit den starken hämodynamischen Schwankungen bei kritisch kranken Patienten und dem Aufwand, jedem Patienten einen Ausgangswert zuzuordnen, erklärt. Die Autoren empfahlen schließlich eine modifizierte COMFORT Skala ausschließlich mit den sechs Verhaltensmerkmalen (vgl. Tabelle 1), die später als COMFORT-Behavioral (COMFORT-B) bezeichnet wurde (vgl. Ista et al. 2005). Die nun neuen Grenzwerte für Über- und Untersedierung der COMFORT-B Skala wurde mit ≤ 10 und ≥ 23 angegeben. Bei der Validierung bestand im Bereich eines COMFORT-B Score von 11 bis 22 aber ein Restrisiko für eine Untersedierung von 15,4%. Diese Diskrepanz scheint sich durch die einzelnen Untersuchungszeitpunkte des COMFORT-B im Vergleich zum über einen längeren Zeitraum gewonnenen klinischen Eindruck des Patienten durch die betreuende Pflegekraft zu ergeben. Im Bereich dieser Grauzone empfehlen die Autoren sich nicht alleine auf das COMFORT-B-Scoring zu verlassen, sondern beispielsweise den NISS (Nurse Interpretation Score of Sedation) oder einen anderen Parameter in die Anpassungen der Sedierung einfließen zu lassen. (Carnevale und Razack 2002; Ista et al. 2005)

Die Kombination von COMFORT-B und NISS in einem Pflegekraft-gesteuerten Analgesie- und Sedierungsprotokoll für beatmete pädiatrische und postoperative pädiatrische Patienten konnte die Rate von Entzugssymptomen und den Benzodiazepinbedarf signifikant senken (Neunhoeffler et al. 2015; 2016). Für Früh- und Neugeborene steht mit der COMFORTneo Skala zusätzlich eine Adaptation der COMFORT-B Skala zur Verfügung (van Dijk et al. 2009).

Die COMFORT- bzw. COMFORT-B Skala ist inzwischen im Rahmen der Sedierungsevaluation etabliert (Dorfman et al. 2014; Ista et al. 2005; Lamas und Lopez-Herce 2010; Maaskant et al. 2016; van Dijk et al. 2005; Vet et al. 2013). Beide Skalen zeigen eine hohe Sensitivität für behandlungsassoziierte Veränderungen der

Sedierung (Boerlage et al. 2014). Zur Validierung des Bispektral-Index (BIS) bei pädiatrischen Patienten wurde die COMFORT/-B Skala ebenfalls als anerkannte Messgröße herangezogen (Amigoni et al. 2012; Courtman et al. 2003; Crain et al. 2002; Silva et al. 2013; Solana et al. 2015; Triltsch et al. 2005; Twite et al. 2005). Die COMFORT/-B Skala und der Bispektral-Index zeigen in diesen Studien eine moderate bis gute Korrelation (siehe auch Kapitel 3.5.4.3). Der BIS kann zudem eine gute Unterstützung beim Feststellen einer Übersedierung sein (Crain et al. 2002; Twite et al. 2005). Allerdings zeigte sich hier noch einmal, dass die COMFORT/-B Skala nicht zwingend die Sedierung des Patienten misst, sondern das allgemeine (Wohl-)befinden (engl. comfort). So ist eine Situation denkbar, in der ein Patient laut BIS/EEG wach ist, für den aber ein COMFORT/-B von 6 bzw. 8 ermittelt wird. Umgekehrt kann ein laut BIS/EEG moderat sedierter Patient dennoch einen hohen COMFORT/-B Score haben (Crain et al. 2002). Dies deckt sich mit der Empfehlung von Ista et al. (2005), die Sedierung eines Patienten nicht alleine vom jeweiligen COMFORT-B Score abhängig zu machen.

In der aktuellen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) sowie im europäischen Positionspapier (Harris et al. 2016) wird die COMFORT-B zur Fremdbeurteilung der Sedierungstiefe von Säuglingen und Kindern empfohlen (GoR A), dabei sollen Sedierungsziel und Sedierungsgrad mindestens alle 8 Stunden überprüft werden. Die COMFORTneo Skala oder die N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale) können für Früh- und Reifgeborene verwendet werden (GoR 0) (DGAI, DIVI et al. 2015a).

Auch als Fremdeinschätzungsskala für Schmerzen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung hat sich die COMFORT/-B Skala etabliert (Cohen et al. 2008; Maaskant et al. 2016). Mehrere Studien stellten eine gute Validität der Verhaltensvariablen (COMFORT-B) beim Abgleich mit der beobachteten Visuellen Analogskala (VAS_{obs}) oder der Numerischen Rating-Skala (NRS_{obs}) (Valkenburg et al. 2011; van Dijk et al. 2000) beziehungsweise mit der FLACC Skala (vgl. 2.2.2) (Bai et al. 2012; Johansson und Kokinsky 2009) für Schmerzen bei postoperativen Patienten fest. Zum Analgesiemonitoring wird ein Grenzwert für das Vorliegen eines Schmerzerlebens bei einem COMFORT-B Score ≥ 17 mit der Notwendigkeit einer Intervention empfohlen (van Dijk et al. 2005).

Die DAS-Leitlinie 2015 empfiehlt wie für die Sedierung bei Kindern auch für die Analgesie validierte Scoringsysteme. Hier wird die COMFORT-B Skala für akute postoperative Schmerzen von beatmeten und nicht-beatmeten Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von etwa 4 Jahren stark empfohlen. Bei prolongierten Schmerzzuständen kann bei Neugeborenen die COMFORTneo Skala oder die N-PASS angewandt werden (GoR 0). Für beatmete Kinder jenseits von 4 Jahren gibt es keine klare Empfehlung (DGAI, DIVI et al. 2015a). In den zur Leitlinie veröffentlichten Therapiealgorithmen wird hiervon abweichend der COMFORT-B sowohl für Säuglinge und Kleinkinder aber auch für Kinder und Jugendliche zur Fremdbeurteilung von Schmerzen unter Beatmung empfohlen (DGAI, DIVI et al. 2015b). Die ESPNIC empfehlen die COMFORT-B Skala ebenfalls für postoperative Schmerzen von Patienten bis zu einem Alter von drei Jahren (Harris et al. 2016).

Tabelle 1: Comfort-B (Nach Ambuel et al. 1992 und Carnevale/Razack 2002)

	1	2	3	4	5
Aufmerksamkeit/ Wachheit	Tiefer Schlaf (geschlossene Augen, keine Reaktion auf Änderungen der Umge- bung)	Leichter Schlaf (Augen meist ge- schlossen, vereinzelte Reaktionen)	Schläfrig (Kind schließt häufig die Augen, ge- ringe Reak- tion auf die Umgebung)	Wach und aufmerk- sam (Reak- tion auf die Umgebung)	Wach und er- regbar (über- triebene Re- aktionen auf die Umge- bung)
Agitation	Ruhig (Kind erscheint gelassen und friedlich)	Geringe Un- ruhe (ängst- lich)	Unruhig (Kind er- scheint er- regt, ängst- lich, aber zu beruhigen)	Sehr unru- hig (Kind er- scheint sehr erregt, schwer zu beruhigen)	Panik (schwere Er- regung ohne Beruhigung)
Atmung (beatmet)	Keine Spon- tanatmung, kein Husten	Spontan- atmung mit fehlender/ geringer Störung durch Beat- mung	Unruhe, ge- legentlich Husten oder Widerstand am Respira- tor	Aktive At- mung ge- gen Respi- rator oder regelmäßi- ges Husten	Kampf gegen Respirator, Husten oder Würgen
Mimik	Entspannt	Normaler Tonus, keine An- spannung	Anspan- nung in eini- gen Ge- sichtsmus- keln	Anspan- nung sämtli- cher Ge- sichtsmus- keln	Grimassieren
Körper- bewegung	Keine Körper- bewegung	Gelegentli- che (3 oder weniger) leichte Kör- perbewe- gungen	Häufigere (>3) leichte Körperbe- wegungen	Heftige Be- wegungen der Extre- mitäten	Heftige Be- wegungen einschließ- lich Rumpf und Kopf
Muskel- tonus	Entspannt, „kein“ Muskel- tonus	Reduzierter Muskelto- nus, gerin- gerer Wi- derstand als normal	Normaler Muskelto- nus	Erhöhter Muskelto- nus und Flexion von Fingern und Zehen	Ausgeprägte Muskelver- spannungen und Flexion von Fingern und Zehen

3.4.2 Modified FLACC (mFLACC)

Die Face, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC) Skala ist die am weitesten verbreitete verhaltensbasierte Beobachtungsskala für Schmerzen bei pädiatrischen Patienten (Crellin et al. 2015). Die ursprüngliche Skala wurde 1997 von Merkel et al. veröffentlicht. Ziel war es, eine einfache und einheitliche Fremdeinschätzungs-

skala für junge postoperative pädiatrische Patienten (Population in der Originalstudie von 2 Monaten bis 7 Jahre alt), die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen selbst einzuschätzen oder zu kommunizieren, zu entwickeln. Auch sollte die Skala praktischer als bisherige Instrumente sein und so besser in den klinischen Alltag zu integrieren sein. Entsprechend dem Akronym FLACC werden fünf verhaltensbasierte Variablen betrachtet, die in drei Kategorien von 0-2 bewertet werden können. So reicht die Skala des FLACC Score von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schwerste Schmerzen). (Merkel et al. 1997)

Bei einem FLACC Score von >2 kann man von Schmerzempfindungen bei dem Patienten ausgehen (Bai et al. 2012; Suraseranivongse et al. 2001).

Es liegt zusätzlich eine revidierte Version (rFLACC) der FLACC Skala für Kinder und Jugendliche mit schweren neurologischen Defiziten und stark eingeschränkter Kommunikation in der postoperativen Phase vor. Hier sind die Kategorien um mögliche Verhaltensweisen bei psychomotorischer Retardierung erweitert (Malviya et al. 2006). Für intubiert-beatmete pädiatrische Patienten wurde die Variable „Weinen“ im ‚modified FLACC‘ (vergleiche Tabelle 2) insofern abgeändert, als dass der Gesichtsausdruck („cry face“) mit in die Beurteilung gezogen wird (Johansson und Kokinsky 2009). Die Variable „Weinen“ zeigte in der Ursprungsversion bei beatmeten Patienten eine schlechte Korrelation mit den anderen Variablen (Voepel-Lewis et al. 2010). Zur Variable „Trösten/Beruhigung“ gibt es keine Angaben zur Art und Umfang der beruhigenden Maßnahmen, so dass die Beurteilung „Schwer zu trösten“ auch davon abhängt, ob die betreuende Person weiß, wie sich der Patient besonders gut beruhigen lässt (Dorfman et al. 2014). Die FLACC Skala zeigte eine hohe Korrelation mit der COMFORT-Skala und zeigte adäquate Abfälle nach der Gabe von Analgetika (Johansson und Kokinsky 2009; Manworren und Hynan 2003; Voepel-Lewis et al. 2010).

Crellin et al. bewerten in einer Übersichtsarbeit mit 78 die FLACC Skala betreffende Studien die gängige Praxis, die Skala auch zur Bewertung prozeduraler Schmerzen zu verwenden, allerdings kritisch. Zwar gäbe es neuere Erkenntnisse zu Reliabilität und Validität der Variablen für diese Anwendung, es könne hierfür aber keine Empfehlung ausgesprochen werden, auch wenn es keine akzeptable Alternative zur gängigen Praxis gäbe. Auch die Datenlage für die Anwendung der FLACC Skala außerhalb der Alterspopulation der Originalarbeit sei nicht ausreichend. Für die Verwendung bei Patienten jünger als 2 Monate gäbe es nur insuffiziente Daten. Für die

Anwendung bei Patienten älter als 7 Jahre könne man aber eine vorsichtige Empfehlung aussprechen. Es gäbe auch keine Beweise für die einfachere Durchführbarkeit des FLACC im Vergleich zu anderen Skalen, auch wenn dies eine der Intentionen zur Entwicklung der Skala war. Die Autoren empfehlen eine Überarbeitung der Variablen (insbesondere für die Variable „Gesicht“) und Anpassung an bestimmte Behandlungssituationen, wie zum Beispiel fixierte Patienten. (Crellin et al. 2015)

Nach der DAS-Leitlinie 2015 sollten validierte Scoringssysteme genutzt werden und hierfür Verhaltensmerkmale wie Gesichtsausdruck, Motorik und Körperhaltung in Betracht gezogen werden (GoR A). Die Schmerzbeurteilung sollte mindestens alle 8 Stunden erfolgen (DGAI, DIVI et al. 2015a). Laut Leitlinie sollte dies für Säuglinge und Kleinkinder bzw. beatmete Kinder und Jugendliche mit der COMFORT-B Skala erfolgen (vgl. 3.4.1). Für Kinder mit kognitiven Einschränkungen wird die FLACC bzw. die FLACC-Revised Skala zur Fremdbeurteilung empfohlen (DGAI, DIVI et al. 2015a). Die ESPNIC empfiehlt die FLACC für Patienten bis zu einem Alter von sieben Jahren (Harris et al. 2016).

Tabelle 2: Modified FLACC (Nach Merkel et al. 1997 und Johansson et al. 2009)

	0	1	2
Gesicht	Kein besonderer Gesichtsausdruck oder Lächeln	Gelegentliches Grimasieren/Stirnrunzeln; zurückgezogen oder desinteressiert	Permanentes Grimasieren oder Stirnrunzeln; häufiges Kinnzittern; angespannter Kiefer
Beine	Normale entspannte Position der Beine	Unruhig, angespannt, ruhelos	Beinestrampeln, Beine angezogen
Aktivität	Stilles Liegen, normale Position, bewegt sich leicht/problemlos	Sich Drehen und Wenden, schaukelnde Bewegungen	Sich Krümmen, steife, zuckende Bewegungen
Weinen (intubiert)	Kein Weinen oder Verbalisieren	Gesichtsausdruck: Stöhnt und jammert; gelegentliches Klagen	Gesichtsausdruck: Kontinuierliches Weinen, Schreien oder Schluchzen, häufiges Klagen
Trösten/Beruhigung	Zufrieden und entspannt	Beruhigt sich durch gelegentliche Berührungen, Umarmungen oder Ansprechen; ablenkbar	Schwer zu trösten oder zu beruhigen

3.4.3 Behavioral Pain Scale (BPS)

Die Behavioral Pain Scale (BPS) wurde 2001 von Payen et al. als Fremdeinschätzungsskala für das Schmerzerleben von beatmeten, kritisch kranken Erwachsenen entwickelt. Während zu diesem Zeitpunkt für Kinder und Neugeborene bereits erste verhaltensbasierte Beobachtungsskalen vorlagen, gab es bis dahin noch kein auf sedierte und beatmete Patienten zugeschnittenes Verfahren. Anknüpfend an Erkenntnisse zu schmerzbedingten Verhaltensäußerungen sollte eine alltagstaugliche Schmerzskala für nichtkommunizierende Patienten entwickelt werden. (Payen et al. 2001)

Mit der BPS-NI steht auch eine Adaptation für nicht-beatmete Patienten zur Verfügung (Chanques et al. 2009). Mit nur drei Variablen ist es die kürzeste Skala im Versuchsaufbau. Payen et al. beschränken sich hier auf Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität und der Adaptation an das Beatmungsgerät. Jede Variable kann in Kategorien von 1-4 bewertet werden, so dass der BPS insgesamt von 3 (definitiv keine Schmerzen) bis 12 (stärkste Schmerzen) reicht. Die komplette Skala findet sich in Tabelle 3. Entwickelt für beatmete Patienten wird hier ähnlich dem Comfort-B auch die Adaptation an das Beatmungsgerät als einzelner Parameter beobachtet. Ein Schmerzerleben wird bei einem BPS Score von >5 erwartet (Chanques et al. 2006).

Die BPS zeigte in mehreren Studien gute Validität und Reliabilität, sowie eine gute Interrater-Reliabilität. Die BPS wurde zudem für die Detektion prozeduraler Schmerzen entwickelt und validiert (Aïssaoui et al. 2005; Darwish et al. 2016; Payen et al. 2001; Rijkenberg et al. 2015; Young et al. 2006).

Li et al. kritisieren allerdings, dass gerade die oberen Extremitäten oft im Rahmen der Beatmung oder Behandlung fixiert werden und sind so schwerer zu beurteilen sind. Auch die Kategorien der Variable „Adaptation an das Beatmungsgerät“ sind für die Autoren zu ungenau und könnte die schlechtere Interrater-Reliabilität in der Validierung durch Young et al. erklären. (Li et al. 2008)

In der aktuellen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) wird die BPS neben dem Critical-Care Pain Observation Tool (CPOP) als Fremdeinschätzungsskala zum Monitoring der Analgesie bei Erwachsenen, die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen einzuschätzen, stark empfohlen (GoR A). Der Score soll mindestens alle 8 Stunden erhoben werden und

die Therapie entsprechend angepasst werden. Bei Kindern sollen ebenfalls validierte Scoringsysteme genutzt werden sowie Verhaltensmerkmale wie Gesichtsausdruck, Motorik und Körperhaltung in Betracht gezogen werden (GoR A). Als Analgesieskala für beatmete Kinder wird hier allerdings nur der COMFORT-B für Kinder bis zu 4 Jahren empfohlen. Für ältere beatmete Kinder liegt keine Empfehlung in der Langfassung der Leitlinie vor (vgl. 3.4.1). (DGAI, DIVI et al. 2015a)

Die BPS wurde nicht für pädiatrische Patienten validiert und kam bisher nur in einer weiteren Studie mit pädiatrischen Patienten zum Einsatz (Akinci et al. 2005).

Tabelle 3: BPS - Behavioral Pain Scale (Nach Payen et al. 2001)

	1	2	3	4
Gesichtsausdruck	Entspannt	Teilweise angespannt	Stark angespannt	Grimassieren
Obere Extremität	Keine Bewegung	Teilweise Bewegung	Anziehen mit Bewegung der Finger	Ständiges Anziehen
Adaptation an Beatmungsgerät	Toleriert Beatmung	Seltenes Husten	Kämpfen mit dem Beatmungsgerät	Kontrollierte Beatmung nicht möglich

3.5 Bispektral-Index

Der Bispektral-Index (BIS™) ist der aktuell am weitesten verbreitete kommerzielle Elektroenzephalogramm-Index. Nach der Markteinführung im Jahr 1992 als Parameter zur Messung der Narkosetiefe erwachsener Patienten im Rahmen von Allgemeinanästhesien hat sich das Anwendungsspektrum schnell erweitert. (Lamas und Lopez-Herce 2010; Schmidt et al. 2007)

Im Folgenden wird auf die Grundlagen der Elektroenzephalogramm-Verarbeitung, Möglichkeiten der Auswertung und den Algorithmus des Bispektral-Index sowie seine Anwendungsmöglichkeiten und Limitierungen eingegangen.

3.5.1 Elektroenzephalogramm

Die ersten Untersuchungen „Über das Elektroenzephalogramm des Menschen“ veröffentlichte Hans Berger (1873-1941) 1929. Im Rahmen von Untersuchungen zum

Schlaf-Wach-Rhythmus hatte er zunächst im Tierversuch und später beim Menschen Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche mithilfe von Elektroden ableiten können. Seitdem hat sich das Elektroenzephalogramm (EEG) als nichtinvasives neurologisches Diagnostik- und Forschungsinstrument etabliert. Die gemessenen Spannungsschwankungen werden durch postsynaptische Potentiale der in der Hirnrinde liegenden, senkrecht zur Kopfoberfläche angeordneten Pyramidenzellen erzeugt. Einzelne exzitatorische Erregungen der Pyramidenzellen führen extrazellulär durch die damit verbundenen Ionenströme am Widerstand des Extrazellulär-raumes (Dipol) zu einem Spannungsabfall, dem sogenannten Feldpotential. Entsprechend führt die Aktivierung inhibitorischer Synapsen zu einem positiven Potential. Erst wenn eine Vielzahl von synchronen Potentialen auftritt, werden diese an der Kopfoberfläche messbar. Der Anteil einzelner Neurone ist hierbei nur sehr gering. Somit ergibt sich auch eine geringe räumliche Auflösung, in der aktive Hirnareale nur im Zentimeterbereich lokalisiert werden können.

Beim klassischen EEG werden die Potentiale an definierten Standorten auf der Schädeloberfläche mithilfe von auf der Kopfhaut mit elektrisch leitendem Gel versehenen Elektroden abgeleitet. Diese Signale werden verstärkt und die Potentialunterschiede zwischen zwei Elektroden (bipolare Ableitung) oder zwischen Elektrodenpaaren aufgezeichnet und analysiert. Alternativ wird bei der unipolaren Ableitung nur eine Elektrode gegen eine indifferente Elektrode („Erdung“) gemessen. Die Oberflächenelektroden sowie der Verstärker können allerdings durch die Aufzeichnung äußerer und innerer Störgrößen wie Augenbewegung, EKG-Einstreuung oder Anwendung elektrischer Geräte (z.B. Schrittmacher, Elektrokauter) Artefakte erzeugen.

Eine Population von Neuronen kann bei zeitlich synchronisierter Aktivierung ihre Feldpotentiale messbar summieren und so ein EEG-Signal mit hoher Amplitude erzeugen. Bleibt dieser zeitliche Zusammenhang aus oder verläuft ihre Aktivität nur geringfügig asynchron, so entsteht kein Summationseffekt und es können keine messbaren Amplituden abgeleitet werden. Durch periodische Wiederkehr solcher Summenpotentiale entstehen charakteristische Frequenzbänder und Rhythmen im EEG. In Tabelle 4 wird ein Überblick über die physiologischen Frequenzbänder gegeben. Die Frequenz des EEG wird hier in Potentialschwankungen pro Sekunde beziehungsweise in Hertz (Hz) angegeben.

Tabelle 4: Physiologische Frequenzbänder und Rhythmen im EEG

Name	Frequenz	Assoziation
Gamma (γ)-Rhythmus	30 – 80/s	Wachheit und Aufmerksamkeit, funktionelle Verbindung von Neuronen zu ausgedehnten Verbänden bei kognitiven Prozessen
Beta (β)-Wellen	14 – 30/s	Mentale Aktivität und Aufmerksamkeit, Ersetzt α -Wellen beim Augenöffnen
Alpha (α)-Wellen	8 – 13/s	Inaktiver Wachzustand bei geschlossenen Augen
Theta (θ)-Wellen	4 – 10/s	Zunehmende Schläfrigkeit
Delta (δ)-Wellen	0,5 – 3/s	Tiefschlaf

Quelle: Pape, H-C (2009) „Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms“ In: *Physiologie*. Klinker, Rainer; Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; et al. (Hrsg.) 6. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart: 849–854.

Der erste beobachtete Frequenzbereich wurde als Alpha (α)-Wellen bezeichnet. Er tritt bei gesunden, entspannten Erwachsenen bei geschlossenen Augen auf. Beim Augenöffnen kommt es zur so genannten α -Blockade, dem Ausbleiben der Alpha (α)-Wellen und dem Auftreten von hochfrequenten Beta (β)-Wellen. Dieses Phänomen wird historisch auch nach dem Erstbeschreiber als „Berger-Effekt“ bezeichnet. Bei abnehmender Vigilanz verlangsamt sich die EEG-Frequenz und es treten die so genannten Theta (θ)-Wellen auf. Die Bezeichnung rührt von der ursprünglichen Annahme her, dass diese Potentiale aus dem Bereich des Thalamus herrühren. Heute geht man davon aus, dass diese Rhythmen aus den temporo limbischen Arealen von entorhinalem Kortex und hippocampaler Formation ausgehen. Langsamere Frequenzen im Tiefschlaf werden als Delta (δ)-Wellen beschrieben. Diese klassische Einteilung wurde zwischenzeitlich mit dem Sub- δ -Bereich ($<0,5/s$) nach unten und mit dem Gamma (γ)-Rhythmus (30-80/s) nach oben erweitert. Letzterer tritt wahrscheinlich bei der funktionellen Verbindung von Neuronen zu so genannten Ensembles im Rahmen von Wahrnehmung und Gedächtnisbildung auf. Diese hochfrequenten Rhythmen können vor allem direkt über dem Kortex gemessen werden. Allerdings ist die Dämpfung in diesem Frequenzbereich durch die Wirkung von Hirnhäuten, Liquor, Knochen und Haut als Tiefpassfilter recht stark. Insbesondere überschneidet sich dieser Frequenzbereich aber auch mit den elektromyographischen

Aktivitäten z.B. der Gesichtsmuskulatur, so dass die Interpretation dieser Werte kontrovers diskutiert wird (Messner et al. 2003; Schuller et al. 2015).

Stellen bei Erwachsenen im Wachzustand β -Wellen einen Hauptteil der Hintergrundfrequenz dar, so dass sich ein Mittelwert des Leistungsspektrums (siehe 3.5.2) des EEG von etwa 10/s ergibt, haben Kinder in ihrer neurophysiologischen Entwicklung altersspezifische Aktivitäten. Mit etwa 6 Monaten befindet sich ein Großteil des Leistungsspektrums im Bereich um 5/s, und steigert sich zwischen dem 9. und 18. Monat auf 6-7/s. Mit zwei Jahren werden Werte von 7-8/s erreicht, mit sieben Jahren 9/s, bis dann mit etwa 15 Jahren der Mittelwert dem eines Erwachsenen entspricht. Kleinkinder haben zudem spezifische EEG-Muster, zum Beispiel beim Einschlafen und Aufwachen oder bei Schläfrigkeit (Davidson et al. 2001).

Im Rahmen einer Sedierung oder Allgemeinanästhesie ist mit steigender Anästhetikadosierung grundsätzlich eine Abnahme der schnellen Frequenzen bei gleichzeitiger Zunahme langsamerer Frequenzen zu beobachten. Dies stellt sich allerdings nicht als linearer Prozess dar und limitiert die Auswertung des Spontan-EEG als Anhaltspunkt für die Anästhetikadosierung und die Narkosetiefe. Auch die Narkosetiefe verhält sich nicht zwangsläufig linear zur Anästhetikadosierung und ist auch großen interindividuellen Unterschieden in der Wirkung unterworfen. Geringe Anästhetikadosen bedingen im Allgemeinen zunächst eine Zunahme hochfrequenter Frequenzbänder im EEG im Sinne einer Erregung. Bei steigender Dosierung und zunehmender Narkosetiefe kommt es wiederum zu zeitweiligen Unterdrückungen der kortikalen Aktivität („suppression“) im Wechsel mit hochfrequenten EEG-Aktivitäten („burst“). Solche „burst-suppression“-Muster führen zeitweise zu einem paradoxen Anstieg der EEG-Aktivität. Diese Befunde sowie die Tatsache, dass sich das intraoperative EEG aus einer Vielzahl von hoch- und niederfrequenten Mustern zusammensetzt, bedingen, dass der Informationsvorteil des Spontan-EEGs nur geübten Untersuchern vorbehalten ist. (Schmidt et al. 2007)

3.5.2 EEG-Auswertung

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben ist die Auswertung des spontanen Elektroenzephalogramms aufwendig und einigen Störgrößen unterworfen. Zudem

müsste das EEG konstant beobachtet werden um Veränderungen wahrzunehmen. Daher hat sich für das unverarbeitete EEG-Monitoring bisher keine klinische Routine etabliert (Bard 2001).

Mit der Entwicklung leistungsfähiger Prozessoren war es möglich das EEG-Signal zu digitalisieren und sich so von der rein visuellen Beurteilung zu lösen. Eine der ersten Techniken zur Prozessierung der Daten war die „Fast-Fourier-Transformation“. Diese zerlegt die vorliegenden EEG-Wellen in Sinus- und Kosinusschwingungen definierter Frequenzen. Aus der Summe der jeweils ermittelten Schwingungen kann dann eine Abschätzung über die Frequenzverteilung in der vorliegenden EEG-Epoche erfolgen. Dieses so genannte „Leistungsspektrum“ (engl. power spectrum) ermöglicht nun eine Wahrnehmung der Anteile der verschiedenen Frequenzbänder (siehe Abbildung 4). Als „compressed spectral array“ konnten zudem Veränderungen des Leistungsspektrums über einen zeitlichen Verlauf dargestellt werden.

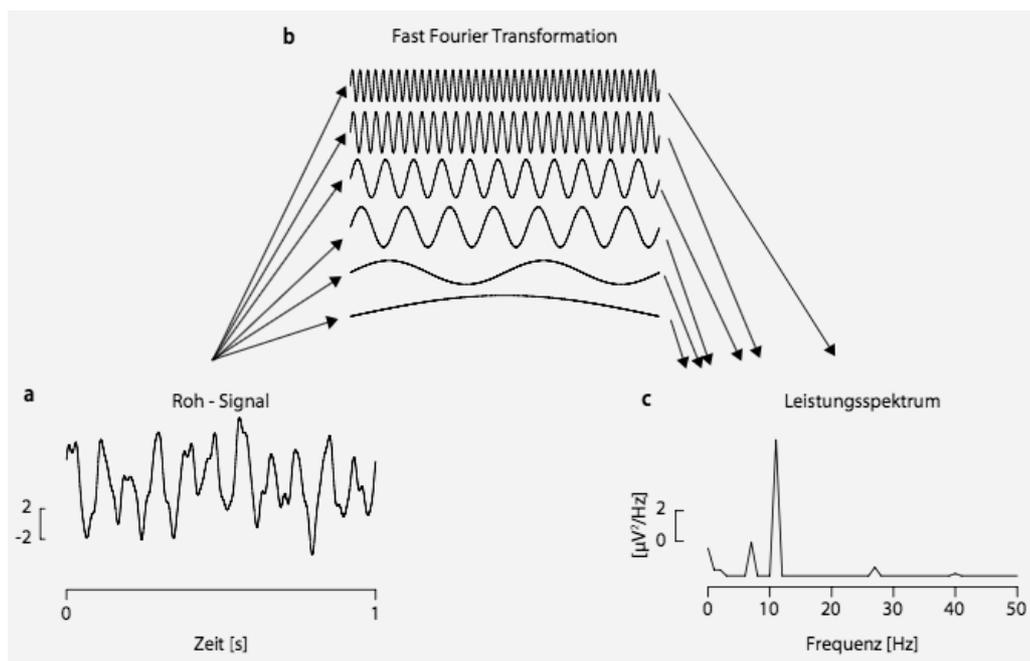


Abbildung 4: Fast-Fourier-Transformation

(Quelle: Schmidt, G. N., Müller, J., & Bischoff, P. (2007). Measurement of the depth of anaesthesia. *Der Anaesthesist*, 57(1), 9–36.)

Neben diesen rein visuellen Darstellungen ergeben sich aus der Berechnung des Leistungsspektrums weitere Möglichkeiten: Eine Variante ist die Flächenberechnung der verschiedenen Frequenzbänder, die entweder als absoluter Zahlenwert (μV^2) oder im Verhältnis zur Gesamtaktivität (%) angegeben werden kann. Aus dem

Leistungsspektrum lässt sich als Monoparameter auch die Medianfrequenz ermitteln, also die Frequenz über und unter der 50% der elektrischen Aktivität liegen. Für einen chirurgischen Eingriff wird eine Medianfrequenz von 2 bis 3 Hz empfohlen (Schwilden et al. 1989). 1983 wurde zudem die „Spektrale Eckfrequenz“ (SEF) beschrieben. Hierbei handelt es sich, je nach Autor, um die Frequenz unterhalb der 90 bzw. 95% der Gesamtaktivität liegt. Hierbei wird für einen chirurgischen Eingriff eine Frequenz von 8 bis 12 Hz empfohlen (Gurman 1994). Das Leistungsspektrum und die daraus berechneten Werte sind allerdings bei einer Narkose den gleichen Veränderungen mit anfänglicher Exzitation und „burst suppressions“ wie das Spontan-EEG unterworfen.

Auf Grundlage dieser EEG-Auswertungen wurden in den letzten Jahren mehrere kommerzielle Indizes entwickelt. Nach der Einführung des BIS durch Aspect Medical Systems im Jahr 1992 folgten von verschiedenen Firmen die Geräte Narcotrend (2000), A-Line-AEP-Monitor (2001), Patient State Analyser/SEDline (2001), SNAP/SNAP II-Monitor (2003), Datex-Ohmeda S/5 Entropy Modul (2003), aepEX-Monitor (2003) und der Cerebral State Monitor CSM (2004). Alle Monitoringsysteme analysieren die an der Kopfoberfläche gemessenen Potentialschwankungen und, je nach Modell, übertragene akustisch evozierte Potentiale mit eigenen, meist unveröffentlichten Algorithmen. (Schmidt et al. 2007)

3.5.3 BIS-Algorithmus

Beim Bispektral-Index (BIS) handelt es sich um einen dimensionslosen Parameter zwischen 100 und 0, wobei 100 dem EEG eines wachen Patienten entspricht und 0 bei einem Nulllinien-EEG auftritt. Abnehmende BIS-Werte korrespondieren mit einem zunehmenden mentalen Block (vgl. Abbildung 5). Der genaue Algorithmus des Index ist nicht veröffentlicht. Die empirische Entwicklung basiert auf EEG-Daten gesunder, erwachsener Probanden. Einige der Berechnung zugrundeliegenden Subparameter wurden allerdings veröffentlicht. (Rampil et al. 1998) und werden in Abbildung 6 zusammengefasst.

Nach Ableitung und Verstärkung des EEG-Signals wird dieses digitalisiert und auf Artefakte überprüft. Einstreuungen von EKG; Lidschlag und Grundlinienschwankungen sollen erkannt und vor der weiteren Berechnung bereinigt werden.

Zur Erkennung von „burst-suppressions“ liegen zwei Algorithmen vor: Zum einen wird die *Burst-Suppression-Ratio* (BSR) aus dem Anteil des isoelektrischen EEGs in den letzten 63 Sekunden berechnet. Zum anderen detektiert die *QUAZI-Suppression* burst-suppression-Muster während Grundlinienschwankungen, die durch die BSR alleine nicht erkannt würden.

Nach Fast Fourier Transformation des EEG-Signals in das Leistungsspektrum wird die *BetaRatio* aus dem Verhältnis zweier empirisch bestimmter Frequenzen (30-47/s und 11-20/s) ermittelt.

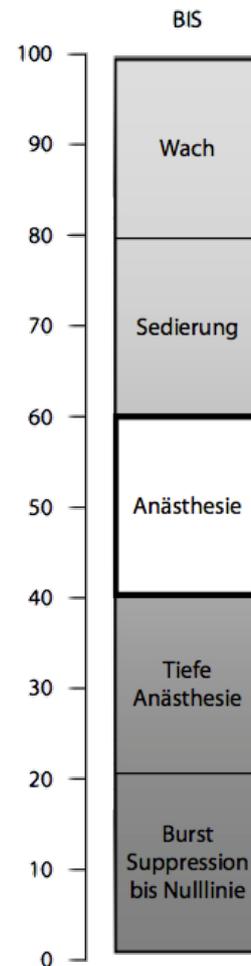


Abbildung 5: BIS-Spektrum

(Quelle: Schmidt, G. N., Müller, J., & Bischoff, P. (2007). *Measurement of the depth of anaesthesia*. *Der Anaesthesist*, 57(1), 9–36.)

Der Subparameter *SynchFastSlow* beruht auf der Bispektralanalyse. Die Summe aller bispektralen Peaks im Bereich von 0,5-47 Hz wird im Verhältnis zu den Peaks im Bereich von 40-47 Hz interpretiert. Wie in Kapitel 3.5.2 beschrieben, erlaubt das Leistungsspektrum eine Quantifizierung der verschiedenen abgeleiteten EEG-Wellen. Hierbei werden Amplitude und Frequenz der Signale integriert, ihre Phasenbeziehungen zueinander aber gänzlich außer Acht gelassen.

Die ersten Studien zu solchen Phasenbeziehungen stammen aus den 1970er Jahren. Bei wachen Probanden gibt es eine starke Kopplung zwischen den Alpha (α)-Wellen und Beta (β)-Wellen (Barnett et al. 1971). Die Bispektralanalyse setzt die Phasenbeziehungen in ein Verhältnis zum Leistungsspektrum und liefert so einen

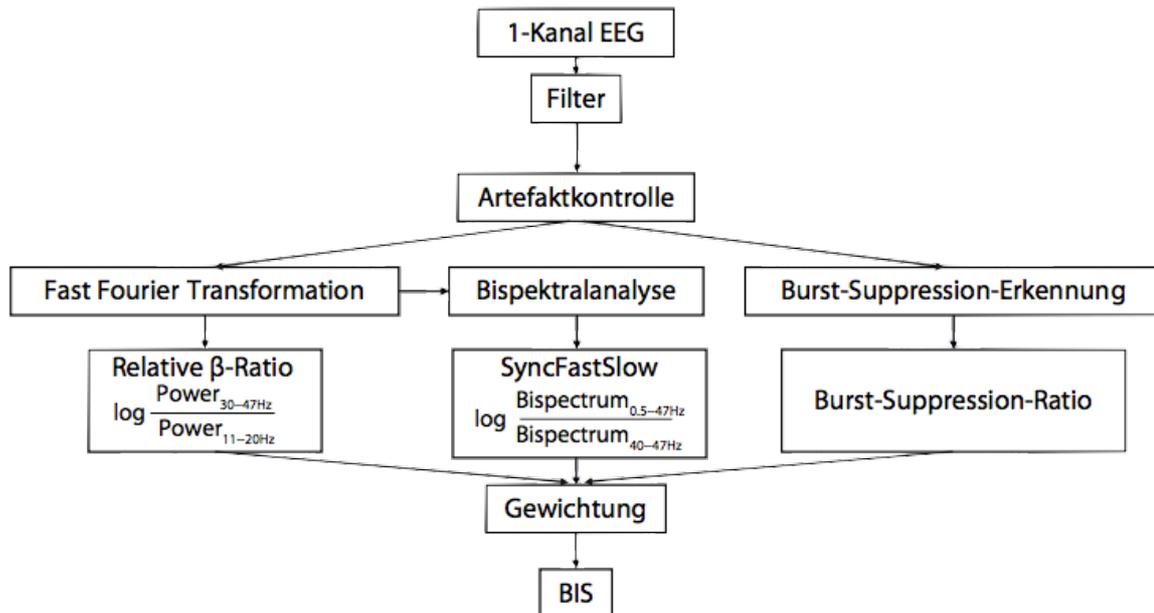


Abbildung 6: BIS-Algorithmus

(Quelle: Schmidt, G. N., Müller, J., & Bischoff, P. (2007). Measurement of the depth of anaesthesia. *Der Anaesthesist*, 57(1), 9–36.)

Subparameter, der mehr Aussagekraft über die Narkosetiefe hat als andere klinische Anwendungen des EEGs allein (Bard 2001). Die moderne „online“-Berechnung, also die Berechnung des Bispektral-Index am Krankenbett bzw. am Operationstisch, wurde erst mit der Entwicklung leistungsstarker Mikroprozessoren möglich. Jeleazcov und Schwilden argumentieren allerdings in ihren Untersuchungen, dass die Bispektralanalyse keinen signifikanten Beitrag zu den bereits durch das Leistungsspektrum und die Mustererkennung gewonnenen Informationen bietet (Jeleazcov und Schwilden 2003). Die Namensgebung Bispektral-Index scheint somit gemessen am Subparameter Bispektralanalyse fraglich.

Zu beachten ist zudem, dass für die Berechnung der *BetaRatio* und des *SyncFastSlow* Wellenlängen über 30/s analysiert werden, welche sich mit elektromyographischen Signalen der Gesichtsmuskulatur überschneiden können (vgl. 3.5.1 und 3.5.5.1). Alle Subparameter und Artefakte werden anhand eines unveröffentlichten Algorithmus gewichtet und dann zum BIS zusammengeführt. (Schmidt et al. 2007)

Der Algorithmus wurde kontinuierlich weiterentwickelt um beispielsweise eine bessere Artefakterkennung zu gewährleisten oder sedierte Patienten besser beurteilen zu können (siehe Abbildung 7).

BIS version	Release date	Clinical endpoint	Comment
1.0	1992	MAC/hemodynamic	Agent-specific, modified by analgesic dose
2.0	1994	Hypnosis/awareness	Reformulation of index, agent-independent
2.5	1995		'Awake' artifact recognition/removal
3.0	1995 ^a		Sedation performance enhanced
3.1	1996		EEG burst suppression detection enhanced
3.2	1997		EMG and 'near' suppression handling improved
3.3	1998		EMG detection/removal improved
3.4	1999		15 seconds smoothing, less susceptible to 'arousal delta' patterns on emergence
4.0 (XP)	2001		Resistant to electrocautery, improved performance in sedation range and handling of near-suppression states 4 lead sensor, upgraded DSC, advanced error handling 2nd bipolar EEG rejects eye movement artifact +
4.1	2004 ^b		Improved performance in sedation range

MAC, minimum alveolar concentration suppressing movement to surgical incision by 50%; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyogram.

^a FDA (510k) granted 10/96 for monitoring anesthetic effect.

^b FDA (510k) granted 10/03 for decreasing incidence of recall during general anesthesia in adults.

Abbildung 7: BIS-Versionen

(Quelle: Johansen, J. W. (2006). Update on Bispectral Index monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 81–99.)

3.5.4 Anwendung

3.5.4.1 Messung der Narkosetiefe mithilfe des BIS

Der Bispektral-Index (BIS) wurde ab 1992 als Hypnosemonitor zur Messung der Narkosetiefe kommerziell angeboten. Ende 1996 erhielt der BIS die Zulassung der US-amerikanischen FDA als Narkosemonitor zur Überwachung der Anästhesiewirkung, weshalb die meisten Studien zur klinischen Anwendung erst ab 1997 entstanden sind. 2003 kam zusätzlich die FDA-Zulassung zur Vermeidung von Awareness, also intraoperativer Wachheit und Erinnerung, hinzu (Johansen 2006). Der Hersteller definiert BIS-Werte von 40-60 als ein adäquate Narkosetiefe, darunter stünden Patienten zwischen 20 und 40 unter einer tiefen Anästhesie, darüber (60-80) seien sie sediert. Bei Werten unter 20 liegen vermutlich Burst-Suppression oder ein Nulllinien-EEG vor (vgl. Abbildung 5).

Als Narkosemonitor kann mit dem BIS die Konzentration gängiger volatiler und intravenöser Anästhetika abgeschätzt werden. Auch ein Zusammenhang des BIS mit unterschiedlichen Graden der Hypnose konnte gezeigt werden. Die verschiedenen Phasen der Anästhesie können zudem unterschieden werden. In zahlreichen Studien konnte zudem durch die Verwendung des BIS zur Steuerung der Narkose eine

Einsparung von Anästhetika und eine Verkürzung der Aufwachzeiten gezeigt werden. (Schmidt et al. 2007)

Die BIS-Werte, ab denen die Patienten bei Narkoseeinleitung einen Reaktionsverlust zeigten und ab denen bei der Narkoseausleitung eine erste Reaktion auftrat, überschritten sich allerdings. Hier konnte im BIS-Bereich zwischen 81 und 39 nicht eindeutig vorausgesagt werden, ob eine der untersuchten Patientinnen eine Reaktion zeigen würde (Schmidt et al. 2004).

Der Bispektral-Index wird ebenfalls bei Narkosen von Kindern erfolgreich verwendet (siehe 3.5.4.3).

3.5.4.2 *Awarenessreduktion*

Das aktuelle Cochrane-Review von 36 randomisierten kontrollierten Studien kommt zu dem Ergebnis, dass der Einsatz des BIS bei Hochrisikopatienten die Awareness signifikant reduzieren kann. Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass eine BIS-gesteuerte Narkose die Narkoseführung verbessert und Aufwachphase verkürzt (Punjasawadwong et al. 2014). Der Bispektral-Index wird weiterhin im Rahmen von Sedierungen und Kurznarkosen verwendet.

Neben Studien zur erfolgreichen Awarenessreduktion mit dem BIS gibt es auch immer wieder veröffentlichte Fallberichte zu intraoperativer Wachheit. Ein Beispiel hierfür ist die explizite Erinnerung eines Patienten an das Testen der Sterniotomiesäge und das Eröffnen des Thorax im Rahmen einer Bypassoperation. Der viertelstündlich notierte BIS-Wert für diesen Zeitraum lag bei 47 und ging mit einem Anstieg von 20 (15min davor) auf 70 (15min danach) einher. Der Fall konnte jedoch nicht abschließend bewertet werden, da kein Abgleich des BIS-Monitors mit der Uhr des Operationssaals stattgefunden hatte (Mychaskiw et al. 2001). Der Bericht zeigt aber auch die Notwendigkeit auf, den BIS als Trendparameter kontinuierlich und in Bezug auf seinen Verlauf zu interpretieren.

3.5.4.3 *Narkose und Sedierung pädiatrischer Patienten*

Etwa seit der Jahrtausendwende kommt der BIS auch bei Kindern zur Anwendung (Denman et al. 2000). Besonders bei älteren Kindern (>13 Jahre) scheint es kaum

Unterschiede zur Anwendung des BIS zur Messung der Narkosetiefe zu den Messungen bei Erwachsenen zu geben (Twite et al. 2005). Hierfür spricht auch die neurophysiologische Reifung des Gehirns und des abgeleiteten EEG's (vgl. 3.5.1). Entsprechend wird aber die Anwendbarkeit des Index bei jungen Kindern kontrovers diskutiert, hier gibt es widersprüchliche Ergebnisse zu den Unterschieden zwischen Schul- und Kleinkindern (Davidson et al. 2001; Denman et al. 2000). Generell liefern Studien zur Beurteilung der Hypnosetiefe bei Kindern mit dem BIS aber vielversprechende Ergebnisse (Kerssens und Sebel 2006).

Auch im Monitoring der Sedierung kritisch kranker Kinder findet der Index Anwendung. Der BIS wurde mithilfe der Observer's Assessment and Sedation Scale (OASS) und der University of Michigan Sedation Scale (UMSS) für die Sedierung von Kindern validiert (Malviya et al. 2007; Sadhasivam et al. 2006). Malviya et al. fanden hier allerdings eine schlechte Korrelation des BIS mit den klinischen Skalen bei tief analgosedierten Patienten, die mit Opioiden oder Ketamin behandelt wurden. Diese Patienten hatten höhere BIS-Werte als die Patienten, die bei gleichem Scoring nur Sedativa erhielten. Das kann damit erklärt werden, dass diese Skalen tiefe Sedierung mit Nicht-Reaktion auf schmerzhafte Reize definieren (Ramsay Skala 6, OASS 0 und UMSS 4), die Opiodgabe sich aber nicht im BIS widerspiegelt (vgl. 3.5.5.5: Analgesie). Ketamin kann zudem per se paradoxe BIS-Anstiege erzeugen (vgl. 3.5.5.3: Pharmakologische Einflüsse). Malviya et al. fanden zudem verschiedene Grenzwerte für den BIS bei tiefer Sedierung (UMSS 3-4) für Kinder ab 6 Monaten (BIS <77) und Säuglinge unter 6 Monaten (BIS <62).

Weitere Untersuchungen zeigten eine gute Korrelation mit der Ramsay Skala (Agrawal et al. 2004; Aneja et al. 2003; Consales et al. 2006; Hernández-Gancedo et al. 2006; Lamas et al. 2008; Powers et al. 2005). Bei den Untersuchungen von Aneja et al. wurden durch den Ramsay Score bis zu 92% der von Awareness bedrohten Patienten (BIS >80) wegen bestehender neuromuskulärer Blockade nicht erkannt. Die Autoren weisen hier auf die Vorteile des BIS als Sedierungsmonitoring bei muskelrelaxierten Patienten hin. Diese Beobachtungen sollten aufgrund der Interaktion von Muskelrelaxantien und BIS jedoch mit Vorsicht betrachtet werden (vgl. 3.5.5.1: EMG-Aktivität).

Auch zur Korrelation der COMFORT bzw. COMFORT-B Skala mit dem BIS gibt es einige Untersuchungen die moderate (Amigoni et al. 2012; Courtman et al. 2003; Crain et al. 2002) bis gute Korrelationen zeigten (Froom et al. 2008; Silva et al. 2013;

Triltsch et al. 2005; Tschiedel et al. 2015; Twite et al. 2005). Amigoni et al. fanden hierbei einen Zusammenhang von mit dem BIS gemessener Übersedierung und signifikant längerem Krankenhausaufenthalt und Sedativgabe. Triltsch et al. (2005) geben einen Grenzwert zwischen tiefer (COMFORT 8-16) und leichter Sedierung (COMFORT 17-26) bei einem BIS von 83 an. Tschiedel et al. fanden einen Grenzwert für eine adäquate Sedierung während Muskelbiopsien (COMFORT ≤ 14) bei einem BIS von 70,5, schlugen aber eine Schwelle bei einem BIS von 60 vor um eine Sensitivität von 100% zu erreichen. Mehrere der Autoren wiesen auf die schlechte Differenzierung tieferer Stadien der Sedierung durch die COMFORT/-B Skala hin, die aber mit dem BIS möglich war. So könnte eine Übersedierung vermieden werden. Weitere Vorteile ergeben sich durch das kontinuierliche Monitoring im Vergleich zu Erhebungen der Skalen zu einzelnen Zeitpunkten (Lamas und Lopez-Herce 2010; Tobias 2015).

Als Zielwerte für die Sedierung beatmeter pädiatrischer Patienten wird in der Regel ein BIS-Bereich von 60-80 angegeben, für instabile Patienten die beispielsweise eine exzessivere Beatmung benötigen einen BIS im Bereich von 40-59 (Lamas und Lopez-Herce 2010; Vet et al. 2013).

In der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin gibt es eine allgemeine Empfehlung zum ergänzenden Einsatz von EEG-prozessierter Verfahren zur Überwachung von sehr tief sedierten Patienten (GoR A) (DGAI, DIVI et al. 2015a).

3.5.5 Limitierungen

Durch die oben beschriebene Technik der EEG-Registrierung und -Auswertung ergeben sich einige Einschränkungen in der Nutzung des Systems. Da es sich bei dem BIS um den am häufigsten untersuchten kommerziellen EEG-Index handelt (Schmidt et al. 2007), kann auf eine große Anzahl von Fallberichten und Problembeschreibungen zurück gegriffen werden. Zu beachten ist allerdings, dass es sich hierbei meist um unterschiedliche Hard- und Softwareversionen des BIS handelt. Die Artefaktkontrolle z.B. wird laut Hersteller regelmäßig überarbeitet (vergleiche Abbildung 7: BIS-Versionen).

3.5.5.1 *EMG-Aktivität*

Wie in Kapitel 3.5.3 ausgeführt, werden für den Algorithmus des BIS auch Frequenzen jenseits von 30/s abgeleitet und ausgewertet. In diesem Bereich befinden sich sowohl die mit Wachheit und höheren Bewusstseinsleistungen assoziierten Gamma (γ)-Rhythmen, als auch die elektromyographische Aktivität der Gesichtsmuskulatur. Mehrere Autoren untersuchten den Einfluss von Muskelrelaxantien auf den BIS, hierbei wurde gesunden Probanden unter Messung des BIS und der EMG-Aktivität ein Muskelrelaxans appliziert. Zur Kontrolle des Bewusstseins wurde der Unterarm mittels einer über den systolischen Blutdruck aufgepumpten Blutdruckmanschette von der Medikamentenwirkung ausgeschlossen und über Zeichensprache kommuniziert. Hierbei fiel bei einer totalen Muskelrelaxation mit Succinylcholin der BIS-Wert bis auf 33, bei wiederholter Gabe sogar bis auf 9 ab. Das Bewusstsein der Probanden war zu jedem Zeitpunkt erhalten. (Messner et al. 2003; Schuller et al. 2015)

Im Rahmen von Propofolnarkosen mit einem BIS-Mittelwert von 40 und fehlender EMG-Aktivität hatte die Gabe von Muskelrelaxantien jedoch keinen Einfluss mehr auf den Index (Dahaba et al. 2004). Auf der anderen Seite wurden bei für Hirntod erklärten Patienten BIS-Anstiege von 0 auf >90 gemessen, die mit hoher EMG-Aktivität assoziiert waren (Vivien et al. 2002).

Es wird diskutiert, ob der Index die EMG-Aktivität in bestimmten Bereichen als Surrogatparameter nutzt, oder die Aktivität in Einzelfällen nicht als Artefakt, sondern als Gamma (γ)-Rhythmus erkannt wird (Messner et al. 2003).

3.5.5.2 *Einfluss durch elektrische Geräte*

Neben der EMG-Aktivität können auch Signale von elektrischen Geräten den Index beeinflussen. Es gibt mehrere Fallberichte über eine signifikante BIS-Steigerung bei aktiven Herzschrittmachern, auf der Stirn aufliegenden Wärmedecken, durch endoskopische Shaver bei Schulterarthroskopien und elektromagnetische Systeme. Die meisten dieser Einflüsse wurden nicht als Artefakte erkannt (Dahaba 2005).

3.5.5.3 *Pharmakologische Einflüsse*

Neben dem oben beschriebenen indirekten Einfluss auf den Index durch die Applikation von Muskelrelaxantien haben gerade Anästhetika einen zum Teil starken Einfluss auf das EEG und somit auch auf dem BIS. Isofluran etwa zeigte bei Dosissteigerung von 0,8 Vol.-% auf 1,6 Vol.-% einen paradoxen BIS-Anstieg von 35 auf 46. Die Autoren führen dies am ehesten auf „pre-Burst“-EEG-Muster zurück (Schmidt et al. 2007). Ein gegensätzlicher Effekt tritt unter N₂O auf. Nach Beendigung der N₂O-Inhalation gibt es einen deutlichen Abfall des BIS. Dieses Phänomen scheint durch das wiederkehrende Auftreten von δ - und θ -Wellen im Rahmen des N₂O-Entzugs zu entstehen (Rampil et al. 1998). Unterschiedliche volatile Anästhetika zeigen zudem deutlich unterschiedliche „EEG-Signaturen“, so dass sich der Index bei Äquivalenzdosen verschiedener Inhalationsanästhetika deutlich unterscheiden kann. (Dahaba 2005)

Bruhn et al. beschreiben im Bereich eines BIS-Wertes von 35-40 einen blinden Fleck für den Effekt von steigenden Propofol-Dosen. Bei den untersuchten Probanden habe sich der BIS trotz Verdoppelung und folgender Verdreifachung der Lauf rate nicht geändert. Die Autoren vermuten hier einen Übergang zwischen BetaRatio und der Burst-Suppression-Rate (vgl. 3.5.3), der weniger sensitiv für die Effekte von Propofol ist. (Bruhn et al. 2001)

Ketamin erzeugt, anders als andere Anästhetika, einen paradoxen Anstieg des BIS. Dies begründet sich in einem Anstieg der β -Aktivität im Verhältnis zur δ -Aktivität im Rahmen der dissoziativen Anästhesie (Morioka et al. 1997; Sadhasivam et al. 2006; Triltsch et al. 2005; Vereecke et al. 2003).

3.5.5.4 *Klinischer Zustand des Patienten und EEG-Veränderungen*

Pathologische Veränderungen des zentralen Nervensystems oder globale Zustände, die selbiges betreffen, können den BIS-Wert ebenfalls beeinflussen.

Der BIS-Algorithmus wurde mithilfe einer Datenbank von EEG-Rhythmen gesunder, erwachsener Probanden entwickelt. Hiervon abweichende Muster, zum Beispiel bei neurologischen Veränderungen, können abweichende Werte ergeben. So zeigen etwa wache Patienten mit Morbus Alzheimer oder einer Zerebralparese deutlich

niedrigere BIS-Werte als Vergleichspatienten (Dahaba 2005). Auch konnten signifikant niedrigere BIS-Werte im Wachzustand und im Narkoseverlauf von geistig behinderten Kindern gezeigt werden (Valkenburg et al. 2009).

Bei der genetischen Veranlagung zu einem Niederspannungs-EEG (EEG-Amplitude unter 20mV an der gesamten Kopfoberfläche), welche keinen Einfluss auf die Hirnfunktion hat, wurden ebenfalls ein niedriger BIS gemessen. Bei Patienten nach einem Krampfanfall konnte in der postiktalen Phase auch das Auftreten von sehr langsamen δ -Wellen gezeigt werden, die in sehr niedrigen BIS-Werten resultieren. Einige Patienten konnten in diesem „post-ictal suppression state“ allerdings bei einem BIS von 7 die Augen öffnen. (Dahaba 2005)

Hypoglykämien bewirken einen Anstieg in δ - und θ -Wellen, so dass der BIS mit sinkenden Blutglukosewerten ebenfalls fällt. Hypovolämie, lokale Ischämien im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen oder Traumata senken ebenfalls den Index. Patienten, die im Rahmen einer Herz-Lungen-Bypasses hypotherm behandelt wurden, zeigten auch einen Abfall des BIS mit sinkenden Temperaturen. Die veränderte Pharmakokinetik der hier verwendeten Anästhetika ist hierbei eine Hypothese. (vgl. ebd.)

Allgemein ist der BIS bei isoelektrischem EEG besonders anfällig für Artefakte wie die elektrische Aktivität der Herzens, EMG der Gesichtsmuskulatur, elektronische Geräte oder einfallende Radiofrequenzen (Bang et al. 2012; Dahaba 2005; Vivien et al. 2002).

3.5.5.5 *Analgesie und sensorischer Block*

Guignard et al. konnten zeigen, dass sich mithilfe des BIS ein mögliches Analgesie-defizit darstellen lässt. In ihrer Studie wurden verschiedene Remifentanildosen als „Target Controlled Infusion“ bei konstanter Propofoldosierung appliziert. Der BIS stieg hierbei bei Laryngoskopie und endotrachealer Intubation in umgekehrtem Verhältnis zur Remifentanilkonzentration. Die Änderung des Index (Δ BIS) korrelierte hierbei sehr gut mit der Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Δ MAP) und gut mit der Änderung der Herzfrequenz (Δ HF) (Guignard et al. 2000). Der Effekt von nozizeptiven Reizen wurde auch in mehreren Fallberichten, etwa beim Anbringen einer Mayfield-Kopfhalterung oder endotrachealer Absaugung gezeigt. Coleman et

al. konnten in ihren Experimenten ebenfalls den BIS-Anstieg nach nozizeptiven Reizen unter Vollnarkose zeigen (Coleman et al. 2013). Die alleinige Gabe normaler Dosen von Opioidanalgetika zeigte allerdings wenig Einfluss auf den BIS, so dass sich hieraus keine sichere Vorhersage zur Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz treffen ließ (Glass et al. 1997; Guignard et al. 2000; Sebel et al. 1997).

Analgetika wirken vorwiegend subkortikal, eine unzureichende analgetische Inhibition dieser Stimuli kann aber ein kortikales Arousal erzeugen, das sich in einer BIS-Steigerung abbildet (Dahaba 2005). Der Kortex selbst ist wiederum stark von der direkten inhibitorischen Wirkung der Hypnotika beeinflusst, so dass diese auch einen starken Einfluss auf die Schmerzreaktion und deren Abbildung im BIS haben. Von Dincklage et al. haben in mehreren experimentellen Studien Grenzwerte des BIS für die Reaktion auf nozizeptive Reize bei Propofol bzw. Propofol-Remifentanil-Narkosen statistisch ermitteln können, diese hatten aber besonders in der klinischen Erprobung meist geringe Vorhersagewahrscheinlichkeiten (Dincklage et al. 2012; 2010; 2009). Eine Studie an 124 Erwachsenen unter Propofol-Monoanästhesie zeigte jedoch vielversprechende Vorhersagewerte für eine Reaktion auf endotracheales Absaugen durch den BIS (Jakuscheit et al. 2017).

Eine Vorhersage des sensorischen Blocks, also die Blockierung der Schmerzperzeption, ist bei Kindern laut Literatur bisher mit keinem kommerziellen EEG-Monitor möglich (Courtman et al. 2003; Lamas et al. 2008; Schmidt et al. 2007).

3.5.5.6 *Alter*

Die Beurteilung der Hypnosetiefe zur Narkosesteuerung mithilfe des BIS zeigt bei Erwachsenen gute Ergebnisse und wird hier mit gutem Erfolg verwendet (Schmidt et al. 2007). Zur Anwendung bei Kindern, vor allem im Rahmen von Kurznarkosen und Sedierungen, ist die bisherige Datenlage überschaubar. Bei Säuglingen unter 6 Monaten wurden signifikant niedrigere BIS-Werte bei gleicher Medikation gemessen, so dass das Monitoring und die Narkoseführung hier das Alter besonders berücksichtigen muss (Bannister et al. 2001; Malviya et al. 2007; Triltsch et al. 2005; Vet et al. 2013; Wallenborn et al. 2007).

Die meisten Studien schlossen zudem Patienten unter einem Monat wegen fehlender Validierung des BIS in der Neonatalperiode aus. Hinzu kommt, dass die pädiat-

rische BIS-Elektrode (vgl. Abbildung 8) kaum Platz auf entsprechend kleinen Patienten findet (Twite et al. 2005). Im Rahmen einzelner Studien gab es vielversprechende Daten für Patienten in der Neonatalperiode, auch wenn die Messung stark durch Bewegungsartefakte und schlechten Haut-Elektrodenkontakt erschwert waren (Werther et al. 2015).

3.6 BIS VISTA Monitoring System

3.6.1 BIS™ Complete Monitor

Nach der Markteinführung des ersten BIS-Monitors A-1000 durch Aspect Medical Systems Inc. im Jahr 1992 wurde das System hardwareseitig (A-1050, A-2000, A-2000/BIS XP) und softwareseitig (vgl. Abbildung 7: BIS-Versionen) mehrmals aktualisiert (Johansen 2006). 2006 wurde die aktuelle Monitorgeneration BIS VISTA™ vorgestellt und ab 2009 durch die Firma Covidien angeboten. Inzwischen (Stand 09/2016) wird das BIS VISTA™ Monitoring System von Medtronic vertrieben. Das System kann als Stand-alone Monitor (BIS™ Complete Monitor) betrieben werden oder über das BISx™ an ein Einschubsystem für gängige Anästhesie- oder Monitoringsysteme (z.B. Datex Ohmeda, Spacelabs Healthcare, Dräger) verbunden werden.

In der Grundkonfiguration stellt der Monitor verschiedene Informationen dar: In der oberen Hälfte am linken Rand wird der über die letzten 30 Sekunden (es sind auch Glättungsraten von 10 und 15 Sekunden wählbar) geglättete BIS angezeigt. Darüber wird der Signal Quality Index (SQI). Dieser setzt sich aus der gemessenen Impedanz, Artefakterkennung und anderen Variablen zusammen. Daneben wird die EMG-Aktivität in Dezibel innerhalb des Bereichs von 70-110/s angezeigt. Rechts davon wird das gefilterte Roh-EEG dargestellt. Darüber können die Suppression Rate (SR, prozentualer Anteil des isoelektrischen EEGs über die letzten 63 Sekunden) und der Burst Count (Bursts/min) angezeigt werden. In der Mitte des Bildschirms werden Meldungen wie schlechte Elektrodenimpedanz, Artefakte oder die Dauer der aktuellen Datenaufzeichnung angezeigt.

In der unteren Hälfte des Monitors finden sich links Bedienelemente für das Bestätigen und Ausschalten des Alarms, Zugriff auf das Menü und der Sensor Check, der die Impedanz der einzelnen Elektroden des BIS-Sensors darstellt. Den größten Teil

des Bildschirms nimmt der „BIS™ Trend Graph“ ein. Hier wird der Verlauf des BIS über die letzte Stunde und ein gewählter Zielbereich dargestellt. Zusätzlich kann hier die Burst-Suppression-Ratio, der gemessene EMG-Anteil, der Signal Quality Index oder die Bursts/min als sekundäre Variable abgebildet werden.

Im Rahmen der Studie wurde folgende BIS-Version verwendet:

VISTA Revision Information:

- Algorithm revision BIS 4.1
- VISTA serial number: VT34524
- Application revision: 3.22.05.24
- Platform revision: 2.03.12.10
- Serial protocol revision: 1.12.00.00
- Hardware revision: 4.00

BISx Revision Information:

- BISx serial number: BX48693
- BISx Software revision 1.15.02.22
- BISx Hardware revision 4.00.00.00
- BISx Serial protocol revision 1.07

3.6.2 BIS™ Pediatric XP Sensor und BISx™

Für die Ableitung des Elektroenzephalogramm wurden spezielle, selbstklebende Elektrodenstreifen mit niedriger Impedanz für Erwachsene und Kinder entwickelt (Bard 2001). Für die vorliegende Studie wurden BIS™ Pediatric XP Sensoren verwendet. Hierbei handelt es sich um einen in der Länge (Abstand von Elektroden 1 + 2 zu Elektroden 4 + 3) adaptierbaren Klebeelektrodenstreifen, welcher an den Messpunkten unter den Silber-/Silberchlorid-Elektroden mit kaliumchloridhaltigem Elektrodengel gesättigte Polyurethan/Polyester-Schaumstoffkissen aufweist. Die Elektrode 1 wird in der Mitte der Stirn platziert und der Klebestreifen so positioniert, dass der aufgezeichnete Strich der Körperachse entspricht. Der Streifen verläuft so leichtschräg über die Stirn und die Position der zweiten Elektrode ergibt sich somit automatisch. Die dritte Elektrode (am Ende des Streifens) wird an der Schläfe auf Höhe des Augenwinkels fixiert, so dass sich die vierte Elektrode über den Augenbrauen befindet. Diese Elektrode dient der Artefakterkennung (vergleiche Positio-

Abbildung kann beim Autor erfragt werden



*Abbildung 8: BIS-Monitoring bei einem pädiatrischen Patienten
(Einwilligung der Eltern zur Veröffentlichung der Bilder liegt vor)*

nierung in Abbildung 8). Nach dem Ankleben des Streifens werden die einzelnen Elektroden mit leichtem Druck an ihren Positionen auf der Haut massiert, wodurch die im Schaumstoff versenkten Nylonzacken (sog. Zipprep™ technology) Kontakt zur Epidermis aufnehmen und so die Messimpedanz ohne größere Vorbereitungen erniedrigen. Im Rahmen der Studie wurde die Haut zusätzlich entfettet.

Der Elektrodenstreifen wird mit dem „Patient Interface Cable“ verbunden und zum BISx™ geführt. Hier wird das EEG-Signal laut Hersteller patientennah gefiltert und prozessiert umso weniger Interferenzen durch andere Geräte ausgesetzt zu sein. Das Modul kann dann über das „Monitor Interface Cable“ mit dem eigentlichen Monitor oder einem Einschubmodul verbunden werden.

3.7 Datenerfassung und Auswertung

Die erhobenen Scores sowie die aktuellen Medikamentenlaufzeiten und Kreislaufparameter wurden handschriftlich notiert und in Microsoft Excel für Mac, Version 15, erfasst. Die abgeleiteten BIS Live Daten und Zeitmarker des NFR-S wurden direkt

aus den Geräten in Excel übertragen. Die statistische Auswertung der anderen Parameter erfolgte mit SPSS 24 (IBM Inc.); das Interrater-Agreement wurde mit MedCalc (MedCalc Software) Version 18.5 ermittelt. Grafiken wurden mit Prism 6 (GraphPad) und Keynote (Apple Inc.) erstellt.

3.8 Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (prediction probability, P_K) (Smith et al. 1996) der Scores bzw. einer definierten Reaktion auf die Intervention mithilfe des BIS wurde mit PK Tool 3.0 berechnet (Jordan et al. 2010). Hierbei bezeichnet ein Wert von 1 eine 100%ige Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine positive Reaktion, ein P_K -Wert von 0,5 entspricht einem komplett zufälligen Zusammenhang zwischen Prädiktor und Ergebnis. Bei der Berechnung von dichotomen Merkmalen entspricht der P_K -Wert der Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve (Jordan et al. 2010). Mit dem Youden-Index kann an der ROC bestimmt werden, welche Schwelle die beiden dichotomen Merkmale am besten unterscheidet. Er wird als Sensitivität+Spezifität-1 berechnet. Die Berechnung wurde durch Dario Bashir-Elahi von der Firma Dolosys, Berlin unterstützt.

3.9 Aufklärung und Einwilligung

Die Eltern potentieller Studienpatienten wurden durch das Stationspersonal der Kinderintensivstation identifiziert und erhielten eine Elterninformation in Form eines kombinierten Aufklärungs- und Einwilligungsbogens (vergleiche Anhang).

In einem Gespräch mit einem der Studienärzte wurde der Zweck und Umfang der Studie sowie die Datenschutzbestimmungen erläutert und bei Zustimmung eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Die Teilnahme an der Studie konnte jederzeit, ohne Angabe von Gründen, widerrufen werden.

3.10 Ethikvotum

Dem Studiendesign wurde am 22.03.2016 mit der Bearbeitungsnummer PV5210 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg zugestimmt.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten und Datenerhebung

Es wurden 38 Patienten primär in die Studie eingeschlossen. Bei 36 Patienten wurden Messungen durchgeführt. Nach sekundärem Ausschluss lagen bei 25 Patienten 56 valide Messungen für die Messung mit dem BIS vor (Abbildung 9).

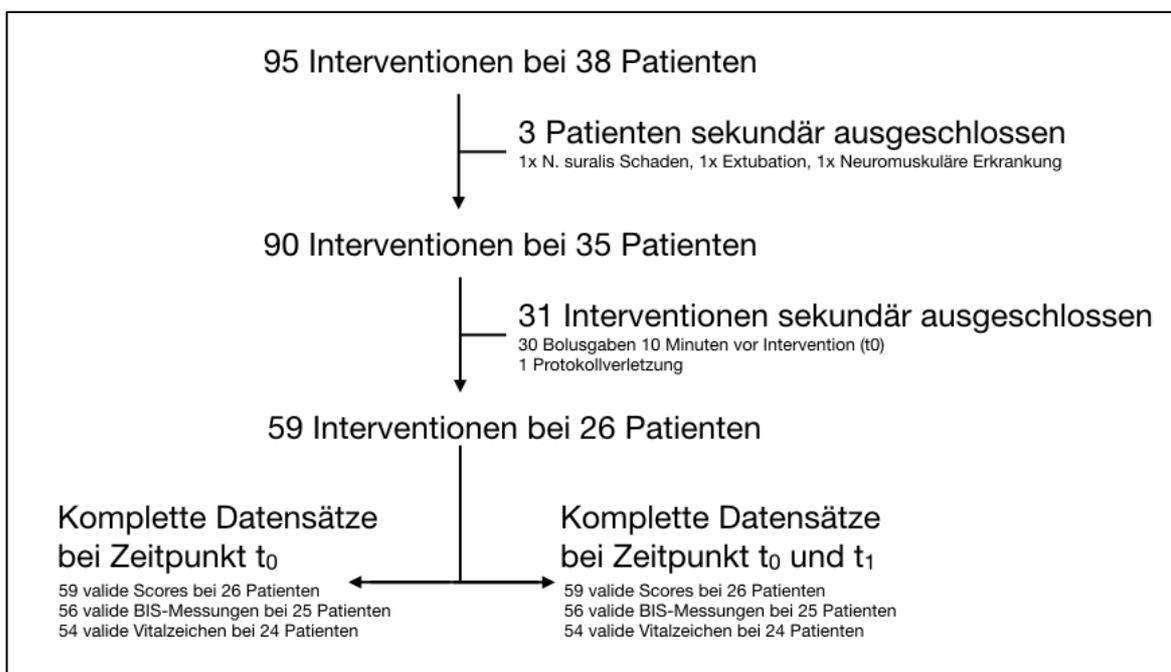


Abbildung 9: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten

4.1.1 Sekundärer Ausschluss

Von den ursprünglich 38 eingeschlossenen Patienten mussten ausgeschlossen werden:

- Eine Patientin ohne die Möglichkeit zur Messung der NFR-S wegen einseitiger Entnahme des N. suralis und nicht möglicher Messung an der anderen unteren Extremität.
- Ein Patient wurde vor der Messung extubiert.
- Eine Patientin nach der Diagnose einer Mitochondriopathie mit ausgeprägter muskulärer Hypotonie.
- Bei 30 Messzeitpunkten hatte sich die behandelnde Pflegekraft zur Bolusgabe eines Sedativums bzw. Analgetikums innerhalb von 10 Minuten vor der Versorgung des Patienten entschieden. Diese Messungen wurden aufgrund eines nicht sicher eingestellten Gleichgewichtes von BIS und NFR-S von der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ausgeschlossen.
- Bei fünf Messzeitpunkten wurden keine Vitalparameter dokumentiert.

4.1.2 Datenqualität

Qualitativ schlechte BIS-Messungen (mit einem SQI unter 50) wurden ebenfalls nicht für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit herangezogen (dies traf für drei Messzeitpunkte zu).

4.2 Epidemiologie

Bei den zur Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit eingeschlossenen 26 Patienten handelte es sich jeweils hälftig um männliche und weibliche Probanden, sie waren zum Zeitpunkt der Messung im Mittel (min-max) 9,7 (2,0-16,8) Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Messung waren die Patienten im Mittel 4,9 (1-39) Tage invasiv beatmet, insgesamt betrug die mittlere Beatmungsdauer 14,1 (1-75) Tage. Die klinischen Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Alter [Jahre] (min-max)	9,7 (2,0-16,8)
Geschlecht, n (% aller eingeschlossenen Patienten)	
Männlich	13 (50)
Weiblich	13 (50)
Gewicht [kg] (min-max)	32,3 (11-70)
Dauer Intensivaufenthalt [Tage] (min-max)	19 (2-81)
Beatmungstage gesamt (min-max)	14,1 (1-75)
Beatmungstag bei Beginn der Messung (min-max)	4,92 (1-39)
Diagnosegruppen, n (% aller eingeschlossenen Patienten)	
Postoperativ (Nicht-kardial)	10 (38,5)
Verschiedenes (inkl. Trauma)	8 (30,8)
Respiratorisch	4 (15,4)
Gastrointestinal/renal	2 (7,7)
Neurologisch	1 (3,8)
Kardial (inkl. Postoperativ)	1 (3,8)
Beatmungsmodus, n (%aller eingeschlossenen Patienten)	
SIMV	24 (92,3)
BIPAP	2 (7,7)

SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation; BIPAP: bilevel positive airway pressure
 Alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung bzw. Anzahl und prozentualer Anteil

4.3 Interrater-Reliabilität der Scores

Die Interrater-Reliabilität, also das Ausmaß der Übereinstimmung der Einschätzung durch die behandelnde Pflegekraft und des unabhängigen Beobachters (Doktoranden), war mit einem gewichteten Kappa (95%CI) von 0,82 (0,77-0,87) für die COMFORT-B, 0,75 (0,67-0,82) für die mFLACC und 0,77 (0,71-0,84) für die BPS sehr gut. Für die weitere Auswertung wurde immer der durch die behandelnde Pflegekraft bestimmte Score verwendet.

4.4 Medikamentöse Analgosedierung

Sedierung und Analgesie wurden als kontinuierliche Infusion verabreicht, in der Regel als Kombination aus Midazolam bzw. Propofol und einem Opiat (Fentanyl,

Sufentanil, Remifentanil). Zu 25 Zeitpunkten wurde additiv Clonidin genutzt, um die Opiatdosis zu verringern. Bei 12 Messungen kam eine Kombination von Midazolam, einem Opiat und S-Ketamin zum Einsatz. Die mittleren Dosierungen der Medikamente sowie die Informationen zu den genutzten Wirkstoffkombinationen finden sich in Tabelle 6 und Tabelle 7.

Tabelle 6: Medikamentöse Analgosedierung - Dosierungen

	Anzahl n	Mittlere Dosierung (min-max)
Sedativa		
Midazolam	36	0,3 (0,02-0,5) mg/kg/h
Propofol	17	5,8 (3,0-8,8) mg/kg/h
Clonidin	25	1,5 (0,5-3,0) µg/kg/h
Analgetika		
Fentanyl	20	4,5 (0,4-10,0) µg/kg/h
Sufentanil	14	1,7 (0,3-3,9) µg/kg/h
S-Ketamin	12	3,4 (1,9-6,8) mg/kg/h
Morphin	6	0,1 (0,03-0,14) mg/kg/h
Remifentanil	2	0,48 (0,48-0,48) µg/kg/h
Morphinäquivalente		238 (7-1449) µg/kg/h

Tabelle 7: Kombinationen von Wirkstoffen nach Häufigkeit der Verwendung

	Anzahl n	Anteil %
Midazolam/Fentanyl	15	27,8
Propofol Monoanästhesie	10	18,5
Midazolam/S-Ketamin/Sufentanil	8	14,8
Midazolam/Morphin	4	7,4
Midazolam/S-Ketamin/Morphin	2	3,7
Propofol/Fentanyl	2	3,7
Clonidin Monoanästhesie	2	3,7
Midazolam/Propofol/Remifentanil	1	1,9
Midazolam/Propofol/Sufentanil	1	1,9
Midazolam/Sufentanil	1	1,9
Propofol/Remifentanil	1	1,9
Propofol/Sufentanil	1	1,9
Fentanyl Monoanästhesie	1	1,9

4.5 Klinische Schmerz- und Sedierungsevaluation

Die Evaluation der Analgesie und Sedierungstiefe wurde bei den 26 zur Auswertung eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt t_0 von der behandelnden Pflegekraft mithilfe der Skalen COMFORT-B, mFLACC und BPS bestimmt. Als BIS-Wert wurde das Mittel der letzten 60 Sekunden vor Intervention berechnet. Laut BIS waren Patienten zu 26 Zeitpunkten adäquat sediert (46% der Messungen). Hiervon waren sie in 12 Fällen (21%) moderat sediert und in 14 Fällen (25%) tief sediert. Zu 30 (53%) Messzeitpunkten waren Patienten übersediert sowie einmal (2%) untersediert (vgl. 3.5.4.3).

Laut COMFORT-B waren die Patienten zum Zeitpunkt t_0 bei 12 Messungen (20%) adäquat sediert. Bei 47 Messungen (80%) waren Patienten übersediert, laut COMFORT-B lag bei keinem Patienten eine Untersedierung vor (vgl. 3.4.1).

Laut mFLACC lagen bei 50 (85% der Messungen) bzw. laut BPS bei 55 (93%) Messungen eine ausreichende Analgesie vor. Entsprechend hatten Patienten laut mFLACC zu 9 (15%) bzw. laut BPS

zu 4 (7%) Zeitpunkten ein Schmerzempfinden bei t_0 . Die Patienten mit Schmerzempfinden laut mFLACC waren zu diesen Zeitpunkten nach COMFORT-B zu 56% und laut BIS zu 67% adäquat sediert (restliche Messzeitpunkte jeweils übersediert). Die Patienten mit Schmerzempfinden laut BPS waren laut COMFORT-B und BIS zu 100% der Zeitpunkte adäquat sediert.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst sowie in Abbildung 11 (Sedierung) und Abbildung 12 (Analgesie) graphisch aufbereitet.

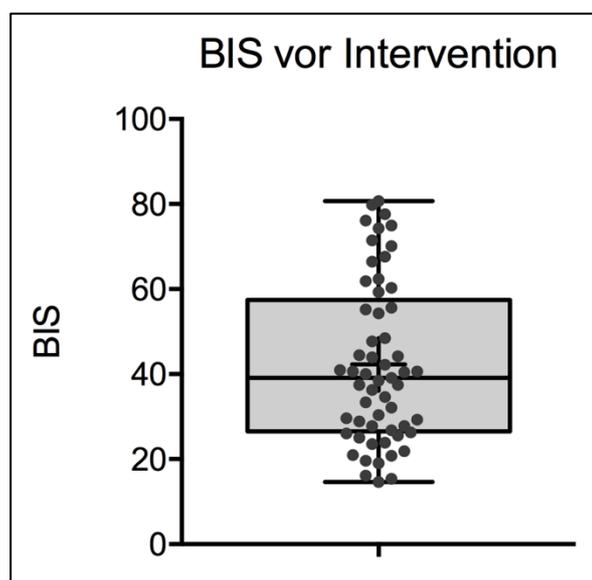


Abbildung 10: Verteilung der BIS-Werte der Patienten vor Intervention (t_0)
Der horizontale Balken beschreibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel der Werte

Tabelle 8: Analgosedierungskategorien der Patienten vor Intervention laut BIS, COMFORT-B, mFLACC und BPS

Parameter	n Messungen	(Anteil %)	Mittelwerte
BIS (Mittelwert der 60 Sekunden vor t_1)			
Adäquat (BIS 40-80)	26	(46)	
moderat sediert (BIS 60-80)	12	(21)	
tief sediert (BIS 40-59)	14	(25)	
Übersediert (BIS <40)	30	(53)	
Burst-suppression (BIS <20)	5	(9)	
Untersediert (BIS >80)	1	(2)	
Mittelwert (min-max)			42,2 (14,6-80,6)
COMFORT-B bei t_0			
Adäquat (COMFORT-B 11-22)	12	(20)	
Übersediert (COMFORT-B <11)	47	(80)	
Untersediert (COMFORT-B >22)	0	(0)	
Median (min-max)			7 (6-18)
mFLACC bei t_0			
Kein Schmerz (FLACC ≤ 2)	50	(85)	
Schmerz (FLACC >2)	9	(15)	
Median (min-max)			0 (0-6)
BPS bei t_0			
Kein Schmerz (BPS ≤ 5)	55	(93)	
Schmerz (BPS >5)	4	(7)	
Median (min-max)			3 (3-8)

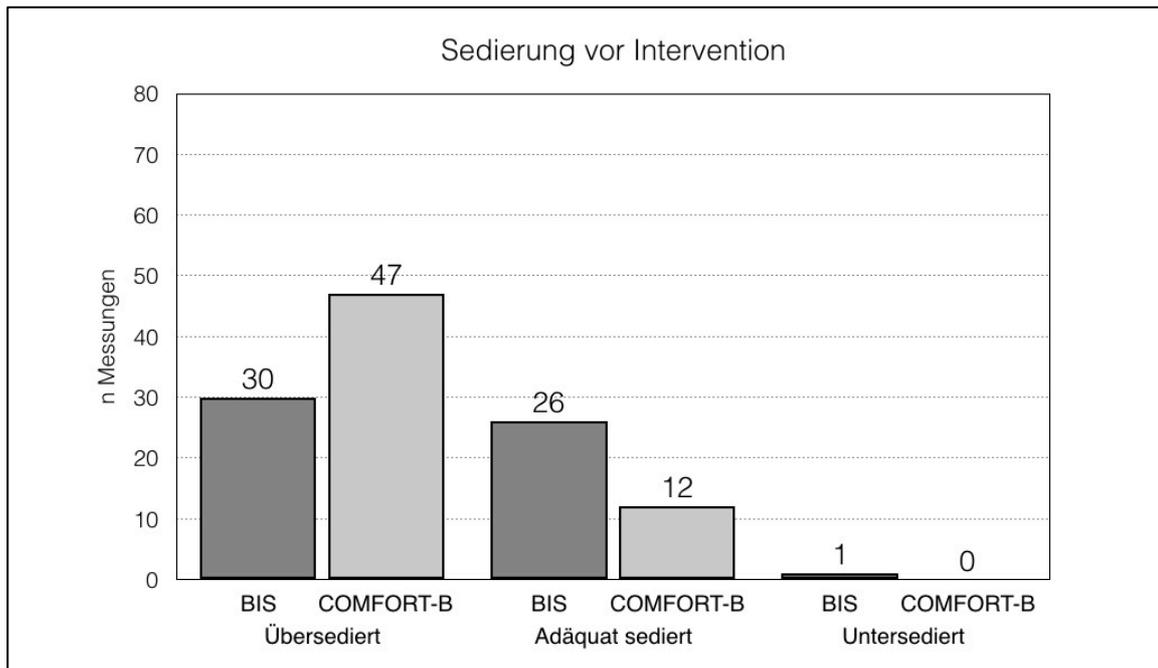


Abbildung 11: Sedierung der Patienten vor Intervention (t_0)

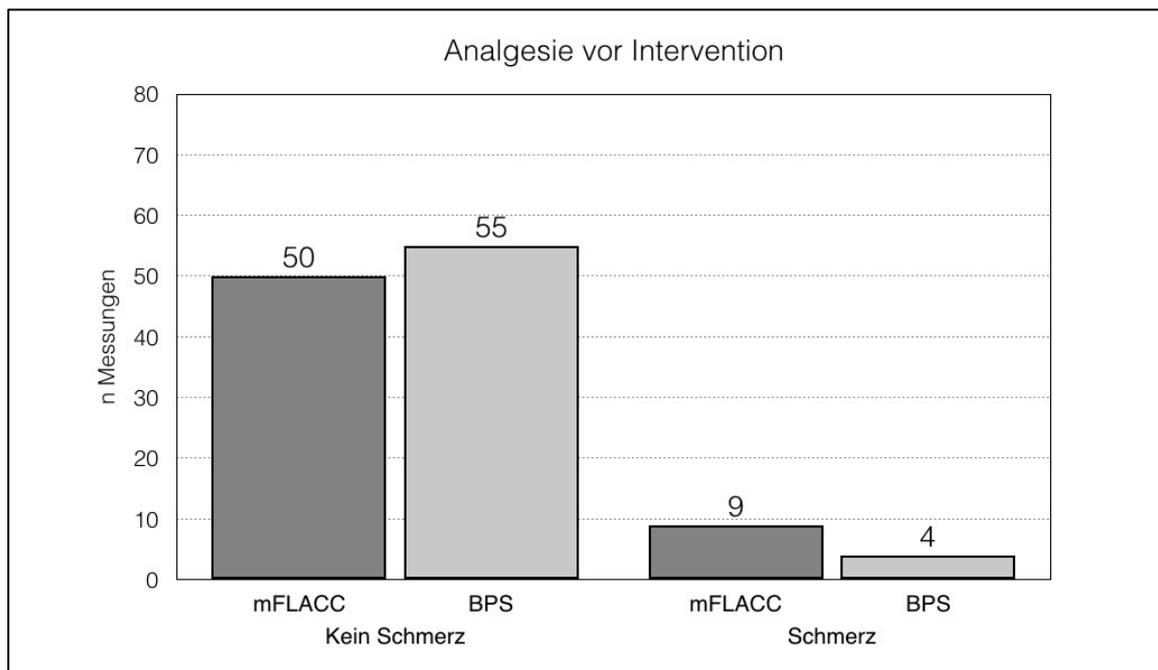


Abbildung 12: Analgesie der Patienten vor Intervention (t_0)

4.5.1 Bispektral-Index der tief sedierten Patienten

Der mittlere $BIS \pm SD$ von Patienten mit einem COMFORT-B Score von 6, also dem niedrigsten möglichen Wert der Skala (vgl. Tabelle 1 auf Seite 30), betrug $33,1 \pm 14,5$ mit einer Wertespanne des BIS von 14,6 bis 62,3 (siehe Abbildung 13).

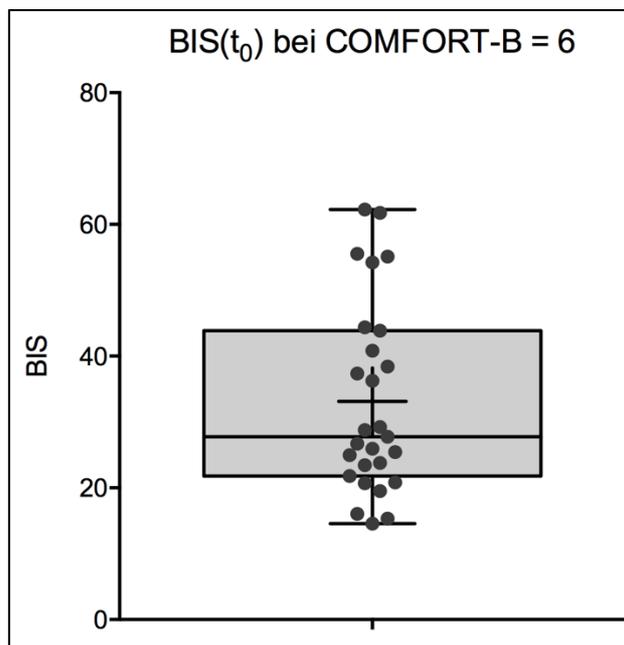


Abbildung 13: Verteilung der BIS-Werte der Patienten mit einem COMFORT-B=6 zum Zeitpunkt (t_0)
Der horizontale Balken beschreibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel der Werte

4.5.2 Auswirkung einer Bolusgabe auf das Analgosedierungsniveau

Als Nebenbetrachtung wurden die 30 für die Berechnung der Fragestellung nach der Vorhersagewahrscheinlichkeit ausgeschlossenen Messungen mit Bolusgabe ausgewertet. Bei den Bolusgaben handelte es sich zu 23 Zeitpunkten (77%) um eine gewichtsadaptierte Propofolgabe (1mg/kg Körpergewicht), in den anderen Fällen um einen Stundenbolus der Dauerinfusion (siehe 4.4).

In Tabelle 9 sowie Abbildung 14 und Abbildung 15 wird der BIS-Mittelwert innerhalb der 60 Sekunden vor Bolusgabe, sowie der Mittelwert des BIS ab 3 Minuten nach der Bolusgabe und der zu diesem Zeitpunkt ermittelte COMFORT-B Score (CBS) dargestellt.

Tabelle 9: Sedierung der Patienten mit Bolusgabe

Parameter	n Messungen	(Anteil %)	Mittelwerte
BIS vor Bolusgabe (Mittelwert 60s)			
Adäquat (BIS 40-80)	16	(53)	
moderat sediert (BIS 60-80)	7	(23)	
tief sediert (BIS 40-60)	9	(30)	
Übersediert (BIS <40)	12	(40)	
Burst-suppression (BIS <20)	1	(3)	
Untersediert (BIS >80)	2	(7)	
Mittelwert (min-max)			48,7 (10,8-82,7)
BIS 3min nach Bolusgabe (Mittelw. 60s)			
Adäquat (BIS 40-80)	9	(30)	
moderat sediert (BIS 60-80)	4	(13)	
tief sediert (BIS 40-60)	5	(17)	
Übersediert (BIS <40)	21	(70)	
Burst-suppression (BIS <20)	6	(20)	
Untersediert (BIS >80)	0	(0)	
Mittelwert (min-max)			33,6 (1,0-78,9)
COMFORT-B 3min nach Bolusgabe			
Adäquat (COMFORT-B 11-22)	2	(7)	
Übersediert (COMFORT-B <11)	28	(93)	
Untersediert (COMFORT-B >22)	0	(0)	
Median (min-max)			6 (6-17)

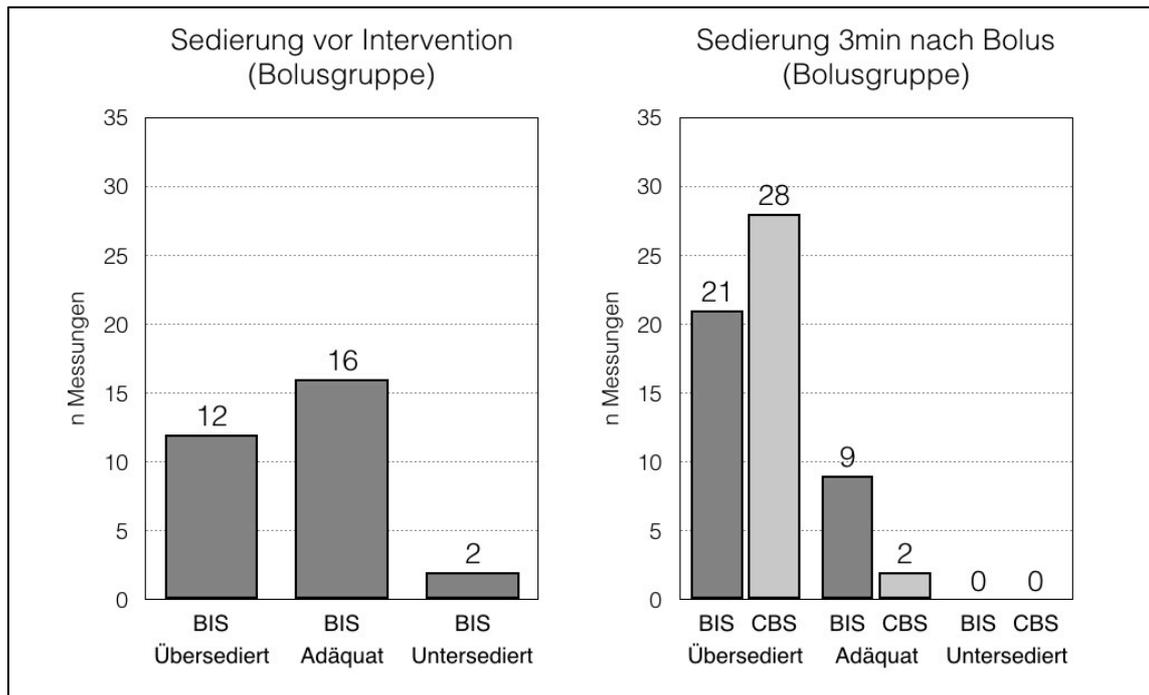


Abbildung 14: Sedierung der Patienten vor Bolusgabe und 3 Minuten nach Bolusgabe

(CBS: Comfort-B Scale)

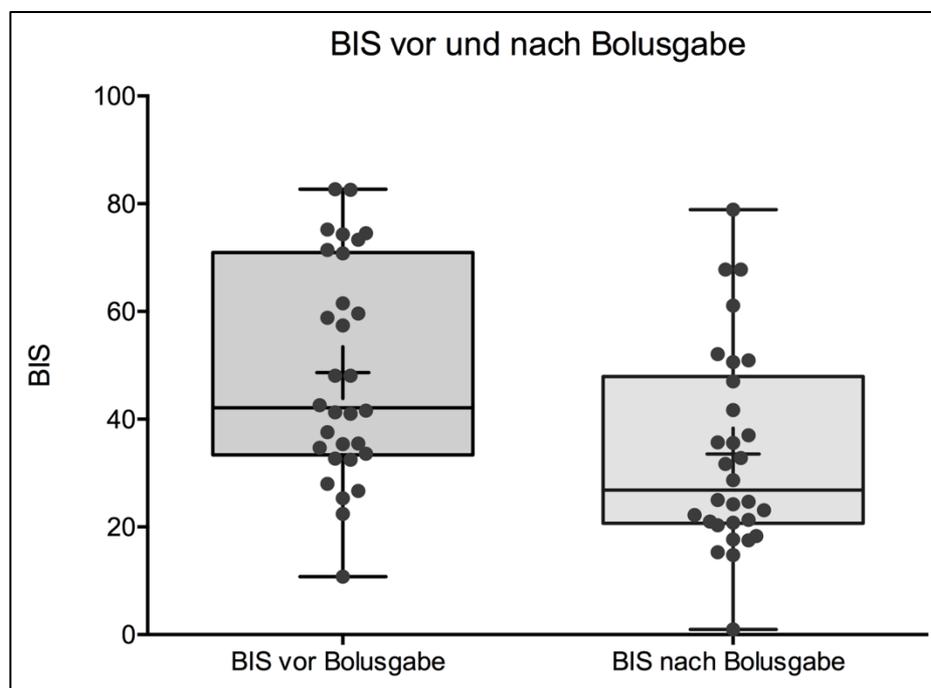


Abbildung 15: BIS der Patienten vor Bolusgabe und drei Minuten nach Bolusgabe
 Der horizontale Balken beschreibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel der Werte

4.6 Korrelation des BIS mit den Analgosedierungskategorien

Es wurde die Korrelation zwischen dem Mittelwert des Bispektral-Index über eine Minute vor bzw. nach der Intervention und den Analgosedierungskategorien nach COMFORT-B, mFLACC und BPS berechnet. Es fand sich insgesamt eine moderate Korrelation des BIS mit der COMFORT-B Skala (Spearman's rho $r=0,51$), mit der mFLACC ($r=0,37$) und der BPS ($r=0,41$) bestand eine mäßige Korrelation. Bei der BPS bestand mit den BIS-Werten nach der Intervention eine deutlichere Korrelation ($r=0,54$) als vor der Intervention (hier eher schwach mit $r=0,31$). Die Analgosedierungskategorien der klinischen Skalen COMFORT-B, mFLACC und BPS korrelierten insgesamt gut untereinander. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 10: Korrelation nach Spearman (Spearman's rho) des Bispektral-Index mit den Analgosedierungskategorien

	COMFORT-B	mFLACC	BPS
BIS _{gesamt} (alle Werte mit allen Scores)	0,51	0,37	0,41
BIS (vor Intervention mit Score _(t0))	0,52	0,40	0,31
BIS (nach Intervention mit Score _(t1))	0,52	0,37	0,54

Als statistisch signifikant wurde für alle Messungen jeweils ein zweiseitiges $p<0,01$ angenommen.

Tabelle 11: Korrelation nach Spearman (Spearman's rho) der klinischen Skalen untereinander

	COMFORT-B _{gesamt}	mFLACC _{gesamt}	BPS _{gesamt}
COMFORT-B _{gesamt}	-	0,83	0,88
mFLACC _{gesamt}	0,83	-	0,84
BPS _{gesamt}	0,88	0,84	-

Als statistisch signifikant wurde für alle Messungen jeweils ein zweiseitiges $p<0,01$ angenommen.

4.7 Vorhersagewahrscheinlichkeit der klinischen Skalen

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K , vgl. Kapitel 3.7) der klinischen Skalen mit Hilfe des Bispektral-Index wird in Tabelle 12 dargestellt. Hierbei wurde sowohl die Vorhersage des Scores berechnet als auch das Vorliegen von Schmerzen laut mFLACC (Werte >2) beziehungsweise BPS (Werte >5) als dichotomes Merkmal berechnet. Es war eine Vorhersage aller betrachteter Parameter mit dem BIS möglich, da die P_K -Werte sich signifikant von 0,5 unterschieden (jeweils $p < 0,05$). Der BIS hatte für COMFORT-B und mFLACC bessere Vorhersagewerte als für die BPS. Bei der Vorhersage eines Schmerzempfindens zeigte sich eine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit des dichotomen Merkmals BPS >5 als FLACC >2 . Die Schwelle des BIS-Wertes bei der diese Merkmale mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (höchster Youden-Index) unterschieden werden konnten, wurde mit 32 für die BPS und 58 für die mFLACC berechnet.

Tabelle 12: Vorhersage der klinischen Skalen in Ruhe mit Hilfe des BIS (t_0)

Score	P_K	SE	95%CI	Schwelle	Youden	Sensitivität	Spezifität
COMFORT-B	0,7	0,04	0,62-0,78	-	-	-	-
mFLACC	0,7	0,05	0,58-0,79	-	-	-	-
BPS	0,64	0,06	0,52-0,73	-	-	-	-
mFLACC >2	0,64	0,09	0,51-0,82	58	0,3	0,45	0,85
BPS >5	0,67	0,09	0,51-0,83	32	0,46	1	0,462

PK: prediction probability (Vorhersagewahrscheinlichkeit), SE: standard error (Standardfehler)

Als statistisch signifikant wurde für alle Messungen jeweils ein $p < 0,05$ angenommen.

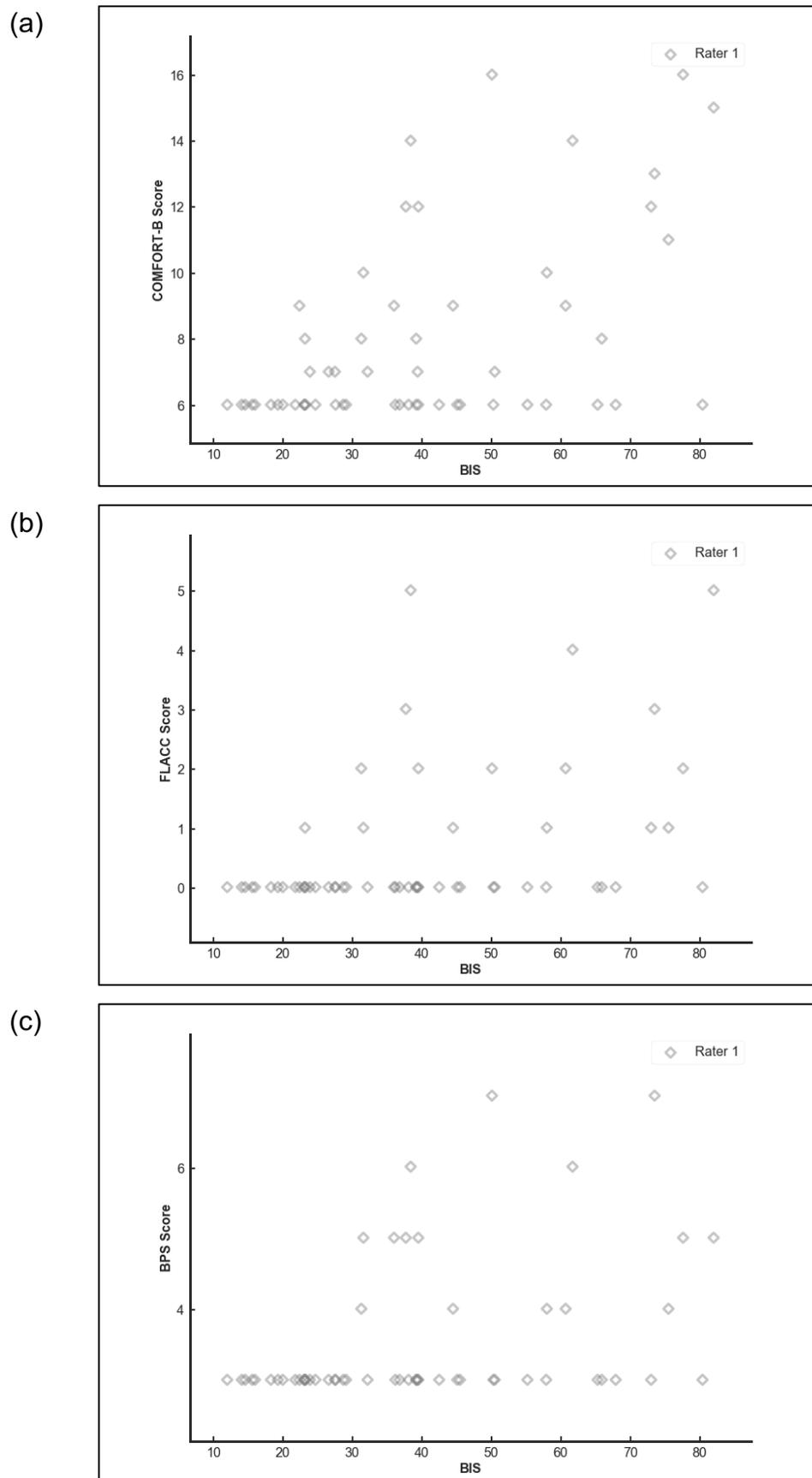


Abbildung 16: Korrelationsdiagramme der Skalen COMFORT-B (a), mFLACC (b) und BPS (c) mit dem BIS(t_0)

4.8 Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz (Intervention)

4.8.1 Definition der Reaktion

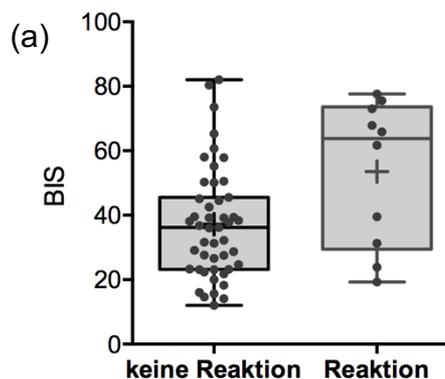
Eine Reaktion auf den nozizeptiven Reiz des endotrachealen Absaugens wurde als ein Herzfrequenzanstieg um 15% oder Anstieg des mFLACC oder des BPS um jeweils >2 zum Zeitpunkt (t_1) jeweils ausgehend vom Ruhewert vor der Intervention zum Zeitpunkt (t_0) definiert. Dies entspricht für die beiden Skalen der Änderung vom niedrigsten möglichen Score zur Schwelle, bei der ein Schmerzempfinden angezeigt wird (vgl. 3.4.2 und 3.4.3).

4.8.2 Reaktion der Patienten

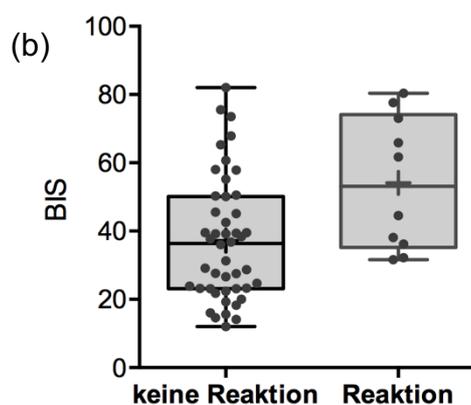
Auf den nozizeptiven Reiz des endotrachealen Absaugens reagierten mit einem Anstieg der Herzfrequenz 10 Patienten (16,9% der Fälle), mit einem Anstieg der mFLACC ebenfalls 10 Patienten (16,9%) und mit einem Anstieg der BPS 15 Patienten (25,4%).

In Abbildung 17 wird die Verteilung des Bispektral-Index der Patienten die jeweils reagiert beziehungsweise nicht reagiert haben miteinander verglichen.

BIS vor Reaktion nach Herzfrequenz



BIS vor Reaktion nach mFLACC



BIS vor Reaktion nach BPS

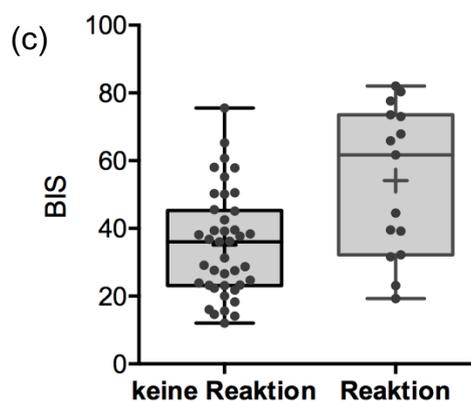


Abbildung 17: Verteilung des BIS(t_0) bei Reaktion nach Herzfrequenz (a), mFLACC (b) und BPS (c)

Der horizontale Balken beschreibt jeweils den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel der Werte

4.9 Vorhersagewahrscheinlichkeit der Reaktion

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) der im Vorangegangenen definierten Reaktion mit Hilfe des Bispektral-Index wird in Tabelle 13 dargestellt. Hierbei wurde die P_K für das Vorliegen einer Änderung (Δ) der Herzfrequenz, des mFLACC oder des BPS jeweils als dichotomes Merkmal berechnet. Die Vorhersage der Änderung des BPS zeigte hierbei das beste Ergebnis, gefolgt von der Änderung des mFLACC und der Herzfrequenz. Die Schwelle des BIS-Wertes ab der diese Merkmale vorliegen wurden mit 60 für ΔHF , 23 für $\Delta mFLACC$ und 60 für ΔBPS berechnet. In Abbildung 18 ist die Änderung (Δ) des mFLACC und BPS während der Intervention (t_1) im Bezug zum Ruhe-BIS (t_0) dargestellt. Bei Patienten mit höheren BIS(t_0)-Werten wurde auch eine größere Änderung des mFLACC bzw. BPS gefunden.

Tabelle 13: Vorhersage einer Schmerzreaktion auf den Reiz mit Hilfe des BIS (t_0)

Parameter	P_K	SE	95%CI	Schwelle	Youden	Sensitivität	Spezifität
$\Delta HF > 15\%$	0,72	0,11	0,54-0,95	60	0,55	0,63	0,93
$\Delta mFLACC > 2$	0,74	0,08	0,56-0,86	23	0,46	1	0,46
$\Delta BPS > 2$	0,75	0,08	0,62-0,91	60	0,49	0,53	0,95

PK: prediction probability (Vorhersagewahrscheinlichkeit), SE: standard error (Standardfehler)

Als statistisch signifikant wurde für alle Messungen jeweils ein $p < 0,05$ angenommen.

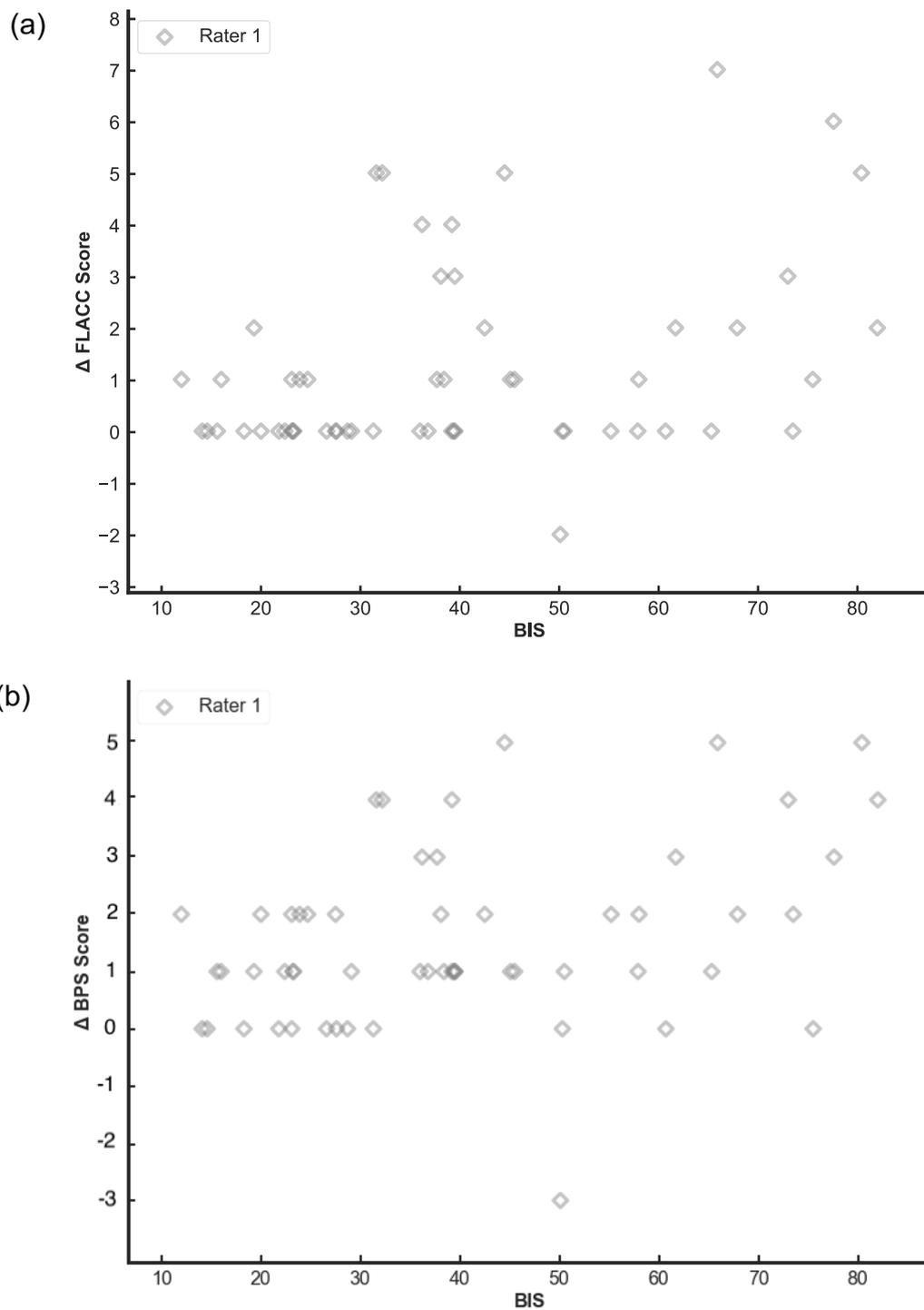


Abbildung 18: Änderung (Δ) des mFLACC (a) und BPS (b) während der Intervention (t_1) ausgehend vom Ruhewert (t_0) im Bezug zum BIS(t_0)

5. Diskussion

In der vorliegenden diagnostischen Beobachtungsstudie bei beatmeten analgosedierten Kindern auf Intensivstation wurde die Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz beurteilt und die Vorhersagekraft des Bispektral-Index für diese Reaktion analysiert. Es wurde ein breites Spektrum an pädiatrischen Intensivpatienten in die Studie eingeschlossen. Eine Stärke dieser Studie ist zudem, dass sie nicht in die Analgosedierung der Patienten eingriff. Die Analgosedierung wurde ausschließlich nach den Therapiestandards der Kinderintensivstation durchgeführt und bildet somit ein realistisches Bild der analgosedierenden Behandlung auf einer Kinderintensivstation ab. Es wurden in Abhängigkeit von Alter, Diagnose und Behandlungsdauer der Patienten unterschiedlichste Wirkstoffkombinationen genutzt. Trotz dieser heterogenen Studienpopulation konnte eine gute Vorhersage der Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz durch den Bispektral-Index gezeigt werden.

5.1 Analgosedierung

In der Evaluation der klinischen Schmerz- und Sedierungssituation der Patienten vor der Intervention (Zeitpunkt t_0) fiel auf, dass sowohl laut COMFORT-B, als auch nach BIS ein großer Teil der Patienten übersediert war. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Berichten, die in der Übersichtsarbeit von Vet et al. (2013) zur Analgosedierung pädiatrischer Intensivpatienten zusammengefasst wurden. Hier bestätigt sich, insbesondere wegen der möglichen negativen Auswirkungen einer Übersedierung (vgl. Kapitel 2.3.3), dass es weiterhin aktuellen Bedarf einer Optimierung der Steuerung der Analgosedierung auf Kinderintensivstationen gibt.

Der Bispektral-Index zeigte in unserer Untersuchung die beste Korrelation mit der COMFORT-B Skala. Dies deckt sich mit ähnlichen Ergebnissen für die COMFORT Skala (Crain et al. 2002; Twite et al. 2005). Die Tatsache, dass sowohl der BIS als Hypnosemonitor entwickelt wurde und auch die COMFORT-B Skala hauptsächlich Sedierung beurteilt, könnte diese Beobachtung erklären.

In vorangegangenen Studien wurde wiederholt die fehlende Korrelation von tiefer Sedierung und dem Bispektral-Index aufgezeigt (Malviya et al. 2007; Mason et al. 2006). Die BIS-Werte der laut klinischen Skalen übersedierten Patienten waren in

diesen Studien breit gestreut. Diese Beobachtung wurde auch in unserem Patientenkollektiv (vgl. Kapitel 4.5.1) gemacht. Crain et al. (2002) wiesen allerdings darauf hin, dass die klinischen Fremdbeurteilungsskalen und der Bispektral-Index zwei unterschiedliche Dinge messen: So ist es denkbar, dass ein Patient beispielsweise laut COMFORT-B Skala übersediert erscheint, aber dem BIS entsprechend adäquat sediert ist, da die Skala nicht zwingend die Sedierung des Patienten misst, sondern das allgemeine (Wohl-)befinden (engl. comfort). Auch schlagen Ista et al. (2005) einen zweiten Parameter als Ergänzung der COMFORT-B Skala zur Bewertung einer adäquaten Sedierung vor, solange keine kontinuierliche Sedierungsmessung möglich ist. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Reaktion anhand des BIS könnte diese beiden Lücken schließen und besonders helfen eine Übersedierung zu verhindern (Crain et al. 2002; Twite et al. 2005).

Die Schmerzbeurteilung bei beatmeten pädiatrischen Patienten in intensivmedizinischer Behandlung ist eine große Herausforderung, insbesondere da es aktuell keine geeignete Fremdbeurteilungsskala für diese Behandlungssituation gibt. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Skalen sind entweder nicht für die Beurteilung von prozeduralen Schmerzen empfohlen (mFLACC) oder nicht für pädiatrische Patienten validiert (BPS). Die Entwicklung und Validierung geeigneter Skalen ist Gegenstand aktueller Forschung (Crellin et al. 2015; 2017).

Vor der Intervention (Zeitpunkt t_0) lag bei 15% (laut mFLACC) bzw. bei 7% (laut BPS) der Messungen bei den Patienten ein Schmerzempfinden vor. Auffällig ist hierbei, dass viele Patienten bei diesen Messungen gemäß COMFORT-B und BIS adäquat sediert waren (53% adäquate Sedierung in der Bolusgruppe vs. 46% in der „Nicht-Bolusgruppe“). Eine weitere Erklärung, neben dem tatsächlichen Vorliegen von Schmerzen bei den Patienten, könnte somit auch das Überschneiden von Variablen der verschiedenen Skalen sein. Während das Vorliegen von mehr als zwei positiven Variablen bei mFLACC bzw. BPS eine inadäquate Analgesie anzeigen soll, kann die gleiche Konstellation bei der COMFORT-B Skala auf eine adäquate Analgosedierung hindeuten.

Die Analgosedierung (laut BIS) zum Zeitpunkt t_0 der Patienten, die durch die eine Bolusgabe vor Versorgung erhalten hatten, unterschieden sich nicht deutlich von der Gruppe der Patienten, die keine Bolusgabe erhalten hatten. Bei den meisten

dieser Patienten fanden sich drei Minuten nach der Bolusgabe BIS-Werte einer Übersedierung, in 20% der Fälle sogar BIS-Werte bei denen burst suppressions bzw. ein Nulllinien-EEG vorlag. Das Vorliegen von burst suppressions korreliert mit dem Risiko eines Delirs nach der Behandlung sowie mit entsprechend verlängertem Krankenhausaufenthalt, erhöhter Mortalität und kognitiven Einschränkung nach der Behandlung (Andresen et al. 2014). Diese Beobachtungen verdeutlichen die Notwendigkeit einer objektiven Vorhersage der Reaktion auf nozizeptive Reize, um eine bedarfsgerechte Analgosedierung zu ermöglichen und Übersedierung zu verhindern.

5.2 Vorhersage

Mit dem Bispektral-Index ließen sich die klinischen Scores zum Zeitpunkt (t_0), also in Ruhe vor der Intervention, ausreichend vorhersagen. Hierbei zeigten sich die besten Werte für die Vorhersage der COMFORT-B und mFLACC Skala, gefolgt von der BPS. Für das Vorliegen eines Schmerzempfindens zum Zeitpunkt (t_0) gemäß mFLACC und BPS zeigten sich mäßige Werte. Hier wurden jedoch deutlich unterschiedliche Schwellenwerte für die Unterscheidung der dichotomen Merkmale der beiden Schmerzskalen (BIS ≥ 58 für die mFLACC und BIS ≥ 32 für die BPS) ermittelt.

Der BIS konnte auch die Reaktion auf den nozizeptiven Reiz des endotrachealen Absaugens vorhersagen, wobei eine Reaktion in dieser Studie als ein Anstieg der Herzfrequenz, des mFLACC oder des BPS zum Zeitpunkt t_1 definiert wurde. Hierbei konnten gute Vorhersagewerte für die Reaktion nach BPS, mFLACC und der Herzfrequenz gezeigt werden. Unsere Daten weisen hier auch bessere P_K -Werte für den BIS auf als vergleichbare aktuelle klinische Studien bei Erwachsenen (Dincklage et al. 2012; Jakuscheit et al. 2017). Hier fanden sich auch unterschiedliche Schwellenwerte für die Unterscheidung der dichotomen Merkmale: Für den Anstieg der Herzfrequenz bzw. des BPS lag die Schwelle bei einem BIS von ≥ 60 , für den Anstieg des mFLACC bei ≥ 23 . Trotz der hohen Korrelation der Skalen untereinander und der guten Interrater-Reliabilität scheinen die mFLACC und die BPS Skala unterschiedliche Zustände abzubilden.

Tschiedel et al. (2015) schlagen für pädiatrische Patienten einen BIS-Bereich zwischen 50 und 60 vor, um während einer schmerzhaften Intervention sowohl eine

ungewollte Awareness als auch eine Übersedierung zu verhindern. Dies deckt sich grob mit den Ergebnissen von Malviya et al (2007), diese unterschieden mit einem BIS von ≤ 77 tiefer sedierte von flacher sedierten pädiatrischen Patienten älter als sechs Monate, eine ähnliche Studie fand eine Schwelle von ≤ 70 (Haberland et al. 2011).

5.3 Limitierungen und Methodenkritik

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen einige Limitierungen beachtet werden. Zum einen handelte es sich bei den hier untersuchten Patienten um eine relative kleine und heterogene Stichprobe. Zum anderen war die Behandlung der Patienten ebenfalls sehr heterogen (vergleiche Kapitel 4.4 Medikamentöse Analgosedierung). Dies kann bei den vorliegenden Ergebnissen aber auch als Stärke gedeutet werden, da der Bispektral-Index trotz des breiten Spektrums an Patienten und Medikamenten als Vorhersageinstrument zu funktionieren scheint.

Bei den untersuchten Patienten wurde zu zwölf Zeitpunkten eine Analgosedierung mit S-Ketamin vorgenommen. S-Ketamin kann einen Anstieg des Bispektral-Index bewirken (vergleiche Kapitel 3.5.5.3 Pharmakologische Einflüsse). Aufgrund der geringen Größe der Subgruppe verzichteten wir hier auf eine separate Auswertung. Im ursprünglichen Studiendesign war zudem auch eine Auswertung der Patienten, die eine Bolusgabe durch die behandelnde Pflegekraft erhielten, geplant. Dies stellte sich dann jedoch bei der Sichtung der BIS- und NFR-S-Verläufe wegen des nicht sicher eingestellten Gleichgewichtes der Parameter nach Bolusgabe als zu unsicher heraus. Hierdurch wurde ein Drittel der ursprünglichen Messungen für die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit nicht verwertbar.

Wie bereits im Methodenkapitel beschrieben, sind die verwendeten Skalen entweder nicht für die Beurteilung von Schmerzen bei Interventionen/Prozeduren und nur bedingt für das Setting einer Intensivstation geeignet oder nicht für pädiatrische Patienten validiert (vergleiche Kapitel 3.4.2 und 3.4.3.). Die Bewertung der Analgosedierung über eine Bewegungsantwort auf nozizeptive Reize oder durch Fremdbeurteilungsskalen, die die möglichen Bewegungen des Patienten beurteilen, sollten grundsätzlich auch kritisch hinterfragt werden. Für Propofol wurde gezeigt, dass

es auch die Erregbarkeit der Motoneurone beeinflusst und so dosisabhängig auch die Reflex- bzw. Bewegungsantwort beeinflussen kann (Baars et al. 2009).

Die Auswertung der Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) beruht auf der Annahme, dass es sich bei den Untersuchungen um voneinander unabhängige Daten handelt. Dies wurde durch die Mehrfachtestung einzelner Patienten nicht beachtet, ist so aber auch in anderen Studien (Dincklage et al. 2009; 2010; 2012; Jakuscheit et al. 2017; Leslie et al. 1996) in Ermanglung einer Methode für nicht-unabhängige Daten ausgewertet worden. Die vorgenommene Berechnung kann entsprechend Auswirkungen auf den Standardfehler haben. Bei einer größeren Stichprobe und einem höheren Anteil an Patienten, die auf den nozizeptiven Reiz reagieren, wäre ebenfalls eine genauere Schätzung zu erwarten.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Der Bispektral-Index erlaubt eine Bestimmung der Analgosedierungstiefe und die Vorhersage der Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz. Der Bispektral-Index kann dabei die adäquate Behandlung unterstützen, mögliche Lücken der vorhandenen Fremdbeurteilungsskalen schließen sowie dabei helfen, einen möglichen Beobachter-Bias zu verhindern. Diese Form des Sedierungsmonitorings ist verhältnismäßig einfach in der Anwendung und erlaubt eine kontinuierliche Messung im Gegensatz zu den Momentaufnahmen der meisten klinischen Fremdbeurteilungsskalen. Zudem ist der Bispektral-Index weitgehend unabhängig von Bewegungen oder einer Reizantwort des Patienten bei der Beurteilung mit Hilfe eben solcher Skalen.

Bei Betrachtung unserer Daten besteht das Potential des Bispektral-Index vor allem darin, eine Übersedierung zu verhindern. Dies ist möglich durch die Tatsache, dass der Bispektral-Index die Tiefe einer Analgosedierung auch in den Bereichen zu differenzieren vermag, in denen klinische Scores keine Unterscheidung zwischen tiefer und zu tiefer Sedierung mehr zulassen.

Insbesondere die Vorhersage der Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz, etwa bei der pflegerischen Versorgung, Blutentnahmen oder anderer schmerzhafter Interventionen, kann helfen, unnötige Übersedierungen durch eine a priori-Bolusgaben zu überwinden.

Interessant wäre, ob die Kombination des Bispektral-Index mit einer Fremdbeurteilungsskala oder mit einem anderen objektiven Parameter, wie etwa die Schwellenbestimmung von nozizeptiven Beugereflexen, eine noch zuverlässigere Vorhersage erlaubt. Neben diesen Untersuchungen muss jedoch auch in weiteren Studien und mit größeren Patientenzahlen gezeigt werden, ob die Vorhersagebestimmung und Unterstützung der Analgosedierung mit dem Bispektral-Index einen Effekt auf die Behandlung und damit dann das klinische Langzeitergebnis von pädiatrischen Intensivpatienten hat.

Ich hoffe hiermit einen Beitrag zur Senkung der Komplikationen durch inadäquate Sedierung und Schmerzerleben auf Kinderintensivstationen leisten zu können.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung: Beatmete pädiatrische Intensivpatienten sind auf eine Analgosedierung angewiesen. Über- oder Unterdosierungen der Analgosedierung können das Outcome der Patienten negativ beeinflussen. Mit den klinischen üblichen Beobachtungsskalen zur Analgosedierung kann besonders eine Übersedierung nicht sicher erkannt werden, da bei minimalen Scorewerten eine Dosiserhöhung nicht zu weiteren Scoreänderungen führen kann. Darüber hinaus eignen sich diese Beobachtungsskalen kaum um Reaktionen auf Schmerzreize vorauszusagen. Objektive Messverfahren können möglicherweise helfen, diese Einschränkungen zu überwinden. In dieser Studie wurde in der klinischen Praxis untersucht, inwiefern sich der Bispektral-Index (BIS) als EEG-Parameter eignet, klinische Skalen und somit die Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz vorhersagen zu können.

Methodik: Nach positivem Ethikvotum und schriftlicher Einwilligung der Eltern wurde die Studie an 38 beatmeten Patienten zwischen zwei und 16 Jahren durchgeführt. Insgesamt wurden 56 endotracheale Absaugmanöver untersucht. Der BIS (BIS™, Medtronic, Dublin) wurde verblindet vor (t_0) und während (t_1) eines schmerzhaften Reizes aufgezeichnet. Für beide Zeitpunkte wurden COMFORT-B, mFLACC und BPS-Scores von der betreuenden Pflegekraft erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K -Wert) wobei der BIS als Prädiktor für einen Herzfrequenzanstieg um 15%, einen Anstieg des mFLACC oder des BPS Score um jeweils >2 zum Zeitpunkt (t_1) untersucht wurden.

Ergebnis: Eine gute Vorhersagbarkeit der Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz war mit dem Bispektral-Index möglich. Die beste Vorhersage war für die Reaktion nach BPS möglich (P_K 0,75; $SE \pm 0,08$), gefolgt von mFLACC (P_K 0,74; $SE \pm 0,08$) und der Steigerung der Herzfrequenz (P_K 0,72; $SE \pm 0,11$).

Schlussfolgerung: Der Bispektral-Index kann als Parameter zur Steuerung der Analgosedierung und Vermeidung von Überdosierungen verwendet werden. Weitere Studien müssen die Outcomerelevanz für eine BIS-gesteuerte Analgosedierung nachweisen.

Introduction: Ventilated pediatric intensive care patients often require sedative/analgesic therapy. Over- or underdosing of analgesic or sedative drugs may adversely affect the outcome of these patients. With the usual clinical observational scales for pain and/or sedation, oversedation cannot be reliably detected, since with minimal scores an increase in dosing cannot lead to further score changes. In addition, these observation scales are hardly suitable for predicting reactions to painful stimuli. Objective measurement techniques may help to overcome these limitations. This study investigated in clinical practice how the Bispectral Index (BIS) as an EEG-based parameter is suitable for predicting clinical scales and the response to a nociceptive stimulus.

Methods: After approval of the local Ethics Committee and written consent of the parents, the study was performed on 38 ventilated patients. Patient's ages ranged from 2 to 16 years. A total of 56 endotracheal suction maneuvers were investigated. The BIS (BISTM, Medtronic, Dublin) was recorded before (t_0) and during (t_1) a painful stimulus. For both time points, COMFORT-B, mFLACC and BPS scores were collected by the care-taking nurse, who was blinded to the BIS monitor. Prediction probability (P_K value) was calculated, the BIS was examined as a predictor for a heart rate increase by 15%, an increase of the mFLACC or the BPS score by >2 at (t_1).

Results: A good predictability of the response to a nociceptive stimulus was possible with the Bispectral index. The best prediction was possible for the response to BPS (P_K 0.75, SE \pm 0.08), followed by mFLACC (P_K 0.74, SE \pm 0.08) and increase in heart rate (P_K 0.72, SE \pm 0.11).

Conclusions: The Bispectral Index can help to control sedative/analgesic therapy and avoid overdosing of sedation. Further studies have to prove the outcome relevance for a BIS-controlled sedative/analgesic therapy.

7. Abkürzungsverzeichnis

AAP: American Academy of Pediatrics

AEP: Akustisch evozierte Potentiale

ASA: American Society of Anesthesiologists

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BIPAP: bilevel positive airway pressure

BIS: Bispektral-Index

BPS: Behavioral Pain Scale

BSR: Burst-Suppression-Ratio

CBS: COMFORT-B Scale

COMFORT-B: Comfort Behavioral Scale

CPOT: Critical-Care Pain Observation Tool

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

EMG: Elektromyogramm

ESPNIC: European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care

FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (-Score)

GoR: Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)

Hz: Hertz

IASP: International Association for the Study of Pain

IPPV: Intermittent positive pressure ventilation

NFR: Nozizeptiver Flexionsreflex

NFR-S: nozizeptive Flexionsreflex-Schwelle

NISS: Nurse Interpretation Score of Sedation

N-PASS: Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale

NRS: Numerische Rating-Skala

mFLACC: Modified Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (-Score)

OAAS: Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale

P_K: Prediction probability

SE: standard error

SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation;

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SQI: Signal Quality Index

SR: Suppression Rate

UMSS: University of Michigan Sedation Scale

VAS: Visuelle Analogskala

8. Literaturverzeichnis

- Agrawal, D; Feldman, HA; Krauss, B; et al. (2004) „Bispectral index monitoring quantifies depth of sedation during emergency department procedural sedation and analgesia in children“ In: *Annals of Emergency Medicine*. 43(2): 247–255.
- Aïssaoui, Y; Zeggwagh, AA; Zekraoui, A; et al. (2005) „Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 101(5): 1470–1476.
- Akinci, SB; Kanbak, M; Guler, A; et al. (2005) „Remifentanyl versus fentanyl for short-term analgesia-based sedation in mechanically ventilated postoperative children.“ In: *Pediatric Anesthesia*. Blackwell Science Ltd 15(10): 870–878.
- Ambuel, B; Hamlett, KW; Marx, CM; et al. (1992) „Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale.“ In: *J Pediatr Psychol*. 17(1): 95–109.
- Amigoni, A; Mozzo, E; Brugnaro, L; et al. (2012) „Assessing sedation in a pediatric intensive care unit using Comfort Behavioural Scale and Bispectral Index: these tools are different.“ In: *Minerva Anesthesiol*. 78(3): 322–329.
- Anand, KJ; Sippell, WG; Aynsley-Green, A (1987) „Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response.“ In: *Lancet*. 1(8524): 62–66.
- Andresen, JM; Girard, TD; Pandharipande, PP; et al. (2014) „Burst Suppression on Processed Electroencephalography as a Predictor of Postcoma Delirium in Mechanically Ventilated ICU Patients“ In: *Crit. Care Med*. 42(10): 2244–2251.
- Aneja, R; Heard, AMB; Fletcher, JE; et al. (2003) „Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit.“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 4(1): 60–64.
- ASA (2014) „Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia“ *American Society of Anesthesiologists* ASA. [Online im Internet] URL: <http://www.asahq.org/search?q=continuum> [Abgerufen am 31.10.2016].
- Baars, JH; Mager, R; Dankert, K; et al. (2009) „Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex.“ In: *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists 111(1): 72–81.
- Baarslag, MA; Jhingoer, S; Ista, E; et al. (2018) „How often do we perform painful and stressful procedures in the paediatric intensive care unit? A prospective observational study.“ In: *Aust Crit Care*.
- Baeyer, CLV; Spagrud, LJ (2007) „Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years“ In: *Pain*. 127(1): 140–150.

- Bai, J; Hsu, L; Tang, Y; et al. (2012) „Validation of the COMFORT Behavior Scale and the FLACC Scale for Pain Assessment in Chinese Children after Cardiac Surgery“ In: *Pain Management Nursing*. 13(1): 18–26.
- Bang, JO; Son, HJ; Lee, EH; et al. (2012) „Falsely increased bispectral index score during deep hypothermic circulatory arrest in cardiac surgery“ In: *Korean J Anesthesiol*. 63(4): 372–373.
- Bannister, CF; Brosius, KK; Sigl, JC; et al. (2001) „The Effect of Bispectral Index Monitoring on Anesthetic Use and Recovery in Children Anesthetized with Sevoflurane in Nitrous Oxide“ In: *Anesthesia & Analgesia*.: 877–881.
- Bard, JW (2001) „The BIS monitor: a review and technology assessment.“ In: *AANA J*. 69(6): 477–483.
- Barnett, TP; Johnson, LC; Naitoh, P; et al. (1971) „Bispectrum analysis of electroencephalogram signals during waking and sleeping.“ In: *Science*. 172(3981): 401–402.
- Barr, J; Fraser, GL; Puntillo, K; et al. (2013) „Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit“ In: *Crit. Care Med*. 41(1): 263–306.
- Bauchner, H; May, A; Coates, E (1992) „Use of analgesic agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care units.“ In: *The Journal of Pediatrics*. 121(4): 647–649.
- Blount, RL; Loiselle, KA (2009) „Behavioural assessment of pediatric pain.“ In: *Pain Res Manag*. 14(1): 47–52.
- Boerlage, AA; Ista, E; de Jong, M; et al. (2012) „The COMFORT behavior scale: is a shorter observation period feasible?“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 13(2): e124–5.
- Boerlage, AA; Ista, E; Duivenvoorden, HJ; et al. (2014) „The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment“ In: *EJP*. 19(4): 473–479.
- Bruhn, J; Bouillon, TW; Shafer, SL (2001) „Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index.“ In: *Br J Anaesth*. 87(3): 505–507.
- Büttner, W; Finke, W (2000) „Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies“ In: *Pediatric Anesthesia*. 10(3): 303–318.
- Carnevale, FA; Razack, S (2002) „An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit.“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 3(2): 177–180.

- Chanques, G; Jaber, S; Barbotte, E; et al. (2006) „Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit.“ In: *Crit. Care Med.* 34(6): 1691–1699.
- Chanques, G; Payen, J-F; Mercier, G; et al. (2009) „Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale.“ In: *Intensive Care Med.* Springer-Verlag 35(12): 2060–2067.
- Cohen, LL; Lemanek, K; Blount, RL; et al. (2008) „Evidence-based assessment of pediatric pain.“ In: *J Pediatr Psychol.* Oxford University Press 33(9): 939–55–discussion 956–7.
- Coleman, RM; Tousignant-Laflamme, Y; Gélinas, C; et al. (2013) „Changes in the Bispectral Index in Response to Experimental Noxious Stimuli in Adults under General Anesthesia“ In: *ISRN Pain.* 2013(4): 1–8.
- Colville, G; Tighe, H; Pierce, C (2006) „CHILDREN'S FACTUAL AND DELUSIONAL MEMORIES OF PAEDIATRIC INTENSIVE CARE.“ In: *Crit. Care Med.* 34: A20.
- Consales, G; Chelazzi, C; Rinaldi, S; et al. (2006) „Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units.“ In: *Minerva Anesthesiol.* 72(5): 329–336.
- Coté, CJ; Wilson, S; American Academy of Pediatrics; et al. (2016) „Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016.“ In: *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics 138(1): e20161212–e20161212.
- Courtman, SP; Wardurgh, A; Petros, AJ (2003) „Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children“ In: *Intensive Care Med.* 29(12): 2239–2246.
- Crain, N; Slonim, A; Pollack, MM (2002) „Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale.“ In: *Pediatric Critical Care Medicine.* 3(1): 11–14.
- Crellin, DJ; Harrison, D; HUTCHINSON, A; et al. (2017) „Procedural Pain Scale Evaluation (PROPose) study: protocol for an evaluation of the psychometric properties of behavioural pain scales for the assessment of procedural pain in infants and children aged 6-42 months.“ In: *BMJ Open.* British Medical Journal Publishing Group 7(9): e016225.
- Crellin, DJ; Harrison, D; Santamaria, N; et al. (2015) „Systematic review of the Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale for assessing pain in infants and children: is it reliable, valid, and feasible for use?“ In: *Pain.* 156(11): 2132–2151.
- Cuzzolin, L; Atzei, A; Fanos, V (2006) „Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety“ In: *Expert Opinion on Drug Safety.* 5(5): 703–718.

- Dahaba, AA (2005) „Different Conditions That Could Result in the Bispectral Index Indicating an Incorrect Hypnotic State“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 101(3): 765–773.
- Dahaba, AA; Mattweber, M; Fuchs, A; et al. (2004) „The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl/propofol anesthesia.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 99(3): 781–7– table of contents.
- Darwish, AI, ZQ; Hamdi, R; Fallatah, S (2016) „Evaluation of Pain Assessment Tools in Patients Receiving Mechanical Ventilation.“ In: *AACN Adv Crit Care*. American Association of Critical Care Nurses 27(2): 162–172.
- Davidson, AJ; McCann, ME; Devavaram, P; et al. (2001) „The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 93(2): 326–30– 2nd contents page.
- Deeter, KH; King, MA; Ridling, D; et al. (2011) „Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients.“ In: *Crit. Care Med*. 39(4): 683–688.
- Denman, WT; Swanson, EL; Rosow, D; et al. (2000) „Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 90(4): 872–877.
- DGAI, DIVI; DGCH; DGF; et al. (2015a) „S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ AWMF (Hrsg.) *AWMF online*. [Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf [Abgerufen am 15.08.2016a].
- DGAI, DIVI; DGCH; DGF; et al. (2015b) „S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin - Algorithmen“ AWMF (Hrsg.) *AWMF online*. AWMF [Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012al_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf [Abgerufen am 15.08.2016b].
- Dincklage, von, F; Correll, C; Schneider, MHN; et al. (2012) „Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia“ In: *Anaesthesia*. 67(8): 899–905.
- Dincklage, von, F; Hackbarth, M; Mager, R; et al. (2010) „Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index.“ In: *Br J Anaesth*. Oxford University Press 104(2): 201–208.

- Dincklage, von, F; Send, K; Hackbarth, M; et al. (2009) „Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.“ In: *Br J Anaesth*. 102(2): 244–250.
- Dorfman, TL; Schellenberg, ES; Rempel, GR; et al. (2014) „An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review“ In: *International Journal of Nursing Studies*. Elsevier Ltd 51(4): 654–676.
- Duhn, LJ; Medves, JM (2004) „A systematic integrative review of infant pain assessment tools.“ In: *Adv Neonatal Care*. 4(3): 126–140.
- Eland, JM; Anderson, JE (1977) „The experience of pain in children“ In: *Pain: A source book for nurses and other health professionals*. Little Brown Boston: 453–473.
- Ely, EW; Truman, B; Shintani, A; et al. (2003) „Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients“ In: *JAMA*. 289(22): 2983.
- Epstein, D; Brill, JE (2005) „A history of pediatric critical care medicine“ In: *Pediatric Research*. 58(5): 987–996.
- Froom, SR; Malan, CA; Mecklenburgh, JS; et al. (2008) „Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients.“ In: *Br J Anaesth*. Oxford University Press 100(5): 690–696.
- Gaillard-Le Roux, BND; Liet, J-M; Bourgoin, P; et al. (2017) „Implementation of a Nurse-Driven Sedation Protocol in a PICU Decreases Daily Doses of Midazolam“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 18(1): e9–e17.
- Gatchel, RJ; Peng, YB; Peters, ML; et al. (2007) „The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions.“ In: *Psychological Bulletin*. 133(4): 581–624.
- Gélinas, C; Puntillo, KA; Joffe, AM; et al. (2013) „A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults.“ In: *Semin Respir Crit Care Med*. 34(2): 153–168.
- Glass, PS; Bloom, M; Kearse, L; et al. (1997) „Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers.“ In: *Anesthesiology*. 86(4): 836–847.
- Guignard, B; Menigaux, C; Dupont, X; et al. (2000) „The Effect of Remifentanil on the Bispectral Index Change and Hemodynamic Responses After Orotracheal Intubation“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 90(1): 161.
- Gurman, GM (1994) „Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency.“ In: *Int J Clin Monit Comput*. 11(3): 185–189.

- Haberland, CM; Baker, S; Liu, H (2011) „Bispectral index monitoring of sedation depth in pediatric dental patients.“ In: *Anesth Prog.* 58(2): 66–72.
- Hamill-Ruth, RJ; Marohn, ML (1999) „Evaluation of pain in the critically ill patient“ In: *Critical Care Clinics.* 15(1): 35–54.
- Harris, J; Ramelet, A-S; Dijk, M; et al. (2016) „Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals“ In: *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg 42(6): 972–986.
- Hernández-Gancedo, C; Pestaña, D; Peña, N; et al. (2006) „Monitoring sedation in critically ill patients: bispectral index, Ramsay and observer scales.“ In: *Eur J Anaesthesiol.* 23(8): 649–653.
- Holzman, RS (2015) „The History of Sedation“ In: *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room.* Mason, Keira P (Hrsg.) Springer New York: 3–15.
- Hummel, P; van Dijk, M (2006) „Pain assessment: current status and challenges.“ In: *Semin Fetal Neonatal Med.* Elsevier 11(4): 237–245.
- Ista, E; van Dijk, M; Tibboel, D; et al. (2005) „Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT „behavior“ scale“ In: *Pediatric Critical Care Medicine.* 6(1): 58–63.
- Jakuscheit, A; Posch, MJ; Gkaitatzis, S; et al. (2017) „Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia“ In: *Somatosensory & Motor Research.* 34(2): 139–144.
- Jelezov, C; Schwilden, H (2003) „Bispectral analysis does not differentiate between anaesthesia EEG and a linear random process.“ In: *Biomed Tech (Berl).* 48(10): 269–274.
- Johansen, JW (2006) „Update on Bispectral Index monitoring“ In: *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 20(1): 81–99.
- Johansson, M; Kokinsky, E (2009) „The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care.“ In: *Nurs Crit Care.* 14(3): 122–130.
- Jordan, D; Steiner, M; Kochs, EF; et al. (2010) „A Program for Computing the Prediction Probability and the Related Receiver Operating Characteristic Graph“ In: *Anesthesia & Analgesia.* 111(6): 1416–1421.
- Kerssens, C; Sebel, PS (2006) „To BIS or Not to BIS? That Is the Question“ In: *Anesthesia & Analgesia.* 102(2): 380–382.
- Kong, R; Payen, D (1994) „Controlling sedation rather than sedation controlling you.“ In: *Clin Intensive Care.* 5(5 Suppl): 5–7.
- Kudchadkar, SR; Yaster, M; Punjabi, NM (2014) „Sedation, Sleep Promotion, and Delirium Screening Practices in the Care of Mechanically Ventilated Children“ In: *Crit. Care Med.* 42(7): 1592–1600.

- Lamas, A; Lopez-Herce, J (2010) „Monitoring sedation in the critically ill child“ In: *Anaesthesia*. 65(5): 516–524.
- Lamas, A; López-Herce, J; Sancho, L; et al. (2008) „Bispectral Index and Middle Latency Auditory Evoked Potentials in Children Younger Than Two-Years-Old“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 106(2): 426–432.
- Leslie, K; Sessler, DI; Smith, WD; et al. (1996) „Prediction of Movement during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia Performance of Concentration, Electroencephalographic, Pupillary, and Hemodynamic Indicators“ In: *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists 84(1): 52–63.
- Li, D; Puntillo, K; Miaskowski, C (2008) „A Review of Objective Pain Measures for Use With Critical Care Adult Patients Unable to Self-Report“ In: *The Journal of Pain*. 9(1): 2–10.
- Maaskant, J; Raymakers-Janssen, P; Veldhoen, E; et al. (2016) „The clinimetric properties of the COMFORT scale: A systematic review“ In: *EJP*. 20(10): 1587–1611.
- Malviya, S; Voepel-Lewis, T; Burke, C; et al. (2006) „The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment.“ In: *Pediatric Anesthesia*. 16(3): 258–265.
- Malviya, S; Voepel-Lewis, T; Tait, AR; et al. (2007) „Effect of Age and Sedative Agent on the Accuracy of Bispectral Index in Detecting Depth of Sedation in Children“ In: *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics 120(3): e461–e470.
- Mancl, EE; Brophy, GM (2013) „Time to Wake Up - A Historical Perspective on Modernized Sedation Management“ *sccm.org*. [Online im Internet] URL: <http://www.sccm.org/Communications/Critical-Connections/Archives/Pages/Time-to-Wake-Up---A-Historical-Perspective-on-Modernized-Sedation-Management.aspx> [Abgerufen am 02.11.2016].
- Manworren, RCB; Hynan, LS (2003) „Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale.“ In: *Pediatr Nurs*. 29(2): 140–146.
- Martin, J; Bäsell, K; Bürkle, H; et al. (2005) „Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin–Kurzversion“ In: *Anästhesiol*
- Martin, J; Heymann, A; Bäsell, K; et al. (2010) „S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin–Kurzversion“ In: *GMS German Medical*
- Marx, CM; Rosenberg, DI; Ambuel, B; et al. (1993) „Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs.“ In: *Pediatrics*. 91(2): 369–378.
- Marx, CM; Smith, PG; Lowrie, LH; et al. (1994) „Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients.“ In: *Crit. Care Med*. 22(1): 163–170.
- Mason, KP; MICHNA, E; ZURAKOWSKI, D; et al. (2006) „Value of bispectral index monitor in differentiating between moderate and deep Ramsay Sedation Scores in children“ In: *Pediatric Anesthesia*. 16(12): 1226–1231.

- Merkel, SI; Voepel-Lewis, T; Shayevitz, JR; et al. (1997) „The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children.“ In: *Pediatr Nurs.* 23(3): 293–297.
- Merskey, H; Bogduk, N (1994) *Classification of Chronic Pain*. International Assn for the Study of Pain.
- Messner, M; Beese, U; Romstöck, J; et al. (2003) „The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons“ In: *Anesthesia & Analgesia.* 97(2): 488–491.
- Morioka, N; Ozaki, M; Matsukawa, T; et al. (1997) „Ketamine Causes a Paradoxical Increase in the Bispectral Index“ In: *Anesthesiology.* 87(Supplement): 502A.
- Motta, E; Luglio, M; Delgado, AF; et al. (2016) „Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit“ In: *Rev. Assoc. Med. Bras. Associação Médica Brasileira* 62(6): 602–609.
- Mühlbauer, B; Janhsen, K; Pichler, J; et al. (2009) „Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany.“ In: *Dtsch Arztebl Int.* 106(3): 25–31.
- Mychaskiw, G; Horowitz, M; Sachdev, V; et al. (2001) „Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47.“ In: *Anesthesia & Analgesia.* 92(4): 808–809.
- Nelson, BJ; Weinert, CR; Bury, CL; et al. (2000) „Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients.“ In: *Crit. Care Med.* 28(11): 3626–3630.
- Neubert, A; Lukas, K; Leis, T; et al. (2010) „Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis.“ In: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* Springer-Verlag 66(1): 87–95.
- Neunhoeffler, F; Kumpf, M; Renk, H; et al. (2015) „Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients.“ Cravero, Joseph (Hrsg.) In: *Paediatr Anaesth.* 25(8): 786–794.
- Neunhoeffler, F; Seitz, G; Schmidt, A; et al. (2016) „Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms—But Not in All Patients“ In: *European Journal of Pediatric Surgery.* Georg Thieme Verlag KG (EFirst).
- Newton, T; Pop, I; Duvall, E (2013) „Sedation scales and measures - a literature review.“ In: *SAAD Dig.* 29: 88–99.
- Payen, JF; Bru, O; Bosson, JL; et al. (2001) „Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale.“ In: *Crit. Care Med.* 29(12): 2258–2263.
- Petermann, H; Goerig, M (2016) „Geschichte der Anästhesie“ In: *Anaesthesist.* Springer Medizin 65(10): 787–808.

- Petrack, EM; Christopher, NC; Kriwinsky, J (1997) „Pain management in the emergency department: patterns of analgesic utilization.“ In: *Pediatrics*. 99(5): 711–714.
- Philippi-Höhne, C; Becke, K; Wulf, B; et al. (2010) „Analgesedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Kindesalter.“ In: *Anasth Intensivmed*. Anasth Intensivmed (51): S603–S614.
- Pincock, S (2007) „Bjørn Aage Ibsen“ In: *The Lancet*. 370(9598): 1538–1.
- Playfor, S; Jenkins, I; Boyles, C; et al. (2006) „Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children.“ In: *Intensive Care Med*. Springer-Verlag: 1125–1136.
- Polaner, DM (2001) „SEDATION-ANALGESIA IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT“ In: *Pediatric Clinics of North America*. 48(3): 695–714.
- Powers, KS; Nazarian, EB; Tapyrik, SA; et al. (2005) „Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children.“ In: *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics 115(6): 1666–1674.
- Prkachin, KM (1992) „The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities“ In: *Pain*. 51(3): 297–306.
- Punjasawadwong, Y; Phongchiewboon, A; Bunchungmongkol, N (2014) „Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery.“ In: *Cochrane Database Syst Rev*. (6): CD003843.
- Puntillo, KA; Miaskowski, C; Kehrle, K; et al. (1997) „Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration“ In: *Crit. Care Med*. 25(7): 1159–1166.
- Rampil, IJ; Kim, J-S; Lenhardt, R; et al. (1998) „Bispectral EEG Index during Nitrous Oxide Administration“ In: *Anesthesiology*. 89(3): 671–677.
- Reeves, ST; Havidich, JE; Tobin, DP (2004) „Conscious sedation of children with propofol is anything but conscious.“ In: *Pediatrics*. 114(1): e74–6.
- Rijkenberg, S; Stilma, W; Endeman, H; et al. (2015) „Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool.“ In: *Journal of Critical Care*. 30(1): 167–172.
- Sadhasivam, S; Ganesh, A; Robison, A; et al. (2006) „Validation of the Bispectral Index Monitor for Measuring the Depth of Sedation in Children“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 102(2): 383–388.
- Sahyoun, C; Krauss, BS (2015) „Physiological monitoring for procedural sedation: The routine and beyond“ In: *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room*. Mason, Keira P (Hrsg.) Springer New York, New York, NY.
- Schmidt, GN; Bischoff, P; Standl, T; et al. (2004) „Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia.“ In: *Anesthesiology*. 101(6): 1283–1290.

- Schmidt, GN; Müller, J; Bischoff, P (2007) „Measurement of the depth of anaesthesia“ In: *Anaesthesist*. 57(1): 9–36.
- Schuller, PJ; Newell, S; Strickland, PA; et al. (2015) „Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers“ Hemmings, H C (Hrsg.) In: *Br J Anaesth*. 115(suppl 1): i95–i103.
- Schwilden, H; Stoeckel, H; Schüttler, J (1989) „Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans.“ In: *Br J Anaesth*. 62(3): 290–296.
- Sebel, PS; Lang, E; Rampil, IJ; et al. (1997) „A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 84(4): 891–899.
- Shehabi, Y; Bellomo, R; Mehta, S; et al. (2013) „Intensive care sedation: the past, present and the future.“ In: *Crit Care*. BioMed Central 17(3): 322.
- Silva, CDC; Alves, MMO; Halal, EI, MGDS; et al. (2013) „A comparison of gradual sedation levels using the Comfort-B scale and bispectral index in children on mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit“ In: *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 25(4): 1–6.
- Smith, WD; Dutton, RC; Smith, NT (1996) „Measuring the performance of anesthetic depth indicators.“ In: *Anesthesiology*. 84(1): 38–51.
- Snow, J (1847) „A lecture on the inhalation of vapour of ether in surgical operations.“ In: *The Lancet*. 49(1239): 551–554.
- Solana, MJ; Lopez-Herce, J; Fernandez, S; et al. (2015) „Assessment of pain in critically ill children. Is cutaneous conductance a reliable tool?“ In: *Journal of Critical Care*. 30(3): 481–485.
- Suraseranivongse, S; Santawat, U; Kraiprasit, K; et al. (2001) „Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 hours of surgery.“ In: *Br J Anaesth*. 87(3): 400–405.
- Swafford, LI; Allan, D (1968) „Pain relief in pediatric patient.“ In: *Medical Clinics of North America*. Medical ... 52(1): 131.
- Taddio, A; Katz, J; Ilersich, AL; et al. (1997) „Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination“ In: *The Lancet*. 349(9052): 599–603.
- Tobias, JD (2015) „Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit: Challenges, Outcomes, and Future Strategies in the United States“ In: *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room*. Mason, Keira P (Hrsg.) Springer New York: 275–328.
- Treggiari, MM; Romand, J-A; Yanez, ND; et al. (2009) „Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. - PubMed - NCBI“ In: *Crit. Care Med*. 37(9): 2527–2534.

- Triltch, AE; Nestmann, G; Orawa, H; et al. (2005) „Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study.“ In: *Crit Care*. 9(1): R9–17.
- Tschiedel, E; Müller, O; Schara, U; et al. (2015) „Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by Comfort Score and Bispectral Index – a prospective analysis“ Cote, Charles (Hrsg.) In: *Paediatr Anaesth*. 25(3): 265–271.
- Twite, MD; Rashid, A; Zuk, J; et al. (2004) „Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowship training programs“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 5(6): 521–532.
- Twite, MD; Zuk, J; Gralla, J; et al. (2005) „Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit“ In: *Pediatric Critical Care Medicine*. 6(6): 648–653.
- Unruh, AM; McGrath, PJ (2014) „History of pain in children“ In: *Oxford Textbook of Paediatric Pain*. McGrath, Patrick J; Stevens, Bonnie J; Walker, Suellen; et al. (Hrsg.) Oxford University Press, Oxford: 3–11.
- Valkenburg, AJ; Boerlage, AA; Ista, E; et al. (2011) „The COMFORT-behavior scale is useful to assess pain and distress in 0- to 3-year-old children with Down syndrome.“ In: *Pain*. 152(9): 2059–2064.
- Valkenburg, AJ; de Leeuw, TG; Tibboel, D; et al. (2009) „Lower bispectral index values in children who are intellectually disabled.“ In: *Anesthesia & Analgesia*. 109(5): 1428–1433.
- Van Aken, H; Biermann, E; Martin, J; et al. (2010) „Analgesedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen.“ In: *Anasth Intensivmed*. *Anasth Intensivmed* (51): S598–S602.
- van Dijk, M; de Boer, JB; Koot, HM; et al. (2001) „The Association Between Physiological and Behavioral Pain Measures in 0- to 3-Year-Old Infants after Major Surgery“ In: *Journal of Pain and Symptom Management*. 22(1): 600–609.
- van Dijk, M; de Boer, JB; Koot, HM; et al. (2000) „The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants.“ In: *Pain*. 84(2-3): 367–377.
- van Dijk, M; Peters, JWB; van Deventer, P; et al. (2005) „The COMFORT Behavior Scale“ In: *Am J Nurs*. 105(1): 33–36.
- van Dijk, M; Roofthoof, DWE; Anand, KJS; et al. (2009) „Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising.“ In: *Clin J Pain*. 25(7): 607–616.
- Vereecke, HEM; Struys, MMRF; Mortier, EP (2003) „A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia“ In: *Anaesthesia*. Blackwell Science Ltd 58(10): 957–961.

- Vet, NJ; Ista, E; de Wildt, SN; et al. (2013) „Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review.“ In: *Intensive Care Med.* 39(9): 1524–1534.
- Vivien, B; Paqueron, X; Le Cosquer, P; et al. (2002) „Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients.“ In: *Intensive Care Med.* Springer-Verlag 28(4): 419–425.
- Voepel-Lewis, T; Zannotti, J; Dammeyer, JA; et al. (2010) „Reliability and Validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Tool in Assessing Acute Pain in Critically Ill Patients“ In: *American Journal of Critical Care.* 19(1): 55–61.
- Wager, J; Hechler, T; Hünsele, C; et al. (2015) „Messen und Erfassen von Schmerz“ In: *Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.* Zernikow, Boris (Hrsg.) Springer Berlin Heidelberg: 75–102.
- Wager, J; Zernikow, B (2015) „Was ist Schmerz?“ In: *Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.* Zernikow, Boris (Hrsg.) 5. Auflage, Springer Berlin Heidelberg: 3–16.
- Wallenborn, J; Kluba, K; Olthoff, D (2007) „Comparative evaluation of Bispectral Index and Narcotrend Index in children below 5 years of age.“ In: *Pediatric Anesthesia.* Blackwell Publishing Ltd 17(2): 140–147.
- Watson, RS; Asaro, LA; Hertzog, JH; et al. (2018) „Long-term Outcomes After Protocolized Sedation vs Usual Care in Ventilated Pediatric Patients“ In: *Am J Respir Crit Care Med.*: rccm.201708–1768OC–40.
- Werther, T; Olischar, M; Giordano, V; et al. (2015) „Bispectral index and lower margin amplitude of the amplitude-integrated electroencephalogram in neonates.“ In: *Neonatology.* Karger Publishers 107(1): 34–41.
- Whipple, JK; Lewis, KS; Quebbeman, EJ; et al. (1995) „Analysis of pain management in critically ill patients.“ In: *Pharmacotherapy.* 15(5): 592–599.
- Woodbridge, PD (1957) „Changing concepts concerning depth of anesthesia“ In: *Anesthesiology.* 18(4): 536–550.
- Young, J; Siffleet, J; Nikoletti, S; et al. (2006) „Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients“ In: *Intensive and Critical Care Nursing.* 22(1): 32–39.

9. Anhang

Dr. med. Philipp Deindl
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: +49 (0) 152 22817959
email: p.deindl@uke.de

Elterninformation zur Teilnahme an einem klinischen Forschungsprojekt

Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatienten mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle und des Bispektral Index

- Beurteilung der Tiefe des künstlichen Schlafes bei Kindern auf Intensivstation mit Hilfe der Schwelle des schmerzbedingten Beugereflexes und des Bispektral Index -

Liebe Eltern,

wir möchten Sie hiermit bitten, an unserer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Die Aufklärung dazu erfolgt in einem ärztlichen Gespräch. Die wichtigsten Punkte sind hier festgehalten, damit Sie diese jederzeit nachlesen können. Diese Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg ethisch und fachrechtlich positiv beraten.

Information

Zweck der Studie

Ihr Kind wird momentan künstlich beatmet. Wir verabreichen deshalb Medikamente, die einen künstlichen Schlaf herbeiführen. Dies tun wir, um ihrem Kind Schmerzen zu nehmen (Schmerzmittel) aber auch um Ängste und Unruhe zu vermeiden (Sedierung). Da Patienten im künstlichen Schlaf keine Auskunft geben können, ob sie Schmerzen haben oder ob sie unruhig oder ängstlich sind, beobachtet das behandelnde Team (Pflege und Ärzte) bestimmte Reaktionen des Patienten: Bewegung, Gesichtsausdruck, Herzfrequenz, Blutdruck oder Schweißproduktion. Diese Beobachtungen können Hinweise geben, ob wir die Medikamente ausreichend oder zu hoch dosieren.

Diese Patientenbeobachtung hat aber den Nachteil, dass wir immer nur nachträglich auf die aktuelle Situation reagieren können. Wir wollen deshalb zwei Messgrößen daraufhin untersuchen, ob sie verlässlich und genau die Tiefe des künstlichen Schlafes bei Kindern beschreiben können.

Wir würden daher bei Ihrem Kind während drei Tagen auf der Kinderintensivstation eine dauerhafte Hirnstrommessung in Form des sogenannten Bispektral-Index (BIS) ableiten. Diese Messung erlaubt eine Aussage über die Tiefe des Schlafes durch eine Auswertung der Hirnströme. Zusätzlich würden wir unmittelbar vor und nach ohnehin notwendigen unangenehmen Pflegemaßnahmen wie z.B. dem Absaugen des Beatmungsschlauches den schmerzbedingten Beugereflex (nozizeptiver Flexionsreflex) des Beines messen. Dieser Reflex wird natürlicherweise dann ausgelöst, wenn man z.B. auf einen spitzen Stein tritt, woraufhin das Bein anwinkelt wird. Man weiß, dass die Reizung, die notwendig ist, um diesen Reflex auszulösen ein Maß für die Schmerzempfindung ist.

Elterninformation und Einwilligung NFR-S/BIS-Studie, Version 1.1

Seite 1 von 3

Potentieller Nutzen

Wenn es uns gelänge, nachzuweisen, dass eines der beiden Verfahren oder beide zusammen die Tiefe des künstlichen Schlafes gut abbilden, dann könnten wir zukünftig eine den Bedürfnissen des einzelnen Patienten angepasste und damit optimale Schmerz- und Beruhigungstherapie verabreichen.

Ablauf

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation werden für maximal 3 Tage die Hirnströme Ihres Kindes über eine Klebeelektrode auf der Stirn abgeleitet. Hierbei handelt es sich um ein etabliertes schmerzloses Verfahren das zur Narkosesteuerung bei Erwachsenen schon regelmäßig angewendet wird. Wir werden spezielle Elektroden für Kinder verwenden. Die Elektroden zur Hirnstromableitung stellen keine Beeinträchtigung dar.

Jeweils unmittelbar vor routinemäßig stattfindenden Pflegerunden (etwa dreimal täglich) wird durch geschultes Pflegepersonal eine Einschätzung der aktuellen Tiefe der Schmerz- und Beruhigungstherapie notiert und von der versorgenden Pflegekraft und einem neutralen Beobachter notiert. Wenn eine unangenehme Maßnahme im Rahmen der Versorgung anfällt (z.B. Absaugen des Beatmungsschlauches), wird vorher und nachher die Schwelle des Nozizeptiven Flexionsreflexes gemessen. Hierzu wird ein oberflächlicher Nerv am äußeren Fußknöchel elektrisch gereizt und am Oberschenkel die Reflexantwort mit Klebeelektroden gemessen. Das Auslösen des Reflexes im Bereich der Reflexschwelle wird von wachen Menschen als leicht unangenehmes Stechen ähnlich einem kurzen Nadelstich empfunden. Durch die schmerzlindernde Medikation wird die Reflexschwelle angehoben, das heißt, dass die Schmerzempfindung gedämpft ist. Die Stärke des Reizes ist so klein gewählt, dass der Beugereflex zwar messbar ist, eine Bewegung des Beines aber nicht sichtbar ist.

Während der Maßnahme wird zusätzlich die Reaktion Ihres Kindes von der versorgenden Pflegekraft und einem neutralen Beobachter beurteilt und notiert.

Mögliche Risiken

Die Ableitung des Bispektral-Index über Klebeelektroden stellt keine Beeinträchtigung des Patienten dar. Bisher wurden bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben, lediglich eine leichte Hautrötung im Bereich der Klebestellen wurde beobachtet. Das Auslösen des Nozizeptiven Flexionsreflexes wird von wachen Menschen als kurzes Stechen empfunden, wird aber gut toleriert. Es ist mit keinen bekannten Risiken für den Patienten verbunden. Beide Messgeräte sind zur Anwendung bei Kindern zugelassen. Die regelmäßige Beurteilung mit Hilfe von Beurteilungs-Scores sind Teil der Routineabläufe auf der Kinderintensivstation und erfordern keine zusätzlichen Maßnahmen am Patienten. Die Steuerung der medikamentösen Behandlung der Patienten erfolgt völlig unabhängig von den Messungen, so dass ihr Kind nicht anders als andere Patienten behandelt wird und daher keine Nachteile durch die Studienteilnahme entstehen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden. Ein Nachteil für Ihre weitere Behandlung entsteht hieraus nicht.

Falls Sie sich zur Teilnahme an dieser Studie entschließen, können Sie die gegebene Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre Behandlung widerrufen. Bitte nehmen Sie dafür Kontakt mit dem Studienpersonal oder dem Studienarzt auf.

Datenschutz

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobene persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben dem Studienleiter Dr. Deindl nur von diesem ausdrücklich dazu autorisierte Personen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form. Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobene personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobene Messwerte und Patientendaten gelöscht.

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

Einwilligungserklärung

Ich willige in die Teilnahme an dem oben beschriebenen Forschungsvorhaben ein:	ja / nein
Ich willige in den oben beschriebenen Datenschutz für dieses Forschungsvorhaben ein:	ja / nein
Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet:	ja / nein
Mir wurden Abschriften/Kopien der Information und Einwilligungserklärung ausgehändigt:	ja / nein

 Datum Vor- und Zunahme

Unterschrift der Eltern

Ich bestätige, die Eltern aufgeklärt zu haben und die Elterninformation und eine unterzeichnete Kopie der Einwilligungserklärung ausgehändigt zu haben.

 Datum Vor- und Zunahme

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Bei Problemen oder Fragen sind die Studienverantwortlichen jederzeit zu erreichen:
 Dr. med. Philipp Deindl, Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Tel.: +49 (0) 152 22817959, (040) 7410-553766 email: p.deindl@uke.de

Über Ihre Bereitschaft, an der o.g. Studie teilzunehmen, würden wir uns sehr freuen.

10. Danksagungen

Ich möchte meiner lieben Frau Miriam danken für die Unterstützung und Ermutigung während der Arbeit an der Dissertation. Vielen Dank für Deine Geduld und Nachsicht in den Erhebungspausen und Krisenphasen. Und überhaupt. Du warst und bist mir eine große Hilfe. Genauso danke ich meinem Sohn Jona für sein Durchhaltevermögen auf Eimsbüttelern Spielplätzen und seine Rücksichtnahme – im Rahmen seiner Möglichkeiten.

Ein besonderer Dank geht an Philipp Deindl, der für mich und meinen Doktorandenkollegen Felix Uhlenberg nicht nur das spannende Dissertationsthema angeregt hat, sondern uns in alle Prozesse dieser Forschungsarbeit involviert hat und stets für einen intensiven Austausch und Diskussion zur Verfügung stand. So bin ich am Ende zwar froh meine Dissertation abgeschlossen zu haben, freue mich aber schon auf das nächste Forschungsvorhaben. Es hat neugierig gemacht. Danke auch an Felix für die gute Zusammenarbeit und die kollegiale Aufteilung des Arbeitspensums in der Erhebungsphase. Genauso danke ich auch dem Team der Kinderintensivstation des UKE für die Zusammenarbeit, gemeinsame Absprachen und die Geduld mit uns („Kann sofort losgehen, nur noch eine Elektrode...oh, die Impedanzen stimmen noch nicht!“). Möglich wäre das alles natürlich nicht gewesen ohne die Patienten und Patientinnen sowie deren Eltern. Vielen Dank für das Vertrauen und Bereitschaft zur Teilnahme.

Jan Baars und Dario El-Bashir von Dolosys in Berlin haben uns während des Vorhabens auch immer wieder beratend zur Seite gestanden. Vielen Dank dafür!

Das alles wäre so nicht möglich gewesen ohne die finanzielle und ideelle Förderung des Studiums und der Promotion durch die Hans-Böckler-Stiftung sowie durch die Förderung des Projektes durch die Stiftung „Hamburg macht Kinder gesund e.V.“.

Zu guter Letzt ein großer Dank an meine Eltern. Ihr habt mich nicht nur während des Studiums stets moralisch (und materiell) unterstützt, wart nicht nur für die zusätzliche Kinderbetreuung in der Examensphase da, sondern habt mich überhaupt ermutigt, ausgehalten und bestärkt die lange Zeit bis zum Studienplatz auszusitzen und generell nicht immer den einfachsten Weg zu gehen.

11. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.