

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. Dominique Singer

Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensiv- patient*innen mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle

Dissertation

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

vorgelegt von:

Felix Simon Uhlenberg, geb. Wulff
aus Marburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.12.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Rainer Nitzschke

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dominique Singer

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG.....	1
2 FRAGESTELLUNG UND ARBEITSHYPOTHESE.....	3
2.1 HYPOTHESE	4
3 GRUNDLAGEN UND BEGRIFFSDEFINITIONEN	4
3.1 SCHMERZ.....	4
3.2 NOZIZEPTION.....	5
3.3 SCHMERZEN BEI KINDERN	6
3.4 ALLGEMEINANÄSTHESIE UND ANALGESIE	8
3.5 FOLGEN EINER INADÄQUATEN ANALGOSEDIERUNG	9
3.6 MONITORING VON ANALGOSEDIERUNG UND NOZIZEPTION MIT HILFE VON FREMDEINSCHÄTZUNGSSKALEN	10
3.6.1 COMFORT-B SKALA.....	11
3.6.2 MODIFIZIERTE FLACC-SKALA	15
3.6.3 BEHAVIORAL PAIN SCALE (BPS)	17
3.7 DER NOZIZEPTIVE FLEXIONSREFLEX UND DIE NOZIZEPTIVE FLEXIONSREFLEXSCHWELLE ...	19
4 MATERIAL UND METHODEN.....	24
4.1 STUDIENDESIGN	24
4.2 ETHIKVOTUM.....	25
4.3 AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	26
4.4 PATIENT*INNENKOLLEKTIV	26
4.5 AUSSCHLUSSKRITERIEN	26
4.6 STUDIENPROTOKOLL	27
4.7 STOPP-KRITERIEN UND ENDPUNKTE	30
4.8 VERWENDETE FREMDEINSCHÄTZUNGSSKALEN	30
4.9 MESSUNG DER NOZIZEPTIVEN FLEXIONSREFLEXSCHWELLE MITTELS PAINTRACKER.....	30
4.10 DOKUMENTATION UND DATENERHEBUNG.....	32
5 ERGEBNISSE	33
5.1 STUDIENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG	33
5.1.1 SEKUNDÄRER AUSSCHLUSS	33
5.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	34
5.3 MEDIKAMENTÖSE ANALGOSEDIERUNG	35
5.4 INTERRATER-RELIABILITÄT DER FREMDBEURTEILUNGSSKALEN.....	36
5.5 ANALGOSEDIERUNGSNIVEAU ANHAND DER FREMDEINSCHÄTZUNGSSKALEN VOR DER STIMULATION.....	37
5.6 REAKTION AUF EINEN SCHMERZHAFTEN REIZ.....	38
5.7 VORHERSAGE DER PATIENT*INNENREAKTION.....	42
5.8 NOZIZEPTIVE-FLEXIONSREFLEXSCHWELLEN-WERTE NACH STIMULATION	43
6 DISKUSSION	46
6.1 PRÄDIKTOREN EINER SCHMERZREAKTION.....	46
6.1.1 NOZIZEPTIVE FLEXIONSREFLEXSCHWELLE	46

6.1.2	FREMDBEURTEILUNGSSKALEN.....	47
6.1.3	VITALPARAMETER	48
6.1.4	MEDIKAMENTENDOSIERUNG	48
6.1.5	NFR-S ABFALL	49
6.2	LIMITATIONEN UND METHODENKRITIK	49
7	<u>FAZIT</u>	51
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	52
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	54
10	<u>ANHANG</u>	69
10.1	DISSERTATIONSBEZOGENE PUBLIKATION.....	69
10.2	ELTERNINFORMATION	70
11	<u>DANKSAGUNGEN.....</u>	73
12	<u>LEBENS LAUF.....</u>	74
13	<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</u>	75

Abkürzungsverzeichnis

AUC – *engl.* Area Under the Curve

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

BGA – Blutgasanalyse

BIPAP – *engl.* Bilevel positive airway pressure

BIS – Bispektral-Index

BPS – *engl.* Behavioral Pain Scale

BOPS – *engl.* Behavioral Observational Pain Scale

CI – *engl.* Confidence Interval

CPOT – *engl.* Critical-Care Pain Observation Tool

CHEOPS – *engl.* Children of Eastern Ontario Pain Scale

EEG – Elektroenzephalogramm

EKG – Elektrokardiogramm

EMG – Elektromyogramm

ESPNIC – *engl.* European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care

FiO₂ – inspiratorische Sauerstofffraktion

FLACC – *engl.* Face, Legs, Activity, Cry, Consolability

HF – Herzfrequenz

ICC – *engl.* Intraclass correlation coefficient

IASP – *engl.* International Association for the Study of Pain

KUSS – Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala

mA – Milliampere

MAP – *engl.* Mean arterial pressure

mFLACC – *engl.* Modified Face, Legs, Activity, Cry, Consolability

NFR – Nozizeptiver Flexionsreflex

NFR-S – Nozizeptive Flexionsreflex-Schwelle

N-PASS – *engl.* Neonatal Pain Agitation Sedation Scale

NRS – Numerische Rating-Skala

pedIMMPACT – *engl.* Pediatric Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials

P_k – *engl.* Prediction probability

PINCH – *engl.* Prediction of Nociception in CHildren

PIPP-R – *engl.* Premature Infant Pain Profile-Revised
PPP – *engl.* Paediatric Pain Profile die Neonatal Pain
PTBS – Posttraumatische Belastungsstörung
ROC – *engl.* Receiver Operating Characteristic (-Curve)
SD – *engl.* Standard Deviation
SE - *engl.* Standard Error
SIMV – *engl.* Synchronized intermittent mandatory ventilation
UKE – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USA – *engl.* United States of America
VAS – Visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ableitung des nozizeptiven Flexionsreflexes	20
Abbildung 2: EMG zur Bestimmung der NFR-S mittels der up-down-Staircase-Methode	22
Abbildung 3: Behandlungsprotokoll der Kinderintensivstation des UKE zur Steuerung der Analgosedierung bei beatmeten Patienten	25
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns und des Ablaufes der Beurteilungen und Messungen. MAP: Mean arterial pressure.	28
Abbildung 5: Versuchsaufbau am Patienten. Im Bild oben rechts: Der BIS-Monitor sowie der Paintracker (vor der Verblindung). (Einwilligung der Eltern des Patienten zur Verwendung des Bildes liegen vor)	29
Abbildung 6: Platzierung der Elektroden des Paintrackers am Patienten. (Einwilligung der Eltern des Patienten zur Verwendung des Bildes liegt vor)	31
Abbildung 7: Flussdiagramm der Datenerhebung	34
Abbildung 8: Schmerzen vor Stimulation	38
Abbildung 9: Messzeitpunkte mit und ohne Reaktion entsprechend den Kategorien der mFLACC-Skala	39
Abbildung 10: Verteilung der NFR-S bei Patient*innen mit und ohne Reaktion auf die Stimulation. Der horizontale Balken kennzeichnet den jeweiligen Median.	40
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen NFR-S und mFLACC zum Zeitpunkt (t_0). Rote Markierungen kennzeichnen Beobachtungen, bei denen eine Schmerzreaktion aufgetreten ist, blaue solche ohne Reaktion auf die Stimulation. Die dicke weiße Linie markiert die NFR-Schwelle, ab der keine Reaktion der Patient*innen mehr zu beobachten war. Um ein Überplotten zu vermeiden, wurde in der Grafikerstellung „Jittering“ eingesetzt	41
Abbildung 12: Verteilung der NFR-S-Werte zum Zeitpunkt (t_0) bei Patient*innen mit einem mFLACC-Score > 2 und einem mFLACC-Score ≤ 2.	41
Abbildung 13: Zeitverläufe der NFR-S-Werte bei Patient*innen mit und ohne Reaktion. Die dicke weiße Linie markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Die vertikalen Linien beschreiben die Verteilung der NFR-S-Werte, die Punkte markieren den jeweiligen Median-Wert.	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: COMFORT-B-Skala	14
Tabelle 2: "Modified FLACC (mFLACC)"-Skala	17
Tabelle 3: Behavioral Pain Scale (BPS), modifiziert nach Payen et al. 2001	19
Tabelle 4: Ausschlusskriterien	27
Tabelle 5: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patient*innen. SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation; BIPAP: Bilevel positive airway pressure Alle Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD), bzw. Anzahl und prozentualer Anteil [n (%)]	35
Tabelle 6: Analgetische und sedative Medikamente. Werte angegeben als Mittelwert \pm SD	36
Tabelle 7: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in absteigender Häufigkeit	36
Tabelle 8: Analgosedierungsniveau anhand der Fremdeinschätzungsskalen, Werte der Skalen bzw. der NFR-S angegeben als Mittelwert sowie minimalem und maximalem Wert	37
Tabelle 9: Messzeitpunkte mit und ohne Reaktion entsprechend den Kategorien der mFLACC-Skala	39
Tabelle 10: Werte der Variablen NFR-S, MF, MAP und mFLACC zum Zeitpunkt (t_0) entsprechend der Patient*innenreaktion. Werte angegeben als Mittelwert \pm SD, für mFLACC als Median und Interquartil-Bereich (IQR). *Zweiseitiger Wilcoxon-Test	40
Tabelle 11: P_k -Werte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (CI) für die Vorhersage auf eine Reaktion der Patient*innen auf die Stimulation	42
Tabelle 12: Logistisches Mixed-effects-Modell zur Vorhersage einer Reaktion der Patient*innen auf die Stimulation mit Hilfe der BIS-, NFR-S- und mFLACC-Werte zum Zeitpunkt (t_0). τ_{00} und σ^2 = Varianzkomponenten, ICC = Intraclass correlation coefficient, N_{pid} = Absolute Zahl der Patient*innen ID	43
Tabelle 13: Werte der Prädiktoren NFR-S, mFLACC, Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) zum Zeitpunkt (t_0) entsprechend der Reaktion der Patient*innen. Für jeden der Prädiktoren wurden generalisierte lineare Mixed-effects-Modelle mithilfe eines random-effect-Terms für die Patient*innen-ID berechnet	45

1 Einleitung

Kinder auf pädiatrischen Intensivstationen sind meist kritisch krank und oft auf eine künstliche Beatmung angewiesen. Sie sind zahlreichen potenziell schmerzhaften Prozeduren und Stress ausgesetzt (Baarslag et al. 2019). Schmerzen entstehen nicht nur durch die Krankheit selbst oder sind durch Traumata bedingt. Auch zahlreiche pflegerische und medizinische Maßnahmen, wie z. B. die Beatmung oder das endotracheale Absaugen, sind typische Ursachen für Schmerzen (Carbajal et al. 2015). Um Schmerzen und Zustände in Angst oder Erregung sowie die akzidentelle Entfernung von lebenswichtigen medizinischen Geräten und Kathetern zu vermeiden, sind oft eine ausreichende Schmerzlinderung (Analgesie) sowie eine beruhigende, dämpfende Therapie (Sedierung) notwendig. Ebenso kann es durch eine unzureichende Analgosedierung durch das Erleben von Schmerzen zu etwaigen Komplikationen wie z. B. chronische Schmerzzustände oder ein posttraumatisches Belastungssyndrom kommen (Wade et al. 2013; Devlin et al. 2018). Die Behandlung von Schmerzen wird oft mit stark wirksamen Opioiden realisiert. Um eine Übertherapie und ihre negativen Folgen zu vermeiden, ist zur optimalen Dosierung dieser Arzneimittel eine Einschätzung des Schmerzniveaus bzw. der Schmerzwahrnehmung (Nozizeption) der Patient*innen notwendig. Intubierten und beatmeten Patient*innen auf Intensivstationen oder Kindern, die noch nicht sprechen können, ist es nicht möglich, ihr Befinden selbst mitzuteilen. Sie sind daher von einer Fremdeinschätzung durch das behandelnde Personal abhängig (Ista et al. 2005; Hummel und van Dijk 2006; Harris et al. 2016). Daher erfolgt die Schmerzeinschätzung bei analgosedierten Patient*innen üblicherweise anhand klinischer Parameter wie Bewegung, Mimik, Herzfrequenz, Blutdruck, Schweißproduktion oder Tränenfluss (Evans 1987). So kann durch Anstieg der Herzfrequenz oder des Blutdruckes oder durch Abwehrbewegungen der Patient*in eine nicht ausreichende Analgesie festgestellt werden und die Dosis der Opiode gegebenenfalls erhöht werden. Jedoch unterliegen die genannten Parameter auch weiteren Einflüssen (u.a. Volumenstatus, Gefäßwiderstand) und der Therapie (u. a. Katecholamine, Beatmung, extrakorporale Zirkulation) wodurch die Beurteilbarkeit eingeschränkt wird (Schmidt et al. 2007; Harris et al. 2016). Zusätzlich können altersbedingte Unruhezustände nicht unbedingt von Agitation unterschieden werden, deren Ursache in unzureichender Sedierung liegt (Hummel und van Dijk 2006). Reaktionen auf einen Reiz können

altersabhängig sehr unterschiedlich ausfallen (Tobias 2015; Coté et al. 2016). Da die Wirkung der Arzneimittel durch den individuellen Bedarf und die unterschiedliche Metabolisierung sowie Medikamenteninteraktionen bei der Anwendung von mehreren Medikamenten beeinflusst wird, ist ihre Wirkung immer individuell (Allegaert und van den Anker 2015). Eine klare Korrelation zwischen Arzneimitteldosis und analgetischer Wirkung lässt sich nicht darstellen.

Bei prozeduralen Schmerzen ist ein weiterer Nachteil der oben genannten Parameter, dass eine nicht ausreichende Analgesie erst nach bereits erfolgtem Reiz festgestellt werden kann. Eine Vorhersage über die Reaktion der Patient*innen auf einen Reiz ist nicht möglich – und eine Anpassung der Schmerztherapie erfolgt daher erst nach einer Reaktion der Patient*innen auf einen schmerzhaften Reiz. Somit kann nur im Nachhinein reagiert werden.

Repetitive Schmerzreize und Stressreaktionen können potenziell zu neuroplastischen Veränderungen und einer Schmerzchronifizierung führen (Kehlet et al. 2006). Ebenso erlauben es die im Rahmen der Schmerzbeurteilung erhobenen Parameter bei einer ausbleibenden Veränderung während eines Reizes nicht zwischen einer ausreichenden oder einer bereits überdosierten Therapie zu unterscheiden (von Dincklage 2015). Eine Überdosierung kann zu einer erhöhten Opioid-Toleranz, verlängerter Beatmungsdauer (Payen et al. 2009) und damit einhergehend zu beatmungsassoziierten Pneumonien (Quenot et al. 2007) führen. Weitere Nebenwirkungen von einer zu hoch dosierten Opiattherapie können Kreislaufdepression und ein Entzugssyndrom sein (Harris et al. 2016) (vgl. 3.5).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Skalen und Scores zur objektivierte Erfassung von Schmerzen und des Sedierungsniveaus bei Kindern entwickelt und validiert. In Studien konnte für viele dieser Skalen ein signifikanter Anstieg des jeweiligen Punktwertes auf einen schmerzhaften Reiz nachgewiesen werden (Payen et al. 2001; Gélinas et al. 2006). Jedoch schränken Beobachter-Bias, Interrater Reliabilität, mangelnde Validierung, Beschränkungen auf spezifische Populationen und Unterschätzung einer sehr tiefen Sedierung die Anwendung solcher Skalen deutlich ein (Giordano et al. 2019).

Zur Objektivierung der Schmerzbeurteilung wurden in Studien das Elektroenzephalogramm (EEG) (Slater et al. 2010; Green et al. 2019), die Hautleitfähigkeit (Eriks-

son et al. 2008; Gjerstad et al. 2008), die Hirnperfusion mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (Slater et al. 2008; Ranger et al. 2013) und Biomarkerkonzentrationen in Serum und Speichel (Shibata et al. 2013) untersucht. Einen Goldstandard zur objektiven Erfassung des Analgesieniveaus pädiatrischer Intensivpatient*innen gibt es – ebenso wie bei Erwachsenen – bisher nicht (Gruenewald und Dempfle 2017).

Eine neue Methode zum Monitoring der Analgesie/Schmerzbalance könnte die kontinuierliche Messung der nozizeptiven Flexionsreflexschwelle (NFR-S) darstellen. Bei Erwachsenen wurde die NFR-S in den letzten Jahren erfolgreich in zahlreichen Studien zur Bestimmung der Analgesietiefe getestet (Baars et al. 2009; Jurth et al. 2014; Jakuscheit et al. 2017b). Die NFR-S korreliert mit der subjektiven Schmerzschwelle und lässt sich als Surrogatparameter für das subjektive Schmerzempfinden und als Maß für die Analgesie verwenden (Willer 1977; Sandrini et al. 2005; Baars et al. 2009; von Dincklage 2015). Bisher liegen noch keine Studien zur NFR-S bei analgosedierten pädiatrischen Intensivpatient*innen vor.

2 Fragestellung und Arbeitshypothese

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie „*PINCH Study: Prediction of Nociception in Children*“ auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), veröffentlicht in der Publikation *Prediction of Nociception in Children Using the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and the Bispectral Index—A Prospective Exploratory Observational Study in Pediatric Critical Care Medicine* (vgl. 10.1 Dissertationsbezogene Publikation). Die PINCH-Studie untersuchte, ob sich bei beatmeten pädiatrischen Intensivpatient*innen mit Hilfe des Bispektral-Index (BIS), einem EEG-basierten Sedierungsmonitor, mittels Paintracker, einem elektromyographischen Gerät zur NFR-S-Messung, sowie validierten klinischen Schmerz- und Sedierungsskalen eine Schmerzreaktion auf einen definierten Reiz voraussagen ließ. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Vorhersagefähigkeit der NFR-S und den Auswirkungen des Schmerzreizes auf die NFR-S.

2.1 Hypothese

*Mit Hilfe der NFR-S kann bei analgosedierten pädiatrischen Intensivpatient*innen eine Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz mit einer klinisch ausreichenden Genauigkeit vorhergesagt werden.*

Sollte sich die NFR-S als sicherer Parameter zur Bestimmung einer Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz bei analgosedierten Kindern eignen, würde dies eine bedarfsadaptierte Analgesiesteuerung ermöglichen. Risiken wie eine Schmerzchronifizierung, eine erhöhte Opioid-Toleranz, verlängerte Beatmungsdauer sowie damit einhergehend beatmungsassoziierte Pneumonien oder Kreislaufdepression und Entzugssyndrom (vgl. Kapitel 1) ließen sich so wahrscheinlich reduzieren.

3 Grundlagen und Begriffsdefinitionen

3.1 Schmerz

Das neuhochdeutsche Wort „Schmerz“ geht zurück auf das lateinische Wort *mordere*, das mit „beißen“ zu übersetzen ist, sowie auf das griechische *smerdnos*, welches am ehesten „grässlich“ bedeutet. Deutlicher wird es, wenn man sich das eher in Süddeutschland gebräuchliche Wort „Pein“ anschaut, das sich wie das englische *pain* aus dem lateinischen *poena* ableitet, welches für Strafe oder Bestrafung steht. Schmerz und Leiden sind kulturell geprägte Bewusstseinsphänomene. Die Fragen nach Ursprung, Bedeutung, Funktion und Therapie von Schmerzen haben in allen Kulturbereichen und Epochen immer eine große Rolle gespielt, mit sich wandelnden Antworten. So fügte z. B. Homer in *Ilias* der Deutung des Schmerzes als Strafe die funktionelle Bedeutung als Alarmsignal hinzu (Müller-Busch 2007). Auch in der Geschichte der Medizin wandelte sich das Verständnis für Schmerzen. Definitions- und Systematisierungsversuche reichen bis ins Mittelalter zurück. Eine moderne Definition erfolgte erstmals 1979 durch die International Association for the Study of Pain (IASP) (Kein Autor gelistet 1979).

“Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Die Definition beinhaltet, dass Schmerz keine rein sensorische Erfahrung ist, sondern zudem eine Gefühlsebene beinhaltet. Die IASP betont zusätzlich, dass Schmerz und Nozizeption unterschiedliche Phänomene sind und Schmerz nicht ausschließlich von Aktivitäten in sensorischen Neuronen ausgeht. Ebenfalls hebt sie hervor, dass eine von einer Person als schmerzhaft beschriebene Erfahrung als solche anerkannt werden sollte und stellt damit heraus, dass es sich bei Schmerzen um eine individuelle Erfahrung handelt (Merskey und Bogduk 1994). Bereits 1994 wies die IASP darauf hin, dass das Unvermögen verbaler Kommunikation nicht ausschließt, dass eine Person Schmerzen erfährt und eine entsprechende Behandlung benötigt (Merskey und Bogduk 1994). 2020 reagierte die IASP mit einer überarbeiteten Definition auf die wachsende Kritik (Anand und Craig 1996; Cohen et al. 2018), dass dies in der Definition von 1979 nicht berücksichtigt wurde:

„An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage“

Während die alte Definition voraussetzte, dass eine Person in der Lage ist eine Erfahrung als schmerzhaft zu beschreiben, werden nun Personen, die ihre Schmerzen nicht sprachlich ausdrücken können – wie z. B. Kinder – nicht mehr ausgeschlossen. Die IASP fügt hinzu, dass verbale Beschreibung nur eine von vielen Möglichkeiten ist, Schmerzen auszudrücken (Raja et al. 2020).

Zusammenfassend ist Schmerz eine individuelle Erfahrung in Zusammenhang mit einer drohenden oder bestehenden Gewebsverletzung, die stark durch emotionale Faktoren beeinflusst wird.

3.2 Nozizeption

Die IASP unterscheidet zwischen nozizeptivem Schmerz, um das Auftreten von Schmerz in einem normal funktionierenden somatosensorischen Nervensystem zu beschreiben und neuropathischem Schmerz als abnormale Funktion des Gefühls *Schmerz*. Die Definition für Schmerz beinhaltet einen schädlichen oder nozizeptiven Stimulus („(...) actual or potential tissue damage.“), die Nozizeption wird also als ein Bestandteil von Schmerz verstanden. Nozizeption wird von der IASP als neuronaler Kodierungsprozess eines schädlichen Reizes definiert. Sie merkt an, dass Folgen auf die Kodierung autonomisch (z. B. erhöhter Blutdruck) oder auf Verhaltensebene

(motorische Reflexe) auftreten können, sie das Gefühlserlebnis *Schmerz* jedoch nicht zwingend beinhalten muss (IASP 2017).

Hochschwellige Rezeptoren (Nozizeptoren) und zentrale oder periphere somatosensorische Neuronen (nozizeptive Neuronen) registrieren und kodieren schädigende Stimuli. Sie reagieren auf diese, indem über ligandengesteuerte Ionenkanäle oder über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren ein Rezeptorpotenzial ausgelöst wird. Erst wenn dieses Potenzial einen Schwellenwert übersteigt, löst dies ein Aktionspotenzial und die Übertragung eines Schmerz-Signals zum zentralen Nervensystem aus (St. John Smith 2018).

3.3 Schmerzen bei Kindern

Laut der IASP lernt jeder Mensch die Bedeutung von Schmerz durch Erfahrungen in Verbindung mit Verletzungen im frühen Kindesalter. Schmerzerleben ist demnach wichtig, um eine adäquate Schmerzreaktion zu entwickeln (Melzack und Scott 1957; Young 2005). Schmerzen bei Kindern sind ein vergleichsweise junges Forschungsgebiet. Lange Zeit ging man davon aus, dass besonders Neugeborene nicht in der Lage sind, Schmerzen wahrzunehmen. So schrieben Swafford und Allan noch 1968, dass nicht bekannt ist, ab welchem Alter Schmerzen erstmals wahrgenommen werden können. Weiter führten sie aus, dass pädiatrische Patient*innen nur selten Schmerzmittel benötigen und sie Beschwerden generell gut tolerieren würden. In einem Zeitraum von vier Monaten erhielten 96% der postoperativen Patient*innen auf ihrer Station keinerlei Analgesie (Swafford und Allan 1968). Man begründete dies mit der fehlenden Antizipation oder dem fehlenden Erinnerungsvermögen und einer fehlenden neuronalen Entwicklung (Eland und Andersson 1977). Bis in die 1980er Jahre wurden Operationen bei Neugeborenen häufig ohne Analgesie durchgeführt (Anand et al. 1985). 1977 veröffentlichten Eland und Andersson in einem Lehrbuch für Pflegepersonal eine der ersten einflussreicheren Studien zu Schmerzen bei Kindern. Sie zeigten, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen deutlich seltener Schmerzmittel bekamen, bei teilweise gleichen chirurgischen Eingriffen. Ebenfalls merkten sie an, dass es zu diesem Zeitpunkt nur 33 wissenschaftliche Arbeiten zum Thema Analgesie bei Kindern gab (Eland und Andersson 1977; McGrath 2011). In den folgenden Jahren erschienen mehrere Studien, die sich mit der Erfassung und Behandlung von Schmerzen bei Kindern beschäftigten (Levine und Gordon 1982; Beyer et al. 1983; McGrath et al. 1984; Schechter et al. 1986;

Schechter und Allen 1986; Beyer und Levin 1987; McGrath und Unruh 1987). 1986 verglichen Schechter et al. in einer Studie die Schmerzmittelgabe bei hospitalisierten Erwachsenen und Kindern und bestätigten die Diskrepanz aus vorherigen Studien zwischen der Schmerzmittelgabe bei Kindern und Erwachsenen. Weiter schreiben sie, dass unbekannt sei, ob Kinder weniger Schmerzen empfinden als Erwachsene. Daher müsse der Möglichkeit, dass Kinder Schmerzen empfinden, eine erhöhte Aufmerksamkeit zugeteilt werden (Schechter et al. 1986). Neben kleineren operativen Eingriffen wie Zirkumzisionen (Poma 1980) war es durchaus üblich, auch größere Operationen, wie z. B. die Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus (Finucane et al. 1981; Wesson 1982), nur unter Muskelrelaxation durchzuführen. Durch den Bericht einer Mutter, deren frühgeborener Säugling 1985 nach der Geburt unter der als Liverpool-Methode bekannten Anästhesie-Methode an einem persistierenden Ductus operiert wurde und 5 Wochen nach dem Eingriff verstarb, gelangte die Frage, ob Kinder und Säuglinge Schmerzen verspüren können, an die Öffentlichkeit (Lawson 1986; Rovner 1986). Etwa zeitgleich zeigten Anand et al. in einer Arbeit, dass Neugeborene während einer Ligatur des Ductus arteriosus von einer Analgesie mit Fentanyl profitierten (Anand et al. 1987). Hierdurch begann in der Fachwelt eine Diskussion über die Notwendigkeit der Analgesie bei Kindern und Neugeborenen (Berry und Gregory 1987; Booker 1987; Gauntlett 1987; Kein Autor gelistet 1987), die auch durch Zeitungsartikel in Großbritannien und den USA, und ein dadurch großes öffentliches Interesse, vorangetrieben wurde (McGrath 2011). In einer Übersichtsarbeit folgerten Anand und Hickey 1987: *“(...) current knowledge suggests that humane considerations should apply as forcefully to the care of neonates and young, nonverbal infants as they do to children and adults in similar painful and stressful situations.”* (Anand und Hickey 1987). Dies alles veranlasste die American Academy of Pediatrics im Jahre 1987 dazu, in einer Stellungnahme bekannt zu geben, dass aktuelle analgetische und anästhesistische Verfahren auch bei Neugeborenen sicher sind und angewendet werden sollten (Committee on Fetus and Newborn et al. 1987). Obwohl in den folgenden Jahren erste Leitlinien zur Behandlung von Schmerzen in speziellen pädiatrischen Patient*innenkollektiven veröffentlicht wurden (Berde et al. 1990; Zeltzer et al. 1990), dauerte es, bis die wissenschaftlichen Erkenntnisse in die Praxis überführt wurden (Schuster und Lenard 1990; Walco et al. 1994). Noch 1997 schrieben Chambliss und Anand, dass

trotz zahlreicher verfügbarer analgetischer Techniken und Medikamente schmerzhafte Zustände bei Kindern auf pädiatrischen Intensivstationen unzureichend behandelt werden (Chambliss und Anand 1997). 2001 erschien in den USA ein erster Standard zur Beurteilung und Behandlung von Schmerzen (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations 2001). Eine erste Leitlinie zur Sedierung und Analgesie bei intensivpflichtigen erwachsenen Patient*innen wurde bereits sechs Jahre zuvor veröffentlicht (Shapiro et al. 1995). 2006 schließlich kam in Großbritannien die erste Leitlinie zur Sedierung und Analgesie bei (kritisch kranken) Kindern heraus (Playfor et al. 2006). Auch heute noch ist die Erfassung von Schmerzen bei Kindern eine besondere Herausforderung. Kinder mit Schmerzen – besonders Säuglinge und Kleinkinder – sind auch auf pädiatrischen Intensivstationen häufig untertherapiert (Agarwal et al. 2010; Fein et al. 2012; Grant et al. 2012; Committee on Fetus and Newborn und Section on Anesthesiology and Pain Medicine 2016).

3.4 Allgemeinanästhesie und Analgesie

Die Allgemeinanästhesie ist definiert als medikamenteninduzierter Bewusstseinsverlust, bei dem die Patient*in durch Schmerzreize nicht erweckbar ist (American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness 2006). An dieser Definition kritisieren Alkire und Kollegen, dass eine fehlende Reaktion auf äußere Reize nicht automatisch Bewusstlosigkeit bedeutet, wie z. B. wenn ein Mensch träumt oder auch, dass durch Muskelrelaxation zwar motorische Reaktionen verhindert werden, sie jedoch nicht bewusstlos machen (Alkire et al. 2008). Die Allgemeinanästhesie setzt sich zusammen aus Analgesie, Amnesie und Immobilisation. Dies wird durch verschiedene Medikamente wie z. B. Sedativa, Narkotika, Analgetika und Hypnotika erreicht, die sich in ihrer Wirkung in diesen drei Bereichen teilweise überschneiden, teilweise jedoch auch spezifisch auf einen Bereich wirken (Guignard 2006). Die IASP definiert Analgesie als Abwesenheit von Schmerz auf einen Reiz, der normalerweise als schmerzhaft empfunden wird (IASP 2017). Da das Empfinden von Schmerzen individuell ist (vgl. 3.1), ist dementsprechend auch die Analgesie und die nötige Behandlung, um diesen Zustand zu erreichen, individuell.

Die analgetische Therapie auf einer pädiatrischen Intensivstation sollte unabhängig von der Notwendigkeit einer Sedierung an die individuelle Situation angepasst sein

(DGAi et al. 2015). Bei starken Schmerzen sollten Kinder eine kontinuierliche Infusionstherapie mit Opioiden (Morphin und Fentanyl) erhalten, die zur Vermeidung eines Entzugssyndroms nach Therapieende ausgeschlichen werden sollen. Bei älteren Kindern sollte die Therapie um ein Nicht-Opioid-Analgetikum ergänzt werden. Generell sollte sich die Therapie am World-Health-Organization-Stufenschema (WHO-Stufenschema) zur Schmerztherapie orientieren. Zu beachten sind die sich mit dem Alter der Patient*innen verändernde Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Analgetika (DGAi et al. 2015).

3.5 Folgen einer inadäquaten Analgosedierung

Bei Patient*innen auf einer pädiatrischen Intensivstation ist häufig eine Behandlung notwendig, die einer Allgemeinanästhesie gleicht. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung kritisch kranker Patient*innen in der Intensivmedizin empfiehlt, dass die Patient*in *„wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei“* sein soll, *„um an seiner Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können“*. Eine Sedierung soll nur unter besonderer Indikationsstellung erfolgen, um der Patient*in nicht durch eine akzidentell sehr tiefe Sedierung zu schaden (DGAi et al. 2015).

Anders als Erwachsene können Kinder häufig nicht verstehen, dass eine medizinische Behandlung notwendig ist, und sind entsprechend unkooperativ. Eine inadäquate Sedierung kann z. B. zur Selbstextubation oder zur akzidentellen Katheterentfernung führen (Grant et al. 2012; Koizumi und Kurosawa 2020). Jedoch kann eine sehr tiefe Sedierung die Beatmungszeit verlängern sowie das Risiko eines Entzugssyndroms steigern (Randolph et al. 2002; Ista et al. 2008; Anand et al. 2010; Grant et al. 2012). Weiter erschwert eine Sedierung das Erkennen von Schmerzen und damit eine adäquate Analgesie.

Eine unzureichende Schmerztherapie kann eine Vielzahl an Folgen haben. Als unmittelbare Wirkung von Schmerzen konnte in Studien eine erhöhte metabolische Stressreaktion sowie Hypoxämie nachgewiesen werden (Anand und Hickey 1992; Pokela 1994). Besonders bei Neugeborenen zeigen Studien, dass Schmerzen auch langfristige Folgen haben können (Porter et al. 1999; Lidow 2002). Taddio et al. zeigten, dass Schmerzen in früher Kindheit bewirken können, dass die Reaktion auf zukünftige Schmerzreize stärker ausfällt (Taddio et al. 1995a, 2002). In anderen

Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen akuten Schmerzen und der Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) (Gold et al. 2008; Hildenbrand et al. 2018; van Meijel et al. 2019). Bei erwachsenen Patient*innen wurde ein erhöhtes Risiko für eine Schmerzchronifizierung gezeigt (Schelling et al. 1998; Kehlet et al. 2006).

3.6 Monitoring von Analgosedierung und Nozizeption mit Hilfe von Fremdeinschätzungsskalen

Verschiedene Leitlinien empfehlen die routinemäßige, regelmäßige Erfassung von Schmerzen (Playfor et al. 2006; DGAI et al. 2015; Harris et al. 2016). Die Selbsteinschätzung der Patient*innen gilt als Goldstandard zur Erfassung von Schmerzen (Harris et al. 2016; American Association of Critical-Care Nurses 2019). Hierfür empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in ihrer S3-Leitlinie für wache Kinder ab etwa dem vierten Lebensjahr die Faces Pain Scale-revised, die aus sechs Gesichtern besteht, die den numerischen Rating-Skala-Werten (NRS-Werten) 0, 2, 4, 6, 8 und 10 entsprechen (Hicks et al. 2001). Ab dem sechsten/siebten Lebensjahr ist es auch möglich, eine visuelle Analogskala (VAS) (Huskisson 1974) zu benutzen, ab dem achten/neunten Lebensjahr eine Numerische Rating-Skala (NRS) (DGAi et al. 2015).

Bei Kindern im präverbalen Alter oder bei beatmeten Patient*innen ist eine Selbsteinschätzung nicht möglich. Entsprechend werden hier Fremdeinschätzungsskalen empfohlen, die anhand von physiologischen und Verhaltensparametern eine Einschätzung der Analgesie ermöglichen sollen. Diese Fremdeinschätzung erhält durch überlappende Verhaltensweisen bei Schmerzen, Delir, unzureichender Sedierung und Entzugssymptomen eine multifaktorielle Dimension (DGAi et al. 2015; Harris et al. 2016). Sie sind somit keine reinen Schmerzskalen. Die aktuelle Empfehlung zur Einschätzung des akuten postoperativen Schmerzes bei nicht-beatmeten Säuglingen und Kindern bis vier Jahren ist die „Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala“ (KUSS) (Büttner und Finke 2000) oder die COMFORT-B-Skala (siehe 3.6.1) (Ista et al. 2005). Bei beatmeten Säuglingen und Kindern bis zu vier Jahren soll zur Fremdbeurteilung des akuten postoperativen Schmerzes ebenfalls die COMFORT-B-Skala verwendet werden. Für Kinder über vier Jahren, bei denen eine Selbsteinschätzung nicht möglich ist, empfiehlt die AWMF-Leitlinie das Paediatric Pain Profile (PPP), die Non-Communicating Children's Pain Checklist Revised

(NCCPC-R) oder die „Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“-Scale (FLACC-Skala/FLACC-Revised) (siehe 3.6.2). Die COMFORT-B-Skala sowie die FLACC-Skala werden ebenfalls von Harris et al. zur Schmerzeinschätzung bei kritisch kranken Kindern empfohlen (Harris et al. 2016).

Zur Schmerzeinschätzung bei Neugeborenen spricht die AWMF derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung aus. Die Autoren schreiben, dass bei prologierten Schmerzzuständen die COMFORTneo-Skala (van Dijk et al. 2009) oder die Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) (Hummel et al. 2008) angewendet werden können (DGAI et al. 2015). Hier empfehlen Harris et al. in der europäischen Leitlinie die „Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R)“-Skala (Stevens et al. 2014; Harris et al. 2016).

All diesen Skalen ist gemein, dass sie stets nur eine Annäherung an das tatsächliche Erleben der Patient*in bieten und durch verschiedene Faktoren in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt werden. Müdigkeit, Erschöpfung oder sedierende Medikamente beeinflussen das Verhalten und die Reaktion auf schmerzhafte Reize. Der Schmerz selbst bleibt eine individuelle Erfahrung, eine genaue Einschätzung der subjektiven Wahrnehmung ist nicht möglich. Viele Skalen, die das Verhalten von Patient*innen beurteilen, sind Abwandlungen oder Weiterentwicklungen vorheriger Skalen. In Ermangelung eines Goldstandards erfolgt die Validierung häufig durch den Vergleich mit bestehenden, etablierten Skalen. Dies geschieht aus der Logik heraus, dass sie alle das gleiche Konstrukt testen, was jedoch nicht zwangsläufig bedeutet, dass dieses Konstrukt Schmerz ist (Crellin et al. 2015). Weiterhin besteht bei vielen der Skalen die Gefahr, dass sie durch unterschiedliche Erfahrungen und Einschätzungen der Erhebenden einem Beobachter-Bias unterliegen (Giordano et al. 2019). Im Folgenden werden die COMFORT-B-Skala, die FLACC-Skala, beziehungsweise eine modifizierte Version derer, und die Behavioral Pain Scale (BPS) genauer vorgestellt.

3.6.1 COMFORT-B Skala

Zur Beurteilung von Disstress – also negativem Stress – bei pädiatrischen Intensivpatient*innen zwischen null und 18 Jahren entwickelten Ambuel et al. 1992 die COMFORT-Skala. Alternativ zur vorgesehenen Nutzung ist die COMFORT-Skala vor allem zur Einschätzung der Sedierung validiert (Ista et al. 2005; van Dijk et al. 2005; Vet et al. 2013; Dorfman et al. 2014). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass

sich die Skala auch zur Fremdeinschätzung von postoperativen Schmerzen sowie Schmerzen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung eignet (van Dijk et al. 2000, 2005; Cohen et al. 2008). Durch eine zweiminütige Beurteilung von sechs Verhaltensmerkmalen (Aufmerksamkeit/Wachheit, Agitation, Atmung/Beatmungstoleranz, Mimik, Körperbewegung und Muskeltonus) sowie dem mittleren arteriellen Blutdruck im Verhältnis zur Basislinie, der Herzfrequenz im Verhältnis zur Basislinie und der Bewertung der Variablen mit jeweils 1-5 Punkten, erhält man einen COMFORT-Score, anhand dessen sich die Analgosedierungstiefe einschätzen lässt. Der minimale Wert beträgt entsprechend acht Punkte, der maximale Wert 40 Punkte (Ambuel et al. 1992). Bereits während der Validierung bemerkten die Autoren, dass die physiologischen Parameter als die einzigen wirklich objektiven Variablen im Vergleich zur subjektiven Einschätzung der Verhaltensmerkmale die niedrigste Interrater-Reliabilität hatten. Sie führten dies auf starke Schwankungen der Parameter innerhalb der zweiminütigen Beobachtung zurück (Ambuel et al. 1992). Jedoch zeigte sich auch in folgenden Validierungsstudien eine mangelhafte Korrelation zwischen den physiologischen und den Verhaltensparametern (van Dijk et al. 2000, 2001; Carnevale und Razack 2002). Carnevale und Razack zeigten, dass 97% der Score-Varianz allein durch die sechs Verhaltensvariablen erklärt werden konnten. Sie führten die schlechte Reliabilität und Validität der Herzfrequenz und des Blutdrucks auf hämodynamische Schwankungen durch Medikation, Beatmung und Volumentherapie bei den Patient*innen zurück. Entsprechend empfahlen sie die Anwendung einer modifizierten COMFORT-Skala, die nur die oben genannten sechs Verhaltensparameter enthält (Carnevale und Razack 2002). Diese Items wurden bereits zwei Jahre zuvor von van Dijk et al. als *COMFORT „behavior“* (COMFORT-B) bezeichnet (siehe Tabelle 1) – entsprechend erhielt die modifizierte Skala den Namen COMFORT-B-Skala und behielt diesen auch in weiteren Studien (van Dijk et al. 2000, 2001; Ista et al. 2005). Mit dem Schwerpunkt der Vermeidung einer Untersedierung ermittelten Ista et al. 2005 die Grenzwerte für eine sehr tiefe Sedierung und eine Untersedierung für die COMFORT-B-Skala im Vergleich mit dem Nurse Interpretation of Sedation Score (NISS). Sie ermittelten als Grenzwert ≤ 10 , respektive ≥ 23 Punkte (Ista et al. 2005).

Van Dijk et al. ermittelten 2005 einen cut-off-Wert von ≥ 17 für den COMFORT-B-Score, ab dem analgetische Medikamente verabreicht, beziehungsweise die medikamentöse Therapie angepasst werden sollte (van Dijk et al. 2005). Sie empfehlen

jedoch, dass zusätzlich zur Erhebung des COMFORT-B-Scores eine Einschätzung des behandelnden Pflegepersonals mit Hilfe der VAS als Fremdeinschätzungsskala (vgl. van Dijk et al. 2002) erfolgen sollte. Johansson und Kokinsky ermittelten 2009 ebenfalls einen COMFORT-B-Medianscore von 17 als Wert für das Vorliegen von Schmerzen, sowie von 12, wenn keine Schmerzen bestehen (Johansson und Kokinsky 2009). Entsprechend empfiehlt auch die S3-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin* zur Beurteilung des postoperativen Schmerzes bei beatmeten Kindern bis vier Jahre eine analgetische Behandlung ab einem Wert ≥ 17 sowie einer VAS von 4 (DGAI et al. 2015). Für beatmete Kinder, die älter als vier Jahre sind, werden keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen.

McGrath et al. veröffentlichten 2008 einen Konsens der *Pediatric Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (PedIMMPACT) zu Kernbereichen und Maßnahmen in klinischen Studien zu Schmerzen bei Kindern. Sie empfehlen zur Erfassung von Schmerzen bei beatmeten und/oder intensivmedizinisch behandelten Kindern über einem Jahr die Verwendung der COMFORT-Skala (McGrath et al. 2008). In einer Übersichtsarbeit aus 25 Studien von Dorfman et al. aus dem Jahre 2013 zeigte die COMFORT-B-Skala im Vergleich zu 14 anderen Beurteilungsverfahren von Schmerzen bei beatmeten Kindern den größten klinischen Nutzen in der Bewertung von Schmerzen, nicht durch Schmerzen verursachten Distress sowie Sedierung (Dorfman et al. 2014). Harris et al. empfehlen in der ESPNIC-Leitlinie neben der FLACC-Skala ebenfalls die COMFORT-B-Skala zur Erfassung von postoperativen Schmerzen bei kritisch kranken Kindern von null bis drei Jahre. Sie schreiben, dass die COMFORT-B-Skala – obwohl ursprünglich entwickelt zur Beurteilung von Disstress bei beatmeten Kindern – sich in Kombination mit einer NAS zur Beurteilung der Analgesie oder der Sedierung eignet (Harris et al. 2016).

COMFORT-B Skala (nach Ambuel et al. 1992 und Carnevale und Razack 2002)					
	1	2	3	4	5
Aufmerksamkeit/ Wachheit	Tiefer Schlaf (geschlossene Augen, keine Reaktion auf Änderungen der Umgebung)	Leichter Schlaf (Augen meist geschlossen, vereinzelte Reaktionen)	Schläfrig (Kind schließt häufig die Augen, geringe Reaktion auf die Umgebung)	Wach und aufmerksam (Reaktion auf die Umgebung)	Wach und erregbar (übertriebene Reaktionen auf die Umgebung)
Agitation	Ruhig (Kind erscheint gelassen und friedlich)	Geringe Unruhe (ängstlich)	Unruhig (Kind erschleicht erregt, ängstlich, aber zu beruhigen)	Sehr unruhig (Kind erscheint sehr erregt, schwer zu beruhigen)	Panik (schwere Erregung ohne Beruhigung)
Atemreaktion (Beatmete Kinder)	Keine Spontanatmung, kein Husten	Spontanatmung mit fehlender/geringer Störung durch Beatmung	Unruhe, gelegentlich Husten oder Widerstand am Respirator	Aktive Atmung gegen Respirator oder regelmäßiges Husten	Kampf gegen Respirator, Husten oder Würgen
Mimik	Entspannt	Normaler Tonus, keine Anspannung	Anspannung in einigen Gesichtsmuskeln	Anspannung sämtlicher Gesichtsmuskeln	Grimassieren
Körperbewegung	Keine Körperbewegung	Gelegentliche (3 oder weniger) leichte Körperbewegungen	Häufigere (>3) leichte Körperbewegungen	Heftige Bewegungen der Extremitäten	Heftige Bewegungen einschließlich Rumpf und Kopf
Muskeltonus	Entspannt, „kein“ Muskeltonus	Reduzierter Muskeltonus, geringerer Widerstand als normal	Normaler Muskeltonus	Erhöhter Muskeltonus und Flexion von Fingern und Zehen	Ausgeprägte Muskelverspannungen und Flexion von Fingern und Zehen

Tabelle 1: COMFORT-B-Skala

3.6.2 Modifizierte FLACC-Skala

Eine weitere etablierte und von Leitlinien empfohlene Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung von Schmerzen bei Kindern ist die „Face, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC)“-Skala (Dorfman et al. 2014; Crellin et al. 2015; DGAI et al. 2015; Harris et al. 2016). Das Ziel der ursprünglich von Merkel et al. (s. u.) entwickelten Skala war es, eine einfache und einheitliche Fremdbeurteilung von postoperativen Schmerzen bei jungen Patient*innen zu ermöglichen, die sich gut in den klinischen Alltag integrieren lässt. Sie wurde 1997 an einer Patient*innenpopulation mit einem Alter zwischen zwei Monaten und sieben Jahren entwickelt und in verschiedenen Studien validiert (Merkel et al. 1997; Manworren und Hynan 2003; Willis et al. 2003; Voepel-Lewis et al. 2010). Das Verhalten der fünf Variablen Gesicht, Beine, Aktivität, Weinen und Trösten/Beruhigen (engl. Consolability) (entspricht im Englischen dem Akronym FLACC) wird in drei Kategorien mit je 0-2 Punkten bewertet (siehe Tabelle 2). Entsprechend reicht der Score von 0 bis 10 Punkte. Bei einem Score von 0 ist die Patient*in entspannt und schmerzfrei, ein Score von 1-3 entspricht einem leichten Unbehagen, 4-6 Punkte mäßigen Schmerzen, ab einem Wert von 7 hat die Patient*in ein starkes Unwohlsein und/oder Schmerzen (Merkel et al. 1997). Der Wert, ab dem eine analgetische Behandlung notwendig ist, variiert in den Studien. So wurde teilweise bereits ein Wert >2 als Vorhandensein von Schmerzen gewertet (Suraseranivongse et al. 2001; Bai et al. 2012). In anderen Studien erfolgte erst ab einem Wert von 5 eine Anpassung der analgetischen Therapie (Minas et al. 2007). Malviya et al. veröffentlichten 2006 eine revidierte Version der FLACC-Skala (FLACC-Revised) zur Erfassung von postoperativen Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen mit schweren neurologischen Defiziten und stark eingeschränkter Kommunikation (Malviya et al. 2006), die auch in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen wird (DGAI et al. 2015). Johansson und Kokinsky veröffentlichten 2009 eine modifizierte FLACC-Skala (Modified FLACC) zur Beurteilung von Schmerzen bei beatmeten Kindern. Da die FLACC-Skala zu diesem Zeitpunkt bisher nicht bei beatmeten Kindern validiert worden war, fügten sie bei der Variablen „Weinen“ die Beurteilung des Gesichtsausdrucks hinzu. Anders als bei der Variablen „Gesicht“ soll hier kein Grimassieren beurteilt werden, sondern der Ausdruck im Hinblick auf Jammern oder Weinen (Johansson und Kokinsky 2009). Dazu passend zeigte sich in einer Validierungsstudie der ursprünglichen FLACC-Skala mit nonverbalen und intubierten pädiatrischen Intensivpatient*innen, dass die Variable „Weinen“ schlecht

mit den anderen Variablen korrelierte und die interne Kohärenz der Skala leicht abschwächte (Voepel-Lewis et al. 2010). McGrath et al. empfehlen in ihrem PedIMM-PACT-Konsens die FLACC-Skala zur Beurteilung von prozeduralen und postoperativen Schmerzen bei Kindern ab dem ersten Lebensjahr (McGrath et al. 2008). In der ESPNIC-Leitlinie wird die Skala zur Erfassung von postoperativen Schmerzen bei Kindern von 0-7 Jahren empfohlen (Harris et al. 2016). In einer Übersichtsarbeit aus 78 Studien, in denen die FLACC-Skala untersucht wurde, kritisieren Crellin und Kollegen sowohl einzelne Variablen der Skala als auch die Anwendung. So würden Studien zeigen, dass die Beschreibungen „Kieferpressen“ oder „Zittern des Kinns“ zur Einschätzung der Variablen „Gesicht“ nur selten als Schmerzindikator bei Kindern zu sehen seien. Ebenso sei unklar, wie lange ein Kind während einer schmerzhaften Prozedur getröstet werden soll, bevor die Variable „Trösten/Beruhigen“ bewertet wird. Dies sei bei einer schmerzhaften Prozedur generell problematisch, da der Ablauf einer Prozedur Beruhigungsversuche behindern könne. Trotz der Kritik kommen sie zum Schluss, dass die FLACC-Skala zur Beurteilung von postoperativen Schmerzen bei Kindern zwischen zwei Monaten und sieben Jahren empfohlen werden kann. Auch zur Verwendung bei älteren Kindern sprechen sie eine vorsichtige Empfehlung aus. Ebenfalls eine vorsichtige Empfehlung sprechen sie für eine modifizierte FLACC-Skala zur Verwendung bei Kindern im Alter von vier bis 19 Jahren mit kognitiven Einschränkungen aus. Eine von den Autoren empfohlene Überarbeitung der Variablen – insbesondere der Variablen „Gesicht“ – und eine Anpassung an spezifische Behandlungssituationen ist bisher nicht erfolgt (Crellin et al. 2015).

Modified FLACC (Nach Merkel et al. 1997 und Johansson und Kokinsky 2009)			
	0	1	2
Gesicht	Kein besonderer Gesichtsausdruck oder Lächeln	Gelegentliches Grimassieren/Stirnrunzeln; zurückgezogen oder desinteressiert	Permanentes Grimassieren oder Stirnrunzeln; häufiges Kinnzittern; Kieferpressen
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: Stöhnen und Jammern; 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

Tabelle 2: "Modified FLACC (mFLACC)"-Skala

3.6.3 Behavioral Pain Scale (BPS)

Die Behavioral Pain Scale (BPS) wurde 2001 von Payen und Kollegen entwickelt. Es existieren zwei weitere BPS: Eine an die Children of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) angelehnte Skala zur Einschätzung von postoperativen Schmerzen bei Kindern (Robieux et al. 1991) sowie eine hiervon modifizierte Version (modified BPS) zur Erfassung akuter Schmerzen bei jungen Kindern (Taddio et al. 1995b). Ebenso existiert eine Behavioral Observational Pain Scale (BOPS) für erwachsene Intensivpatient*innen, zu der eine Validierungsstudie bei Kindern gefunden werden konnte (Hesselgard et al. 2007). Aufgrund nicht ausreichender Verbreitung und Etablierung wurden die eben genannten Skalen für diese Studie nicht berücksichtigt.

Obwohl bereits erste verhaltensbasierte Fremdeinschätzungsskalen zur Beurteilung von Schmerzen bei Kindern und Neugeborenen entwickelt waren, gab es 2001 keine derartige Skala für erwachsene Intensivpatient*innen, bei denen eine Selbsteinschätzung nicht möglich war. Bereits existierende Sedierungsskalen erachteten Payen und Kollegen als nicht geeignet, um die Analgesie bei solchen Patient*innen zu steuern. Aus diesem Grund erfolgte die Entwicklung der BPS mit dem Ziel, ein für den klinischen Alltag geeignetes Instrument zur Fremderfassung von Schmerzen bei erwachsenen sedierten und beatmeten Patient*innen zu schaffen. Beurteilt werden die drei Variablen Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Extremität sowie Adaptation an das Beatmungsgerät mit einem jeweiligen Score von 1 (keine Reaktion) bis 4 (stärkste Reaktion). Hieraus ergibt sich ein Bereich von 3 (keine Schmerzen) bis 12 (stärkste Schmerzen) Punkten (Payen et al. 2001) (vgl. Tabelle 3). Ein Score ab 5 ist als Vorhandensein von Schmerzen definiert (Chanques et al. 2006). In mehreren Studien wurde eine gute Validität und Reliabilität sowie weitestgehend eine gute Interrater-Reliabilität für die BPS gezeigt (Young et al. 2006; Ahlers et al. 2010; Aissou et al. 2012; Severgnini et al. 2016; Rijkenberg et al. 2017).

Die BPS wurde zur Verwendung in dieser Studie ausgewählt, da sie mit nur drei Variablen sehr übersichtlich und einfach in der Anwendung ist. In der deutschen Leitlinie wird sie zusammen mit dem Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) als Fremdeinschätzungsskala zum Analgesiemonitoring bei Erwachsenen, bei denen eine Selbsteinschätzung nicht möglich ist, stark empfohlen (DGAI et al. 2015). Wie bereits erwähnt, liegt eine solche Empfehlung für beatmete Kinder, die älter als vier Jahre sind, nicht vor. Es wird empfohlen, validierte Scoringssysteme zu nutzen und Verhaltensmerkmale wie Gesichtsausdruck, Motorik und Körperhaltung zu beurteilen. Bisher ist die BPS nicht für pädiatrische Patient*innen validiert. Zum Zeitpunkt der Durchführung der PINCH Studie lag nur eine weitere Studie mit pädiatrischen Patient*innen vor, in der sie zum Einsatz kam. Eine Unterscheidung zwischen schmerzfreien und schmerzhaften Zuständen bei beatmeten postoperativen Kindern scheint gut möglich (Akinci et al. 2005). Mittlerweile liegen erste Ergebnisse einer multizentrischen Validierungsstudie bei sedierten und beatmeten pädiatrischen Patient*innen aus Italien vor, in denen sich eine gute Validität der BPS zeigt (Francesco et al. 2018).

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

Tabelle 3: Behavioral Pain Scale (BPS), modifiziert nach Payen et al. 2001

3.7 Der nozizeptive Flexionsreflex und die nozizeptive Flexionsreflexschwelle

Der nozizeptive Flexionsreflex (NFR) ist ein physiologischer spinaler Schutzreflex. Nach einem schmerzhaften Reiz an einer der oberen oder unteren Extremitäten führt der multisegmentale, polysynaptische Reflex zu einer Flexion der betroffenen Extremität und damit zu einer Entfernung von der Reizursache. Die Auslösung erfolgt durch Erregung von nozizeptiven A δ -Fasern, gegebenenfalls unterstützt durch C-Fasern (Willer 1977; D'Mello und Dickenson 2008). Auf spinaler Ebene wird der NFR durch ein Netzwerk aus Neuronen und Interneuronen verschaltet und durch absteigende motorische Befehle und ein multisensorisches Feedback eine Reaktion verursacht (Shahani und Young 1971; Schomburg 1990).

Der NFR wurde erstmals im Jahre 1910 von Sherrington beschrieben und wird seitdem zur Erforschung der Schmerzempfindung und -verarbeitung und der daran beteiligten neuronalen Strukturen verwendet, wobei sich die Untersuchungen hauptsächlich auf die untere Extremität fokussieren (Sherrington 1910; Sandrini et al. 2005). Hierbei wird üblicherweise nach elektrischer Stimulation des Nervus suralis retromalleolär die elektromyographische (EMG) Reaktion an der Haut über dem kurzen Kopf des ipsilateralen Musculus biceps femoris abgeleitet (Willer 1977; Skljarevski und Ramadan 2002) (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 6).

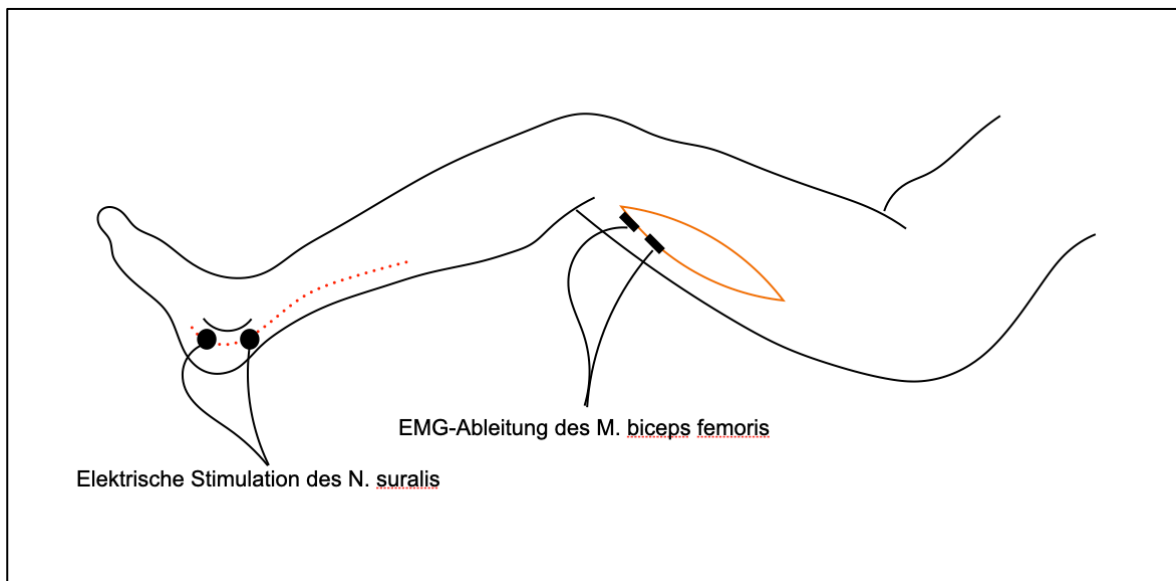


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ableitung des nozizeptiven Flexionsreflexes

Anhand der beteiligten Nervenfasern lässt sich der NFR entsprechend der Einteilung von Lloyd und Hunt (Lloyd 1943; Hunt 1954) in eine RII- und eine RIII-Komponente einteilen. Da die RIII-Komponente durch schmerzspezifische Afferenzen ausgelöst wird, ist sie der für die Schmerzforschung interessante Abschnitt des Reflexes (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2). In einigen Publikationen wird der NFR auch RIII-Reflex genannt (von Dincklage et al. 2010a). Ebenso erfolgt die Bezeichnung *nozizeptiver Wegzugsreflex* (engl. *nociceptive withdrawal reflex*), da gezeigt werden konnte, dass – je nach Stimulationsareal – auch Extensoren an der motorischen Reflexantwort beteiligt sind (Clarke und Harris 2004).

Die EMG-Amplitude des NFR korreliert mit der Intensität der subjektiven Schmerzwahrnehmung (Rhudy et al. 2008). Die Stimulationsintensität, die benötigt wird, um eine EMG-Antwort und dementsprechend den NFR auszulösen, wird als objektiver Wert für die Schwelle der Nozizeption verwendet (Sandrini et al. 2005). Durch Variation der Stimulationsintensität lässt sich die Reflexschwelle des NFR (NFR-S), also die minimale zur Auslösung des Reflexes notwendige Stimulationsintensität, bestimmen. Sie korreliert mit der subjektiven Schmerzschwelle und die Reflexgröße nimmt mit der Zunahme des Schmerzempfindens zu (Willer 1977; Chan und Dallaire 1989; Sandrini et al. 2005). Hierdurch lässt sich der NFR sowie die NFR-S als Surrogatparameter für das subjektive Schmerzempfinden verwenden. Dies ist auch möglich, wenn eine Selbstauskunft zum Schmerzempfinden nicht möglich ist (Baars et al. 2009; von Dincklage et al. 2009b, 2010a, 2010b). Da die

NFR-S das subjektive Schmerzempfinden als objektiv messbaren Parameter abbildet, lassen sich mit ihr die Schmerzverarbeitung sowie ihre pharmakologischen und physiologischen Modulationen untersuchen. Ebenfalls kann die NFR-S als Maß für die Analgesie verwendet werden. Je höher die NFR-S ist, desto stärker ist die Analgesie (von Dincklage 2015), sie ändert sich konzentrationsabhängig bei der Gabe von Analgetika wie z. B. Morphin (Willer 1985).

Beeinflusst wird der NFR durch Angst vor einer schmerzhaften Stimulation oder auf den Reflex gerichtete Aufmerksamkeit (Bathien und Hugelin 1969; Willer 1975, 1980). Ebenso konnte bei wachen Probanden gezeigt werden, dass der NFR und die subjektive Schmerzempfindung durch Präsentation von neutral, angenehm und unangenehm erscheinenden Bildern beeinflusst werden kann (Rhudy et al. 2006, 2010a). Obwohl gegenteilige Studien vorliegen (France und Suchowiecki 1999), scheint das Geschlecht keinen Einfluss auf den NFR zu haben (France et al. 2002; Rhudy et al. 2010b). Zahlreiche Arzneimittel wie Narkotika, nichtsteroidale Antirheumatika, Antidepressiva und Muskelrelaxantien haben eine hemmende Wirkung auf den NFR (Skljarevski und Ramadan 2002). Bei Kindern wurde eine niedrigere NFR-S als bei Erwachsenen beschrieben (Sandrini et al. 1989).

Eine wiederholte Stimulation des NFR führt zu einer Habituation, also zu einer Abnahme des NFR bei gleicher Reizintensität (Shahani und Young 1971; Fuhrer 1972; Slepian et al. 2017). Die Habituation ist abhängig von der Stromstärke der elektrischen Stimulation sowie von der Länge des Interstimulus-Intervalls. Bei geringer Stromstärke und kürzeren Intervallen tritt sie häufiger auf als bei höherer Stromstärke und längeren und randomisierten Interstimulusintervallen (Dimitrijevic et al. 1972; Fuhrer 1972, 1976).

Zur Bestimmung der NFR-S wird in der Regel die *Staircase-Methode* angewandt (Rhudy und France 2007; von Dincklage et al. 2009a). Danach wird die NFR-S durch Fehlen oder Auftreten eines NFR im EMG und die darauf folgende Erhöhung, beziehungsweise Verringerung der Stimulusintensität ermittelt (vgl. Abbildung 2) (Levitt 1971; von Dincklage et al. 2009a).

Abbildung aus urheberrechtlichen Gründen entfernt

Abbildung 2: EMG zur Bestimmung der NFR-S mittels der up-down-Staircase-Methode.

Rhudy und France stellten 2007 fest, dass es keine Übereinstimmung gibt, wie die NFR-S definiert ist. Obwohl die meisten Untersuchenden ihre NFR-S-Definitionen klar in ihren Veröffentlichungen herausstellen würden, sei es durch unterschiedliche Definitionen häufig nicht möglich, festgestellte NFR-S-Werte zwischen Studien direkt zu vergleichen (Rhudy und France 2007). Die NFR-S wurde als Stimulationsintensität bestimmt, die notwendig ist, um eine konstante Antwortrate von 60-90% in einer Serie von ungefähr 20 Stimuli zu erhalten (Sandrini et al. 1986, 2005; Skljarevski und Ramadan 2002). Diese Definition würde jedoch keine detaillierten Angaben enthalten, um eine genaue Wiederholung zu ermöglichen. Daher hätten verschiedene Wissenschaftler*innen eigene Definitionen festgelegt, die unterschiedliche Bedingungen zu den minimalen EMG-Kriterien, der erforderlichen Dauer der EMG-Aktivität und dem Antwortfenster nach der Stimulation enthielten

(Boureau et al. 1991; Andersen et al. 2000; Desmeules et al. 2003). Andere Forscher*innen wiederum hätten standardisierte Kriterien angewandt, die spezifische intraindividuelle EMG-Änderungen vorschreiben, um das Spektrum an EMG-Aktivität-beeinflussenden Faktoren wie Qualität der Elektrodenapplikation und Oberflächenvorbereitung und Muskelmasse und subkutanes Fettgewebe der Proband*innen zu berücksichtigen (Edwards et al. 2001; France et al. 2002). Daher ermittelten Rhudy und France 2007 in zwei Studien, dass der standardisierte Höchstwert (NFR Interval Peak z score) sowie die Durchschnittsaktivität (NFR Interval z score) des NFR sich am besten als standardisiertes Kriterium zur Ermittlung der NFR-S eignen (Rhudy und France 2007).

Basierend auf diesen Kriterien entwickelten von Dincklage et al. 2009 einen Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR-S (von Dincklage et al. 2009a). Dies vereinfachte die Anwendung im klinischen Alltag außerhalb von Studien, z. B. zur Erfassung von Nozizeption und Analgesie während einer Allgemeinanästhesie (von Dincklage et al. 2012; Jurth et al. 2014; Jakuscheit et al. 2017b). Die NFR-S kann so als objektives Messverfahren verwendet werden, um die individuelle Schmerzschwelle zu bestimmen und die Analgesie zu steuern. Von Dincklage et al. zeigten in mehreren Studien, dass die NFR-S unter verschiedenen Analgesie-Regimen dazu verwendet werden kann, eine Bewegung der Patient*in auf einen schmerzhaften Reiz vorherzusagen (von Dincklage et al. 2009b, 2010a, 2010b).

Bei Kindern beschränkte sich die Anwendung des NFR lange Zeit hauptsächlich auf Studien zur Untersuchung der Entwicklung des Reflexes bei Frühgeborenen (Fitzgerald et al. 1988; Andrews und Fitzgerald 1994). Auch aktuellere Studien untersuchten meist die Entwicklung und den postnatalen Verlauf des Reflexes bei Frühgeborenen (Cornelissen et al. 2013). Lediglich Sandrini et al. untersuchten 1989 den NFR und die NFR-S bei Kindern im Alter von sieben bis 14 Jahren und bei Jugendlichen. Die NFR-S war bei Kindern im Alter von sieben bis 14 Jahren signifikant niedriger. Sie folgerten daraus, dass bei Kindern eine reduzierte absteigende Inhibition der nozizeptiven spinalen Neuronen vorliegt (Sandrini et al. 1989).

Eine Studie zur Messung der Analgesie bei Kindern wurde bisher nicht durchgeführt.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die Studie wurde als diagnostische Beobachtungsstudie im Rahmen der monozentrischen, prospektiven, beobachter-verblindeten Studie *„Beurteilung der Analgosedierungstiefe bei pädiatrischen Intensivpatient*innen 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. Voraussetzung war, dass im Rahmen der Studie keine zusätzlichen Schmerzreize verursacht werden. Das Studienprotokoll wurde in den Stationsalltag implementiert. Die Messungen erfolgten vor und während der endotrachealen Absaugung, die als notwendige Routine-Maßnahmen im Rahmen der pflegerischen Versorgung der Patient*innen erfolgte. Endotracheales Absaugen wurde als Schmerzreiz ausgewählt, da dies eine der häufigsten unangenehmen/schmerzhaften Maßnahmen bei beatmeten pädiatrischen Intensivpatient*innen darstellt (Baarslag et al. 2019). Die Analgosedierung erfolgte entsprechend dem stationären Behandlungsprotokoll der Kinderintensivstation des UKE (vgl. Abbildung 3).

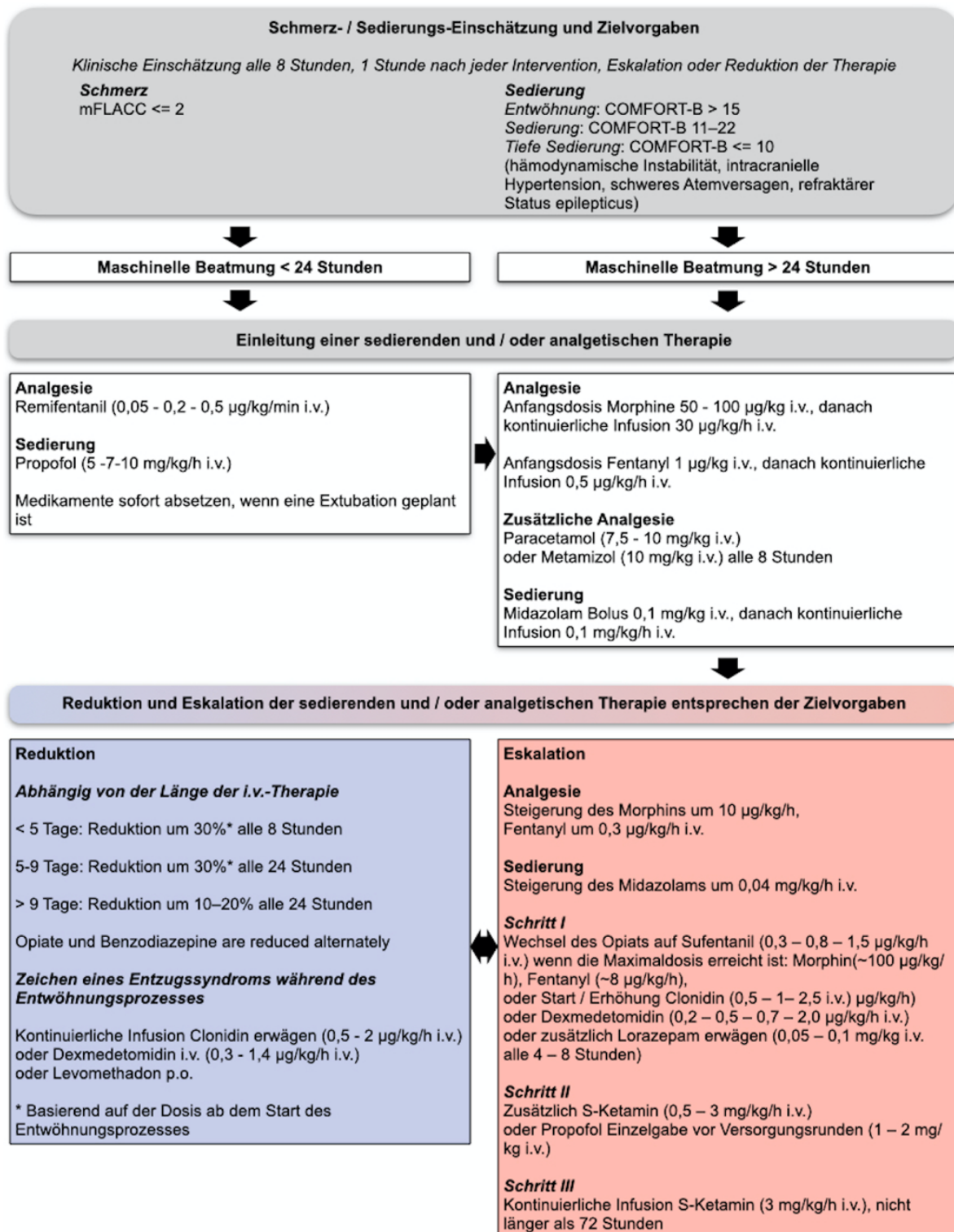


Abbildung 3: Behandlungsprotokoll der Kinderintensivstation des UKE zur Steuerung der Analgosedierung bei beatmeten Patienten.

4.2 Ethikvotum

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg stimmte dem Studiendesign am 22.03.2016 zu (Bearbeitungsnummer PV5210).

4.3 Aufklärung und Einwilligung

Nach entsprechender Aufklärung in Sprach- und Schriftform mit Hilfe eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang) durch das beteiligte studienärztliche Personal wurde die schriftliche Einwilligungserklärung beider Elternteile zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Ein Widerruf war jederzeit möglich.

4.4 Patient*innenkollektiv

Für die Studie wurden von März 2017 bis September 2018 Kinder im Alter von zwei bis 18 Jahren auf der Kinderintensivstation des UKE rekrutiert, die im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung invasiv beatmet wurden und eine dauerhafte Analgosedierung erhielten.

4.5 Ausschlusskriterien

Aufgrund des sich in der Entwicklung befindlichen Nervensystems und der postnatalen Veränderung des NFR wurden Patient*innen erst ab einem Alter von zwei Jahren rekrutiert (Cornelissen et al. 2013; Hartley et al. 2016). Da der NFR durch Muskelrelaxantien inhibiert wird und für die verwendeten Fremdbeurteilungsskalen eine Beurteilung des Verhaltens der Patient*innen notwendig ist, wurden Patient*innen mit bestehenden Muskelerkrankungen sowie mit einer neuromuskulären Blockade ausgeschlossen (Marx et al. 1994; Skljarevski und Ramadan 2002). Auch sedative und analgetische Substanzen können einen Effekt auf den NFR haben, weshalb eine Bolusgabe entsprechend wirkender Arzneimittel innerhalb von zehn Minuten vor dem Absaugmanöver als Ausschlusskriterium festgelegt wurde (Skljarevski und Ramadan 2002). Weiter setzt die Bestimmung der korrekten NFR-S ein intaktes peripheres und zentrales Nervensystem voraus (vgl. 3.7), daher wurden Patient*innen mit Erkrankungen des Nervensystems ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien ergaben sich durch Einschränkungen in der Nutzung des BIS und durch die Applikation von elektrischen Stimuli zur NFR-S Messung. Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Ausschlusskriterien

- Polyneuropathie
- Muskelerkrankungen
- Behandlung mit Muskelrelaxantien
- Schwere Hirnfehlbildungen
- Schädigung oder Neuropathie des peripheren oder Zentralen Nervensystems
- Chronische Schmerzsyndrome
- Träger von implantierten Defibrillatoren und Herzschrittmachern
- Bolusgabe eines analgetischen oder sedativen Medikaments innerhalb von 10 Minuten vor der Intervention

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

4.6 Studienprotokoll

In einem Zeitraum von 30 Minuten wurde die Patient*in nicht durch pflegerische oder medizinische Maßnahmen gestört. Im Rahmen von pflegerischen Versorgungsrunden erfolgte danach die endotracheale Absaugung als schmerzhafter Stimulus (Intervention). Vor der Intervention erfolgte durch einen neutralen Beobachter (Doktoranden Maximilian Mauritz/Felix Uhlenberg) anhand von jeweils drei Fremdeinschätzungsskalen (COMFORT-B-Skala, mFLACC-Skala und BPS, vgl. 4.8) die Einstufung der Analgosedierungstiefe der Patient*in in Ruhe (Zeitpunkt t_0). Zeitgleich dazu erfolgte eine unabhängige Erhebung der genannten Skalen durch die versorgende Pflegekraft. Die Laufraten und Dosierungen von kontinuierlich verabreichten Analgetika und Sedativa wurden notiert. Erhielten Patient*innen für die Versorgung einen Bolus eines analgosedierenden Medikaments, erfolgte die Beurteilung mit mindestens zehn Minuten Abstand zur Bolusgabe. Zeitgleich erfolgte – verblindet für beide Beurteiler – eine automatisierte Bestimmung und Aufzeichnung der NFR-S im Zehn-Sekunden-Takt durch den Paintracker (siehe 4.9) sowie eine sekundliche Bestimmung des Bispektral-Index bis fünf Minuten nach der Intervention. Während der anschließenden Intervention (Zeitpunkt t_1) erfolgte erneut die Beurteilung der Analgosedierungstiefe anhand der drei klinischen Skalen. Jeweils unmittelbar vor sowie zehn Sekunden danach erfolgte zusätzlich die Aufzeichnung von Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (MAP, mittlerer arterieller Blutdruck) (vgl. Abbildung 4).

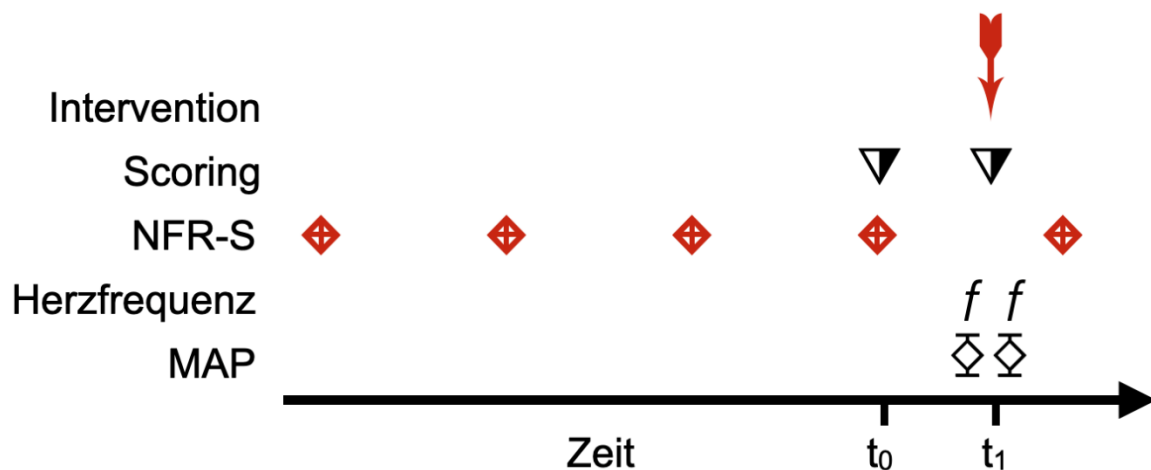


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns und des Ablaufes der Beurteilungen und Messungen. MAP: Mean arterial pressure.

Der Paintracker erlaubt das Setzen von digitalen Markern, so dass die Zeitpunkte der Skalenerhebung sowie Beginn und Ende der Interventionen synchronisiert zu den Aufzeichnungen der Geräte für die spätere Auswertung markiert werden konnten. Unmittelbar nach den Messungen wurden die erfassten Daten elektronisch ausgelesen und gespeichert. Die Anonymisierung erfolgte anhand einer fortlaufend zugewiesenen Patient*innen-ID.

Die regelmäßige Beurteilung der Patient*innen mit Hilfe einer Fremdbeurteilungsskala gehört zum Routineablauf der Kinderintensivstation des UKEs, eine zusätzliche Manipulation an der Patient*in war hierdurch nicht erforderlich. Das Evozieren und Ableiten der NFR-Schwelle ist mit keinerlei bekannten Risiken für die Patient*in verbunden. Die pharmakologische Therapie wurde durch die Studie nicht beeinflusst. Ebenfalls war die Häufigkeit der Absaugmanöver nicht beeinflusst. Studienteilnehmer*innen erhielten keine unterschiedliche Behandlung als andere Patient*innen und hatten keine Nachteile durch die Studienteilnahme. Ein Beispiel für den Versuchsaufbau ist in Abbildung 5 dargestellt.

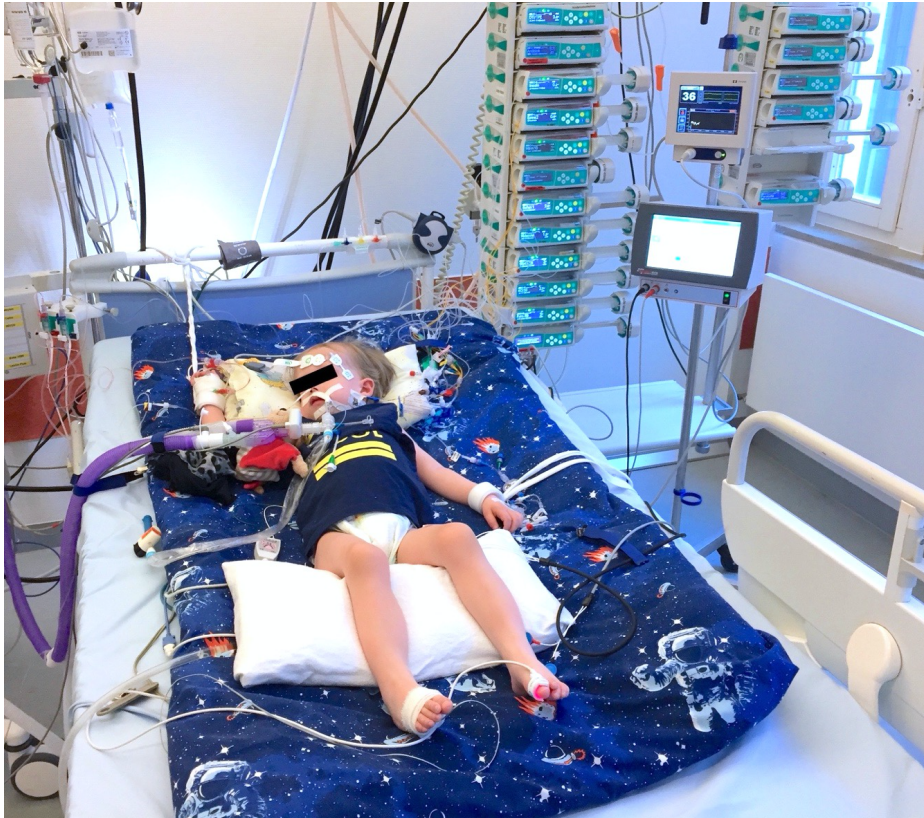


Abbildung 5: Versuchsaufbau am Patienten. Im Bild oben rechts: Der BIS-Monitor sowie der Paintracker (vor der Verblindung). (Einwilligung der Eltern des Patienten zur Verwendung des Bildes liegen vor)

Während einer Beatmungszeit über 24 Stunden erhielten die Patient*innen eine kontinuierliche Infusionstherapie aus einer Kombination von Midazolam mit einem Opioid zur Analgosedierung. Falls es klinisch notwendig war, wurde die Therapie mit Esketamin oder Clonidin ergänzt. Der genaue Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

Zusätzlich zu den genannten Daten wurden folgende Patient*innendaten erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Tagesgewicht
- 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

4.7 Stopp-Kriterien und Endpunkte

Die Stopp-Kriterien für die Studie waren: Extubation, Ablauf von 72 Stunden, Beendigung der kontinuierlichen Analogosedierung oder Versterben der Patient*in.

4.8 Verwendete Fremdeinschätzungsskalen

Entsprechend der AWMF-Leitlinie sowie den Empfehlungen der European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) (vgl. 3.6) erfolgte die Fremdbeurteilung der Analogosedierung im Zuge der Studie mit der FLACC-Skala, beziehungsweise einer für beatmete Patient*innen modifizierten FLACC (modified Face, Legs, Activity, Cry and Consolability)-Skala (vgl. Kapitel 3.6.2) sowie mit Hilfe der COMFORT-B-Skala (vgl. Kapitel 3.6.1) (DGAI et al. 2015; Harris et al. 2016). Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Behavioral Pain Scale (BPS) (vgl. Kapitel 3.6.3), die in Deutschland zum Analgesiemonitoring bei Erwachsenen, bei denen keine Selbsteinschätzung möglich ist, empfohlen wird (DGAI et al. 2015). Gemein ist diesen Skalen, dass sie anhand von Gesichtsausdruck und Körperbewegung – also dem Verhalten der Patient*innen –, ohne weitere Manipulationen durch Beurteilung einzelner Variablen, eine möglichst objektive Einschätzung der Analogosedierungstiefe ermöglichen sollen.

4.9 Messung der nozizeptiven Flexionsreflexschwelle mittels Paintracker

Die Ermittlung der NFR-S erfolgte mit dem Paintracker (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland.) Der Paintracker ist ein elektromyographisches Messgerät, das zur Überwachung der Schmerztherapie und zur Optimierung der Dosierung von Schmerzmitteln entwickelt wurde. Er verabreicht über oberhalb des Nervus suralis platzierte Elektroden in einem Intervall von 10 Sekunden (+/-2) automatisch eine elektrische Stimulation (5-100 mA). Anhand der Reflexantwort in einer über dem ipsilateralen Musculus biceps femoris platzierten Elektrode abgeleiteten EMG passt er die Stimulationsstärke bis zum Erreichen der NFR-S an und ermittelt diese so automatisch.

Zur Stimulationsabgabe erfolgte die Platzierung von zwei EKG-Elektroden (Ambu® BlueSensor N EKG-Elektrode, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) dorsal und dorso-kaudal des malleolus lateralis über dem nervus suralis in seinem Verlauf im sulcus malleolaris. Die EMG-Ableitung erfolgte über zwei EKG-Elektroden (Ambu® BlueSensor N EKG-Elektrode, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) über dem kurzen Kopf des ipsilateralen musculus biceps femoris. Zur korrekten Platzierung wurde die Sehne vom Ansatz am Caput fibulae entlang ihres Verlaufes in der fossa poplitea palpiert und zwei fingerbreit Platz ab Übergang von Sehne zu Muskel gelassen. Die Elektrode zum Potenzialausgleich (Ambu® BlueSensor L EKG-Elektrode, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) wurde ventral auf dem ipsilateralen Oberschenkel platziert. Vor Platzierung der Elektroden wurde die Haut entfettet, abgeschliffen (3M™ Red Dot™ Trace Prep, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) und – falls notwendig – rasiert. Die Platzierung der Elektroden an dem Patienten ist in Abbildung 6 zu sehen.



Abbildung 6: Platzierung der Elektroden des Paintrackers am Patienten. (Einwilligung der Eltern des Patienten zur Verwendung des Bildes liegt vor).

4.10 Dokumentation und Datenerhebung

Die Dokumentation der verabreichten Medikamente und ihrer aktuellen Laufraten, die Scores der Fremdeinschätzungsskalen sowie Herzfrequenz und Blutdruck erfolgte zunächst handschriftlich. Im Anschluss an die Messungen wurden die Daten in Microsoft Excel für Mac, Version 15 (Microsoft Corp., Redmond, USA), übertragen. Zur Anonymisierung erfolgte die Zuteilung einer fortlaufenden Nummerierung für jede Patient*in (Patient*innen-ID). Die vom Paintracker erfassten und auf dem Gerät gespeicherten Daten wurden direkt in Excel importiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 24 (IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, Illinois, USA), Python (Python Software Foundation, Beaverton, USA) und R 3.6.3 (R Core Team, Wien, Österreich), das Interrater-Agreement wurde mit MedCalc 18.5 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) berechnet. Die Erstellung von Grafiken erfolgte mit Keynote (Apple Inc., Cupertino, USA) und PRISM 6 (GraphPad Inc., San Diego, USA).

Die Berechnung der Vorhersagefähigkeit (prediction probability, P_K) der Fremdeinschätzungsskalen sowie der NFR-S auf eine definierte Reaktion während der Intervention erfolgte mit Hilfe des Spreadsheet Makros PKDMACRO, einem Tool zur Evaluation von Indikatoren der Anästhesietiefe (Smith et al. 1996). Die Vorhersagefähigkeit P_K liefert mit Werten von 0,5 bis 1 ein Maß für den Zusammenhang zwischen der Reaktion auf einen Stimulus und dem Wert eines Analgesiamonitoring-Tools. Ein Wert von 1 bezeichnet eine 100% korrekte Vorhersage einer Reaktion, ein Wert von 0,5 weist auf einen völlig zufälligen Zusammenhang zwischen dem Prädiktor und der Reaktion hin. Bei der Berechnung von dichotomen Kategorien entspricht der P_K -Wert der Fläche unterhalb der „Receiver Operating Characteristic (ROC)“-Kurve (Jordan et al. 2010). Die ROC stellt den reziproken Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität für alle möglichen Schwellenwerte eines Tests oder einer Behandlung graphisch dar. Der Wert der Fläche unterhalb der Kurve (engl. area under the curve = AUC) kann als Maß zur Beurteilung und zum Vergleich von medizinischen Tests verwendet werden (Van Erkel und Pattynama 1998).

Als Schmerzreaktion auf die Intervention wurde ein Anstieg des mFLACC Scores um jeweils >2 Punkte zum Zeitpunkt (t_1) im Vergleich zum Ruhewert zum Zeitpunkt (t_0) definiert. Fortlaufende Variablen wurden als Durchschnitt \pm SD, kategorische

Variablen als numerischer Wert und in Prozent angegeben. Ein P-Wert unter 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Zum Vergleich der Werte vor Intervention in Fällen *mit* und *ohne* Reaktion wurde für jeden Prädiktor (BIS, NFR-S, mFLACC, Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck) ein Mixed-effects-Modell berechnet. Die Fähigkeit von BIS, NFR-S und mFLACC, eine Patientenreaktion auf die Intervention unter Berücksichtigung des potenziellen Einflusses von Mehrfachmessungen vorauszusagen, wurde mit Hilfe eines Mixed-effects-Modells mit logistischer Regression berechnet.

Zum Vergleich zwischen den mFLACC-Kategorien ≤ 2 und > 2 und der jeweiligen Anzahl an Messungen, bei denen eine Reaktion auf die Intervention beobachtet wurde, erfolgte die Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests (Pearson 1900).

5 Ergebnisse

5.1 Studienkollektiv und Datenerhebung

Primär wurden 38 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Eine Messung erfolgte bei 36 Patient*innen. Pro Patient*in erfolgten im Mittel 2 Messungen (min. 1 – max. 5). Nach sekundärem Ausschluss lagen 59 valide Messungen von 26 Patient*innen zur Auswertung der Daten vor (s. Abbildung 7).

5.1.1 Sekundärer Ausschluss

Nach der primären Rekrutierung erfolgte bei drei Patient*innen ein sekundärer Ausschluss: Eine Patient*in aufgrund einer einseitigen Läsion des Nervus suralis und nicht möglicher Messung an der kontralateralen unteren Extremität, eine Patient*in aufgrund der Extubation und Beendigung der Beatmung vor der Messung und eine Patient*in aufgrund einer bei Rekrutierung nicht bekannten Mitochondriopathie mit ausgeprägter muskulärer Hypotonie.

Aufgrund einer Bolus-Gabe eines Sedativums oder Analgetikums innerhalb von 10 Minuten vor der Intervention wurden weitere 30 Messungen ausgeschlossen, da hierdurch BIS- und NFR-S-Daten beeinflusst werden konnten (vgl. 3.7 und 4.5).

Eine Messung wurde aufgrund eines Protokollfehlers ausgeschlossen. Aufgrund einer fehlerhaften NFR-S-Aufzeichnung fehlen für sechs Messungen die NFR-S-Werte. Bei fünf weiteren Messungen erfolgte keine Dokumentation der Vitalparameter.

Hieraus ergaben sich 59 Datensätze mit dem mFLACC-Score, der COMFORT-B-Skala und dem BPS, 53 für die NFR-S sowie 54 Datensätze mit den Vitalparametern (vgl. Abbildung 7).

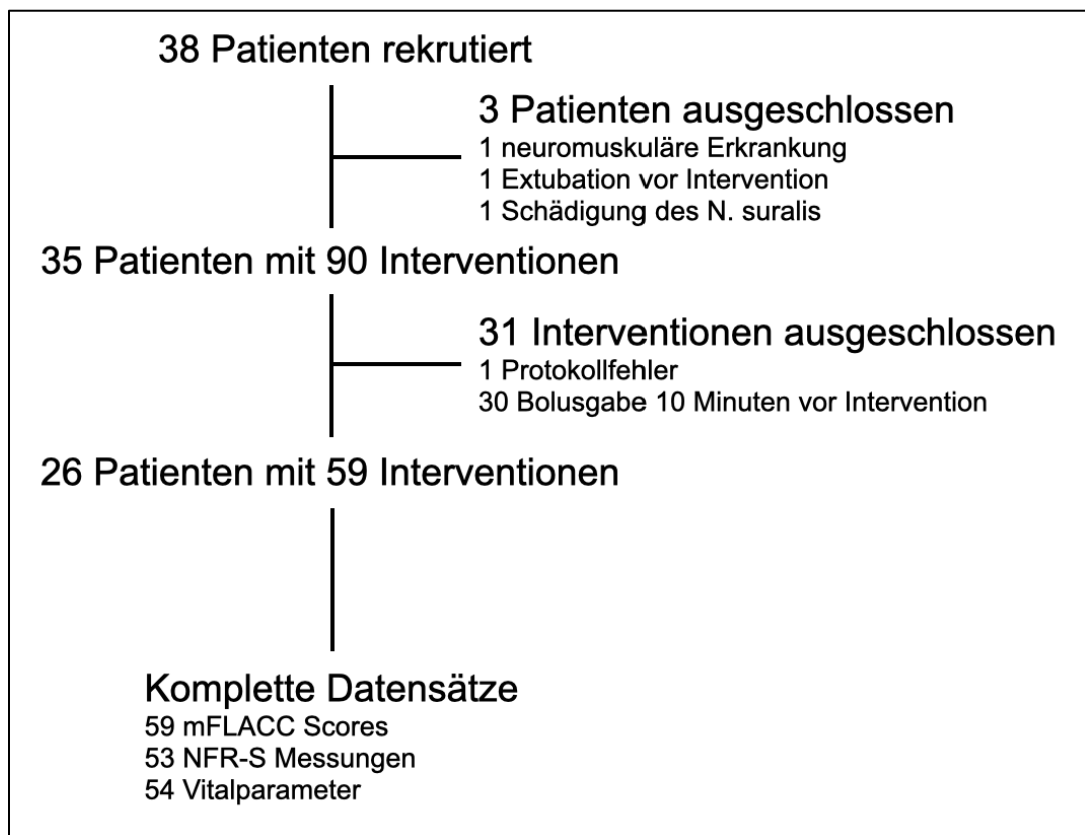


Abbildung 7: Flussdiagramm der Datenerhebung

5.2 Patientencharakteristika

Jeweils 50% der eingeschlossenen Patient*innen waren männlich bzw. weiblich (n=13). Die Patient*innen waren im Mittel \pm SD $9,6 \pm 4,4$ Jahre alt. Die Verweildauer auf der pädiatrischen Intensivstation betrug im Mittel $19 \pm 20,6$ Tage, die Zeit der invasiven Beatmung $12,9 \pm 16,6$ Tage. Weitere klinische Patient*innencharakteristika sind in Tabelle 5 aufgeführt.

<i>Klinische Charakteristika</i>	<i>Werte</i>
Geschlecht	
Weiblich	13 (50)
Männlich	13 (50)
Alter, Jahre	9,6 ± 4,4
Körpergewicht, kg	31,2 ± 16
Dauer Intensivaufenthalt, Tage	19 ± 20.6
Invasive Beatmung gesamt, Tage	12.9 ± 16.6
Beatmungsmodus, n (% aller eingeschlossenen Patient*innen)	
SIMV	24 (92)
BIPAP	2 (8)
Diagnosegruppen, n (% aller eingeschlossenen Patient*innen)	
Nicht-kardial postoperativ	10 (38)
Respiratorisch	7 (27)
Verschiedenes (inkl. Trauma)	5 (19)
Gastrointestinal/renal	3 (12)
Kardial (inkl. Postoperativ)	1 (4)
Überleben	
Ja	26 (100)

*Tabelle 5: Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patient*innen. SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation; BIPAP: Bilevel positive airway pressure. Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung (SD), bzw. Anzahl und prozentualer Anteil [n (%)]*

5.3 Medikamentöse Analgosedierung

Die Analgosedierung erfolgte als kontinuierliche intravenöse Infusionstherapie. In der Regel wurde eine Kombination aus Midazolam, bzw. Propofol und einem Opiat (Fentanyl, Sufentanil, Remifentanyl) verabreicht. Bei 12 Messungen wurde diese Kombination um Esketamin erweitert. Zusätzlich wurde während 25 Messungen Clonidin verabreicht. Eine Zusammenfassung der verabreichten Medikamente und ihre Dosierung ist in Tabelle 6 aufgeführt. Eine Übersicht über die Medikamentenkombinationen entsprechend dem Behandlungsprotokoll der Kinderintensivstation des UKE (vgl. Abbildung 3) und deren Häufigkeit gibt Tabelle 7.

	<i>Dosierung</i>	<i>Bereich</i>	<i>Messungen</i>
<i>Sedativa</i>			
Midazolam	0.25 ± 0.11 mg/kg/h	(0.02 – 0.46)	36
Propofol	6.0 ± 1.9 mg/kg/h	(3 – 10.9)	19
Clonidin	1.9 ± 0.5 µg/kg/h	(0.5 – 3.0)	25
<i>Analgetika</i>			
Morphin	89 ± 48 µg/kg/h	(28 – 136)	6
Fentanyl	4.4 ± 2.6 µg/kg/h	(0.4 – 10)	20
Sufentanil	1.7 ± 1.3 µg/kg/h	(0.3 – 3.8)	14
Remifentanil	0.48 ± 0 µg/kg/min	(0.48 – 0.48)	2
Esketamin	3.4 ± 1.3 mg/kg/h	(1.9 – 6.8)	12

Tabelle 6: Analgetische und sedative Medikamente. Werte angegeben als Mittelwert ± SD

<i>Wirkstoffkombination</i>	<i>Anzahl n (%)</i>
Midazolam/Fentanyl	15 (27,8)
Propofol Monoanästhesie	10 (18,5)
Midazolam/Sufentanil/Esketamin	8 (14,8)
Midazolam/Morphin	4 (7,4)
Midazolam/Morphin/Esketamin	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)

Tabelle 7: Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in absteigender Häufigkeit

5.4 Interrater-Reliabilität der Fremdbeurteilungsskalen

Die Interrater-Reliabilität ist ein Maß für die Übereinstimmung einer Einschätzung durch zwei unterschiedliche Beobachtende. Wie beschrieben erfolgte die Fremdeinschätzung durch die behandelnde Pflegekraft und einen unabhängigen Beobachter (Doktoranden). Die Interrater-Reliabilität war mit einem gewichteten Kappa (95%

CI) von 0,82 (0,77-0,87) für die COMFORT-B-Skala, 0,75 (0,67-0,82) für die mFLACC-Skala und 0,77 (0,71-0,84) für die BPS sehr gut.

5.5 Analgosedierungsniveau anhand der Fremdeinschätzungsskalen vor der Stimulation

Vor der Stimulation (Zeitpunkt (t_0)) hatten Patient*innen laut der mFLACC-Skala bei neun (15%) Messungen und laut der BPS bei vier (7%) Messungen zum Erhebungszeitpunkt Schmerzen. Dementsprechend waren die Patient*innen bei 50 (85%) Messungen nach der mFLACC-Skala, bzw. 55 (93%) Messungen nach dem BPS-Wert ausreichend analgesiert (graphisch dargestellt in Abbildung 8). Ein großer Teil der Patient*innen war zum Zeitpunkt der Messungen vor der Stimulation entsprechend der COMFORT-B-Skala sehr tief sediert (80%, $n=47$) (vgl. Tabelle 8).

<i>Parameter</i>	<i>Mittelwerte (min-max)</i>	<i>Messungen n (%)</i>
NFR-S	21,1 (4,1-65,3)	53 (90)
COMFORT-B bei t_0		
Mittelwert (min-max)	7 (6-18)	
Adäquat (COMFORT-B 11-22)		12 (20)
Sehr tief sediert (COMFORT-B 11)		47 (80)
Untersediert (COMFORT-B >22)		0 (0)
mFLACC bei t_0		
Mittelwert (min-max)	0 (0-6)	
Kein Schmerz (FLACC ≤ 2)		50 (85)
Schmerz (FLACC >2)		9 (15)
BPS bei t_0		
Mittelwert (min-max)	3 (3-8)	
Kein Schmerz (BPS ≤ 5)		55 (93)
Schmerz (BPS >5)		4 (7)

Tabelle 8: Analgosedierungsniveau vor Stimulation anhand der Fremdeinschätzungsskalen, Werte der Skalen bzw. der NFR-S angegeben als Mittelwert sowie minimalem und maximalem Wert.

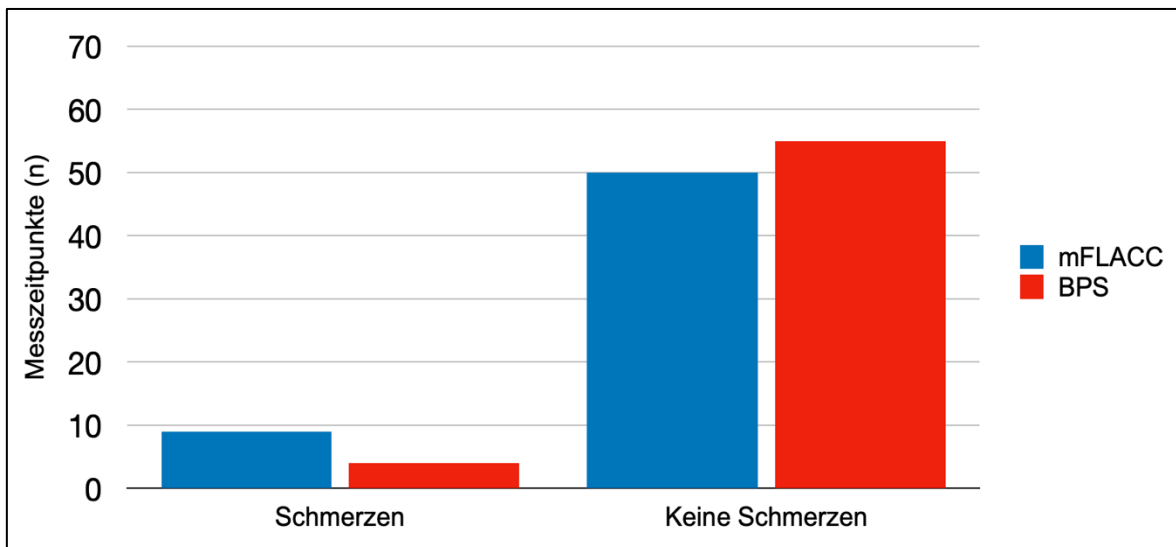


Abbildung 8: Schmerzen vor Stimulation

5.6 Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz

Für jeden Prädiktor wurde ein lineares Mixed-effects-Modell berechnet, um die jeweiligen präinterventionellen Werte bei Beobachtungen mit einer Reaktion mit denen bei Beobachtungen ohne eine Reaktion unter Berücksichtigung mehrfacher Messungen zu vergleichen. Sowohl die Werte der NFR-S ($p=0,71$) als auch der mFLACC-Score ($p=0,38$) und die Vitalparameter Herzfrequenz ($p=0,20$) und mittlerer arterieller Blutdruck ($p=0,84$) zeigten in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Im Vergleich der mFLACC-Kategorien und der jeweiligen Anzahl an Messungen, bei denen eine Reaktion auf den Stimulus beobachtet wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,55$). Bei 12 (24%) Patient*innen, die einen mFLACC-Wert ≤ 2 hatten kam es zu einer Reaktion auf den Stimulus, bei den Patient*innen, die einen mFLACC-Wert >2 hatten reagierten drei (33%). Die Daten sind in Tabelle 9 und grafisch in Abbildung 9 dargestellt.

	Messungen n (%)
mFLACC \leq 2	50
Reaktion	12 (24)
Keine Reaktion	38 (76)
mFLACC $>$ 2	9
Reaktion	3 (33)
Keine Reaktion	6 (66)

Tabelle 9: Messzeitpunkte mit und ohne Reaktion entsprechend den Kategorien der mFLACC-Skala

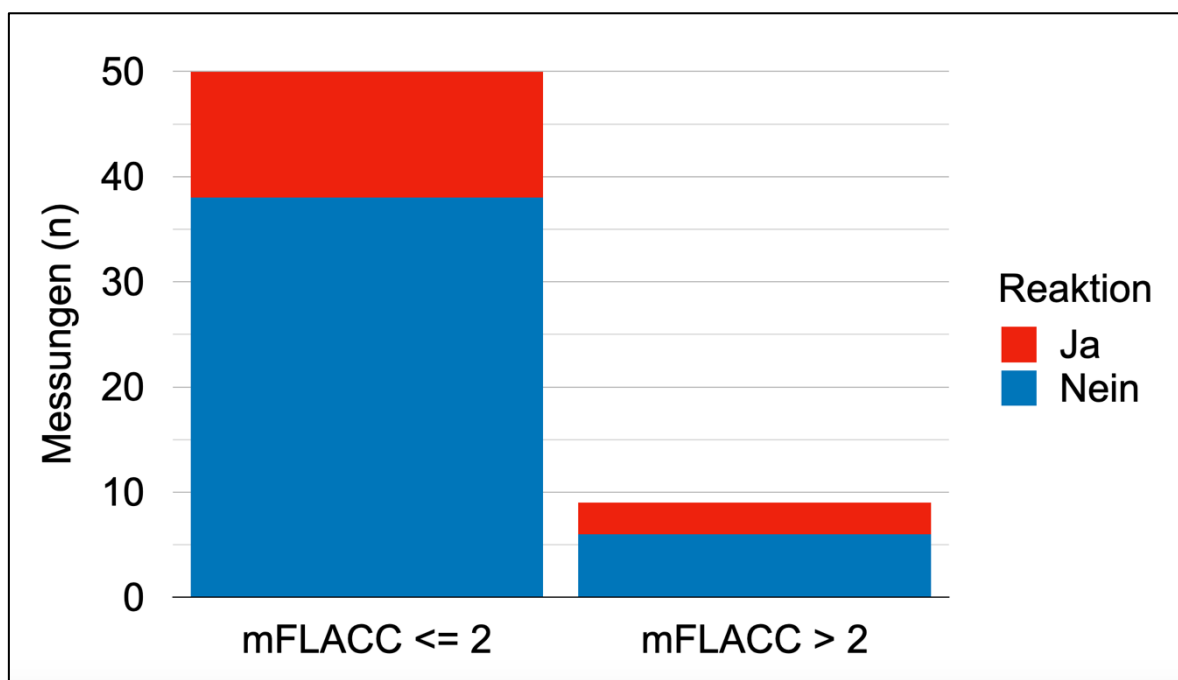


Abbildung 9: Messzeitpunkte mit und ohne Reaktion entsprechend den Kategorien der mFLACC-Skala

In Abbildung 10 wird die Verteilung der NFR-S der Patient*innen zum Zeitpunkt (t_0) mit Reaktion auf den Stimulus mit denen ohne Reaktion verglichen. Patient*innen, die auf den Stimulus reagierten, hatten zum Zeitpunkt (t_0) im Mittel \pm SD eine NFR-S von 16 ± 11 mA. Bei Patient*innen ohne Reaktion auf den Stimulus lag die mittlere Schwelle mit $26 \text{ mA} (\pm 16)$ signifikant höher ($p=0,018$). Auch der Wert vor Stimulation (t_0) des mFLACC-Scores war bei Patient*innen mit Reaktion signifikant niedriger als bei Patient*innen ohne Reaktion auf den Stimulus

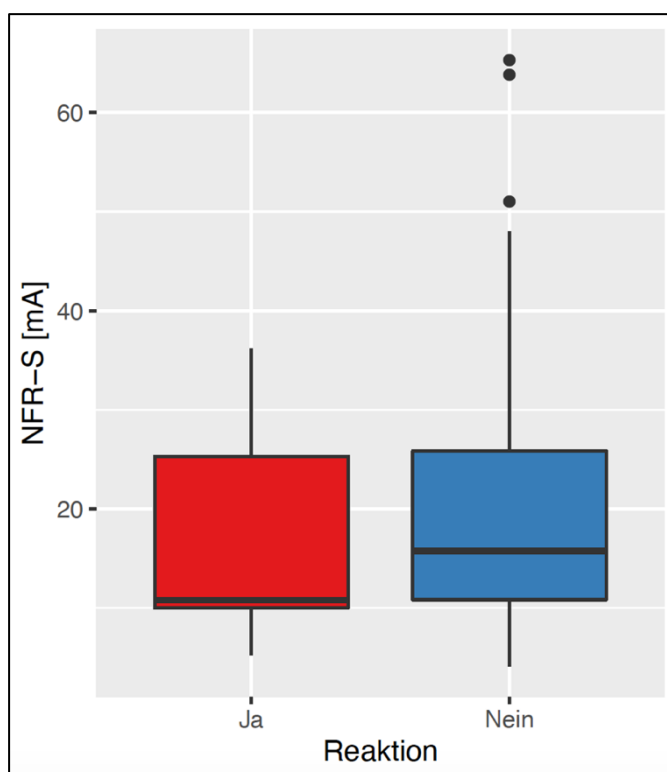


Abbildung 10: Verteilung der NFR-S bei Patient*innen mit und ohne Reaktion auf die Stimulation. Der horizontale Balken kennzeichnet den jeweiligen Median.

($p=0,02$). Die Werte der Herzfrequenz ($p=0,078$) und des Blutdrucks ($p=0,67$) unterschieden sich nicht bei Patient*innen mit und ohne Reaktion (Tabelle 10).

Variable	Keine Reaktion	Reaktion	P-Wert*
NFR-S [mA]	26 ± 16	16 ± 11	0,018
HF [min^{-1}]	97 ± 18	108 ± 21	0,078
MAP [mmHg]	71 ± 16	72 ± 11	0,67
mFLACC	0 ± 1	1 ± 1.5	0,02

Tabelle 10: Werte der Variablen NFR-S, MF, MAP und mFLACC zum Zeitpunkt (t_0) entsprechend der Patient*innenreaktion. Werte angegeben als Mittelwert \pm SD, für mFLACC als Median und Interquartil-Bereich (IQR). *Zweiseitiger Wilcoxon-Test

Der Zusammenhang zwischen der NFR-S als Marker für das Analgesieniveau und den mFLACC-Scores zum Zeitpunkt (t_0) ist in Abbildung 11 dargestellt. Bei einer NFR-S über 38 mA war bei den untersuchten Patient*innen keine Reaktion ($\Delta \text{mFLACC} > 2$) zu beobachten. Patient*innen mit einer niedrigen NFR-S reagierten eher auf den Stimulus als Patient*innen mit einer hohen NFR-S. Im Gegensatz

hierzu war zwischen den mFLACC-Scores vor der Stimulation und einer darauf folgenden Reaktion kein Zusammenhang zu erkennen.

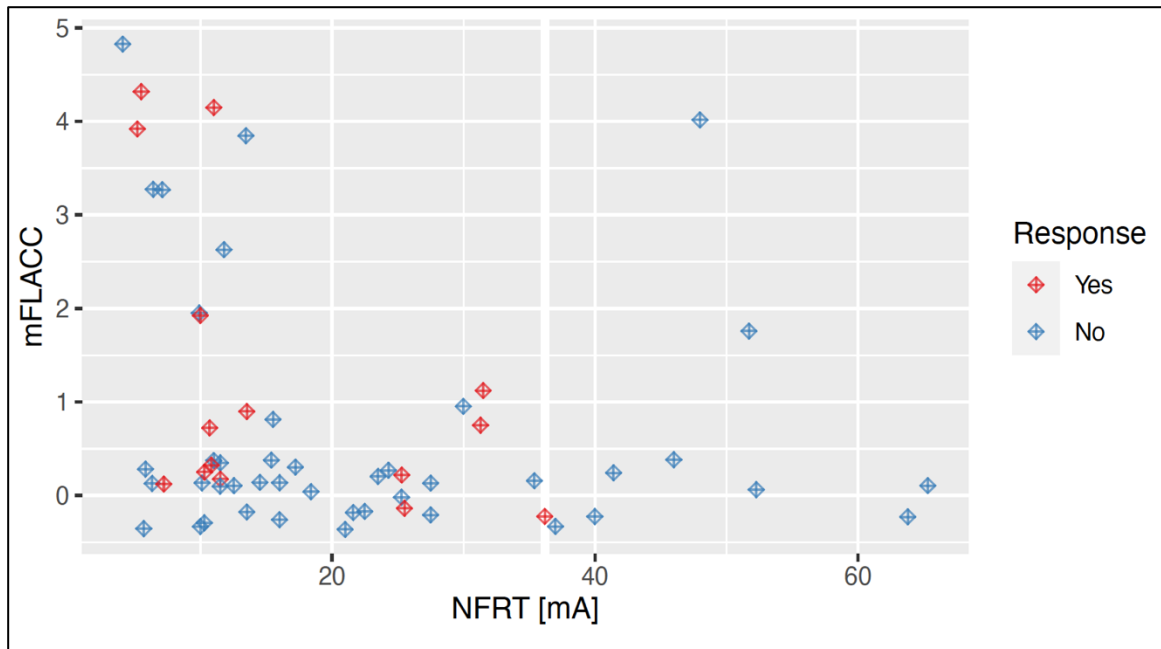
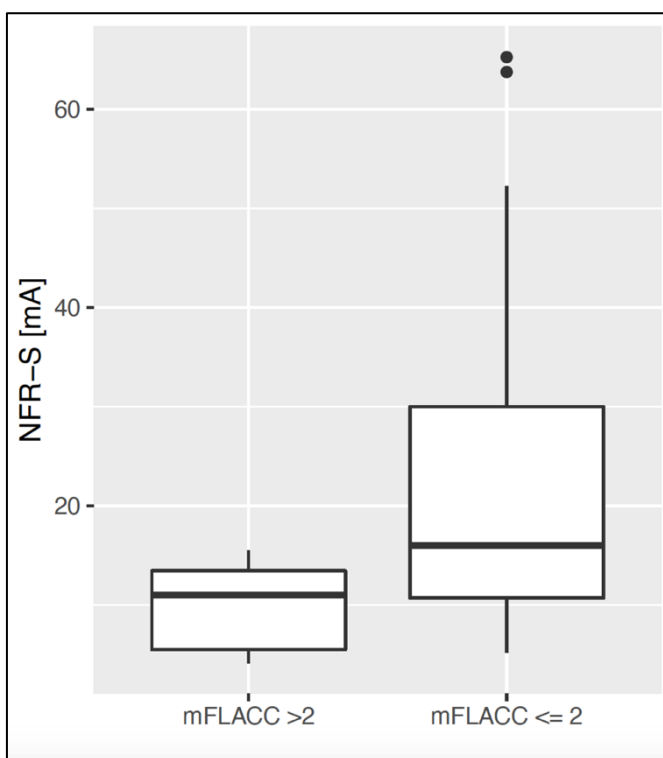


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen NFR-S und mFLACC zum Zeitpunkt (t_0). Rote Markierungen kennzeichnen Beobachtungen, bei denen eine Schmerzreaktion aufgetreten ist, blaue solche ohne Reaktion auf die Stimulation. Die dicke weiße Linie markiert die NFR-Schwelle, ab der keine Reaktion der Patient*innen mehr zu beobachten war. Um ein Überplotten zu vermeiden, wurde in der Grafikerstellung „Jittering“ eingesetzt.



Die Verteilung der NFR-S-Werte zum Zeitpunkt (t_0) bei Patient*innen mit einem mFLACC-Wert > 2 und bei Patient*innen mit einem mFLACC ≤ 2 ist in Abbildung 12 dargestellt. Hier zeigt sich eine höhere NFR-S bei niedrigen mFLACC-Werten sowie eine niedrige NFR-S bei mFLACC-Werten > 2 .

Abbildung 12: Verteilung der NFR-S-Werte zum Zeitpunkt (t_0) bei Patient*innen mit einem mFLACC-Score > 2 und einem mFLACC-Score ≤ 2 .

5.7 Vorhersage der Patient*innenreaktion

Wir berechneten die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_k) der Werte der NFR-S, des mFLACC-Scores, der Herzfrequenz, des MAP und der Medikamentendosierung (in Morphin-Äquivalenten) zum Zeitpunkt (t_0) für eine Reaktion auf die Stimulation. Die NFR-S zeigte eine angemessene Vorhersagefähigkeit ($P_k=0.69$), ebenso wie der COMFORT-B-Score ($P_k=0,73$). Die mFLACC-Skala war in der Vorhersage auf eine Reaktion der Patient*innen hingegen nur mäßig genau. Weder die Herzfrequenz und der MAP noch die Medikamentendosierung eigneten sich gemessen an den P_k -Werten zur Vorhersage einer Reaktion (vgl. Tabelle 11).

<i>Prädiktor</i>	<i>P_k</i>	<i>CI</i>	<i>Messzeitpunkte</i>
NFR-S (mA)	0,69	0,52 – 0,87	53
mFLACC	0,60	0,51 – 0,76	59
COMFORT-B	0,73	0,58 – 0,88	59
HF (sec ⁻¹)	0,58	0,50 – 0,74	54
MAP (mmHg)	0,51	0,50 – 0,70	54
Morphin-Äquivalente (µg/kg/h)	0,55	0,50 – 0,73	59
Midazolam (mg/kg/h)	0,59	0,50 – 0,75	40
Clonidin (µg/kg/h)	0,55	0,50 – 0,73	22
Esketamin (mg/kg/h)	0,62	0,57 – 0,68	12
Propofol (mg/kg/h)	0,63	0,52 – 0,74	15

*Tabelle 11: P_k -Werte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (CI) für die Vorhersage auf eine Reaktion der Patient*innen auf die Stimulation.*

In einem logistischen Mixed-effects-Modell, das die Prädiktoren BIS, NFR-S, mFLACC-Score und einen Zufalls-Term (Patient*innen ID) berücksichtigte, zeigten die NFR-S ($p=0,48$) und die mFLACC-Skala ($p=0,52$) im Gegensatz zum BIS ($p=0,049$) keinen signifikanten prädiktiven Wert (vgl. Tabelle 12).

Prädiktor	Vorliegen einer Reaktion		
	Odds Ratio	CI	p
BIS	1.07	1.00 – 1.15	0.049
NFR-S	0.97	0.89 – 1.06	0.482
mFLACC Score	0.72	0.27 – 1.93	0.517
Zufällige Effekte (Patient*innen ID [pid])			
σ^2		3.29	
$\tau_{00 \text{ pid}}$		3.32	
ICC		0.50	
N_{pid}		25	
Messzeitpunkte		59	
Marginales R^2 / Konditionales R^2		0.241 / 0.622	

Tabelle 12: Logistisches Mixed-effects-Modell zur Vorhersage einer Reaktion der Patient*innen auf die Stimulation mit Hilfe der BIS-, NFR-S- und mFLACC-Werte zum Zeitpunkt (t_0). τ_{00} und σ^2 = Varianzkomponenten, ICC = Intraclass correlation coefficient, N_{pid} = Absolute Zahl der Patient*innen ID.

Insgesamt zeigte sich sowohl in den linearen Modellen für jeden einzelnen Prädiktor (Tabelle 13) als auch im logistischen Mixed-effects-Modell (Tabelle 12) ein hoher Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC, engl. *Intraclass correlation coefficient*), was auf einen starken Einfluss des Individuums auf die jeweiligen Prädiktoren hinweist.

5.8 Nozizeptive-Flexionsreflexschwellen-Werte nach Stimulation

Ein Vergleich der Zeitverläufe der NFR-S-Werte bei Patient*innen mit und ohne Reaktion ist in Abbildung 13 dargestellt. Hier sieht man, sowohl bei Patient*innen mit einer Reaktion auf den Stimulus als auch bei Patient*innen ohne Reaktion, dass die NFR-S ca. 25 Sekunden nach der Stimulation abfällt.

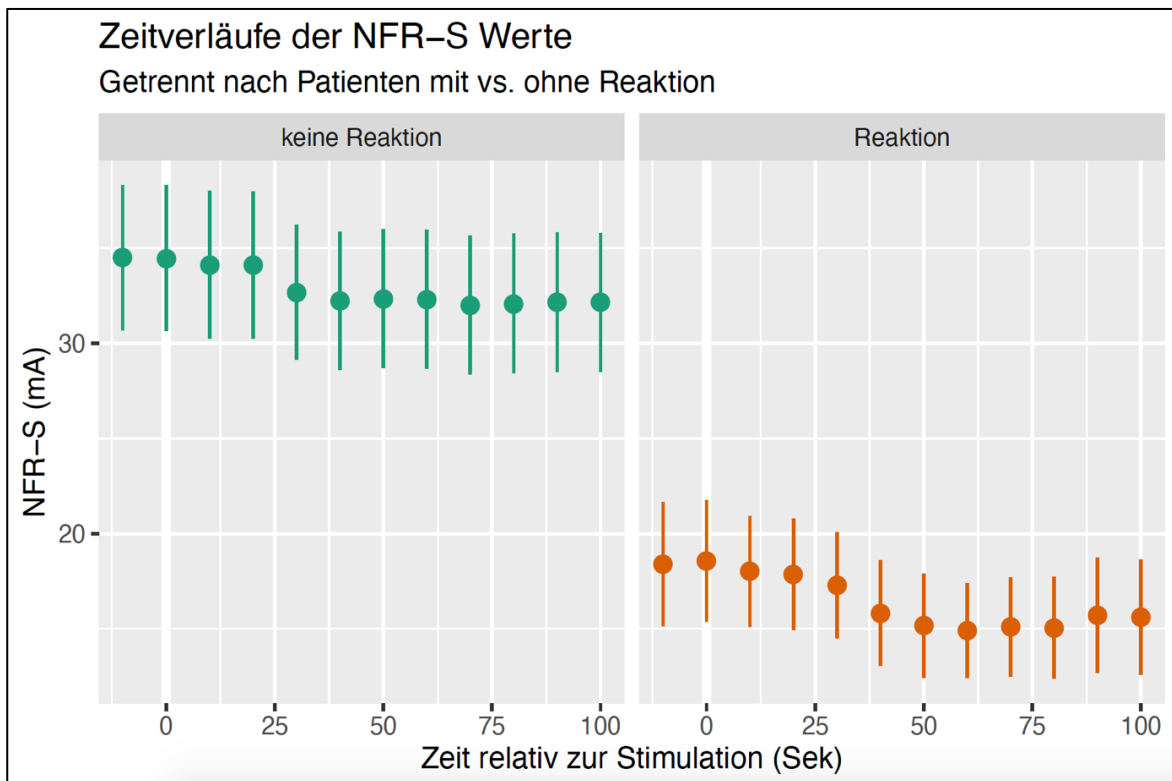


Abbildung 13: Zeitverläufe der NFR-S-Werte bei Patient*innen mit und ohne Reaktion. Die dicke weiße Linie markiert den Zeitpunkt der Stimulation. Die vertikalen Linien beschreiben die Verteilung der NFR-S-Werte, die Punkte markieren den jeweiligen Median-Wert.

Prädiktor	NFR-S (mA)			mFLACC			HF (bpm)			MAP (mmHg)		
	Schätzungen	CI	p	Schätzungen	CI	p	Schätzungen	CI	p	Schätzungen	CI	p
Keine Reaktion	21.5	15.7 – 27.3		0.5	0.1 – 0.9		100.6	92.4 – 108.9		72.7	65.9 – 79.5	
Reaktion	20.0	12.2 – 27.8	0.711	0.9	0.2 – 1.6	0.309	107.6	97.0 – 118.3	0.195	73.6	64.3 – 83.0	0.843
Random Effects (Patient*innen ID)												
σ^2		76.56			1.19			96.57			85.76	
T ₀₀		132.48 _{pid}			0.22 _{pid}			266.41 _{pid}			161.95 _{pid}	
ICC		0.63			0.15			0.73			0.65	
N		25 _{pid}			25 _{pid}			23 _{pid}			23 _{pid}	
Messzeitpunkte		53			59			54			54	
Marginales R ² / Konditionales R ²		0.002 / 0.635			0.020 / 0.170			0.027 / 0.741			0.001 / 0.654	

Tabelle 13: Werte der Prädiktoren NFR-S, mFLACC, Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) zum Zeitpunkt (t_0) entsprechend der Reaktion der Patient*innen. Für jeden der Prädiktoren wurden generalisierte lineare Mixed-effects-Modelle mithilfe eines random-effect-Terms für die Patient*innen-ID berechnet.

6 Diskussion

Die Vorhersage einer Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz mittels des NFR-S-Werts vor einer Stimulation war in unserer Studie bei beatmeten, analgosedierten pädiatrischen Intensivpatient*innen möglich.

Mittels des mFLACC-Scores, der Vitalparameter (HF und MAP) oder der Medikamentenlaufzeiten war keine Vorhersage einer Reaktion möglich. Herzfrequenz und MAP sind vom Alter, der Therapie sowie vom Volumenstatus und der Körpertemperatur der Patient*in abhängig. Ihr Nutzen als Prädiktor für eine Schmerzreaktion ist somit eingeschränkt. Die in die Studie eingeschlossenen Patient*innen variierten hinsichtlich des Alters und der Erkrankungen. Bei allen Prädiktoren zeigte sich anhand der Mixed-effects-Modelle eine starke Abhängigkeit von individuellen Faktoren.

Mit der Verwendung der NFR-S im klinischen Alltag verfolgte die vorliegende Arbeit einen neuen Ansatz zur Bestimmung des Analgesieniveaus bei beatmeten, analgosedierten Kindern. Bisher liegen keine klinischen Studien für diese Patientengruppe vor, entsprechend existierten auch keine Referenzwerte für die NFR-S. Trotz der fehlenden Referenzwerte ist erkennbar, dass bei niedrigen NFR-S-Werten eher eine Reaktion auf die Stimulation auftrat als bei hohen Werten (vgl. Abbildung 10 und Tabelle 10). Jedoch erreichte der Unterschied der NFR-S-Werte vor der Stimulation bei Patient*innen, die auf den Stimulus reagierten, und denen, die keine Reaktion zeigten, bei Berücksichtigung der Mehrfachmessungen keine statistische Signifikanz. Bei mFLACC-Werten ≤ 2 (kein Schmerz) beobachteten wir zum Zeitpunkt t_0 höhere NFR-S-Werte als bei mFLACC-Werten > 2 (vgl. Abbildung 12).

6.1 Prädiktoren einer Schmerzreaktion

6.1.1 Nozizeptive Flexionsreflexschwelle

In dem untersuchten Patient*innenkollektiv zeigte keine Patient*in mit einer NFR-S über 38 mA eine Reaktion auf den Stimulus. Ähnlich wie in Studien mit erwachsenen Patient*innen (von Dincklage et al. 2012; Jakuscheit et al. 2017a) war laut P_k Wert mit Hilfe der NFR-S eine mäßig sichere Vorhersage einer Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz möglich ($P_k=0,69$). Die Berechnung des P_k Wertes beruht jedoch auf

der Annahme von unabhängigen Messwerten. Bei der Berücksichtigung der in dieser Studie durchgeführten Mehrfachmessungen in einem Mixed-effects-Modell konnte mit Hilfe der NFR-S Werte vor Stimulation eine Patient*innenreaktion nicht vorhergesagt werden.

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, wird der NFR durch Erregung von nozizeptiven A δ -Fasern ausgelöst – in der vorliegenden Arbeit durch elektrokutane Stimulation des N. suralis. Das endotracheale Absaugen ist eine für die Patient*in unangenehme und stressige Prozedur und stellt somit einen nozizeptiven Reiz dar (Baarslag et al. 2019). Jedoch ist endotracheales Absaugen kein ganz klarer Schmerzreiz wie zum Beispiel eine Hautinzision oder eine elektrokutane Stimulation. Es ist denkbar, dass der durch das Absaugen verursachte Schmerz durch andere Mechanismen vermittelt wird und sich somit die Reaktion darauf mit der NFR-S nicht genau vorhersagen lässt.

In der Studie zeigten sich große Unterschiede zwischen den individuellen nozizeptiven Flexionsreflex-Schwellen (4,1-65,3, Mittelwert 21,1; vgl. Tabelle 8). Diese Beobachtung mag teilweise durch die sehr heterogene Patient*innenpopulation und die unterschiedlichen Körpermaße bedingt sein. Auch wenn der Paintracker die Impedanz überprüft, könnten sich Unterschiede in der Dicke der Haut sowie der Leitfähigkeit auf die NFR-S ausgewirkt haben. Eine weitere Erklärung für die Unterschiede in der NFR-S können die verschiedenen medikamentösen Behandlungsregime sein (vgl. 5.3). Eine standardisierte Behandlung wäre hier besser gewesen, jedoch sollte die Studie die Behandlung der Patient*innen nicht beeinflussen. Zudem ist es denkbar, dass es interindividuelle Unterschiede in der Nozizeption gibt, die unabhängig von äußeren Faktoren die individuelle NFR-S beeinflussen.

6.1.2 Fremdbeurteilungsskalen

Mit Hilfe der COMFORT-B-Skala war die Vorhersage einer Reaktion der Patient*innen auf den Stimulus recht gut möglich. Anhand des mFLACC-Scores war eine Vorhersage nicht möglich ($P_k=0,6$). Dies mag an der prinzipiellen Schwäche von klinischen Schmerzskalen liegen, dass sie eine Beurteilung der Analgesie immer nur retrospektiv ermöglichen. Zeigt eine Patient*in eine Reaktion auf eine Stimulation, lässt sich mit Hilfe einer klinischen Skala nur im Nachhinein ermitteln, ob die Patient*in Schmerzen hatte. Bleibt eine Reaktion aus, lässt sich jedoch keine Aus-

sage dazu treffen, ob die Analgosedierung ausreichend oder schon zu tief war. Weiter bilden Skalen nur sichtbare Reaktionen auf einen schmerzhaften Reiz ab, welche nicht mit dem Schmerzempfinden gleichzusetzen sind.

Laut COMFORT-B-Skala war ein Großteil unserer Patient*innen ($n=47$, 80%) vor der Stimulation (Zeitpunkt t_0) sehr tief sediert (vgl. Tabelle 8). Der Übergang von Analgesie zu Sedierung ist fließend. Eine tiefe Sedierung bewirkt, dass Schmerzreize gedämpft wahrgenommen werden. Eine sehr tiefe Sedierung kann jedoch auch sichtbare Reaktionen auf einen Schmerzreiz überdecken. Somit ist das Ausbleiben solcher kein verlässliches Zeichen einer ausreichenden Analgesie (Allegaert und van den Anker 2016). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Vorhersage einer Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus alleine mit klinischen Skalen nicht ausreichend ist.

6.1.3 Vitalparameter

Bisher erfolgt die subjektive Einschätzung des Analgesieniveaus unter Sedierung während einer Allgemeinanästhesie meist anhand von hämodynamischen und motorischen Reaktionen. Die Veränderungen von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck stehen dabei im Vordergrund (Posch und Baars 2013; von Dincklage 2015).

Die berechneten P_k -Werte der Vitalparameter in unserer Studie weisen auf eine zufällige Vorhersagewahrscheinlichkeit hin. Somit ließ sich anhand der Herzfrequenz ($P_k=0,58$) und des mittleren arteriellen Blutdrucks ($P_k=0,51$) eine Reaktion der Patient*innen auf die Stimulation nicht vorhersagen. Wie in der Einleitung beschrieben, unterliegen Herzfrequenz und Blutdruck vielen Einflussfaktoren wie Alter, Größe, inotropen Medikamenten, Volumenstatus und Grunderkrankung. Dies schränkt ihre Verwertbarkeit zur Einschätzung von Schmerzen ein. Aus den gleichen Gründen wird auch ihre Verwendung in Fremdeinschätzungsskalen diskutiert (vgl. 3.6.1).

6.1.4 Medikamentendosierung

Von den auf ihre Vorhersagefähigkeit untersuchten Medikamenten wiesen nur die Dosierungen von Esketamin und Propofol eine etwas genauere Vorhersagefähigkeit auf. Die Dosierungen der Opiode, von Clonidin oder von Midazolam ließen eine Vorhersage einer Patient*innenreaktion nicht zu. Die im Vergleich zu den anderen Medikamenten bessere Vorhersagefähigkeit von Propofol und Esketamin kann zu

Teilen durch ihre hemmende Wirkung auf eine Schmerzreaktion erklärt werden (Arendt-Nielsen et al. 1995; Guirimand et al. 2000; Kim et al. 2007). Jedoch erhielt nur ein Teil der Patient*innen diese Medikamente (vgl. Tabelle 6). Zudem unterliegen die hier errechneten P_k -Werte der Einschränkung, dass diese statistische Methode nur bei unabhängigen Messungen anwendbar ist, weshalb diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Wie in der Einleitung beschrieben, unterliegen Medikamente in ihrer Wirkung unterschiedlicher Metabolisierung sowie Medikamenteninteraktionen bei Verabreichung von mehreren Medikamenten. Durch das Wachstum in der Kindheit und Jugend und damit einhergehende Veränderungen sind die pharmakokinetischen Eigenschaften interindividuell sehr unterschiedlich (Allegaert und van den Anker 2015). Aus diesen Gründen eignen sich Medikamentendosierungen – wie auch diese Studie zeigt – häufig nicht zur Beurteilung des Analgesielevels bei Kindern.

6.1.5 NFR-S Abfall

Der Abfall der NFR-S nach der Stimulation (vgl. Abbildung 13) könnte für eine gesteigerte Sensibilisierung gegenüber nozizeptiven Reizen durch den Stimulus sprechen. Der Abfall der NFR-S ist jedoch auch bei Patient*innen mit einer hohen NFR-S zu beobachten, die nicht auf den Stimulus reagierten und dementsprechend ausreichend analgesiert sein sollten. Dass die NFR-S mit einer Verzögerung von 25 Sekunden sinkt, ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass sie durch den Pain-tracker zuerst neu ermittelt werden muss. Vergleichbare Beobachtungen in anderen Studien sind bisher nicht beschrieben.

6.2 Limitationen und Methodenkritik

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Wir führten die Untersuchungen in einem verhältnismäßig kleinen und heterogenen Patient*innenkollektiv durch. Ebenso erhielten die Patient*innen sehr unterschiedliche Medikamentenregime. Dies bildet jedoch den Alltag auf einer pädiatrischen Intensivstation mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, einer großen Altersspanne und notwendigen individuellen Therapien ab. In nur 25% der beobachteten Stimulationen kam es durch diese zu einer Reaktion der Patient*in. Der geringe Anteil an Reaktionen erschwerte die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit.

Damit wir die Studie in den klinischen Alltag implementieren konnten und die Patient*innen keinen zusätzlichen nozizeptiven Prozeduren ausgesetzt werden mussten, wählten wir als nozizeptiven Reiz das endotracheale Absaugen (vgl. 4.1). Der jeweilige Vorgang des Absaugens unterscheidet sich in Durchführung und Dauer und stellt somit einen individuellen Reiz dar. Jedoch erfüllt das Manöver die Anforderungen eines regelmäßig durchgeführten schmerzhaften Reizes (Baarslag et al. 2019).

Aufgrund des Fehlens eines Goldstandards zur Bestimmung von Schmerzen bei pädiatrischen Patient*innen, bei denen eine Selbsteinschätzung nicht möglich ist, erfolgte die Einschätzung durch Fremdbeurteilungsskalen. Die Auswahl der Skalen erfolgte mit Hilfe der momentan vorliegenden Leitlinien (vgl. 4.8). Trotzdem unterliegt ihre Verwertbarkeit durch die heterogene Patient*innenpopulation Einschränkungen. Crellin et al. empfehlen die mFLACC-Skala aufgrund nicht ausreichender Daten sowie der unter 3.6.2 genannten Kritikpunkte nur zur Verwendung im Alter von zwei Monaten bis sieben Jahren. Zur Einschätzung von prozeduralem Schmerz sprechen sie – trotz mangelnder Alternativen – ausdrücklich keine Empfehlung aus (Crellin et al. 2015). Die BPS ist für Kinder bisher nicht validiert (vgl. 3.6.3), erste Ergebnisse laufender Studien zeigen jedoch, dass sie auch bei Kindern anwendbar ist (Francesco et al. 2018). Alle drei Skalen verwenden zur Beurteilung der Analgesie bzw. der Sedierung auch die Motorik bzw. Bewegung der Patient*in. Neben ihrer hemmenden Wirkung auf eine Schmerzreaktion (vgl. 6.1.4) wurde bspw. für Propofol gezeigt, dass es die Erregbarkeit der Motoneurone beeinflusst und dadurch die Reflexantwort beeinflusst werden kann (Baars et al. 2009).

Durch das Fehlen von Referenzwerten der NFR-S lässt sich keine Aussage zum Analgesieniveau treffen. Ferner ist kein direkter Vergleich mit den Fremdbeurteilungsskalen möglich.

Wir führten Mehrfachmessungen bei Patient*innen durch. Die Berechnung der P_k -Werte basiert auf der Annahme von unabhängigen Messwerten und wurde in vorherigen Studien zur Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit benutzt (von Dincklage et al. 2009b, 2010a, 2012; Jakuscheit et al. 2017a). Wir berücksichtigten daher mit Hilfe von Mixed-effects-Modellen diese Mehrfachmessungen.

Ein Drittel der Messungen des ursprünglichen Patient*innenkollektivs war nicht verwendbar, da zahlreiche Patient*innen vor der Stimulation einen Bolus eines Medikaments durch die behandelnde Pflegekraft verabreicht bekamen. Diese Messungen mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da es der klinische Ablauf nicht erlaubte ausreichend lange zu warten, bis sich nach der Bolusgabe ein sicheres Gleichgewicht der NFR-S- und BIS-Werte eingestellt hatte.

In der jüngsten Literatur wird diskutiert, ob der N. suralis die richtige Lokalisation zur Auslösung des NFR ist. Verschiedene Autor*innen sehen eine Reizung am medialen Fußgewölbe als besser geeignet an, vor allem, wenn Ergebnisse aus mehreren Messungen verglichen werden sollen (Lewis et al. 2012; Jensen et al. 2015). Dem gegenüber stehen jedoch zahlreiche Studien, die eine Stimulation am N. suralis verwenden (Guirimand et al. 2000; Bossard et al. 2002; von Dincklage et al. 2009b; Jurth et al. 2014; Jakuscheit et al. 2017a).

7 Fazit

Mit Hilfe der nozizeptiven Flexionsreflexschwelle war eine mäßig genaue Vorhersage einer Reaktion auf den nozizeptiven Reiz des endotrachealen Absaugmanövers bei beatmeten pädiatrischen Intensivpatient*innen während der routinemäßigen Versorgung möglich. Bei Berücksichtigung von Mehrfachmessungen zeigte die NFR-S jedoch keinen signifikanten prädiktiven Wert. Ein großer Teil unserer Patient*innenpopulation war tief sediert und zeigte keine Reaktion während der Stimulation. Analysen mit Hilfe von Mixed-effects-Modellen zeigten, dass alle untersuchten Prädiktoren von individuellen Faktoren abhängig waren. Dadurch war die Ermittlung von allgemein anwendbaren Grenzwerten für die NFR-S, ab dem eine Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz erwartet werden kann, nicht möglich.

Die Messung der NFR-S hatte keine negativen Auswirkungen auf die Patient*in und war in ihrer Anwendung sicher. Jedoch ist ihre Bestimmung mit einigem Aufwand verbunden, was eine Implementierung in den Alltag einer pädiatrischen Intensivstation erschwert.

Weitere Studien, die objektive Prädiktoren wie die NFR-S untersuchen, sollten an einer größeren Patient*innenpopulation durchgeführt werden und das Sedierungsziel für diese Patient*innen anhand validierter klinischer Skalen klar definiert werden.

8 Zusammenfassung

Einleitung: Die Vorhersage einer Patient*innenreaktion auf einen potenziell schmerzhaften Stimulus bleibt auf pädiatrischen Intensivstationen eine Herausforderung. In dieser Arbeit untersuchten wir die Vorhersage einer Patient*innenreaktion nach einem schmerzhaften Reiz mittels der nozizeptiven Flexionsreflex-Schwelle (NFR-S) sowie der COMFORT-B-Skala, der Behavioral Pain Scale (BPS) und der modifizierten Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (mFLACC)-Skala.

Material und Methoden: Zwischen März 2017 und September 2018 wurden beatmete, analgosedierte Kinder zwischen zwei und 16 Jahren auf der interdisziplinären Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Vor und während des schmerzhaften Stimulus durch endotracheales Absaugen erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Beobachter*innen die Erhebung von COMFORT-B-, mFLACC- und BPS-Scores. Zeitgleich erfolgte die Dokumentation der Vitalparameter. Die NFR-S wurde kontinuierlich mit Hilfe des Paintrackers (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland) aufgezeichnet. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k wurde mit Hilfe des PKMACRO-Sheets sowie mit Mixed-effects-Modellen berechnet. Als Reaktion auf den Reiz wurde ein Anstieg des mFLACC-Scores > 2 Punkte gewertet.

Ergebnis: Insgesamt wurden 59 Datensätze von 26 Patient*innen erhoben. Eine Reaktion auf die Stimulation erfolgte in 15 (25%) Fällen. Der Wert der Vorhersagefähigkeit (P_k) der NFR-S für eine Patientenreaktion auf den schmerzhaften Stimulus war angemessen ($P_k=0,69$), zeigte jedoch in einem generalisierten logistischen Mixed-effects-Modell keine Signifikanz ($p=0,48$). Alle untersuchten Prädiktoren waren stark von individuellen Faktoren abhängig.

Fazit: Mit Hilfe der NFR-S war eine angemessen genaue Vorhersage einer Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz in unserem Kollektiv beatmeter pädiatrischer Intensivpatient*innen möglich. Die Bestimmung einer generell anwendbaren NFR-S ist durch hohe individuelle Variabilität nicht möglich. Weitere Studien zur Untersuchung objektiver Prädiktoren wie der NFR-S sind notwendig.

Abstract

Introduction: The prediction of patient responses to potentially painful stimuli remains a challenge in pediatric intensive care units. In this study we investigated the nociceptive flexion reflex threshold (NFR-T) as well as the COMFORT-B-Scale, the Behavioral Pain Scale (BPS), and the modified Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (mFLACC) Scale to predict patient responses following a noxious stimulus.

Material and methods: Between March 2017 and September 2018, patients were recruited in the multidisciplinary PICU of the University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Children included were between two and 16 years of age and on mechanical ventilation, receiving analgesic and sedative medications. Two independent observers assessed the mFLACC-Scale, the BPS, and the COMFORT-B-Scale before and during noxious stimulation by way of endotracheal suctioning. Vital Signs were recorded at the same time. The NFR-T was recorded continuously using the Paintracker (Dolosys GmbH, Berlin, Germany). Prediction probability (P_k) was calculated using the PKMACRO-Sheet as well as with mixed-effects-models. An increase of the mFLACC-score by >2 points was defined as a reaction to the stimulation.

Results: In total 59 data sets were collected from 26 patients. Patient responses occurred in 15 (25 %) of the observations. Prediction probability (P_k) values for patient response following a noxious stimulus was fair using the NFR-T ($P_k = 0.69$), which, however, showed no significance ($p = 0.48$) in a generalized logistic mixed-effects model. All predictors examined were highly dependent on individual factors.

Conclusion: The NFR-T provided fair prediction accuracy for patient responses to a noxious stimulus in our sample of ventilated PICU patients. The determination of a generally applicable NFR-T is not possible due to high individual variability. Further studies investigating objective predictors such as the NFR-S are necessary.

9 Literaturverzeichnis

- Agarwal S, Classen D, Larsen G, Tofil NM, Hayes LW, Sullivan JE, et al. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States*. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(5). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2010/09000/Prevalence_of_adverse_events_in_pediatric.4.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:04]
- Ahlers SJGM, van der Veen AM, van Dijk M, Tibboel D, Knibbe CAJ. The Use of the Behavioral Pain Scale to Assess Pain in Conscious Sedated Patients: *Anesth Analg*. Januar 2010;110(1):127–33.
- Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology*. Mai 2012;116(5):1006–12.
- Akinci SB, Kanbak M, Guler A, Aypar U. Remifentanyl versus fentanyl for short-term analgesia-based sedation in mechanically ventilated postoperative children. *Pediatr Anesth*. 1. Oktober 2005;15(10):870–8.
- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and Anesthesia. *Science*. 7. November 2008;322(5903):876–80.
- Allegaert K, van den Anker J. Neonatal Drug Therapy: The First Frontier of Therapeutics for Children. *Clin Pharmacol Ther*. September 2015;98(3):288–97.
- Allegaert K, van den Anker JN. Neonatal pain management: still in search for the Holy Grail. *Int J Clin Pharmacol Ther*. Juli 2016;54(7):514–23.
- Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992;17(1):95–109.
- American Association of Critical-Care Nurses. Assessing Pain in Critically Ill Adults. *Crit Care Nurse*. 1. April 2019;39(2):108–108.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. April 2006;104(4):847–64.
- Anand KJ, Brown MJ, Bloom SR, Aynsley-Green A. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery. *Horm Res*. 1985;22(1–2):115–28.
- Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 19. November 1987;317(21):1321–9.
- Anand KJS, Craig KD. Editorial, New perspectives on the definition of Pain. *PAIN*. 1996;67(1). [Online im Internet.] URL: <https://journals.lww.com/pain/Fulltext/1996/09000/Editorial.2.aspx> [Stand: 09.06.2021, 11:04]

- Anand KJS, Hickey PR. Halothane–Morphine Compared with High-Dose Sufentanil for Anesthesia and Postoperative Analgesia in Neonatal Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2. Januar 1992;326(1):1–9.
- Anand KJS, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised Trial of Fentanyl Anaesthesia in Preterm Babies Undergoing Surgery: Effects on the Stress Response. *The Lancet*. 10. Januar 1987;329(8524):62–6.
- Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics*. Mai 2010;125(5):e1208–25.
- Andersen OK, Graven-Nielsen T, Matre D, Arendt-Nielsen L, Schomburg ED. Interaction between cutaneous and muscle afferent activity in polysynaptic reflex pathways: a human experimental study. *PAIN*. 1. Januar 2000;84(1):29–36.
- Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation: *Pain*. Januar 1994;56(1):95–101.
- Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The Effect of N-Methyl-D-aspartate Antagonist (Ketamine) on Single and Repeated Nociceptive Stimuli: A Placebo-Controlled Experimental Human Study. *Anesth Analg*. 1995;81(1). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Full-text/1995/07000/The_Effect_of_N_Methyl_D_aspartate_Antagonist.13.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:04]
- Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F, Rehberg B. Effects of Sevoflurane and Propofol on the Nociceptive Withdrawal Reflex and on the H Reflex. *Anesthesiology*. 1. Juli 2009;111(1):72–81.
- Baarslag MA, Jhingor S, Ista E, Allegaert K, Tibboel D, van Dijk M. How often do we perform painful and stressful procedures in the paediatric intensive care unit? A prospective observational study. *Aust Crit Care*. 1. Januar 2019;32(1):4–10.
- Bai J, Hsu L, Tang Y, van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior scale and the FLACC scale for pain assessment in Chinese children after cardiac surgery. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. März 2012;13(1):18–26.
- Bathien N, Hugelin A. Réflexes monosynaptiques et polysynaptiques de l’homme au cours de l’attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1. Juni 1969;26(6):604–12.
- Berde C, Ablin A, Glazer J, Miser A, Shapiro B, Weisman S, et al. American Academy of Pediatrics Report of the Subcommittee on Disease-Related Pain in Childhood Cancer. *Pediatrics*. November 1990;86(5 Pt 2):818–25.
- Berry FA, Gregory GA. Do premature infants require anesthesia for surgery? *Anesthesiology*. September 1987;67(3):291–3.

- Beyer JE, DeGood DE, Ashley LC, Russell GA. Patterns of postoperative analgesic use with adults and children following cardiac surgery. *PAIN*. September 1983;17(1):71–81.
- Beyer JE, Levin CR. Issues and advances in pain control in children. *Nurs Clin North Am*. September 1987;22(3):661–76.
- Booker PD. Postoperative analgesia for neonates? *Anaesthesia*. April 1987;42(4):343–4.
- Bossard A-E, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhas-sira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain*. Juli 2002;98(1–2):47–57.
- Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. *PAIN*. Februar 1991;44(2):131–8.
- Büttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Pediatr Anesth*. 2000;10(3):303–18.
- Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EU-ROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 1. Oktober 2015;3(10):796–812.
- Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2002/04000/An_item_analysis_of_the_COMFORT_scale_in_a.16.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:04]
- Chambliss CR, Anand KJS. Pain management in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. Juni 1997;9(3):246–53.
- Chan CWY, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res*. 6. Februar 1989;479(1):145–50.
- Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. Juni 2006;34(6):1691–9.
- Clarke RW, Harris J. The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain Res Rev*. 1. Oktober 2004;46(2):163–72.
- Cohen LL, Lemanek K, Blount RL, Dahlquist LM, Lim CS, Palermo TM, et al. Evidence-based Assessment of Pediatric Pain. *J Pediatr Psychol*. Oktober 2008;33(9):939–55.
- Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain: *PAIN Rep*. 2018;3(2):e634.

- Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery. Neonatal Anesthesia. Pediatrics. 1. September 1987;80(3):446–446.
- Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. Pediatrics. 1. Februar 2016;137(2):e20154271.
- Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Worley A, Meek J, Boyd S, et al. Postnatal Temporal, Spatial and Modality Tuning of Nociceptive Cutaneous Flexion Reflexes in Human Infants. Costigan M, Herausgeber. PLoS ONE. 4. Oktober 2013;8(10):e76470.
- Coté CJ, Wilson S, Pediatrics AAO, Dentistry AA of P. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. Pediatrics. 1. Juli 2016;138(1). [Online im Internet.] URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/1/e20161212> [Stand: 10.09.2020, 15:04]
- Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Babl FE. 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? PAIN. 2015;156(11). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2015/11000/Systematic_review_of_the_Face,_Legs,_Activity,_Cry.7.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:07]
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2003;48(5):1420–9.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. September 2018;46(9):e825.
- DGAI, DIVI, DGCH, DGF, GNPI, et al. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). 2015. [Online im Internet.] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf [Stand: 16.09.2020, 21:11]
- van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Duivenvoorden HJ, Passchier J, Bouwmeester N, et al. The Association Between Physiological and Behavioral Pain Measures in 0- to 3-Year-Old Infants after Major Surgery. J Pain Symptom Manage. 1. Juli 2001;22(1):600–9.
- van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. PAIN. 2000;84(2).
- van Dijk M, Koot HM, Saad HHA, Tibboel D, Passchier J. Observational Visual Analog Scale in Pediatric Pain Assessment: Useful Tool or Good Riddance? Clin J Pain. 2002;18(5).

- van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *AJN Am J Nurs*. 2005;105(1). [Online im Internet] URL: https://journals.lww.com/ajnon-line/Fulltext/2005/01000/The_COMFORT_Behavior_Scale__A_tool_for_assessing.19.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:07]
- van Dijk M, Roofthoof DWE, Anand KJS, Guldemon F, de Graaf J, Simons S, et al. Taking Up the Challenge of Measuring Prolonged Pain in (Premature) Neonates: The COMFORTneo Scale Seems Promising. *Clin J Pain*. 2009;25(7).
- Dimitrijevic MR, Faganel J, Gregoric M, Nathan PW, Trontelj JK. Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. April 1972;35(2):234–42.
- von Dincklage F. Monitoring von Schmerz, Nozizeption und Analgesie unter Allgemeinanästhesie: Relevanz, aktueller wissenschaftlicher Stand und klinische Praxis. *Anaesthesist*. Oktober 2015;64(10):758–64.
- von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia: Utility of measures of nociception. *Anaesthesia*. August 2012;67(8):899–905.
- von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*. 1. Februar 2010a;104(2):201–8.
- von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res*. März 2009a;1260:24–9.
- von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1. Februar 2009b;102(2):244–50.
- von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*. 1. Juni 2010b;104(6):740–5.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*. Juli 2008;101(1):8–16.
- Dorfman TL, Sumamo Schellenberg E, Rempel GR, Scott SD, Hartling L. An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. April 2014;51(4):654–76.

- Edwards L, Ring C, McIntyre D, Carroll D. Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle. *Psychophysiology*. 2001;38(4):712–8.
- Eland JM, Andersson JE. The experience of pain in children. In: Jacox A, Herausgeber. *Pain: a source book for nurses and other health care professionals*. Boston: LittleBrown & Co; 1977. S. 453–78.
- Eriksson M, Storm H, Fremming A, Schollin J. Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(1):27–30.
- Evans JohnM. Pain and Awareness During General Anaesthesia. *The Lancet*. 31. Oktober 1987;330(8566):1033.
- Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP, Medicine TC on PEM and S on A and P. Relief of Pain and Anxiety in Pediatric Patients in Emergency Medical Systems. *Pediatrics*. 1. November 2012;130(5):e1391–405.
- Finucane B, Symbas P, Braswell R, Ga A. Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates: Anesthetic Management. *South Med J*. Januar 1981;74(1):21–3.
- Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N. Postnatal Development of the Cutaneous Flexor Reflex: Comparative Study of Preterm Infants and Newborn Rat Pups. *Dev Med Child Neurol*. 1. August 1988;30(4):520–6.
- France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *PAIN*. 2002;99(3). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2002/10000/Catastrophizing_is_related_to_pain_ratings,_but.10.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:16]
- France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *PAIN*. 1999;81(1).
- Francesco S, Melania L, Lucrezia B, Antonella G, Concetta I, Giulia V, et al. A first contribution to the validation of the Italian version of the Behavioral Pain Scale in sedated, intubated, and mechanically ventilated paediatric patients. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 7):19–24.
- Fuhrer MJ. Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res*. 20. Juli 1972;42(2):353–66.
- Fuhrer MJ. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil*. Dezember 1976;57(12):577–82.
- Gauntlett IS. Analgesia for neonates. *Anaesthesia*. 1987;42(12):1328–9.

- Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. Juli 2006;15(4):420–7.
- Giordano V, Edobor J, Deindl P, Wildner B, Goeral K, Steinbauer P, et al. Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 1. Dezember 2019;173(12):1186–97.
- Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin Conductance Versus the Modified COMFORT Sedation Score as a Measure of Discomfort in Artificially Ventilated Children. *PEDIATRICS*. 1. Oktober 2008;122(4):e848–53.
- Gold JI, Kant AJ, Kim SH. The Impact of Unintentional Pediatric Trauma: A Review of Pain, Acute Stress, and Posttraumatic Stress. *J Pediatr Nurs*. 1. April 2008;23(2):81–91.
- Grant MJC, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Prospective evaluation of sedation-related adverse events in pediatric patients ventilated for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. April 2012;40(4):1317–23.
- Green G, Hartley C, Hoskin A, Duff E, Shriver A, Wilkinson D, et al. Behavioural discrimination of noxious stimuli in infants is dependent on brain maturation. *Pain*. Februar 2019;160(2):493–500.
- Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):15.
- Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. März 2006;20(1):161–80.
- Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The Effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind-Up) of the RIII Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans. *Anesth Analg*. Februar 2000;90(2):408–14.
- Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. Juni 2016;42(6):972–86.
- Hartley C, Moultrie F, Gursul D, Hoskin A, Adams E, Rogers R, et al. Changing Balance of Spinal Cord Excitability and Nociceptive Brain Activity in Early Human Development. *Curr Biol*. 8. August 2016;26(15):1998–2002.
- Hesselgard K, Larsson S, Romner B, Strömblad L-G, Reinstrup P. Validity and reliability of the Behavioural Observational Pain Scale for postoperative pain measurement in children 1-7 years of age*: *Pediatr Crit Care Med*. März 2007;8(2):102–8.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. August 2001;93(2):173–83.

- Hildenbrand AK, Kassam-Adams N, Barakat LP, Kohser KL, Ciesla JA, Delahanty DL, et al. Posttraumatic stress in children after injury: The role of acute pain and opioid medication use. *Pediatr Emerg Care*. 16. Januar 2018 [Online im Internet.] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047932/> [Stand: 18.09.2020, 22:14]
- Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: Current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1. August 2006;11(4):237–45.
- Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. Januar 2008;28(1):55–60.
- Hunt CC. Relation of Function to Diameter in Afferent Fibres of Muscle Nerves. *J Gen Physiol*. 20. September 1954;38(1):117–31.
- Huskisson EC. MEASUREMENT OF PAIN. *Orig Publ Vol 2 Issue 7889*. 9. November 1974;304(7889):1127–31.
- IASP. IASP Terminology - IASP [Online im Internet.] URL: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociception>. 2017 [zitiert 8. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociception> [Stand: 09.06.2021, 11:21]
- Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation*. *Crit Care Med*. 2008;36(8). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2008/08000/Withdrawal_symptoms_in_critically_ill_children.31.aspx [Stand: 09.06.2021, 11:04]
- Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT „behavior“ scale. *Pediatr Crit Care Med*. Januar 2005;6(1):58–63.
- Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, Neumark L, Hackbarth M, Schneider M, et al. Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosens Mot Res*. 3. April 2017a;34(2):139–44.
- Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. Mai 2017b;34(5):297–305.
- Jensen MB, Biurrun Manresa J, Andersen OK. Reliable estimation of nociceptive withdrawal reflex thresholds. *J Neurosci Methods*. 30. September 2015;253:110–5.
- Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2009;14(3):122–30.

- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Pain Standards for 2001. 2001 [Online im Internet.] URL: https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/pain-management/2001_pain_standard-spdf.pdf?db=web&hash=C11475CEAF841C3117874C83193FE8B6 [Stand: 31.01.2021, 09:36]
- Jordan D, Steiner M, Kochs EF, Schneider G. A Program for Computing the Prediction Probability and the Related Receiver Operating Characteristic Graph. *Anesth Analg*. Dezember 2010;111(6):1416–21.
- Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag*. April 2014;19(2):93–6.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 13. Mai 2006;367(9522):1618–25.
- Kein Autor gelistet. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. IASP(Hrg.). *Pain*. 6. Januar 1979
- Kein Autor gelistet. Pain, Anaesthesia, and Babies. *The Lancet*. 5. September 1987;330(8558):543–4.
- Kim J, Yao A, Atherley R, Carstens E, Jinks SL, Antognini JF. Neurons in the Ventral Spinal Cord Are More Depressed by Isoflurane, Halothane, and Propofol Than Are Neurons in the Dorsal Spinal Cord. *Anesth Analg*. Oktober 2007;105(4):1020-contents.
- Koizumi T, Kurosawa H. Survey of analgesia and sedation in pediatric intensive care units in Japan. *Pediatr Int*. 2020;62(5):535–41.
- Lawson J. Letter to the editor. *Birth*. 1986;(13):124–5.
- Levine JD, Gordon NC. Pain in prelingual children and its evaluation by pain-induced vocalization. *PAIN*. Oktober 1982;14(2):85–93.
- Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am*. Februar 1971;49(2):Suppl 2:467+.
- Lewis GN, Rice DA, Jourdain K, McNair PJ. Influence of stimulation location and posture on the reliability and comfort of the nociceptive flexion reflex. *Pain Res Manag*. 2012;17(2):110–4.
- Lidow MS. Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *PAIN*. Oktober 2002;99(3):377–83.
- Lloyd DPC. Neuron Patterns Controlling Transmission of Ipsilateral Hind Limb Reflexes in Cat. *J Neurophysiol*. 1. Juli 1943;6(4):293–315.
- Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in

- children with cognitive impairment. *Pediatr Anesth*. März 2006;16(3):258–65.
- Manworren RCB, Hynan LS. Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale. *Pediatr Nurs*. 1. Januar 2003;29(2):140–6.
- Marx CMP, Smith PGD, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med*. Januar 1994;22(1):163–70.
- McGrath P, Vair C, McGrath M-J, Unruh E, Schnurr R. Pediatric Nurses' Perception of Pain Experienced By Children and Adults. *Can J Nurs Res Arch*. 13. April 1984;16(4):34–40.
- McGrath PJ. Science is not enough: The modern history of pediatric pain: Pain. November 2011;152(11):2457–9.
- McGrath PJ, Unruh AM (1987) Pain in Children and adolescent (Pain Research and clinical Management). McGrath PJ, Unruh AM (Hrg.). Amsterdam, Elsevier.
- McGrath PJ, Walco GA, Turk DC, Dworkin RH, Brown MT, Davidson K, et al. Core Outcome Domains and Measures for Pediatric Acute and Chronic/Recurrent Pain Clinical Trials: PedIMMPACT Recommendations. *J Pain*. September 2008;9(9):771–83.
- van Meijel EPM, Gigengack MR, Verlinden E, van der Steeg AFW, Goslings JC, Bloemers FW, et al. The Association Between Acute Pain and Posttraumatic Stress Symptoms in Children and Adolescents 3 Months After Accidental Injury. *J Clin Psychol Med Settings*. 2019;26(1):88–96.
- Melzack R, Scott T. The effects of early experience on the response to pain. *J Comp Physiol Psychol*. April 1957;50(2):155–61.
- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. Juni 1997;23(3):293–7.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. International Association for the Study of Pain, Herausgeber. Seattle: IASP Press; 1994.
- Minas G, Goutziomitrou E, Douvantzi A, Foulidou A, Petropoulou P. Evaluation and validation of the FLACC preverbal patient pain scale in comparison with the VAS pain scale for pediatric patients in the PACU - A preliminary study: 10AP4-7. *Eur J Anaesthesiol EJA*. Juni 2007;24:135.
- Müller-Busch HC (2007) Kulturgeschichtliche Bedeutung des Schmerzes. In: Schmerzpsychotherapie. Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P (Hrg.) Berlin, Heidelberg, Springer, 151-167 [Online im Internet.] URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-72284-7_8 [Stand: 09.06.2021, 13:37]

- Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit-A Post Hoc Analysis of the DOLOREA Study. *Anesthesiology*. 1. Dezember 2009;111(6):1308–16.
- Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258–63.
- Pearson K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Lond Edinb Dublin Philos Mag J Sci*. 1. Juli 1900;50(302):157–75.
- Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. August 2006;32(8):1125–36.
- Pokela M-L. Pain Relief Can Reduce Hypoxemia in Distressed Neonates During Routine Treatment Procedures. *Pediatrics*. 1. März 1994;93(3):379–83.
- Poma PA. Painless Neonatal Circumcision. *Int J Gynecol Obstet*. 1980;18(4):308–9.
- Porter FL, Grunau RE, Anand KJS. Long-Term Effects of Pain in Infants. *J Dev Behav Pediatr*. August 1999;20(4):253–61.
- Posch MJ, Baars JH. Awareness – Stellenwert des Neuromonitorings von Analgesie und Hypnose. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. Januar 2013;48(1):40–6.
- Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, Doise J-M, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med*. 2007;35(9). [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2007/09000/Effect_of_a_nurse_implemented_sedation_protocol_on.4.aspx [Stand: 07.09.2020, 14:46]
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 23. Mai 2020; Published Ahead of Print. [Online im Internet.] URL: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001939> [Stand 07.09.2020, 14:46]
- Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of Mechanical Ventilator Weaning Protocols on Respiratory Outcomes in Infants and Children: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 27. November 2002;288(20):2561–8.
- Ranger M, Celeste Johnston C, Rennick JE, Limperopoulos C, Heldt T, du Plessis AJ. A Multidimensional Approach to Pain Assessment in Critically Ill Infants During a Painful Procedure: *Clin J Pain*. Juli 2013;29(7):613–20.

- Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE. Habituation, sensitization, and emotional valence modulation of pain responses. *Pain*. Februar 2010a;148(2):320–7.
- Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE, McCabe KM, Chandler MC, Russell JL, et al. Are There Sex Differences in Affective Modulation of Spinal Nociception and Pain? *J Pain*. Dezember 2010b;11(12):1429–41.
- Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: A comparison of different scoring criteria: *Pain*. April 2007;128(3):244–53.
- Rhudy JL, Green BA, Arnau RC, France CR. Taxometric analysis of biceps femoris EMG following electrocutaneous stimulation over the sural nerve: Determining the latent structure of the nociceptive flexion reflex (NFR). *Int J Psychophysiol*. 1. Juli 2008;69(1):18–26.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL. Emotional modulation of spinal nociception and pain: The impact of predictable noxious stimulation. *PAIN*. Dezember 2006;126(1):221–33.
- Rijkenberg S, Stilma W, Bosman RJ, van der Meer NJ, van der Voort PHJ. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. August 2017;31(4):1227–34.
- Robieux I, Kumar R, Radhakrishnan S, Koren G. Assessing pain and analgesia with a lidocaine-prilocaine emulsion in infants and toddlers during venipuncture. *J Pediatr*. 1. Juni 1991;118(6):971–3.
- Rovner S. Surgery Without Anesthesia: Can Preemies Feel Pain? *Washington Post*. 13. August 1986; [Online im Internet.] URL: <https://www.washingtonpost.com/archive/lifestyle/wellness/1986/08/13/surgery-without-anesthesia-can-preemies-feel-pain/54d32183-8eed-49a8-9066-9dc7cf0afa82/> [Stand: 12.09.2020, 20:36]
- Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*. Juni 1986;25(3):403–10.
- Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Livieri C, Verri AP, Nappi G. Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults. *Funct Neurol*. März 1989;4(1):53–8.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 1. Dezember 2005;77(6):353–95.
- Schechter NL, Allen D. Physicians' Attitudes toward Pain in Children. *J Dev Behav Pediatr*. Dezember 1986;7(6):350–4.
- Schechter NL, Allen DA, Hanson K. Status of Pediatric Pain Control: A Comparison of Hospital Analgesic Usage in Children and Adults. *Pediatrics*. 1. Januar 1986;77(1):11–5.

- Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. April 1998;26(4):651–9.
- Schmidt GN, Scharein E, Siegel M, Müller J, Debener S, Nitzschke R, et al. Identification of sensory blockade by somatosensory and pain-induced evoked potentials. *Anesthesiology*. April 2007;106(4):707–14.
- Schomburg ED. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res*. 1. Februar 1990;7(4):265–340.
- Schuster A, Lenard HG. Pain in newborns and prematures: Current practice and knowledge. *Brain Dev*. 1. Januar 1990;12(5):459–65.
- Severgnini P, Pelosi P, Contino E, Serafinelli E, Novario R, Chiaranda M. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *J Intensive Care*. 7. November 2016;4(1):68.
- Shahani BT, Young RR. Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 1. Oktober 1971;34(5):616.
- Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med*. September 1995;23(9):1596–600.
- Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*. 26. April 1910;40(1–2):28–121.
- Shibata M, Kawai M, Matsukura T, Heike T, Okanoya K, Myowa-Yamakoshi M. Salivary biomarkers are not suitable for pain assessment in newborns. *Early Hum Dev*. 1. Juli 2013;89(7):503–6.
- Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans—review article. *Pain*. 2002;96(1):3–8.
- Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How Well Do Clinical Pain Assessment Tools Reflect Pain in Infants? *PLoS Med*. Juni 2008;5(6):e129. [Online im Internet.] URL: doi:10.1371/journal.pmed.005012924. [Stand: 04.09.2020, 11:07]
- Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 9. Oktober 2010;376(9748):1225–32.
- Slepian PM, France CR, Rhudy JL, Himawan LK, Güereca YM, Kuhn BL, et al. Behavioral Inhibition and Behavioral Activation are Related to Habituation of Nociceptive Flexion Reflex, but Not Pain Ratings. *J Pain*. 1. März 2017;18(3):349–58.

- Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology*. Januar 1996;84(1):38–51.
- St. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. Februar 2018;265(2):231–8.
- Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): Initial Validation and Feasibility. *Clin J Pain*. 2014;30(3).
- Suraseranivongse S, Santawat U, Kraiprasit K, Petcharatana S, Prakkamodom S, Muntraporn N. Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 hours of surgery. *Br J Anaesth*. 1. September 2001;87(3):400–5.
- Swafford LI, Allan D. Pain Relief in the Pediatric Patient. *Med Clin North Am*. 1. Januar 1968;52(1):131–6.
- Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet Lond Engl*. 4. Februar 1995a;345(8945):291–2.
- Taddio A, Nulman I, Koren BS, Stevens B, Koren G. A revised measure of acute pain in infants. *J Pain Symptom Manage*. 1. August 1995b;10(6):456–63.
- Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*. 21. August 2002;288(7):857–61.
- Tobias JD. Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit: Challenges, Outcomes, and Future Strategies in the United States. In: Mason KP, Herausgeber. *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration*. New York, NY: Springer; 2015:275–328. [Online im Internet.] URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1390-9_16 [Stand: 10.09.2020, 10:52]
- Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equi-analgesia. *J Pain Res*. 29. Oktober 2018;11:2587–601.
- Van Erkel AR, Pattynama PMTh. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: basic principles and applications in radiology. *Eur J Radiol*. 1998;27(2):88–94.
- Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. September 2013;39(9):1524–34.
- Voepel-Lewis T, Zanoliti J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and Validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Tool in Assessing Acute Pain in Critically Ill Patients. *Am J Crit Care*. 1. Januar 2010;19(1):55–61.

- Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *MINERVA Anesthesiol.* 2013;79(8):20.
- Walco GA, Cassidy RC, Schechter NL. Pain, Hurt, and Harm - The Ethics of Pain Control in Infants and Children. *N Engl J Med.* 25. August 1994;331(8):541–4.
- Wesson SC. Ligation of the ductus arteriosus: anesthesia management of the tiny premature infant. *AANA J.* Dezember 1982;50(6):579–82.
- Willer JC. Influence de l'anticipation de la douleur sur les fréquences cardiaque et respiratoire et sur le réflexe nociceptif chez l'homme. *Physiol Behav.* 1. Oktober 1975;15(4):411–5.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *PAIN.* Februar 1977;3(1):69–80.
- Willer JC. Anticipation of pain-produced stress: Electrophysiological study in man. *Physiol Behav.* 1. Juli 1980;25(1):49–51.
- Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res.* 1. April 1985;331(1):105–14.
- Willis MHW, Merkel SI, Voepel-Lewis T, Malviya S. FLACC Behavioral Pain Assessment Scale: a comparison with the child's self-report. *Pediatr Nurs.* Juni 2003;29(3):195–8.
- Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 1. Februar 2006;22(1):32–9.
- Young KD. Pediatric procedural pain. *Ann Emerg Med.* 1. Februar 2005;45(2):160–71.
- Zeltzer LK, Altman A, Cohen D, LeBaron S, Munuksela EL, Schechter NL. American Academy of Pediatrics Report of the Subcommittee on the Management of Pain Associated with Procedures in Children with Cancer. *Pediatrics.* November 1990;86(5 Pt 2):826–31.

10 Anhang

10.1 Dissertationsbezogene Publikation

Mauritz MD, Uhlenberg F, Bashir-Elahi D, Werther T, Gottschalk U, Ebenebe CU, Bergers M, Giordano V, Vettorazzi E, Singer D, and Deindl P. Prediction of Nociception in Children Using the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and the Bispectral Index—A Prospective Exploratory Observational Study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 9000;Latest Articles. Online ahead of Print. [Online im Internet.] URL: https://journals.lww.com/pccmjjournal/Fulltext/9000/Prediction_of_Nociception_in_Children_Using_the.97850.aspx [Stand: 14.06.2021, 22:56]

ONLINE CLINICAL INVESTIGATION

Prediction of Nociception in Children Using the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and the Bispectral Index—A Prospective Exploratory Observational Study

OBJECTIVES: The prediction of patient responses to potentially painful stimuli remains a challenge in PICUs. We investigated the ability of the paintracker analgesia monitor (Dolosys GmbH, Berlin, Germany) measuring the nociceptive flexion reflex threshold, the cerebral sedation monitor bispectral index (Medtronic, Dublin, Ireland), the COMFORT Behavior, and the modified Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale scores to predict patient responses following a noxious stimulus.

DESIGN: Single-center prospective exploratory observational study.

SETTING: Fourteen-bed multidisciplinary PICU at the University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Germany.

PATIENTS: Children on mechanical ventilation receiving analgesic and sedative medications.

INTERVENTIONS: Noxious stimulation by way of endotracheal suctioning.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Two independent observers assessed modified Face, Legs, Activity, Cry, Consolability and COMFORT Behavior Scales scores during noxious stimulation ($n = 59$) in 26 patients. Vital signs were recorded immediately before and during noxious stimulation; bispectral index and nociceptive flexion reflex threshold were recorded continuously. Mean prestimulation bispectral index (55.5; CI, 44.2–66.9 vs 39.9; CI, 33.1–46.8; $p = 0.007$), and COMFORT Behavior values (9.5; CI, 9.2–13.2 vs 7.5; CI, 6.7–8.5; $p = 0.023$) were significantly higher in observations with a response than in those without a response. Prediction probability (P_k) values for patient responses were high when the bispectral index was used ($P_k = 0.85$) but only fair when the nociceptive flexion reflex threshold ($P_k = 0.69$) or COMFORT Behavior Scale score ($P_k = 0.73$) was used. A logistic mixed-effects model confirmed the bispectral index as a significant potential predictor of patient response ($p = 0.007$).

CONCLUSIONS: In our sample of ventilated children in the PICU, bispectral index and nociceptive flexion reflex threshold provided good and fair prediction accuracy for patient responses to endotracheal suctioning.

KEY WORDS: BIS; children; mFLACC; NFRT, pain; sedation

Maximilian D. Mauritz, MD¹
Felix Uhlenberg, MD¹
Dario Bashir-Elahi, MSc²
Tobias Werther, MD³
Urda Gottschalk, MD⁴
Chinedu Ulrich Ebenebe, MD¹
Marlies Bergers, RN¹
Vito Giordano, MD⁵
Elk Vettorazzi, MSc⁶
Dominique Singer, MD¹
Philipp Deindl, MD¹

Copyright © 2021 by the Society of
Critical Care Medicine and the World
Federation of Pediatric Intensive and
Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000002701

International anesthesiology guidelines for adults (1) and children (2–4) recommend titrating analgesics and sedative medications according to patient-specific endpoints defined based on a regular and standardized evaluation

10.2 Elterninformation

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.

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 erhobenen 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 erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bereits erhobenen 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.

11 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir diese Promotion und mein Studium ermöglicht haben.

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dominique Singer und Herrn PD Dr. med. Philipp Deindl für die Überlassung des Themas. Vielen Dank an Herrn PD Dr. Deindl für die enge Einbindung in alle Prozesse der Studie, die Unterstützung, die Geduld und den engen Austausch.

Besonders danken möchte ich meiner Frau Marlene für ihre Unterstützung und ihre Geduld. Danke, dass du es mir ermöglichst hast, diese Studie durchzuführen und diese Arbeit zu schreiben! Vielen Dank für deine Unterstützung während des Studiums und der langen Zeit davor. Und vielen Dank für die Durchsicht dieser Arbeit. Ich danke meinen Kindern Nore, Lóa und Jelle für das vorausgesetzte Verständnis dafür, dass ich meine Zeit am Schreibtisch und nicht mit ihnen verbracht habe.

Meinem Doktorandenkollegen Dr. med. Maximilian Mauritz danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit, die gute Arbeitsaufteilung und die Diskussionen.

Vielen Dank auch dem gesamten Team der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für ihr Verständnis und die Zusammenarbeit.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Jan Baars und Dario El-Bashir von der Dolo-sys GmbH für die Beratung während der Studie.

Herrn Dr. Thomas Lemcke danke ich für den „fachfremden“ wissenschaftlichen Input.

Dank gilt auch allen Proband*innen und ihren Eltern für die Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Für die finanzielle Förderung der Studie danke ich der Stiftung „Hamburg macht Kinder gesund e.V.“

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung auf dem langen Weg zu meinem Studium, währenddessen und darüber hinaus

12 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13 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.

Unterschrift: