

Die Top 10 der Mythen in Bezug auf Sedierung und Delir auf der Intensivstation

Gregory J. Peitz, PharmD, BCPS; Michele C. Balas, PhD, RN, APRN-NP, CCRN; Keith M. Olsen, PharmD, FCCP, FCCM; Brenda T. Pun, RN, MSN, ACNP; E. Wesley Ely, MD, MPH

Ins Deutsche übertragen von Michael Dewes, RbP, Hôpital Kirchberg, Intensivstation - Soins intensifs, Luxemburg und Carsten Hermes, RbP, Fachkrankenpfleger, Intensivstation 23, Helios Klinikum Siegburg, Deutschland

Korrekturvorschläge bitte an dewes.m@gmail.com

Abstract

Das Management von Schmerz, Agitation und Delir beim kritisch kranken Patienten kann durch eine Vielzahl von Faktoren kompliziert werden. Die Entscheidung zur Verabreichung von Opioiden, Sedativa und antipsychotischen Medikamenten wird häufig von dem Wunsch getrieben, das Wohlbefinden des Patienten zu verbessern sowie die Toleranz gegenüber invasiven Prozeduren oder anderen Interventionen in der Intensivstation zu erhöhen. Obwohl eine wachsende Zahl an Arbeiten neue Strategien zur Optimierung der Praxis bezüglich Analgesie, Sedierung und Delir evidenzbasiert unterstützen, halten viele der in der Intensivbehandlung Tätigen an falschen Vorstellungen zum angemessenen Management dieser kritisch kranken Patienten fest. Dieser Artikel erkundet solche Vorstellungen eingehender und bietet neue evidenzbasierte Strategien zum besseren Umgang mit Sedierung und Delir, insbesondere bei Intensivpatienten, an. (Crit Care Med 2013; 41:S46-S56)

Die Praxis der Sedierung und Analgesie in Verbindung mit Maßnahmen zur Delir-Reduktion bei kritisch kranken Patienten ist ein fortschreitender Prozess. Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte haben sich therapeutische Maßnahmen in Übereinstimmung mit neuen Studien und veröffentlichten Nachweisen verändert. Der Nutzen von Aufwachversuchen (SATs), Spontanatemversuchen (SBTs) sowie der Implementierung der Frühmobilisierung bei kritisch kranken Patienten konnte gezeigt werden (1-3). Darüber hinaus konnten Forscher und klinisch Tätige genauere Definitionen zu Prävalenz und Folgen ICU-induzierter Delirien geben (4-7).

Im Januar 2013 veröffentlichten das American College of Critical Care bzw. die Society of Critical Care Medicine (SCCM) ihre PAD-Guidelines (pain, agitation and delirium) zum Management von Schmerz, Agitation und Delir. Diese bieten eine umfassende Übersicht der Maßnahmen zur Verbesserung des kurz- und langfristigen Outcomes von Intensivpatienten. Herkömmliches Herangehen an das Management von Schmerzen, Sedierung und Delir bei Intensivpatienten kann im Widerspruch zu mehreren Empfehlungen der PAD-Guideline stehen und damit zu einem

schlechteren Outcome der Intensivpatienten führen. Eine weitgehende Akzeptanz der PAD-Guidelines wird zweierlei erfordern: erhebliche Anstrengungen zur Überwindung dieser Vorstellungen und „Mythen“ durch intensive Schulung der in der Intensivbehandlung Tätigen sowie eine Neustrukturierung bisher praktizierter SOPs und Standards.

Vorrangiges Ziel dieses Artikels ist es, die Grundlagen dieser Mythen bezüglich der Sedierung und Analgesie von Intensivpatienten zu ergründen sowie alternative, evidenzbasierte Strategien zur Verfügung zu stellen, welche Intensivklinikern dabei helfen können, ihr Management von Schmerz, Sedierung und Delir beim kritisch kranken Patienten zu verbessern; dies erfolgt auf integrierte und interdisziplinäre Weise, basierend auf den Empfehlungen der 2013er ICU PAD-Guidelines.

Sedations- und Analgesiemanagement auf der Intensivstation

Mythos 1: Alle beatmeten Intensivpatienten benötigen Sedativa

Eine weitverbreitete Vorstellung über kritisch kranke Patienten ist, dass alle Beatmungspflichtigen sedierende Medikamente erhalten sollten. Sedativa, darunter Benzodiazepine, Propofol und Dexmedetomidin werden, in Verbindung mit Opioiden, Intensivpatienten routinemäßig verabreicht, um Angst und Unruhe zu lindern, die Erinnerung an unerfreuliche Intensivverfahren zu reduzieren, die Beatmungstoleranz zu erhöhen, hyperadrenerge Reaktionen zu reduzieren oder einen Substanzentzug zu begleiten (8-10). Darüber hinaus können Sedativa indiziert sein zur Behandlung von Patienten im Status epilepticus, mit erhöhtem Hirndruck, akuten psychiatrischen Erkrankungen oder solcher Patienten, die aus irgendwelchen Gründen Muskelrelaxantien erhalten (9). Die Verabreichung von Sedativa bei diesen Patienten ist jedoch auch mit unerwünschten kurz- und langfristigen Folgen verbunden. Kurzfristige Nebenwirkungen sind beispielsweise Atemdepression, hämodynamische Instabilität oder metabolische Azidose und hängen von Art und Dosis des verwendeten Sedativums ab. Der andauernde Gebrauch von Sedativa kann zu verlängerter Beatmungsdauer sowie verlängertem Intensivaufenthalt (ICU-LOS) führen und das Risiko von Intensivpatienten, ein akutes Delir zu entwickeln, erhöhen (11,12). Eine Meta-Analyse des Outcomes von Intensivpatienten bezüglich der Sedierung zeigte, dass Benzodiazepine (z.B. Midazolam oder Lorazepam) mit einem längeren Intensivaufenthalt assoziiert sind als Nicht-Benzodiazepine (z.B. Propofol oder Dexmedetomidin). Ein Update dieser Meta-Analyse durch Fraser et al (13) konnte diesen Befund bestätigen und gleichzeitig zeigen, dass die Anwendung von Benzodiazepinen zur Sedierung im Vergleich zu Non-Diazepinen mit längerer Beatmungsdauer assoziiert ist. Benzodiazepin-basierte Sedierung von Intensivpatienten wurde darüber hinaus auch mit langdauernden psychiatrischen Komorbiditäten wie z.B. PTSD und Depressionen in Verbindung gebracht. Eine Studie an 157 erwachsenen Intensivpatienten konnte zeigen, dass der stärkste klinische Risikofaktor für die Entwicklung eines PTSD nach Krankenhausentlassung die prolongierte Verabreichung sedierender Medikamente war (14). Insbesondere Patienten, die Benzodiazepine zur Sedierung erhielten, hatten ein höheres Risiko für eine Depression im Zeitraum von 3 Monaten nach ihrer Entlassung aus der Intensivstation. Angesichts der Risiken, die mit sedierenden Medikamenten in der Intensivpopulation verbunden sind, müssen Kliniker eine sorgfältige Analyse des Risiko-/Nutzen-Verhältnisses vornehmen.

Dadurch wird die Frage aufgeworfen: Kann ein Intensivpatient unter maschineller Beatmung mit Opioiden und wenn überhaupt, nur wenig Sedativa, sicher gemanagt werden (d.h. unter Anwendung einer Zuerst-Analgesie-Strategie)? Die vielleicht bekannteste Studie zu dieser Frage wurde von Strøm et al (15) veröffentlicht. 140 medizinische und chirurgische Intensivpatienten unter maschineller Beatmung wurden auf zwei Gruppen zufallsverteilt: Entweder ein Protokoll ohne Sedierung (in erster Linie IV Morphin-Bolusgaben von 2.5-5 mg, mit der Möglichkeit entweder IV Haloperidol-Boli oder Propofol Rescue-Gaben während 6-Stunden Perioden zu geben) oder ein

Sedierungsregime (Propofol-Perfusor während 48 Stunden titriert für einen Ziel-Ramsayscore von 3-4, gefolgt von einem anschließenden Midazolam-Perfusor, mit bedarfsweiser Gabe von IV Morphinboli 2.5-5 mg) mit täglichen Auslassversuchen bis zum Erwachen der Patienten. Die Patienten in der No-Sedation Gruppe waren signifikant weniger Tage maschinell beatmet als die Patienten in der Sedierungs-Kohorte (mittlere Differenz = 4.2 d; 95% CI, 0.3-8.1; $p = 0.02$). Die Patienten in der No-Sedation Gruppe erfuhren außerdem eine signifikant kürzere ICU LOS [Intensivaufenthalt] (Hazard Ratio, 1.86; 95% CI, 1.05-3.23; $p = 0.03$), wiesen jedoch auch eine höhere Rate an hyperaktivem Delir auf (20% vs 7%, $p = 0.04$) als die Patienten im Sedierungsarm. Es gab keine Unterschiede in der Prävalenz akzidentieller Extubationen oder ventilator-assoziiertes Pneumonien zwischen beiden Gruppen.

Obwohl diese Studie Evidenz für einen potentiellen Nutzen einer No-Sedation-Strategie lieferte, hat sie signifikante Einschränkungen: Am Studienort in Dänemark war man bereits an einen Versorgungsstandard ohne Sedierung von Intensivpatienten gewohnt. Patienten, die auf diese Intensivstation aufgenommen wurden, erhielten üblicherweise IV Morphinboli als Bedarfsmedikation mit nur geringer Verwendung kontinuierlicher Sedativa- oder Analgetika-Perfusoren. Darüber hinaus betrug das Verhältnis Intensivpflege/Patient 1:1, körperliche Fixierung wurde bei diesen Intensivpatienten niemals verwendet. Bei Patienten, die Zeichen von Unbehagen zeigten, wurden alle möglichen Ursachen (z.B. Schmerz, Hypoxie, Tubusobstruktion) systematisch ausgeschlossen. Wenn ein Intensivpatient ein Delir entwickelte, wurde ihm ein Teammitglied zugeteilt, um ihn verbal zu besänftigen und zu beruhigen, bis das Delir abklang. Obwohl diese Störfaktoren limitierend auf die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse dieser Studie für andere Institutionen mit weniger konsequentem Delir- und Personal-Management wirken könnten, sind doch die genannten Punkte wichtige Kontextfaktoren, welche die Sedierungspraxis andernorts beeinflussen können. Andere Studien, die „Analgesia-first“ Strategien verfolgen, konnten ebenso Verbesserungen des Intensiv-Outcomes demonstrieren, insbesondere eine Reduktion von Beatmungsdauer und ICU LOS (Intensivaufenthaltsdauer), was zur Empfehlung in der PAD-Guideline führte „analgesia-first Sedierung bei maschinell beatmeten erwachsenen Intensivpatienten zu nutzen (2B) (8, 16, 17).

Mythos 2: Die Versorgung tief sedierter Intensivpatienten ist einfacher

Sedativa werden kritisch kranken Patienten oftmals verabreicht, um Pflegehandlungen des Intensivpersonals zu erleichtern (18). In einer Befragung von 423 Intensivpflegenden wählte nahezu ein Drittel der Befragten die Optionen „Stimme zu“ bzw. „Stimme voll zu“ zur Behauptung, alle Beatmungspatienten sollen sediert werden. Darüber hinaus bekundeten 48% der Befragten ihre Absicht, all ihre Beatmungspatienten zu sedieren (18). Übereinstimmend mit dieser Haltung verdoppelte sich die Prävalenz der Beatmungspatienten, die Sedierungsperfusoren erhielten, in den USA im Zeitraum von 2001 – 2007 (19). Diese Ergebnisse legen eine weitverbreitete Kultur der tiefen Sedierung beatmeter Intensivpatienten mit dem Ziel der Erleichterung von

Pflegemaßnahmen nahe. Um diese Vorstellung der erleichterten Versorgung von Intensivpatienten anzugehen, muss man vielleicht zunächst die Frage stellen: „Leichter für wen?“

Die Ergebnisse dieser Befragung ergaben eine Reihe von Faktoren, welche die Entscheidung von Intensivpflegenden, kritisch kranken Patienten Sedativa zu verabreichen, beeinflussen. Primäre Indikationen, die von Pflegenden für die Gabe von Sedativa angeführt wurden, sind Erhöhung des Wohlbefindens der Patienten, Auslösen einer Amnesie und das Verhindern selbstschädigenden Verhaltens. Viele Pflegende halten auch die Reizüberflutung der Patienten durch Angehörige für eine angemessene Begründung zur Gabe zusätzlicher Sedativa-Gaben (9). Weitere potentielle Vorzüge tiefer Sedierung umfassen: Bessere Möglichkeiten für Intensivpflegende „effizienter zu arbeiten“, indem ihre Fähigkeit zu sicherem Multitasking ohne engmaschige Patientenüberwachung erhöht wird sowie ein besseres Management der Betreuungsverhältnisse (18). Aus der Perspektive der Intensivpatienten muss es wohl so erscheinen, dass es für Pflegende „einfacher“ wäre, sie zu betreuen, wenn sie wach und aufmerksam sind, sich wohlfühlen und effektiv mit dem Intensivpersonal kommunizieren können. Nicht-sedierte oder leicht sedierte Intensivpatienten wären in der Lage, ihre akuten Bedürfnisse auszudrücken, was zu einer positiveren Erfahrung ihres Intensivaufenthaltes führen würde. Darüber hinaus könnten aufmerksame und interaktive Patienten an den Entscheidungen bezüglich ihrer eigenen Versorgung teilhaben und auch End-of-life Entscheidungen treffen. Intensivpatienten, die zu einer sinnvollen Interaktion mit Intensivpersonal in der Lage sind und aktiv an der eigenen Versorgung mitwirken, können außerdem besser mitarbeiten bei Handlungen, die ihre Beatmungsdauer und ihren Intensivaufenthalt wahrscheinlich verkürzen, wie zum Beispiel Spontanatmungsversuch und Frühmobilisierungsmaßnahmen.

Die sich stetig verbessernde Evidenzlage zeigt, dass eine tiefe Sedierung von Intensivpatienten mehr schadet als eine nur leichte Sedierung. Shehabi et al (20, 21) berichten, dass eine frühe, tiefe Sedierung zu längeren Beatmungszeiten sowie einer erhöhten 6-Monats-Sterblichkeit führt. Weil Sedativa darüber hinaus mit der Entwicklung von Deliren assoziiert sind, ist es logisch anzunehmen, dass eine Dosierung dieser Medikamente zur Erreichung einer leichten Sedierung sowohl die Prävalenz als auch die Dauer der Delire reduziert. Eine aktuelle Studie untersucht die Effekte einer leichten Sedierung von Patienten mit Acute Lung Injury (d.h. ein Ziel-Richmond-Agitation-Sedation-Score [RASS] von 0 [ruhig und aufmerksam]) mittels bedarfsweiser IV-Bolusgabe von Sedativa als Erstmaßnahme, wobei kontinuierliche Sedativa-Perfusoren nur zum Einsatz kamen, wenn die Patienten mit dem Bolus-Regime nicht zurechtkamen (22). Die Studie implementierte zusätzlich die Integration eines täglich zwei Mal in der Routinepraxis vorgenommenen Delir-Screenings mittels Confusion Assessment for the ICU (CAM-ICU). Dieses integrierte Herangehen führte zu: 1) einem geringeren Verbrauch von Opioiden und Sedativa bei den Intensivpatienten (Verhältnis der Intensivtage pro Patient im Median: 33% vs 74% bzw. 22% vs 70%, beide $p < 0,001$) und einer Zunahme der Wachheit der Intensivpatienten (d.h. RASS-

Score pro Patient im Median: -1.5 vs -4, $p < 0,001$), einer Zunahme der Anzahl der Tage, an denen die Patienten wach und nicht-delirant waren (Verhältnis der Intensivtage pro Patient im Median: 19% vs 0%, $p < 0,001$). Da delirante Patienten die Behandlungsteams vor große Schwierigkeiten stellen und zu erhöhten Kosten im Gesundheitswesen führen können (6), kann die Delir-Prävention durch Reduktion von Sedativa tatsächlich dazu führen, dass die Versorgung von Intensivpatienten in diesem Zusammenhang einfacher wird. Ungeachtet der wahrgenommenen Schwierigkeiten in der Versorgung leicht-sedierter Patienten, führt die in den aktuellen PAD Guidelines benutzte Evidenz doch zu einer klaren Bevorzugung der leichten Sedierung und besseren Interaktionsfähigkeit von Intensivpatienten, was dazu führt, dass die starke Empfehlung ausgesprochen wird „Sedativa bei erwachsenen Intensivpatienten so zu dosieren, dass eine leichte Sedierung anstelle einer tiefen Sedierung erreicht wird, sofern dies klinisch nicht kontraindiziert ist (1B)“.

Mythos 3: Nur chirurgische Intensivpatienten erleben Schmerzen

Intensivpatienten erhalten routinemäßig Sedativa und Analgetika, desungeachtet erfahren doch 27-77% aller Intensivpatienten signifikante Schmerzen (23), mit daraus resultierenden negativen Veränderungen physiologischer und neurokognitiver Funktionen (24). Akut erkrankte Patienten ohne Analgesie können Tachykardie, Tachypnoe, Schweißausbrüche, erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch, veränderte Darmmotilität und eine erhöhte Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren entwickeln und darüber hinaus an Angstgefühlen, Erschöpfung und Delir leiden (25). Die Ursachen für postoperative Schmerzen chirurgischer Patienten sind leicht erkennbar (z.B. Einschnitte und Drainagen), Schmerzen bei nicht-chirurgischen Intensivpatienten bleiben jedoch häufig unerkannt. Eine Studie an 171 Intensivpatienten, von denen 34% maschinell beatmet wurden, zeigte, dass mindestens 40% signifikante Schmerzen während ihrer Intensivversorgung erlebten (26). Eine weitere Studie untersuchte die physiologischen Reaktionen von Beatmungspatienten auf das endotracheale Absaugen, indem hämodynamische und respiratorische Variablen, Pupillenreaktion, Gesichtsausdruck, Muskeltonus, Körperbewegung und RASS-Score gemessen und beobachtet wurden (27). Die Reaktionen nach dem endotrachealen Absaugen wurden erhoben bei Intensivpatienten, die initial sediert waren, dann nach dem Unterbrechen der Sedation sowie noch einmal nach Opioid-Gabe. Das endotracheale Absaugen rief Schmerzsignale einschließlich hämodynamischer und respiratorischer Variablen, Änderung des Muskeltonus und Körperbewegungen in allen drei Gruppen hervor, einschließlich derer Patienten, die eine Opioid-Dosis nach dem Absaugvorgang erhielten. Die Autoren schließen, dass endotracheales Absaugen eine der Hauptquellen körperlichen Unbehagens bei Intensivpatienten ist und dass trotz Verabreichung von in der analgetischen Therapie üblichen Opioid-Dosen keine adäquate Linderung der Schmerzantwort auf das Absaugen erreicht werden kann. Eine Vielzahl weiterer schmerzhafter Stimuli bei Intensivpatienten wurden identifiziert, darunter die maschinelle Beatmung sowie andere Routineverfahren der Intensivbehandlung (z.B. Punktionen, Einbringen

von Blasenkathetern, die Anlage von zentralvenösen und arteriellen Kathetern und Bronchoskopien) (8). Bei tief sedierten maschinell beatmeten Patienten ist eine adäquate Schmerz einschätzung oftmals sehr schwierig, insbesondere dann, wenn keine validierten Schmerz-Scoringinstrumente verwendet werden bei solchen Patienten, die ihre Schmerzen nicht selbst angeben können (28). Eine multizentrische Studie an 44 Intensivstationen in Frankreich und Luxemburg untersuchte das Schmerz- und Sedierungsmanagement bei 1381 gemischten Intensivpatienten (29). Obwohl über 90% der Patienten eine Opioid-Analgesie erhielten, wurde nur bei 42% von ihnen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation eine dokumentierte Schmerz-Einschätzung durchgeführt. In dieser Studie war die adäquate Schmerzerkennung wichtig, denn die darauf folgende sekundäre Analyse zeigte, dass diejenigen Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden ein Schmerz-Assessment erfuhren, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, eine gezielte Schmerztherapie zu erhalten sowie eine kürzere Beatmungsdauer (d.h. 8 d vs 11 d; $p < 0.01$) als auch einen kürzeren Intensivaufenthalt (ICU LOS; 13 d vs 18 d; $p < 0.01$) aufwiesen (30). Diese Einschätzungen behalten ihre Gültigkeit unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose, einschließlich solcher Patienten mit nicht-operativen Schmerzen. In einer separaten Studie wurden 21 Patienten aus unterschiedlichen diagnostischen Gruppen, die noch vor der Verlegung aus der Intensivstation das Bewusstsein wiedererlangt hatten, nach Erinnerungen an schmerzhafte Erfahrungen befragt. Nahezu 50% dieser Patienten erinnerten Erfahrungen mittlerer bis schwerer Schmerzen in Begleitung von Angstgefühlen, Furcht und Schlaf-Fragmentation während ihres Intensivaufenthaltes (31). Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass signifikante Schmerzen sowohl bei chirurgischen als auch bei nicht-chirurgischen Intensivpatienten auftreten. Schmerzhafte Ereignisse bleiben bei diesen Patienten oftmals unerkannt und unbehandelt aufgrund einer mangelhaften Wahrnehmung durch das Personal auf Intensivstationen. Die Patienten sind zu tief sediert, um ihre Schmerzen selbst berichten zu können, valide und verlässliche Instrumente zum Schmerz-Assessment des Verhaltens werden in den meisten Intensivstationen jedoch nicht benutzt. Die unzureichende Behandlung der Schmerzen bei diesen Patienten erhöht ebenfalls ihr Risiko während des Intensivaufenthaltes ein akutes Delir sowie nach Verlegung von Intensiv ein PTSD zu entwickeln (32, 33). Durch eine Analgesia-first-Strategie kann das Schmerz-Management verbessert und der Bedarf an Sedativa bei kritisch kranken Patienten reduziert werden; daher ist sie eine der Schlüsselempfehlungen der 2013er ICU PAD Guidelines (8).

Mythos 4: Sedativa unterstützen Schlaf in der Intensivstationen

Einer der vermuteten Vorteile einer sedierenden Therapie ist die Begünstigung von Schlaf bei Intensivpatienten. Schlafentzug bei Intensivpatienten ist mit einem höheren Delir-Risiko assoziiert (31, 34, 35). Risikofaktoren für eine Schlaf-Fragmentierung bei Intensivpatienten sind unter anderem maschinelle Beatmung, unbehandelte Schmerzen, Umgebungslärm und Beleuchtung während der Nacht sowie vorbekannter Alkoholgebrauch, Medikation vor Aufnahme sowie aktuelle medikamentöse Therapie (34). Das „traditionelle“ Herangehen an gestörte Schlafmuster auf Intensivstationen bestand darin, eine tiefe Analgosedierung mit Sedativa- und Opioid-Perfusoren anzustreben; diese Praxis wurde noch in der 2002er Version der ICU Guidelines Sedierung und Analgesie der SCCM empfohlen (36). Dieses Vorgehen zur Verbesserung des Schlafs von Intensivpatienten erfordert jedoch eine genauere Überprüfung (34, 37).

Intensivpatienten zeigen typischerweise nur Schlafmuster der Stadien I und II mit ausgedehnten Wachphasen, denen nur kurze Phasen leichten Schlafs gegenüberstehen (34, 35). Nur selten gelangen Intensivpatienten in längere Phasen der Stadien III oder IV (rapid eye movement [REM] oder non-REM), dadurch entgehen ihnen die physiologischen und immunologischen Nutzen tiefen Schlafes (34, 35). Vergleichbare Muster von Schlafentzug und Schlaf-Fragmentierung führen sowohl bei Intensivpatienten als auch bei gesunden Probanden zu vergleichbaren Mustern kognitiver Beeinträchtigung, dissoziierter Denkprozesse und psychotischem Verhaltens (34).

Als Mechanismen, die zu normalen Schlafmustern führen, werden unter anderen sowohl zirkadiane Rhythmen als auch die Aktivierung γ -Aminobuttersäure (GABA) und Galanin-hemmender Neuronen angenommen (34, 35, 37). Benzodiazepine und Propofol, die bei Intensivpatienten am häufigsten gebrauchten Sedativa, interagieren mit dem GABA-Rezeptor so, dass hemmende Effekte, die zu einer zentralnervösen Depression führen, begünstigt werden, was zu hypnotischen Effekten führt (38). Diese Wirkstoffe begünstigen Stadium I und II non-REM Schlaf, unterdrücken jedoch Schlaf der Stadien III und IV. Darüber hinaus reduzieren Benzodiazepine bereits nach einer einzigen IV-Dosis den zerebralen Blutfluss, und Propofol reduziert den zerebralen Glukose-Metabolismus (35). In einer kleinen Studie, in der gesunde Probanden Propofol erhielten, nahm der Glukose-Metabolismus im gesamten Gehirn ab, jeweils um 48-58% in den subkortikalen und kortikalen Regionen (39). Ebenso beeinflussen Opiode den Schlaf durch die Auslösung eines dosisabhängigen Effektes auf μ -Rezeptoren, der wiederum zu einer Unterdrückung des REM-Schlafs führt. Somit kann die Kombination von Sedativa als GABA-Rezeptorhemmer mit Opioiden einen multifaktoriellen Effekt auf Schlaf und Schlafmuster von Intensivpatienten ausüben. Im Übrigen kommt es beim raschen Absetzen dieser Substanzen zu einem Rebound der REM-Aktivität, die bei gesunden Probanden mit Alpträumen verbunden war (40, 41). Auf der Grundlage derzeit verfügbarer Evidenz sind Schlafstörungen auf Intensivstation noch nicht vollständig verstanden und können zu schweren Konsequenzen einschließlich einer erhöhten Sterblichkeit führen (34). Von ebensolcher Bedeutung ist, dass die Anwendung

kontinuierlicher Sedativa-Perfusoren mit einem höheren Delir-Risiko assoziiert ist, welches wiederum mit einer höheren Mortalität von Intensivpatienten verbunden ist. Also muss die Frage gestellt werden: Nutzt eine medikamenteninduzierte Sedierung den Intensivpatienten tatsächlich in Bezug auf eine Unterstützung des Schlafs oder wird Schlaf hier eher vorgetäuscht? Aufgrund potentieller unerwünschter Nebeneffekte der Sedierung sollte die Schlafförderung bei Intensivpatienten sich eher auf umgebungsbezogene Schlafhygiene-Programme zur Förderung eines natürlichen Schlafs konzentrieren als auf den Versuch, mit einer medikamenteninduzierten Sedierung den Schlaf kritisch kranker Patienten paradox zu beeinträchtigen. Dies beinhaltet Strategien zur Kontrolle von nächtlicher Beleuchtung und Lärm auf Intensivstationen, das Clustern von Pflegeaktivitäten zu bestimmten Zeiten und die Reduktion nächtlicher Stimuli zum Schutz der Schlafzyklen von Intensivpatienten (8, 42).

Delir-Management bei Intensivpatienten

Mythos 5: Das Delir ist ein gutartiger und zu erwartender Nebeneffekt der Intensivbehandlung

Das Delir wird definiert durch eine akute Veränderung des geistigen Zustandes in Kombination mit einer Aufmerksamkeitsstörung (43). Es kann in einem von drei Subtypen in Erscheinung treten: hyperaktiv (z.B. ruhelos, agitiert oder aggressiv), hypoaktiv (z.B. lethargisch, verlangsamt) oder gemischt (d.h. zwischen dem hyperaktiven und dem hypoaktiven Subtyp fluktuierend). Historisch wurden diese Typen geistiger Zustandsveränderungen, insbesondere das hyperaktive Delir, als „Intensivpsychose“ bezeichnet und so betrachtet, als seien sie eine Erfahrung auf Intensivstationen, die letztlich ohne großen Effekt auf das kurz- oder langfristige Patientenoutcome von selbst wieder verschwinde. In einer Umfrage aus dem Jahr 2004 berichteten Ely et al (44), dass nur 23.7% der in der Intensivbehandlung Tätigen zustimmten, bzw. „voll zustimmten“, dass ein Delir auf Intensiv „normal“ sei, während gleichzeitig mehr als 45% derselben Befragten auf die Frage nach dem Delir als möglichem Auslöser von langfristigen neurologischen oder psychologischen Schäden mit „Stimme nicht zu“ bzw. „Stimme überhaupt nicht zu“ antworteten. Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts haben wir aufgrund der Entwicklung valider und zuverlässiger Tools gleichwohl ein besseres Verständnis der Epidemiologie des akuten Delirs bei Intensivpatienten entwickelt. Heute wissen wir, dass bis zu 80% der kritisch kranken Patienten vom akuten Delir betroffen sind, und dass 10% dieser Patienten noch bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus delirant bleiben (7, 45-47). Das Intensivdelir ist assoziiert mit längerer Beatmungsdauer, längerem Intensiv- sowie Krankenhausaufenthalt und einem Anstieg der Mortalität im Krankenhaus (4,5,7). Pisani et al (48) konnten feststellen, dass jeder Tag Delir auf der Intensivstation das Sterberisiko um 10% erhöht. Darüberhinaus gibt es signifikante langfristige Konsequenzen des Intensivdelirs, von denen Patienten noch lange nach ihrer Entlassung von Intensiv und aus dem Krankenhaus betroffen sind. Das Delir ist mit einem um das Dreifache erhöhten Sterberisiko bis zu 6 Monate nach Krankenhausentlassung verbunden (5). Ebenso ist ein Delir auch verbunden mit der Entwicklung langfristiger, demenz-ähnlicher kognitiver Beeinträchtigungen. Girard et al (49) berichten, dass ein Anstieg der Delirdauer auf Intensivstation von einem auf fünf Tage assoziiert ist mit einem Rückgang der Ergebnisse kognitiver Test-Scores um nahezu 5 Punkte sechs Monate nach Entlassung. Eine ehemalige Intensivpatientin beschreibt ihre Erfahrungen: „Man verliert buchstäblich jede Vorstellung davon, was wahr ist und was nicht, weil sich Wahres und Falsches zu einem Erfahrungs-Schlamassel vermischen“ (50). Auch die ökonomischen Folgen des Intensivdelirs sind beträchtlich und verursachen dem US-Gesundheitswesen jährlich zusätzliche Kosten zwischen 4 und 16 Milliarden US-Dollar (6). Angesichts dieser signifikanten Risiken und Kosten, die durch die Entwicklung von Intensivdeliren bei kritisch kranken Patienten bestehen, sollten die Teams von Intensivstationen das Delir als eine Art akuter Funktionsstörung des Gehirns betrachten und ihm die selbe Aufmerksamkeit widmen

wie anderen Organversagen bei Intensivpatienten (45), was mit einer akkuraten Delir-Detektion beginnen muss. Ohne die Anwendung eines Tools zum standardisierten Delir-Assessment besteht die Gefahr, dass Intensiv-Kliniker das Vorhandensein von Delirien bei kritisch kranken Patienten unterschätzen (51-53). Aus diesem Grund empfehlen die ICU PAD Guidelines (8) ein routinemäßiges Delir-Screening bei allen Intensivpatienten mithilfe eines validen und verlässlichen Assessment-Tools wie z.B. der Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) (47,54) oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (55). Alle Intensivpatienten sollten systematisch auf ein Delir getestet werden. Dazu müssen institutionelle Strategien zur Senkung von Häufigkeit und Auswirkungen des Delirs implementiert werden, wie z.B. Frühmobilisierung auf Intensivstation, Programme zur verbesserten Schlafhygiene und die Reduktion der Benzodiazepine bei delirgefährdeten Patienten (3, 12, 56, 57).

Mythos 6: Delir-Assessment und -Erkennung sind konsistent und einheitlich

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich beim Delir um ein verbreitetes Problem auf Intensivstationen handelt, welches mit schlechterem klinischen Outcome assoziiert ist (4-6, 48), ist eine verlässliche Erkennung von Delirzuständen geboten, damit Risikofaktoren minimiert und angemessene Behandlungen eingeleitet werden können. Von den verfügbaren Screening-Tools für das Delir sind die zuvor erwähnten CAM-ICU und ICDSC (47, 55) die verlässlichsten Indikatoren; beide werden in den PAD Guidelines empfohlen (8). Ungeachtet der Empfehlungen für diese Instrumente legt die einschlägige Literatur eine nur suboptimale Compliance und Verlässlichkeit in der Durchführung von Delir-Screenings nahe. Umfragedaten zeigen ein breites Spektrum in Anwendung, Wahrnehmung und Einstellung der Angehörigen vieler Gesundheitsberufe zur Delir-Erfassung, insbesondere fällt hierbei eine geringe Beachtung und Vertrautheit in der Intensivbehandlung auf. In einer Umfrage unter 912 Gesundheitsberuflern, davon 753 Ärzten, hielten nur 32% der Befragten das routinemäßige Delir-Monitoring für evidenzbasiert, nur 40% dieser Befragten führten ein regelmäßiges Delir-Screening durch (44). Darüber hinaus schätzten dieselben Befragten, dass sie in nur 22% der Fälle ein Delir korrekt diagnostiziert hatten. Die Umfrage ergab auch, dass ein breites Spektrum an Instrumenten zum Delir-Screening verwendet wurde. Nur 7% der Befragten nannten die CAM-ICU als ihre Test-Methode, wohingegen niemand die ICDSC nannte. In einer vergleichbaren Studie (53) wurden Umfragen ausschließlich an Intensivpflegende ausgegeben, um deren Wahrnehmung des Delirs auf Intensivstationen zu erfassen. Alle 331 befragten Pflegenden waren auf Intensivstationen tätig, die ein Sedierungsprotokoll verwandten, welches die Komponente Delir-Assessment einschloss. Interessanterweise lassen die Umfrageergebnisse den Schluss zu, dass diese Intensivpflegenden zwar ein häufiges (98% der Fälle) Sedierungs-Assessment vornahmen, jedoch weniger als die Hälfte (47%) dieser Pflegenden zeitgleich ein Delir-Assessment durchführten, obwohl dieser Schritt doch von ihrem eigenen Sedierungs-Protokoll vorgeschrieben war. Zum Teil mag diese geringe Compliance von der Tatsache herrühren, dass nur 63% der Antwortenden jemals ein formales

Training zum Delir-Assessment erhalten hatten; mehr als 40% aller Antwortenden gaben an, weder CAM-ICU noch ICDSC seien in ihrer Einrichtung jemals erwähnt oder angewandt worden. Weitere Studien beschreiben ähnliche Ergebnisse, nämlich sowohl eine geringe Verbreitung von Delir-Screenings als auch ein gering ausgeprägtes Vertrauen in die Fähigkeit, ein Delir bei Intensivpatienten genau zu erkennen (58, 59). Dieser Frage nach der Befähigung von Intensivpersonal, ein vorhandenes Delir korrekt zu identifizieren, gingen Spronk et al (7) genauer nach. Anhand der CAM-ICU Ergebnisse einer Gruppe unabhängiger, studienspezifischer Pfleger wurden die Einschätzungen der tatsächlich auf den Intensivstationen Tätigen zum Delir-Status verifiziert; die Ergebnisse der Studie zeigen ein Defizit in der Identifikation des akuten Delirs. Die Studie schloss, dass nur 28% der Delir-Tage von Intensivmedizinern korrekt identifiziert wurden; Intensivpflegende schnitten in dieser Studie mit einer Delir-Erkennungsrate von nur 35% etwas besser ab.

Die vorgenannten Missverständnisse und die schlechte Erkennung von Delirzuständen geben Anlass dazu, den Gründen für die geringe Compliance des Delir-Assessments nachzuforschen. Für Angehörige der Gesundheitsberufe mag es derzeit mehrere Barrieren geben, adäquate Delir-Assessments durchzuführen, dazu gehören die Schwierigkeit, eine Einschätzung bei intubierten oder sedierten Patienten vorzunehmen, die Komplexität der Assessment-Instrumente sowie eine durch die Pflegekräfte wahrgenommene Bedeutungslosigkeit der erhobenen Ergebnisse (53, 60). Trotz dieser Barrieren konnte mit Bildungsprogrammen verschiedener Einrichtungen eine Verbesserung der Genauigkeit der Delir-Screenings sowie der Compliance-Raten gezeigt werden, wobei diese über mehrere Jahre hoch gehalten wurden. (61-64). Diese Studien untermauern die Behauptung der PAD Guidelines, dass ein systematisches Screening auf Intensivdelirien machbar sei und stützen die Anstrengungen zur Personalfortbildung und Monitoring von Programmen zur Implementierung von Delir-Screenings. Mit steigender Akzeptanz von Maßnahmen zur Verbesserung delir-bezogener Outcomes bei Intensivpatienten steigt auch die Bedeutung regelmäßig durchgeführter Delir-Screenings auf Intensivstationen, da die frühzeitige Feststellung eines Delirs bei diesen Patienten zu einer rascheren Auflösung dieses Zustandes führen kann.

Mythos 7: Alle Intensivdelirien ähneln sich und können medikamentös gut behandelt werden

Als Risikofaktoren eines Delirs wurden das Auftreten einer akuten Erkrankung, vorbestehende patientenspezifische Faktoren und der Einfluss beeinflussbarer Risikofaktoren wie z.B. Medikation oder Umgebungsmerkmale genannt (8, 65). Spezifische Risikofaktoren für ein Delir sind eine zugrundeliegende Demenz, Hochaltrigkeit, Bluthochdruck, Sepsis, Hypoalbuminämie, bestehender Alkoholabusus und Benzodiazepingebrauch (46, 56, 66). Diese und weitere Faktoren triggern komplexe, miteinander interagierende Systeme von Neurotransmittern und pathologischen Prozessen und führen zu den vom akuten Beginn des Delirs begleiteten fluktuierenden geistigen Zuständen und desorganisierten Denkprozessen. Während das hyperaktive Delir aufgrund seiner

nach außen gewandten Symptome wie Ruhelosigkeit, Agitation, Streitlust und gegebenenfalls Halluzinationen und Wahnvorstellungen, leichter zu erkennen ist, wird das hypoaktive Delir – insbesondere bei tief sedierten Patienten – vom Intensivpersonal häufig übersehen. Das hypoaktive Delir – gekennzeichnet durch Aufmerksamkeitsstörung und desorganisierte Denkprozesse, tritt in 43-60% aller Delir-Fälle auf und ist mit einer höheren Mortalität assoziiert als das hyperaktive Delir (67). Ungeachtet der Einteilung in die Subtypen streben Praktiker oft eine Implementierung sowohl pharmakologischer als auch nicht-pharmakologischer Maßnahmen zur Behandlung deliranter Patienten an; schließlich sind die negativen Auswirkungen dieser Störung auf Intensivstationen bekannt (44,53,58,59,68).

Nicht-pharmakologische Maßnahmen zur effektiven Delir-Behandlung und –prävention umfassen die Reduktion von Risikofaktoren sowie die frühe und fortschreitende Mobilisierung von Intensivpatienten (3, 8, 69). Dennoch werden als erster Therapieschritt bei diesen Patienten oftmals pharmakologische Maßnahmen ergriffen. Umfragen legen nahe, dass unter Intensivklinikern die verbreitete Meinung herrscht, eine pharmakologische Therapie sei die angemessene Strategie zum Delir-Management, wobei delirante Intensivpatienten häufig mit Antipsychotika behandelt werden (44, 59, 68). Insbesondere eine Umfrage unter US-amerikanischen Pharmazeuten aus 45 Kliniken in acht Bundesstaaten zeigt, dass 85% der Befragten der Meinung sind, das Delir solle pharmakologisch gemanagt werden, dabei gaben 65% der Befragten an, dass ein Bedarf für Doppelmedikationen bestehe. Als Mittel der Wahl gaben 85% der Befragten Haloperidol an (68). Die Ergebnisse einer weiteren Studie zeigen, dass Antipsychotika häufig zur Delir-Behandlung eingesetzt werden, auch bei diesen Patienten galt Haloperidol wieder als Mittel der Wahl (44). Angesichts dieser Umfrageergebnisse überrascht es nicht, dass der Gebrauch von Haloperidol mit zunehmender Durchführung von Intensivdelir-Screenings in den Einrichtungen ebenfalls ansteigt (70). Trotz des wahrgenommenen Nutzens der Antipsychotika-Gabe zur Behandlung des Delirs besteht allerdings ein Mangel an Evidenz für die Sicherheit und Effektivität solchen Handelns. Studien zur Evaluation der Nutzung von Haloperidol zum Management deliranter Patienten entbehren der Einheitlichkeit, zeigen gemischte Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit und schließen, wenn überhaupt, nur wenige Intensivpatienten ein. Obwohl neuere Studien den Wert niedrig dosierten Haloperidols zur Delir-Prophylaxe beleuchten, nutzte keine dieser Studien ein striktes Studiendesign und screenete und behandelte ausschließlich Hochrisiko-Patienten (71, 72). Die Evidenz für den Gebrauch anderer, atypischer Antipsychotika zur Behandlung und Prävention von Delirien bei Intensivpatienten ist ebenso spärlich. In einer randomisierten plazebo-kontrollierten Pilotstudie wurde Quetiapine zur Behandlung von Delirien bei Intensivpatienten verglichen mit der Gabe von Placebo in Verbindung mit Haloperidol. Hier konnten eine Reduktion der Delir-Dauer und eine verkürzte Zeit bis zur Beendigung des Delirs gezeigt werden, der Probenumfang dieser Studie war allerdings gering ($n=36$) (73). Zur Validierung dieser Ergebnisse ist eine größere Studie erforderlich. Angesichts der begrenzten Datenlage bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Antipsychotika-Gabe zur Delir-

Behandlung bei Intensivpatienten enthalten die aktuellen PAD-Guidelines keine Empfehlung zu deren Gebrauch in diesem Zusammenhang (8). Dennoch werden Antipsychotika aller Voraussicht nach auch weiterhin verbreitet zur Behandlung des Delirs bei solchen Patienten zur Anwendung gebracht; die Anwender sollten mit den inhärenten Risiken und dem Mangel an Evidenz vertraut sein, wenn sie Antipsychotika anwenden. Sowohl herkömmliche Antipsychotika (z.B. Haloperidol) als auch atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapine) stellen ein erhebliches kardiales Risiko dar und sollten bei Patienten mit zugrunde liegender QTc-Prolongation vermieden werden; ihre Anwendung in Verbindung mit anderen QTc-verlängernden Medikamenten (z.B. Methadon, Moxifloxacin und Amiodaron) sollte vorsichtig erfolgen. Bereits in geringen Dosierungen können Antipsychotika auch erhebliche extrapyramidale Symptome verursachen (74). Da die Datenlage für die Anwendung von Antipsychotika zur Behandlung des Delirs so spärlich ist, sollte zunächst eine Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren erfolgen und non-pharmakologische Maßnahmen implementiert werden, bevor irgendeine pharmakologische Behandlung in Erwägung gezogen wird.

Die Auswahl des bei Intensivpatienten verwendeten Sedativums kann ebenso die Delir-Prävalenz senken. In einer großen multizentrischen Studie (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam [SEDCOM]) konnte für die Gruppe der mit Dexmedetomidin behandelten Patienten eine geringere Prävalenz gezeigt werden als für die Gruppe der mit Midazolam Seditierten (12). In einer Subgruppen-Analyse der Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction (MENDS)-Studie wurden die Delir-Outcomes von 103 beatmeten Intensivpatienten mit Sepsis ($n=63$) und ohne Sepsis ($n=40$), die zur Sedierung entweder IV-Dexmedetomidin oder Lorazepam erhalten hatten, verglichen (75). Septische Patienten, die Dexmedetomidin erhalten hatten, wiesen mehr delir- und komafreie Tage, mehr delirfreie Tage und mehr ventilatorfreie Tage auf als Patienten, die zur Sedierung Lorazepam erhalten hatten. Über alle evaluierten Patienten hatten diejenigen, die mit Dexmedetomidin sediert worden waren, eine um 70% niedrigere Wahrscheinlichkeit, an einem beliebigen Behandlungstag ein Delir zu entwickeln, als die mit Lorazepam sedierten Patienten. Bislang existieren jedoch noch keine publizierten Studien, die eine Reduktion von Delir-Dauer oder Delir-Schwere zeigen konnten. Die PAD Guidelines enthalten eine schwache Empfehlung zur Vermeidung von Benzodiazepinen bei delirgefährdeten Intensivpatienten; Patienten, bei denen bereits ein Delir diagnostiziert wurde, sollten zur Sedierung eher Dexmedetomidin als ein Benzodiazepin erhalten. Die PAD Guidelines empfehlen jedoch nicht gänzlich den Verzicht auf Benzodiazepine als Sedativa bei Intensivpatienten. Vielmehr bleiben Benzodiazepine die Sedativa der Wahl zur Behandlung von Drogen- und Alkoholentzugs-Symptomen bei Intensivpatienten (76). Darüber hinaus können Benzodiazepine auch zur Sedierung kritisch kranker Patienten mit therapierefraktären Krampfanfällen verwendet werden, außerdem können sie bei solchen Intensivpatienten, die mit Propofol und/oder Dexmedetomidin nicht effektiv sedierbar sind, synergistische sedative Effekte zur Verfügung stellen (19, 77). Es existieren keine großen Studien mit gutem Design, die Delir-

Prävalenz und –Dauer bei Intensivpatienten mit Propofol- VS Dexmedetomidin-Sedierung vergleichen. Weitere Forschung zu diesen Fragestellungen bezüglich Sedativa-Auswahl und Delir bei kritisch kranken Patienten ist vonnöten.

Unerwünschte Effekte von Strategien zur Sedierung auf Intensivstationen

Mythos 8: Tägliche Sedierungspausen sind gefährlich

Sedativa und Analgetika werden intermittierend oder kontinuierlich verabreicht, um das Wohlbefinden der Patienten zu verbessern sowie die Synchronisierung mit der maschinellen Beatmung zu erhöhen (29, 78). Diese Mittel bringen allerdings unerwünschte nachteilige Effekte mit sich. Die kontinuierliche Gabe von Sedativa wurde mit längeren Beatmungsdauern, erhöhter Aufenthaltsdauer, mehr Organversagen und einer höheren Wahrscheinlichkeit der Re-Intubation in Verbindung gebracht (79). Im Jahr 2000 führten Kress et al (1) erstmalig das Konzept der Täglichen Sedierungspause (Daily Interruption of Sedation [DIS]) ein, auch bekannt unter dem Begriff Aufwachversuch (Spontaneous Awakening Trial [SAT]) – ein Mittel zur Reduktion des Sedativa-Verbrauchs und zur Verbesserung des Patienten-Outcomes auf Intensivstationen. Obwohl die PAD Guidelines die tägliche Sedierungspause als eine Strategie zur Outcome-Verbesserung empfehlen, zeigen Intensiv-Praktiker weitverbreitet einen anhaltend großen Widerwillen, die Sedierung bei kritisch kranken Patienten auszusetzen. Eine Umfrage von 2009 an 1.384 an der Intensivbehandlung Beteiligten zeigte, dass nur 44% der Antwortenden glaubten, bei mindestens 50% der Beatmungspatienten ihrer Abteilung seien tägliche Sedierungspausen / Spontanatmungsversuche durchgeführt worden, obschon 71% von ihnen angaben, dass in ihren jeweiligen Institutionen Sedierungsprotokolle angewandt wurden, welche diese Spontanatmungsversuche enthielten (59). Darüber hinaus sind viele Kliniker der Meinung, dass leichtere Sedierung die kritisch kranken Patienten einem erhöhten Risiko aussetzt, hämodynamische Instabilität und höheren Sauerstoffbedarf zu erfahren, sich selbst zu extubieren oder langfristig nachteilige psychologische Schäden davonzutragen (18, 80). Vergleichbar ist die größere Bereitschaft Intensivpflegender, einen Spontanatmungsversuch durchzuführen bei Patienten mit günstigeren Beatmungsparametern (z.B. $FiO_2 < 50\%$ oder $PEEP < 5$ mm Hg), bei solchen Patienten, die Propofol erhalten statt eines Benzodiazepins, sowie bei einer vorhergehenden positiven Erfahrung der Pflegeperson mit Aufwachversuchen (81, 82). Die Ausprägung interdisziplinärer Kommunikation könnte ebenfalls eine Rolle spielen, da Aufwachversuche bei solchen Intensivpatienten mit höherer Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden, deren multidisziplinäre Behandlungsteams Sedierungsziele in die Diskussionen bei ihren täglichen Teamvisiten einbeziehen(81).

Da das Ziel der Aufwachversuche die Mengenreduktion der verabreichten Sedativa und das verbesserte Weaning vom Beatmungsgerät ist, liegt es nahe, anzunehmen, dass ein Absetzen dieser Medikamente in Kombination mit Spontanatmungsversuchen zu verbesserten Outcomes

führt. Diese Hypothese wurde in der „Awakening and Breathing Controlled (ABC) (2) Trial“ überprüft, wobei die Verbindung von täglichen Aufwachversuchen mit Spontanatmungsversuchen die Beatmungszeiten – im Vergleich zu alleinigen täglichen Spontanatmungsversuchen - um mehr als 3 Tage verkürzte, sowie Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer um 3.8 bzw. 4.3 Tage reduzierte. Die Studie konnte ebenso zeigen, dass die Gruppe mit Sedierungspause und Spontanatmungsversuch ein signifikant reduziertes Einjahres-Sterberisiko hatte (HR, 0.68; 95% CI, 0.5-0.92; $p = 0.01$). Trotz bestehender Sicherheitsbedenken beim Entwöhnen von Intensivpatienten von der Sedierung, hat die Implementierung einer täglichen Sedierungspause keine nachteiligen Folgen für Herzpatienten (83), noch führt sie zu langfristigen neurokognitiven Effekten (84, 85). Obwohl die Kombination von Aufwachversuch und Spontanatmungsversuch in der ABC Studie zu mehr Selbst-Extubationen führte, gab es keine statistischen Unterschiede in den Reintubations-Raten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Trotz ähnlicher Beatmungszeiten und Aufenthaltsdauern sowohl bei den Patienten, bei denen eine leichtere Sedierung angestrebt wurde, als auch bei denen, die tägliche Sedierungspausen erfuhren, zeigte eine aktuelle Studie keinen Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen zwischen beiden Kohorten (86). Diese Ergebnisse liefern weitere Evidenz, dass die Durchführung von täglichen Aufwachversuchen bei geeigneten Patienten sicher ist.

Die Implementierung von DIS sollte eine Sicherheitsüberprüfung enthalten, bei der zur Vermeidung möglicher unerwünschter Ereignisse klare Ausschlusskriterien zur Anwendung kommen (z.B. keine Anwendung bei Patienten, die Muskelrelaxanzien erhalten, bei Patienten, denen invasive Maßnahmen oder Transporte außerhalb der Intensivstation bevorstehen oder solche, die wegen Alkoholentzug oder therapieresistenter Krampfanfälle Benzodiazepine erhalten). Breit angelegte Informationsanstrengungen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Sedierungspausen und Spontanatmungsversuchen unter Intensivpersonal sowie Familienmitgliedern werden notwendig sein, um diesbezüglich ein umfassendes Buy-In sowie Unterstützung zu erhalten (81, 82). Zuletzt sollten DIS/SAT-Protokolle eine sorgsame Koordination der Sedierungspausen durch das Pflegepersonal enthalten, damit eine Synchronisierung dieser Maßnahme mit der Durchführung von Spontanatemversuchen durch Atmungstherapeuten sowie Mobilisierungsmaßnahmen durch Physiotherapeuten zur Nutzenoptimierung der DIS/SATs erreicht werden kann. Bei wohlüberlegter Implementierung kann DIS bei den meisten Intensivpatienten sicher durchgeführt werden und ist eine der Schlüsselstrategien, welche die neuen PAD Guidelines zur Senkung des Sedativa-Gebrauchs und zur Aufrechterhaltung leichter Sedierungslevel bei kritischen Patienten empfehlen (die andere ist das kontinuierliche Anstreben leichter Sedierungslevel) (8).

Mythos 9: Sedativa und Analgetika kumulieren bei längerer Anwendung nicht

Opiode und sedative Hypnotika, die Intensivpatienten üblicherweise erhalten, weisen jeweils einzigartige pharmakologische Profile auf. Sie variieren beträchtlich in Bezug auf Verteilungsvolumen, Halbwertszeit, Wirkstärke, Wirkungseintritt und –abklingen sowie Nebeneffekte. Viel eher als ein Herangehen im Sinne von „Eines für alle“ sollten diese Unterschiede die Auswahl der Medikamente für jeden einzelnen Patienten beeinflussen (38). All diese Medikamente können sich bei Verabreichung über längere Zeiträume in Geweben anreichern, was zu einer verlängerten Aufwachphase nach Absetzen der Analgosedierung führen kann (29, 38, 78, 87-90). Einige Medikamente, wie Midazolam oder Morphin, haben aktive Metaboliten (entsprechend z.B. α -Hydroxymidazolam und Morphin-6-Glucoronid), welche über die Nieren ausgeschieden werden und bei Intensivpatienten mit Niereninsuffizienz akkumulieren können (91, 92). Das Erwachen aus der Sedierung ist darüber hinaus von der Grundlinie der Sedierungstiefe abhängig, insofern tiefer sedierte Patienten bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins länger benötigen als solche, die unter leichter Sedierung gehalten werden (88, 89, 93). Schließlich können größere Verteilungsvolumina und/oder reduzierte Medikamenten-Clearance das Erwachen von kritisch kranken Patienten aus der Sedierung weiter verzögern. Daher ist es wichtig, Analgesie- und Sedierungs-Strategien anzuwenden, welche die verabreichten Gesamtmengen an Opioiden und Sedativa minimieren, um so die Wahrscheinlichkeit eines verzögerten Aufwachens und daraus möglicherweise folgenden gescheiterten Sedierungspausen und Spontanatmungsversuchen (DIS/SBT) zu reduzieren (18, 59, 82).

Mythos 10: Tiefe Sedierung und die daraus folgende Amnesie bei Intensivpatienten führen zu besseren psychologischen Outcomes, insbesondere in Bezug auf PTBS

Jahrzehntelang konzentrierten sich Behandlung und Management kritisch kranker Patienten vorrangig auf die Sicherung des Überlebens der Patienten. Fortschritte bei Therapie, Technik und Medikamenten haben zu verbesserten Überlebensraten geführt und somit die Teams der Intensivstationen dazu gezwungen, über die Krankenhausentlassung hinaus zu denken und den langfristigen Einfluss der Therapien und Behandlungen der Patienten über ihren Intensivaufenthalt zu berücksichtigen (94). In der jüngsten Vergangenheit gab es einen explosionsartigen Zuwachs an Untersuchungen, die sich darauf konzentrierten, die langfristigen Komplikationen nach kritischer Krankheit zu identifizieren und zu beschreiben – diese umfassen die langfristigen Einflüsse sowohl auf physische und psychische Wiederherstellung als auch auf kognitive Fähigkeiten und Lebensqualität. Grundlage für dieses Verständnis der Beziehung zwischen Management-Strategien im Krankenhaus und langfristigem Patienten-Outcome ist die Identifikation variabler Risikofaktoren, welche bei jedem einzelnen Intensivpatienten beeinflussbar sind. Die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD, PTBS) ist eine besondere langfristige Folge, von der Überlebende von Intensivbehandlung betroffen werden. Beim PTSD handelt es sich um eine

psychiatrische Erkrankung, die sich nach der Erfahrung eines traumatischen Ereignisses entwickelt und gekennzeichnet ist durch belastende Erinnerungen (z.B. wiederkehrende Träume, Alpträume und Angstträume oder Flashbacks), Symptome von Vermeidung und Betäubung sowie Symptome der Übererregbarkeit (z.B. Schlafstörungen, Hypervigilanz und übertriebene Schreckreaktion) (95). Systematische Reviews weisen auf eine breite Prävalenz des PTSD zwischen 2% und 66% nach Entlassung von der Intensivstation hin (96, 97). Dies ist wahrscheinlich den Unterschieden in den Studiendesigns geschuldet, so zum Beispiel einer ungenügenden Nachbeobachtung der Patienten, einem Selektionsbias und der Bevorzugung von Screening-Fragebögen gegenüber diagnostischen Interviews. All das macht eine Einschätzung der tatsächlichen Prävalenz des PTSD bei überlebenden Intensivpatienten schwierig (96, 97). Ein systematisches Review über 15 Studien, in der Prävalenz und Risikofaktoren des PTSD bei solchen Intensivüberlebenden sowie der Einfluss auf deren Lebensqualität untersucht wurden, kam zu dem Schluss, dass die mediane Punktprävalenz Fragebogen-gesicherter „klinisch signifikanter“ PTSD Symptome 22% ($n = 1,104$) und die mediane Punktprävalenz klinisch diagnostizierter PTSD 19% ($n = 93$) waren. Risikofaktoren für ein PTSD nach Intensivaufenthalt waren vorbestehende Psychopathologie, höherer Benzodiazepinverbrauch auf der Intensivstation sowie beängstigende und / oder psychotische Post-Intensiv-Erinnerungen an Erlebnisse während des Intensivaufenthaltes (98). Ein PTSD nach Intensivaufenthalt bei diesen Patienten war wenig überraschend assoziiert mit einer deutlich reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es existiert ein langgehegter Glaube daran, dass die tiefe Sedierung Patienten vor der Erinnerung an konkrete Ereignisse auf der Intensivstation bewahrt und sie dadurch vor der Entwicklung von psychologischem Stress schützt (99, 100). Tatsächlich ist jedoch die Sedierung selbst vermutlich ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines PTSD bei überlebenden Intensivpatienten. Girard et al (101) fanden einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung hoher Dosen von Benzodiazepinen zur Sedierung und der Entstehung eines PTSD bei ehemaligen Intensivpatienten. Jones et al (11) stellten die Hypothese auf, dass die Sedierungstiefe und –dauer sich auf die Möglichkeit zur Ausbildung wahnhafter Erinnerungen auswirken und daher mit der PTSD-Entwicklung bei Intensiv-Überlebenden assoziiert sein können. Sie konnten zeigen, dass wahnhaftere Erinnerungen stärker mit der Entwicklung von PTSD nach Intensivaufenthalt assoziiert sind als tatsächliche Erinnerungen (11, 102). In einer Studie, in der sie leichte Sedierung mit tiefer Sedierung verglichen, berichten Treggiari et al (103), dass die Patienten mit tiefer Sedierung sich schlechter an wichtige Teile ihres Intensivaufenthaltes erinnern konnten und verstörendere Erinnerungen an die Intensivstation hatten, im PTSD-Fragebogen jedoch ganz ähnlich abschnitten wie die Patienten aus der Gruppe mit leichter Sedierung. Zwei Studien, die mögliche langfristige neurologische Folgen täglicher Sedierungspausen und leichterer Sedierung betrachteten, fanden keinerlei negativen psychologischen Einfluss. Kress et al (84) berichten, dass Intensivpatienten, die tägliche Sedierungspausen erfuhren, weniger häufig ein PTSD entwickelten und bei der 6-Monats-Nachuntersuchung weniger PTSD Symptome zeigten. In einer der ABC-Studie folgenden

Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Intensivpatienten, die Aufwachversuche in Verbindung mit Spontanatmungsversuchen erfuhr, 3 bzw. 12 Monate nach Krankenhausentlassung keinerlei Unterschiede in Bezug auf kognitive, psychologische (einschließlich PTSD) oder funktionale Outcomes aufwiesen (2, 85). Diese Studien bieten eine klare und zwingende Evidenz dafür, dass eine leichtere Sedierung – entweder durch gezielte Verabreichung von Sedativa (103) oder durch tägliche Sedierungspausen (84, 85) – zu verbesserten Outcomes beim Krankenhausaufenthalt führt (z.B. kürzerer Intensivaufenthalt, kürzere Beatmungszeit) ohne jedoch bei den ehemaligen Intensivpatienten langfristige psychologische Probleme zu verursachen. Daraus ergibt sich die Empfehlung der PAD Guidelines, den Großteil der Intensivpatienten auf einem so leichten Sedierungslevel zu halten, dass diese auf sinnvolle Weise mit ihrer Umgebung interagieren und an ihrer Intensivversorgung teilnehmen können (8).

Schlussfolgerung

Die Datenlage der letzten zehn Jahre stellt allgemein verbreitete Glaubenssätze zur Prävalenz und zum Management von Schmerzen, Agitation/Sedierung und Delir bei erwachsenen Intensivpatienten in Frage. Mehrere neue PAD Strategien zur Behandlung haben sich in den letzten Jahren entwickelt, was zu erheblichen Verbesserungen sowohl kurz- als auch langfristiger Outcomes dieser Patienten und ebenso erheblichen Senkungen der Behandlungskosten geführt hat. Die ICU PAD Guidelines von 2013 stellen eine klare, evidenzbasierte Roadmap zur Optimierung des Managements von Schmerzen, Analgesie/Sedierung und Delir bei Intensivpatienten zur Verfügung – und dies auf integrierte und interdisziplinäre Weise, auf der Grundlage neuester Evidenz. Die breite Annahme und Implementierung dieser Guidelines wird jedoch wahrscheinlich behindert durch langgehegte Glaubenssätze und „Mythen“, die unter den Praktikern festverwurzelte Verfahrensmuster zur Analgosedierungs- und Delir-Praxis abbilden. Das Wissen um die aktuellsten Forschungsergebnisse hinter den Best-practice-Empfehlungen der PAD Guidelines wird dabei helfen, diese Mythen zu entlarven, eine alleinige Bildungs-Strategie zum Voranbringen der breiten Umsetzung der PAD Guidelines muss jedoch erfolglos bleiben. Die derzeitigen Gewohnheiten zum Management von Analgosedierung und Delir werden angestoßen durch die Interpretation existierender Auslöser (z.B. *Der Patient ist agitiert!*), gefolgt von gewohnten Routinen (z.B. *Dreh die Sedativa hoch!*) und führen zu einer wahrgenommenen Belohnung (z.B. *Der Patient ist jetzt ruhig!*). Viele dieser Auslöser-Routine-Belohnungs-Ketten im Management von Analgosedierung und Delir bei Intensivpatienten stützen sich jedoch auf falsche Annahmen über Risiken und Nutzen der gegenwärtig noch angewandten Strategien. Was wir brauchen, ist ein Satz neuer Gewohnheiten auf der Grundlage neuer Auslöser (oder neuer Interpretationen altbekannter Auslöser), neuer Routinen sowie neuer Belohnungen (104). Das routinemäßige Assessment von Patienten zur Erkennung von erheblichen Schmerzen, Über- bzw. Untersedierung und Delir mit Hilfe valider und verlässlicher Assessment-Instrumente wird dabei helfen, diese neuen „Auslöser“ auszuformen und die klinische Praxis zu ändern. Die Intensivstationen müssen dann entscheiden, wie sie diese Assessments in den breiteren Rahmen ihrer Analgosedierungs- und Delir-Protokolle so einbauen können, dass sie als neue „Routinen“ Teil des alltäglichen Arbeitsablaufes werden. Zuletzt müssen Behörden und Kostenträger Anreize für Kliniken schaffen, damit diese die breite Annahme der Guidelines auf ihren Intensivstationen unterstützen und so neue „Belohnungen“ geschaffen werden. Die wichtigste Triebfeder für Veränderungen bleibt jedoch das Wissen, daher versucht dieser Artikel, viele der gegenwärtigen Glaubenssätze gelebter Intensivpraxis in Bezug auf Schmerzen, Agitation/Sedierung und Delir-Management zu entkräften und ein besseres Verständnis der Vorteile einer Implementierung der ICU PAD Guidelines von 2013 zu bewirken.

Literatur

1. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
2. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
3. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
4. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892–1900
5. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–1762
6. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:955–962
7. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276–1280
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
9. Weinert C, McFarland L: The state of intubated ICU patients: Development of a two-dimensional sedation rating scale for critically ill adults. *Chest* 2004; 126:1883–1890
10. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
11. Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al: Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: A hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med* 2007; 33:978–985
12. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
13. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al: Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med* 2013; 41(Suppl):S30–S38
14. Wade DM, Howell DC, Weinman JA, et al: Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: A prospective cohort study. *Crit Care* 2012; 16:R192
15. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
16. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al: Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9:R200–R210
17. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al; UltiSAFE investigators: Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: A centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009; 35:291–298
18. Guttormson JL, Chlan L, Weinert C, et al: Factors influencing nurse sedation practices with mechanically ventilated patients: A U.S. national survey. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:44–50
19. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al: Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med* 2009; 37:3031–3039

20. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
21. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: A prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39:910–918
22. Hager DN, Dinglas VD, Subhas S, et al: Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: A quality improvement project. *Crit Care Med* 2013; 41:1435–1442
23. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, et al: Analgosedation: A paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *AnnPharmacother* 2012; 46:530–540
24. Schweickert WD, Kress JP: Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 3):S6
25. Lindenbaum L, Milia DJ: Pain management in the ICU. *Surg Clin North Am* 2012; 92:1621–1636
26. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, et al: Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 2010;38:2155–2160
27. Jeitziner MM, Schwendimann R, Hamers JP, et al: Assessment of pain in sedated and mechanically ventilated patients: An observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:645–654
28. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al: Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009; 135:1075–1086
29. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al: Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106:687–695; quiz 891–892
30. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al; DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111:1308–1316
31. Ethier C, Burry L, Martinez-Motta C, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Recall of intensive care unit stay in patients managed with a sedation protocol or a sedation protocol with daily sedative interruption: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:127–132
32. Granja C, Gomes E, Amaro A, et al; JMIP Study Group: Understanding posttraumatic stress disorder-related symptoms after critical care: The early illness amnesia hypothesis. *Crit Care Med* 2008; 36:2801–2809
33. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:651–659
34. Hardin KA: Sleep in the ICU: Potential mechanisms and clinical implications. *Chest* 2009; 136:284–294
35. Weinhouse GL, Watson PL: Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Crit Care Clin* 2009; 25:539–549
36. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119–141
37. Boyko Y, Ording H, Jennum P: Sleep disturbances in critically ill patients in ICU: How much do we know? *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:950–958
38. Devlin JW, Roberts RJ: Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: Benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin* 2009; 25:431–449
39. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al: Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82:393–403
40. Weinhouse GL: Pharmacology I: Effects on sleep of commonly used ICU medications. *Crit Care Clin* 2008; 24:477–491
41. Patel M, Chipman J, Carlin BW, et al: Sleep in the intensive care unit setting. *Crit Care Nurs Q* 2008; 31:309–318 Supplement Critical Care Medicine www.ccmjournal.org
42. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, et al: Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:301–307
43. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington,

DC, American Psychiatric Association, 2000

44. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, et al: Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: A survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004; 32:106–112
45. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: Delirium in the intensive care unit: An under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:115–126
46. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66–73
47. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al: Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370–1379
48. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1092–1097
49. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *CritCare Med* 2010; 38:1513–1520
50. Misak C: ICU psychosis and patient autonomy: Some thoughts from the inside. *J Med Philos* 2005; 30:411–430
51. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, et al: Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: A report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33:1199–1205
52. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al: Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2721–2724; quiz 2725
53. Devlin JW, Fong JJ, Howard EP, et al: Assessment of delirium in the intensive care unit: Nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care* 2008; 17:555–565
54. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al: Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286:2703–2710
55. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al: Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27:859–864
56. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104:21–26
57. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653
58. Salluh JI, Dal-Pizzol F, Mello PV, et al: Brazilian Research in Intensive Care Network: Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: A survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care* 2009; 24:556–562
59. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al: Delirium and sedation in the intensive care unit: Survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2009; 37:825–832
60. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, et al: Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34:431–436
61. Gesin G, Russell BB, Lin AP, et al: Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *Am J Crit Care* 2012; 21:e1–e11
62. Soja SL, Pandharipande PP, Fleming SB, et al: Implementation, reliability testing, and compliance monitoring of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit in trauma patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:1263–1268
63. Vasilevskis EE, Morandi A, Boehm L, et al: Delirium and sedation recognition using validated instruments: Reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(Suppl 2):S249–S255
64. Devlin JW, Marquis F, Riker RR, et al: Combined didactic and scenario-based education improves the ability of intensive care unit staff to recognize delirium at the bedside. *Crit Care* 2008; 12:R19
65. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al: Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness—Crossing the quality chasm. *Chest* 2010; 138:1224–1233

66. Lin SM, Huang CD, Liu CY, et al: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008; 23:372–379
67. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al: Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:479–484
68. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, et al: Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: A survey of 250 critical care pharmacists from eight states. *Ann Pharmacother* 2011; 45:1217–1229
69. Hipp DM, Ely EW: Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. *Neurotherapeutics* 2012; 9:158–175
70. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, et al: Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 13:R131
71. Wang W, Li HL, Wang DX, et al: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731–739
72. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, et al: Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care* 2013; 17:R9
73. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427
74. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al: Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444–449
75. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al; MENDES investigators: Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: An a priori-designed analysis of the MENDES randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R38
76. Awissi DK, Lebrun G, Coursin DB, et al: Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: A systematic review and commentary. *Intensive Care Med* 2013; 39:16–30
77. Carrasco G, Cabré L, Sobrepere G, et al: Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1998; 26:844–851
78. Mehta S, McCullagh I, Burry L: Current sedation practices: Lessons learned from international surveys. *Anesthesiol Clin* 2011; 29:607–624
79. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
80. Walker N, Gillen P: Investigating nurses' perceptions of their role in managing sedation in intensive care: An exploratory study. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:338–345
81. Roberts RJ, de Wit M, Epstein SK, et al: Predictors for daily interruption of sedation therapy by nurses: A prospective, multicenter study. *J Crit Care* 2010; 25:660.e1–660.e7
82. Tanios MA, de Wit M, Epstein SK, et al: Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: A multidisciplinary survey. *J Crit Care* 2009; 24:66–73
83. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
84. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al: The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1457–1461
- Peitz et al S56 www.ccmjournal.org September 2013 • Volume 41 • Number 9 (Suppl.)
85. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, et al: Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:183–191
86. Mehta S, Burry L, Cook D, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
87. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, et al: Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: A prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999; 27:2454–2458

88. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al: A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001; 95:286–298
89. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, et al: Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001; 95:324–333
90. Iriola T, Ihmsen H, Laitio R, et al: Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth* 2012; 108:460–468
91. Shelly MP, Mendel L, Park GR: Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42:619–626
92. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346:145–147
93. Hill L, Bertaccini E, Barr J, et al: ICU sedation: A review of its pharmacology and assessment. *J Intensive Care Med* 1998; 13:174–183
94. Desai SV, Law TJ, Needham DM: Long-term complications of critical care. *Crit Care Med* 2011; 39:371–379
95. Adamis D, Dimitriou C, Anifantaki S, et al: Validation of the Greek version of confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28:337–343
96. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, et al: Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: Assessing the magnitude of the problem. *Crit Care* 2007; 11:R27
97. Griffiths J, Fortune G, Barber V, et al: The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: A systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33:1506–1518
98. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, et al: Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:421–434
99. Heffner JE: A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2000; 342:1520–1522
100. Brochard L: Sedation in the intensive-care unit: Good and bad? *Lancet* 2008; 371:95–97
101. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R28
102. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, et al: Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29:573–580
103. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527–2534
104. Duhigg C: *The Power of Habit—Why We Do What We Do in Life and Business*. New York: Random House; 2012