

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation und Implementierung der „Paediatric Anesthesia  
Emergence Delirium Scale“ im Aufwachraum bei Patienten mit  
einem Lebensalter unter 14 Jahren

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jakob Immanuel Dörrfuß

aus Berlin

Datum der Promotion: 22. September 2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b> .....	<b>4</b>
1.1	Abstract in English .....	5
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
3.1	Definition, Epidemiologie und Klinik des Emergence Deliriums.....	7
3.2	Diagnostik des EDs.....	9
3.3	Prophylaxe und Therapie des EDs .....	10
<b>4</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>12</b>
5.1	Studiendesign .....	12
5.2	Erhebungszeitraum und Erhebungsort .....	12
5.3	Ethikvotum und Datenschutz .....	12
5.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
5.5	Datenerhebung .....	13
5.6	Messinstrumente.....	15
5.7	Zielgröße .....	18
5.8	Statistik.....	18
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
6.1	Patientenrekrutierung.....	20
6.2	Basisdaten der untersuchten Patienten .....	20
6.3	Häufigkeit des EDs.....	23
6.4	Cut-Off-Werte für die PAED Scale .....	26
6.5	Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs .....	28
6.6	Schmerzen und ED .....	30
6.7	Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR.....	32
6.8	Therapeutische Maßnahmen bei Vorliegen eines EDs.....	33
<b>7</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
7.1	Häufigkeit des EDs.....	39
7.2	Cut-Off-Werte für die PAED Scale .....	40
7.3	Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs .....	41

## Inhaltsverzeichnis

---

7.4	Schmerzen und ED .....	45
7.5	Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR.....	47
7.6	Therapeutische Maßnahmen bei Vorliegen eines EDs.....	47
7.7	Limitationen und Methodenkritik .....	49
7.8	Schlussfolgerung und Ausblick .....	51
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>63</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>65</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>65</b>

## 1 Abstrakt

**Einleitung:** Das Emergence Delirium (ED) ist eine wichtige Komplikation nach Allgemeinanästhesie bei Kindern. Angaben zu Häufigkeit, prädiktiven und protektiven Faktoren sowie zur Therapie des EDs unterscheiden sich teilweise erheblich. In dieser Arbeit wurden mithilfe der großen Patientenzahl in einem Universitätsklinikum ebendiese Punkte untersucht, um ein besseres Verständnis dieser bedeutsamen Komplikation zu erlangen.

**Methodik:** Die Arbeit wurde als prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 0 bis 14 Jahren, die im Kinderaufwachraum der Charité Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden. Das ED wurde mithilfe der Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale diagnostiziert. Gleichzeitig wurden altersadäquate Schmerz-Scores und Daten zur Anästhesie sowie zur Dauer und Therapie des EDs erhoben. Der Veröffentlichung der Daten wurde durch die Ethikkommission (Antragsnummer EA1/113/12) die Genehmigung erteilt, der Datenschutzbeauftragte der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigte die Erfassung und Speicherung der Daten.

**Ergebnisse:** Bei 10,5 Prozent der untersuchten Patienten (86/821) trat ein ED auf. Auf Basis der klinischen Einschätzung des Personals im Aufwachraum wäre nur bei 5,7 Prozent (43/821) ein ED diagnostiziert worden. Prädiktive Faktoren in der multivariaten Datenanalyse waren Alter < 5 Jahre (95% CI: 1,585 – 4,574;  $p < 0,001$ ), ASA-Physical Status I (95% CI: 1,057 – 2,753;  $p = 0,029$ ) und Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich (95% CI: 1,446 – 3,387;  $p < 0,001$ ). Zwischen Schmerzen und ED bestand eine starke Assoziation: 83,9 Prozent (52/62) der Patienten unter 5 Jahren mit ED hatten auch einen interventionsbedürftigen Schmerz-Score. Bei 24,4 Prozent (21/86) der Patienten mit ED war eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Clonidin und/oder Propofol notwendig.

**Schlussfolgerung:** Das ED tritt seltener auf als erwartet, ist aber dennoch eine häufige Komplikation nach Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 14 Jahren. Jüngere, gesündere Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich operiert werden, haben ein erhöhtes Risiko, ein ED zu entwickeln. Eine weitere Erforschung der Pathophysiologie und Therapie des EDs könnte dazu beitragen, mehr Kinder mit dem Risiko für die Entwicklung eines EDs zu identifizieren und die Prävention und Behandlung dieser Komplikation zu verbessern.

## 1.1 Abstract in English

**Introduction:** Emergence Delirium (ED) is an important complication in children undergoing general anesthesia. However, data on frequency, predictive and protective factors, and therapy of this phenomenon vary substantially. Making use of the high number of patients in a university hospital, the goal of this thesis is to examine these points in order to obtain a better understanding of this significant complication.

**Methods:** This study was conducted as a prospective cohort study including patients at the age of 0 to 14 years who were treated in the post anesthesia care unit of the Charité Campus Virchow-Klinikum.

ED was diagnosed using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. At the same time, age-appropriate pain scores as well as data regarding anesthesia and duration and therapy of ED were collected. The publication of data was approved by the ethics committee (application number EA1/113/12). The data protection officer authorized the collection and storing of data.

**Results:** 10.5% of the patients examined did experience an ED (86/821). Based on clinical assessment of the post anesthesia recovery room staff, ED frequency was only 5.7 percent (43/821). Multivariate data analysis showed age < 5 years (95% CI: 1.585 – 4.574;  $p < 0.001$ ), ASA physical status I (95% CI: 1.057 – 2.753;  $p = 0.029$ ) and surgery in the area of head and throat (95% CI: 1.446 – 3.387;  $p < 0.001$ ) to be predictive factors of ED. A strong association between ED and pain was detected. 83.9% of patients (52/62) under the age of 5 years with ED did also have a pain score suggesting the need of intervention. In 24.4% of patients with ED (21/86) an additional pharmacological treatment with clonidine and/or propofol was necessary.

**Conclusion:** ED occurs less frequently than initially expected but is still a frequent complication in children under the age of 14 years undergoing general anesthesia. Younger, healthier children having surgery in the area of the neck and throat are at an elevated risk of experiencing ED. Further investigation regarding the pathophysiology and treatment of ED could contribute to identify children at risk of experiencing ED thereby helping to prevent and to treat this complication.

## 2 Abkürzungsverzeichnis

<b>ASA-PS</b>	American Society of Anesthesiologists-Physical Status
<b>AWR</b>	Aufwachraum
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DGAI</b>	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
<b>DSM IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Textrevision
<b>EA</b>	Emergence Agitation
<b>ED</b>	Emergence Delirium
<b>FPS-R</b>	Faces Pain Scale-Revised
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
<b>I.v.</b>	Intravenös
<b>KlinED</b>	Emergence Delirium, durch klinische Einschätzung diagnostiziert
<b>KUS-Skala</b>	Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>M-YPAS</b>	Modifizierte Yale Preoperative Anxiety Scale (m-YPAS)
<b>ÖGD</b>	Ösophagogastroduodenoskopie
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PACU</b>	Post Anesthesia Care Unit
<b>PAED Scale</b>	Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale
<b>PONV</b>	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
<b>P.o.</b>	Per os
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SOPs</b>	Standard Operating Procedures
<b>SPSS</b>	Statistic Package of the Social Science Software
<b>VAS</b>	Visuelle Analog-Skala
<b>95% CI</b>	95%-Konfidenzintervall

### 3 Einleitung

#### 3.1 Definition, Epidemiologie und Klinik des Emergence Deliriums

Das Emergence Delirium (ED) ist als Komplikation in der Aufwachphase nach Allgemeinanästhesie seit über 50 Jahren Gegenstand der Forschung. Studien von Smessaert et al. (1) und Eckenhoff et al. (2) aus den Jahren 1960 und 1961 gelten als Erstbeschreibung dieses Phänomens (3-5). Größere Aufmerksamkeit in der Forschung erlebte das ED allerdings erst nach Einführung neuer volatiler Anästhetika in den 1990er Jahren (6, 7).

Sikich und Lerman definieren das ED als „eine im unmittelbar postanästhetischen Zeitraum auftretende Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit eines Kindes gegenüber seiner Umwelt mit Desorientierung und Wahrnehmungsstörungen, mit Hypersensitivität auf Stimuli und hyperaktiven motorischen Verhalten“ (5).

Terminologie und Definition des EDs sind nicht einheitlich. Viele Autoren sehen Begriffe wie „Emergence Delirium“, „Emergence Agitation“ und „Postanesthetic Excitement“ als austauschbar an (4, 8, 9). Andere Autoren versuchen insbesondere ED und Emergence Agitation (EA) voneinander abzugrenzen. So wird EA entweder als ED mit schwächerer Ausprägung angesehen (10), oder als Ausdruck eines breiteren Spektrums an Ursachen, wie Schmerzen, Ärger, Aufregung, physiologischer Schädigung oder eben Delirium, in Abgrenzung zum enger umschriebenen Begriff des EDs (11, 12).

In dieser Arbeit wird zwischen ED und EA unterschieden. Entscheidend für die Zuordnung von Informationen ist die Verwendung eines validen und reliablen Messinstruments zur Detektion von ED. Trifft eine Aussage für ED und EA zu, wird die Bezeichnung ED/EA verwendet.

In Abhängigkeit vom Patientenkollektiv und verwendetem Messinstrument schwanken Angaben zur Häufigkeit des EDs/EAs zwischen 2 bis 6 Prozent (12) und 82 Prozent (13). Das ED/EA tritt am häufigsten innerhalb der ersten zehn Minuten nach Verlegung in den Aufwachraum (AWR) auf und dauert in der Regel nicht länger als 45 Minuten (8, 14-16). Es sind allerdings auch Verläufe von bis zu zwei Tagen beschrieben (14, 17).

Ein ED/EA kann mit den folgenden Symptomen einhergehen (8, 12, 18):

- Stöhnen, Unruhe, unwillkürliche physische Aktivität, Strampeln und Treten,
- abgewendete, starrende oder geschlossene Augen,
- fehlende Ansprechbarkeit, Untröstbarkeit, Verwirrtheit.

Aufgrund der beschriebenen Symptome kann ein EA mit verstärkten Blutungen der Eingriffsstelle, dem Herausziehen von Drainagen oder Venenverweilkathetern, stärkeren Schmerzen an der Eingriffsstelle, erhöhtem Pflegebedarf durch das Personal im AWR und leichten Verletzungen der Pflegekräfte assoziiert sein (8).

Die Pathophysiologie des EDs/EAs ist bislang nicht geklärt (6). Martin et al. zeigten, dass bei Kindern mit ED/EA während und unmittelbar nach der Anästhesie andere Elektroenzephalogramm-Muster vorlagen als bei Kindern ohne ED/EA (19). Jacob et al. konnten durch Vergleich von Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Aufzeichnungen erhöhte Konzentrationen der Metaboliten Glucose und Laktat im Temporallappen von Kindern mit stärkerer ED-Ausprägung nachweisen (20).

Seit der Erstbeschreibung des EDs/EAs wurde eine Vielzahl von patientenbezogenen und operations- bzw. anästhesiebezogenen Risikofaktoren für das Auftreten eines EDs/EAs identifiziert, deren tatsächliche Bedeutung mitunter stark umstritten ist.

In der Gruppe der patientenbezogenen Risikofaktoren herrscht lediglich Konsens darüber, dass bei Kindern mit jüngerem Lebensalter ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines EDs/EAs besteht (2, 8, 14, 21-24).

Ob zwischen dem Verhalten vor Narkoseeinleitung und dem Verhalten beim Aufwachen ein Zusammenhang besteht, im Speziellen, ob präoperative Ängstlichkeit einen Risikofaktor für ED/EA darstellt, wird kontrovers diskutiert (8, 21, 25-29).

Eckenhoff et al. zeigten, dass Patienten mit niedrigerem ASA-Physical Status (ASA-PS) – also gesündere Patienten – häufiger ein ED/EA hatten als Patienten mit höherem ASA-PS (2).

Bei den operations- bzw. anästhesiebezogenen Risikofaktoren ist das Vorliegen von Schmerzen an erster Stelle zu nennen. Diese gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines EDs/EAs und sind gleichzeitig auch die bedeutsamste Störgröße in der Diagnostik des EDs/EAs (3, 14, 30-32). In mehreren Studien konnte durch die Reduktion von Schmerzen die Inzidenz des EDs/EAs signifikant gesenkt werden (30, 33, 34). Auch Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines EDs/EAs (2, 8).

In einer Arbeit von Welborn et al. wurde gezeigt, dass bei Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Desfluran die Zeit vom Anästhesieende bis zum Erwachen signifikant kürzer war, als bei Halothan und Sevofluran. Gleichzeitig war die Inzidenz von Agitation in der Desfluran-Gruppe am höchsten. Die Autoren vermuten, dass die kurze Zeit bis zum Erwachen in einer fremden Umgebung zu Angst führt und mit der erhöhten



Inzidenz von Agitation zusammenhängen könnte (35). Von anderen Autoren wird die Bedeutung von schnellem Erwachen auf die Entwicklung eines EDs/EAs aber als gering eingeschätzt (36, 37).

Zuletzt scheint das verwendete Anästhetikum das Risiko für ein ED/EA zu beeinflussen. Gleichwohl ist die Studienlage für viele Anästhetika widersprüchlich. Propofol und Sevofluran sind die am häufigsten verwendeten Anästhetika in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Beide sind mit einer höheren Inzidenz von ED/EA assoziiert als das inzwischen weniger gebräuchliche Halothan (7, 38). Im direkten Vergleich zwischen diesen beiden Wirkstoffen scheint sich bei Sevofluran eine höhere Inzidenz von ED/EA abzuzeichnen, wenngleich die Studienlage auch hier nicht eindeutig ist (22, 36, 39-44).

### 3.2 Diagnostik des EDs

In dieser Arbeit wurde die Paediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) Scale zur Diagnostik von ED verwendet. Die PAED Scale wurde 2003 von Sikich und Lerman entwickelt und besteht aus fünf Items, die jeweils mit einer Punktzahl von 0 bis 4 Punkten zu bewerten sind (5). Jedes Item repräsentiert ein Verhaltensmerkmal, das sich durch eine hohe Inhaltsvalidität für die Diagnose von ED auszeichnet:

- das Halten von Augenkontakt zur Bezugsperson
- die Koordination der kindlichen Bewegungen
- die Wahrnehmung des Kindes bezüglich seiner Umgebung
- die Ruhelosigkeit des Kindes
- die fehlende Tröstbarkeit des Kindes

Neben der PAED Scale gibt es eine Vielzahl an Bewertungsskalen und visuellen Analogskalen (VAS) für die Diagnose von ED/EA bei Kindern (5). Eine häufige Anwendung findet die einfach zu verwendende 4-Punkte-Skala von Aono et al (23). Das postoperative Verhalten des Kindes wird auf einer Skala von 1 (ruhiges Verhalten) bis 4 Punkten (aggressives, aufgeregtes oder desorientiertes Verhalten) bewertet. Ab 3 Punkten liegt ein „Delirium“ bzw. ein „problematisches Verhalten“ vor (23, 26). Die 4-Punkte Skala von Aono et al. oder ähnliche drei-, vier-, oder fünfstufige Skalen sind weit verbreitet und finden auch weiterhin Verwendung (9, 14, 15, 22, 25, 30, 45-49). Anders als bei der PAED Scale ist bei keiner dieser anderen Skalen sicher, dass sie ED reliabel und valide messen können und dass sie neben ED nicht auch Fälle reiner Agitation oder Schmerzzustände erfassen (5, 50). Auch die klinische Einschätzung durch Anästhesisten und Pflegepersonal im AWR spielt eine wichtige Rolle bei der Detektion

von ED/EA (8, 51, 52). Auffällig ist, dass die klinisch gemessene Inzidenz von ED/EA immer niedriger ist, als die Inzidenz nach Verwendung einer der oben beschriebenen Skalen (51, 52).

### 3.3 Prophylaxe und Therapie des EDs

In der Prophylaxe und der Therapie des EDs/EAs werden ähnliche Wirkstoffe verwendet. Für die medikamentöse Prävention des EDs/EAs ist der Einsatz von Midazolam mit am besten untersucht, aber dennoch nicht abschließend geklärt. In einer Meta-Analyse von Zhang et al. konnte gezeigt werden, dass eine Prämedikation mit Midazolam die Inzidenz von EA signifikant senken kann (53). Interessanterweise zeigte eine Meta-Analyse von Dahmani et al., dass Midazolam, verabreicht als Prämedikation oder nach Induktion bei Anästhesie mit Sevofluran oder Desfluran, keinen protektiven Effekt auf die Entwicklung von EA hatte (54).

Auch  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten werden erfolgreich in der Prophylaxe angewendet. Es gibt affirmative Studien zum protektiven Effekt von Dexmedetomidin auf die Entwicklung von ED und EA (33, 45, 54-57) und von Clonidin auf die Entwicklung von EA (58-60).

Der Effekt von Propofol in der Prophylaxe von ED/EA ist umstritten und abhängig vom Zeitpunkt der Applikation (15, 54). Ketamin ist wirksam gegen EA und kann den durchschnittlichen PAED-Score bei Sevofluran-Anästhesie senken, eine statistisch signifikante Reduktion der ED-Inzidenz ist nicht nachweisbar (33, 54, 61).

Liegt ein ED/EA vor, ist es wichtig, die Kinder zu beruhigen, eine ruhige und reizarme Umgebung herzustellen, eine Selbstverletzung des Kindes zu vermeiden und die Anwesenheit der Eltern zu ermöglichen (62-64). Obwohl das ED/EA eine selbstlimitierende Erkrankung ist, kann auch eine medikamentöse Therapie angezeigt sein. Eine Vielzahl medikamentöser Interventionen bei Kindern ist beschrieben, es fehlen jedoch Daten zu deren Wirksamkeit (6, 63, 65). Am häufigsten wird über den Einsatz von Propofol (6, 33, 62, 66-69) und Midazolam (24, 62, 70) berichtet. In Deutschland werden am häufigsten Propofol und Clonidin verwendet (71). Dahmani et al. empfehlen Substanzen für die Behandlung von ED/EA einzusetzen, die noch einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen, wie Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) oder Analgesie, haben. Explizit werden Sufentanil, Dexmedetomidin, Clonidin und Ketamin empfohlen (63).

## **4 Fragestellung**

Obwohl das ED/EA bereits seit über 50 Jahren beschrieben ist, sind viele Fragen bezüglich dieser Erkrankung noch nicht ausreichend geklärt.

So schwanken die gemessenen Inzidenzen des EDs/EAs auch nach Einführung der PAED Scale erheblich. Über den Einfluss vieler möglicher Risikofaktoren sowie der Prävention des EDs/EAs herrscht kein Konsens. Es liegen fast keine Daten zur Therapie vor. Viele der Studien zum ED/EA sind aufgrund des Fehlens eines geeigneten Messinstruments in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Die Beschränkung auf bestimmte Patientengruppen in vielen Studien bildet die tatsächlichen Charakteristika des EDs/EAs im AWR nur unzureichend ab.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, sich die hohe Patientenzahl in einem großen Universitätsklinikum zu Nutze zu machen und zu versuchen, die tatsächliche Häufigkeit von ED, gemessen mit der PAED Scale, in einem AWR darzustellen.

Daneben soll der Einfluss von möglichen präventiven Faktoren und möglichen Risikofaktoren weiter untersucht werden, die Entscheidungswege für eine Therapie und deren Wirksamkeit beobachtet und der Zusammenhang zwischen Schmerzen und ED besser verstanden werden.

## 5 Methodik

### 5.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Qualitätsmanagement-Projekts „Evaluation und Implementierung der ‚Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale‘ im Aufwachraum bei Patienten unter 14 Jahren“.

### 5.2 Erhebungszeitraum und Erhebungsort

Die Untersuchungen wurden im Kinder-AWR der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von 203 Tagen (11. März 2013 bis 30. September 2013).

### 5.3 Ethikvotum und Datenschutz

Der Durchführung der Untersuchungen und der Veröffentlichung von Daten aus dem Qualitätsmanagement-Projekt wurden durch die Ethikkommission (Antragsnummer EA1/113/12) die Genehmigungen erteilt. Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelte, bei der keine Intervention erfolgte, waren eine Patientenaufklärung und Patienteneinwilligung nicht notwendig. Der Datenschutzbeauftragte der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigte die Erfassung und Speicherung der Daten.

### 5.4 Ein- und Ausschlusskriterien

#### 5.4.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten und anschließend im Kinderaufwachraum am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin betreut werden
- Alter < 14 Lebensjahre

#### 5.4.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Alter  $\geq$  14 Lebensjahre
- geistige Behinderung

- nicht-erhobener PAED-Score mittels PAED Scale

## 5.5 Datenerhebung

### 5.5.1 Ablauf der Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurde ein fünfseitiger Dokumentationsbogen entwickelt, der Informationen aus dem Anästhesie- und Operationsprotokoll enthielt und in dem die im AWR durchgeführten Untersuchungen dokumentiert wurden. Dieser Dokumentationsbogen wurde vor Narkosebeginn dem Anästhesie- und Operationsprotokoll beigelegt. Das Ausfüllen des Dokumentationsbogens oblag den für die Narkose zuständigen Anästhesisten, den Pflegekräften im Kinder-AWR sowie dem Doktoranden der Studie. Im Anschluss daran wurden durch den Doktoranden sämtliche Daten aus den Dokumentationsbögen in eine elektronische SPSS-Tabelle übertragen und gespeichert.

Jedem Fall wurde eine Nummer zugeteilt, sodass sich eine Speicherung von persönlichen Daten wie Name, Geburtsdatum etc. erübrigte.

Das Pflegepersonal im AWR erhielt vor dem Beginn der Datenerhebung mehrfache Schulungen durch die Studienärztin, in denen über Symptome und Diagnostik des EDs/EAs aufgeklärt wurde.

### 5.5.2 Übernommene Daten

Folgende Daten wurden aus dem Narkoseprotokoll erhoben:

Patientendaten aus der präoperativen Visite:

- Geschlecht
- Altersgruppe
- Größe
- Gewicht
- ASA-Klassifikation
- präoperative Diagnose
- Begleiterkrankungen
- Dauermedikation
- Eingriff
- Prämedikation

Patientendaten aus dem Operationsprotokoll:

- Anästhesiedauer
- Einleitungshypnotikum
- Aufrechterhaltungshypnotikum
- Analgesie
- Regionalanästhesie
- intraoperative Volumengabe
- intraoperative Gabe von Blutprodukten
- Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Patientendaten aus dem Aufwachraumprotokoll:

- Schmerztherapie im AWR
- Behandlungsdauer im AWR

Die Daten aus der präoperativen Visite und aus dem Operationsprotokoll wurden vom für die Narkose zuständigen Anästhesisten oder vom Doktoranden in die Erhebungsbögen eingetragen. Die Patientendaten aus dem Aufwachraumprotokoll wurden vom Personal des AWRs oder vom Doktoranden in die Erhebungsbögen übernommen.

Aus den Punkten „präoperative Diagnose“ und „Eingriff“ erfolgte die Zuteilung jedes Patienten zu einer (oder mehreren bei Durchführung verschiedener simultaner Eingriffe) von 13 operativen Disziplinen.

### 5.5.3 Direkt erhobene Daten

Im AWR wurden bei den Patienten folgende Daten erhoben:

- klinische Einschätzung über das Vorliegen eines EDs durch das AWR-Personal
- PAED-Score zu verschiedenen Zeitpunkten:
  - 5 – 10 Minuten nach dem Erwachen
  - und/oder bei klinischen Anzeichen eines EDs, d.h. ist ein Kind ohne ED erwacht, entwickelte aber ein ED, wurde der höhere PAED-Score für die Auswertung berücksichtigt
  - bei Entlassung
- KUS-Skala oder FPS-R-Score zeitgleich mit jedem erhobenen PAED-Score
  - KUS-Skala bei Kindern  $\leq 4$  Jahren oder bei Kindern  $> 4$  Jahren, bei denen kein FPS-R-Score erhoben werden konnte

- FPS-R-Score bei Kindern > 4 Jahren

Im Falle des Auftretens eines klinischen EDs wurden folgende weitere Daten erhoben:

- Symptombdauer des EDs insgesamt
- Symptombdauer des EDs nach Therapiebeginn
- medikamentöse Therapie des EDs
- sonstige therapeutische Maßnahmen
- PAED-Score und altersäquivalenter Schmerzscore nach erfolgter Therapie des EDs

Die klinische Einschätzung über das Vorliegen eines EDs wurde von den Anästhesiepflegekräften im AWR und/oder vom zuständigen Anästhesisten vorgenommen. Das Erheben der PAED Scale wurde vom AWR-Personal oder vom Doktoranden übernommen. Die Dokumentation der Symptombdauer und therapeutischen Maßnahmen erfolgte ebenfalls durch das Personal des AWR oder durch den Doktoranden.

## 5.6 Messinstrumente

### 5.6.1 PAED Scale

Die PAED Scale wurde 2004 von Sikich und Lerman entwickelt (5). Sie besteht aus fünf Items (siehe Tabelle 1). Für jedes der Items kann ein Punktwert von 0 bis maximal 4 vergeben werden, wobei ein höherer Punktwert eine stärkere Ausprägung der ED-Symptomatik anzeigt. Maximal kann ein PAED-Score von 20 Punkten erreicht werden (5). Sikich und Lerman basieren ihre Definition des EDs auf den diagnostischen Kriterien der American Psychiatric Association im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Textrevision (DSM-IV-TR) (72). Über den Cut-Off-Wert, ab dem ein ED zu diagnostizieren ist, herrscht derzeit kein abschließender Konsens. Sikich und Lerman sowie viele weitere Autoren benutzen einen Punktwert von 10 als Cut-Off-Wert (33, 52, 73-75). Andere Autoren gehen jedoch von höheren Cut-Off-Werten aus (38, 51, 68, 76). In dieser Arbeit erfolgte daher für die Bestimmung der Häufigkeit des EDs eine Auswertung der Daten für die Cut-Off-Werte 10 und 12 Punkte.

*Tabelle 1: PAED Scale nach Sikich und Lerman (5)*

Punktzahl pro Item	Item
0 = sehr oft, immer	1. Das Kind hält Augenkontakt zur Bezugsperson
1 = oft	
2 = gelegentlich	2. Die kindlichen Bewegungen sind gezielt/koordiniert
3 = selten	
4 = überhaupt nicht	3. Das Kind nimmt seine Umgebung wahr
4 = extrem	4. Das Kind ist ruhelos/unruhig
3 = ausgeprägt	5. Das Kind ist nicht zu trösten
2 = mittelgradig	
1 = kaum	
0 = überhaupt nicht	

Besonders die ersten drei Items der PAED Scale umfassen ED-spezifische Kriterien. Die letzten beiden Items – nämlich „Das Kind ist ruhelos/unruhig“ und „Das Kind ist nicht zu trösten“ – können auch bei Kindern mit Schmerzen eine starke Ausprägung zeigen. (5, 31, 74). Es wird daher empfohlen, zusätzlich zur PAED Scale auch einen Schmerz-Score zu erheben (5).

Sikich und Lerman beschreiben die PAED Scale als „reliables und valides Messinstrument für ED“ (5).

Seit ihrer Einführung im Jahr 2004 wurde die PAED Scale in mehr als 30 Studien verwendet (u.a. Bryan et al. (2009), Bajwa et al. (2010), Na et al. (2012) und Beringer et al. (2014)).

### 5.6.2 KUS-Skala

Die Kindliche Unbehagen- und Schmerz-Skala (KUS-Skala) wurde 1998 von Büttner et al. entwickelt. Ziel war es, ein Messinstrument zu entwickeln, das auf „ökonomische und praktikable Weise zwischen schmerzhaften Situationen (= Therapiebedarf) und einer Schmerzfreiheit [...] unterscheiden [kann]“ (77).

Die KUS-Skala ist ein Fremdbeobachtungsbogen, der aus fünf Items besteht (siehe Tabelle 2). Für jedes Item kann ein Punktwert von 0 bis maximal 2 vergeben werden,



wobei ein höherer Punktwert auf stärkere Schmerzen hindeutet. Maximal kann ein KUS-Wert von 10 Punkten erreicht werden. Ab einem Punktwert von 4 sollte ein Analgetikum verabreicht werden (77). Die KUS-Skala ist für Kinder mit einem Alter zwischen einem Monat und 5 Jahren validiert worden (78).

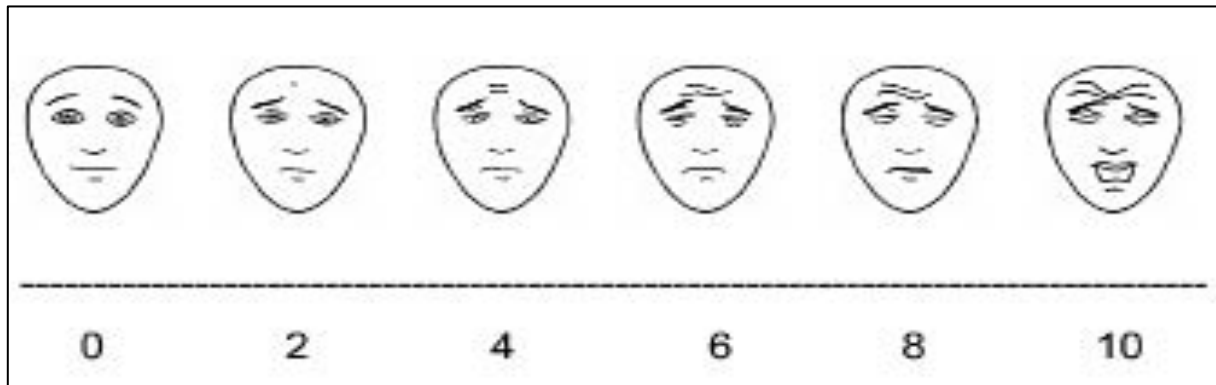
*Tabelle 2: KUS-Skala nach Büttner (77)*

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

### 5.6.3 FPS-R

Die Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) wurde 2001 von Hicks et al. entwickelt (79). Die FPS-R ist ein Selbsteinschätzungsbogen, bei dem Kinder anhand von Bildern sechs unterschiedlicher Gesichter ihr Schmerz-Level angeben können (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: FPS-R nach Hicks (79)



Es handelt sich dabei um eine Revision der Faces Pain Scale von Bieri et al. aus dem Jahr 1990 (80). Im Rahmen der Revision von Hicks et al. wurden die zunächst sieben zur Auswahl stehenden Gesichter auf sechs Gesichter reduziert. Ziel dieser Reduzierung war es, die Einordnung der angegebenen Schmerz-Stärke in ein System von 0 – 10 bzw. 0 – 5 Punkten zu ermöglichen (79). Die FPS-R ist für Kinder mit einem Alter von 5 – 14 Jahren geeignet (81).

## 5.7 Zielgröße

Primäre Zielgrößen dieser Arbeit waren die Erfassung der Häufigkeit des EDs bei Kindern mit einem Lebensalter unter 14 Jahren sowie die Bewertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung des EDs.

Sekundäre Zielgrößen waren Daten zur Dauer und Therapie des EDs.

## 5.8 Statistik

Für alle untersuchten Variablen wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Häufigkeiten wurden als absolute Anzahl an Patienten und als Prozentwerte angegeben. Nicht-normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurden als Median mit 25%- und 75%-Quartilen dargestellt.

Die Signifikanzprüfungen erfolgten zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von  $\alpha = 0,05$ . Für die univariate Analyse binärer Parameter wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test berechnet. Kontinuierliche Variablen wurde mit dem Mann-Whitney U Test berechnet.

Für Variablen, die in der univariaten Datenanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines EDs zeigten, wurde im Anschluss eine logistische Regression durchgeführt.

Zur Gütebeschreibung der PAED Scale wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Die klinische Einschätzung über das Vorliegen eines EDs diente dafür als Goldstandard.

Die Korrelation zwischen PAED Scale und Schmerz-Skala wurde mithilfe des Spearmans-Rangkorrelationskoeffizienten dargestellt.

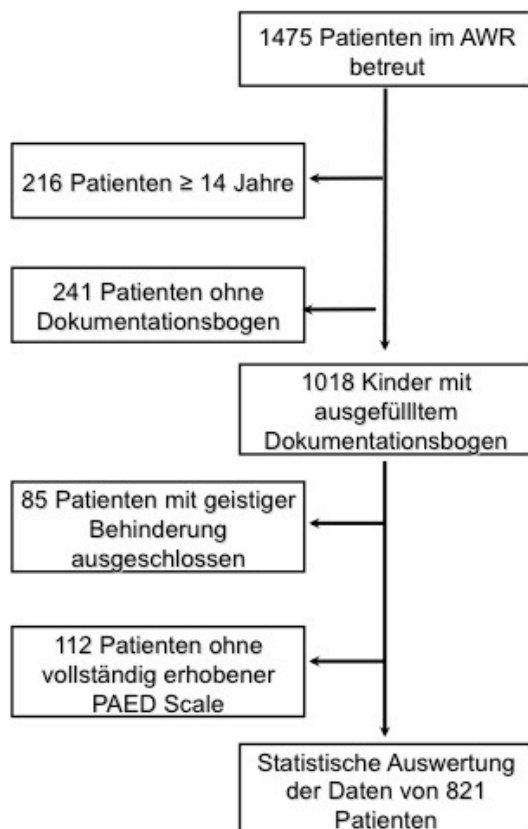
Die Datenauswertung erfolgte mittels Statistical Package of the Social Science Software (SPSS) für Microsoft Windows, Version 19.0 (SPSS Inc. 1998-2016, Chicago, Illinois 60606, USA).

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientenrekrutierung

Insgesamt wurden – gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien – 821 Patienten in die Studie aufgenommen (Abbildung 2).

Abbildung 2: Fließdiagramm Patientenrekrutierung



### 6.2 Basisdaten der untersuchten Patienten

Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten der in der statistischen Auswertung untersuchten Patienten. Die Mehrzahl der Patienten war männlich und jünger als 5 Jahre. Zu den am häufigsten durchgeführten Operationen gehörten Eingriffe der Kinderchirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Urologie und Augenheilkunde.

## Ergebnisse

*Tabelle 3: Basisdaten der untersuchten Patienten*

Kategorie	Prozent	Anzahl
<u>Geschlecht</u>		
männlich	59,8	(484/809)
weiblich	40,2	(325/809)
fehlende Angaben		(12)
<u>Altersgruppe</u>		
0 – 4 Jahre	55,7	(455/817)
5 – 13 Jahre	44,3	(362/817)
fehlende Angaben		(4)
<u>ASA – PS</u>		
ASA – PS I	46,5	(370/796)
ASA – PS II	38,6	(307/796)
ASA – PS III	14,6	(116/796)
ASA – PS IV	0,1	(1/796)
ASA – PS V	0,3	(2/796)
fehlende Angaben		(25)
<u>Operative Disziplin*</u>		
Kinderchirurgie	19,4	(146/754)
Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie	16,7	(126/754)
Urologie	15,4	(116/754)
Augenheilkunde	15,3	(115/754)
MRT und CT	9,4	(71/754)
Radiologie	7,0	(53/754)
Orthopädie	5,2	(39/754)
Neurochirurgie	4,8	(36/754)
Bronchoskopie	3,8	(29/754)
ÖGD, Gastro-, Koloskopie	2,5	(19/754)
Pädiatrie	1,5	(11/754)
HNO	1,5	(11/754)
Anästhesiologie	0,1	(1/754)
fehlende Angaben		(67)

## Ergebnisse

<u>Art des Einleitungs-</u>		
<u>anästhetikums*</u>		
Propofol	72,4	(594/815)
Sevofluran	35,2	(287/815)
Andere	1,2	(10/815)
fehlende Angaben		(6)
<hr/>		
<u>Art des Aufrechterhaltungs-</u>		
<u>anästhetikums*</u>		
Propofol	39,2	(314/802)
Sevofluran	60,3	(484/802)
Desfluran	0,6	(5/802)
keines verabreicht	0,9	(7/802)
fehlende Angaben		(19)
<hr/>		
<u>Behandlungsdauer im AWR</u>	Median	Quartile
Behandlungsdauer	85 min	60 / 120
Fehlende Angaben	(48)	

\*)Mehrfachnennungen möglich

### 6.2.1 Basisdaten der untersuchten Patienten bezogen auf das Vorliegen von ED

Tabelle 4 zeigt die Basisdaten der untersuchten Patienten, bezogen auf das Vorliegen von ED nach klinischer Diagnose sowie Cut-Off-Werten von 10 und 12 Punkten für die PAED Scale. Eine statistische Auswertung ist aufgrund der Überschneidung zwischen den Gruppen nicht sinnvoll.

*Tabelle 4: Basisdaten der untersuchten Patienten bezogen auf das Vorliegen von ED*

Kategorie	klinED (n = 43)	PAED ≥ 10 (n = 86)	PAED ≥ 12 (n = 59)
<u>Geschlecht</u>			
männlich	62,8%	66,3%	64,4%
weiblich	37,2%	33,7%	35,6%
fehlende Angaben	n = 0	n = 0	n = 0

## Ergebnisse

<u>Altersgruppe</u>			
0 – 4 Jahre	76,7%	76,7%	79,7%
5 – 13 Jahre	23,3%	23,3%	20,3%
fehlende Angaben	n = 0	n = 0	n = 0
<u>Art des Einleitungsanästhetikums*</u>			
Propofol	72,1%	68,6%	66,1%
Sevofluran	44,2%	44,2%	45,8%
Andere	4,2%	2,3%	3,4%
fehlende Angaben	n = 0	n = 0	n = 0
<u>Art des Aufrechterhaltungsanästhetikums*</u>			
Propofol	44,2%	36,5%	34,5%
Sevofluran	58,1%	64,7%	65,5%
Desfluran	0%	0%	0%
keines verabreicht	0%	0%	0%
fehlende Angaben	n = 0	n = 1	n = 1
<u>Behandlungsdauer im AWR</u>			
Median (Quartilen)	100 min (76,25 / 132,5)	115 min (85 / 155)	115 min (85 / 157,5)
fehlende Angaben	n = 3	n = 10	n = 6

\*)Mehrfachnennungen möglich

### 6.3 Häufigkeit des EDs

Der Median des ersten erhobenen PAED-Scores betrug 3 Punkte (Mittelwert: 3,9 Punkte).

Von den 821 untersuchten Kindern wurde bei insgesamt 10,5 Prozent (n = 86) ein PAED-Score von 10 oder mehr Punkten erhoben und damit ein ED festgestellt. Legt man einen höheren Cut-Off-Wert von 12 zugrunde, hatten 7,2 Prozent der Kinder (n = 59) ein ED (siehe Tabelle 5).

## Ergebnisse

*Tabelle 5: Häufigkeit des EDs nach PAED-Score.*

	Häufigkeit	Prozent
PAED-Score = 12 – 20	59	7,2
PAED-Score = 10 – 11	27	3,3
PAED-Score = 0 – 9	735	89,5
Gesamt	821	100,0

Eine geringere Häufigkeit zeigte sich, wenn als Grundlage für das Vorliegen eines EDs nicht die PAED Scale, sondern die klinische Einschätzung (klinED), heran gezogen wurde. Bei 752 Kindern wurde eine solche klinische Einschätzung vorgenommen. Lediglich bei 5,7 Prozent (n = 43) wurde so ein ED festgestellt (siehe Tabelle 6).

*Tabelle 6: Häufigkeit des EDs nach klinischer Einschätzung (klinED)*

	Häufigkeit	Prozent
ED klinisch	43	5,7
kein ED klinisch	709	94,3
Gesamt	752	100,0

fehlende Angaben zum klinED bei 69 Patienten

Vergleicht man die Fälle, bei denen klinisch ein ED festgestellt wurde, mit den erhobenen PAED-Scores, wird ersichtlich, dass in allen Fällen, bei denen klinisch ein ED festgestellt wurde, auch ein PAED-Score von 10 oder mehr Punkten vorlag (siehe Tabelle 7 und Abbildung 3).



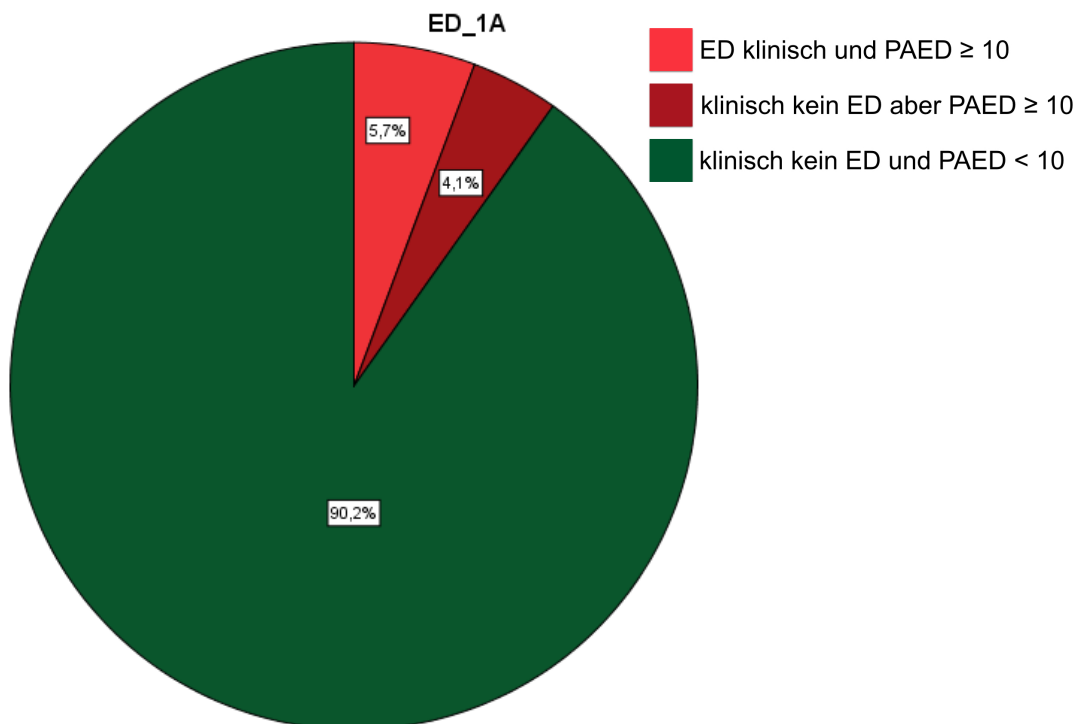
## Ergebnisse

*Tabelle 7: Vergleich zwischen der Häufigkeit des klinED und PAED  $\geq 10$*

	Häufigkeit	Prozent
ED klinisch und PAED $\geq 10$	43	5,7
klinisch kein ED aber PAED $\geq 10$	31	4,1
klinisch kein ED und PAED $< 10$	678	90,2
Gesamt	752	100,0

fehlende Angaben zum klinED bei 69 Patienten

*Abbildung 3: Vergleich zwischen klinischer Einschätzung zum Vorliegen eines EDs und PAED-Score  $\geq 10$*



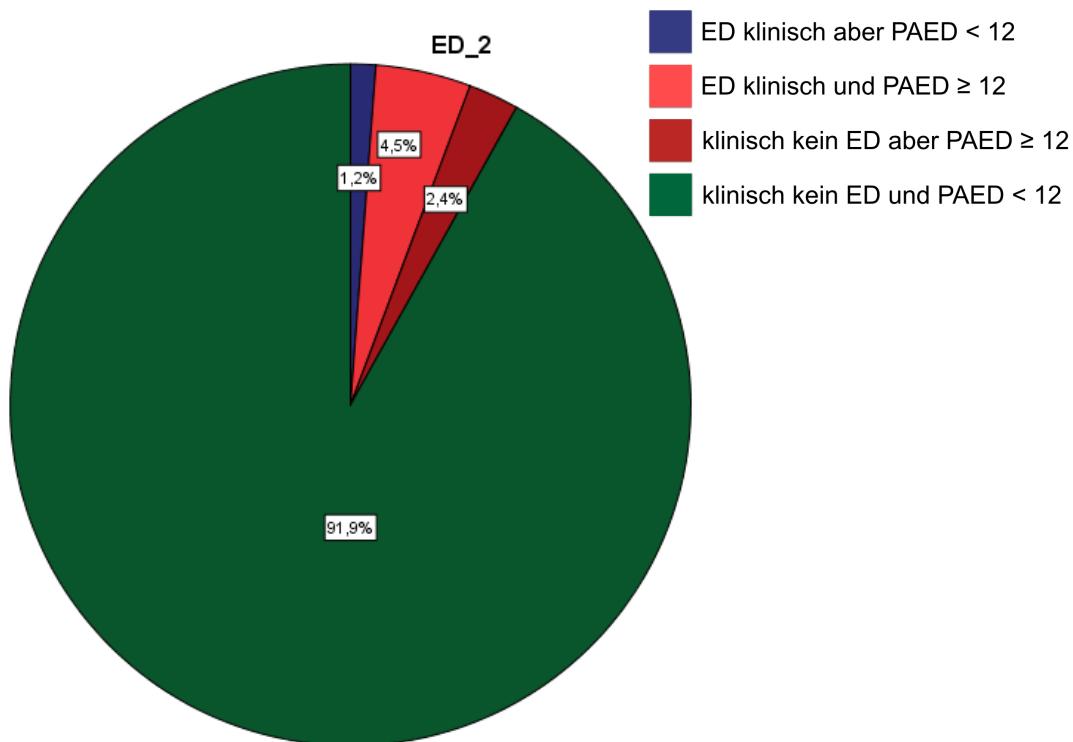
Wählt man einen Cut-Off-Wert von 12 Punkten, so gibt es neun Fälle (1,2 Prozent) bei denen klinisch ein ED festgestellt wurde, der PAED-Score aber unter 12 Punkten liegt (siehe Tabelle 8 und Abbildung 4).

## Ergebnisse

Tabelle 8: Vergleich zwischen der Häufigkeit des klinED und PAED  $\geq 12$

	Häufigkeit	Prozent
ED klinisch aber PAED < 12	9	1,2
ED klinisch und PAED $\geq 12$	34	4,5
klinisch kein ED aber PAED $\geq 12$	18	2,4
klinisch kein ED und PAED < 12	691	91,9
Gesamt	752	100,0

Abbildung 4: Vergleich zwischen klinischer Einschätzung zum Vorliegen eines EDs und PAED-Score  $\geq 12$



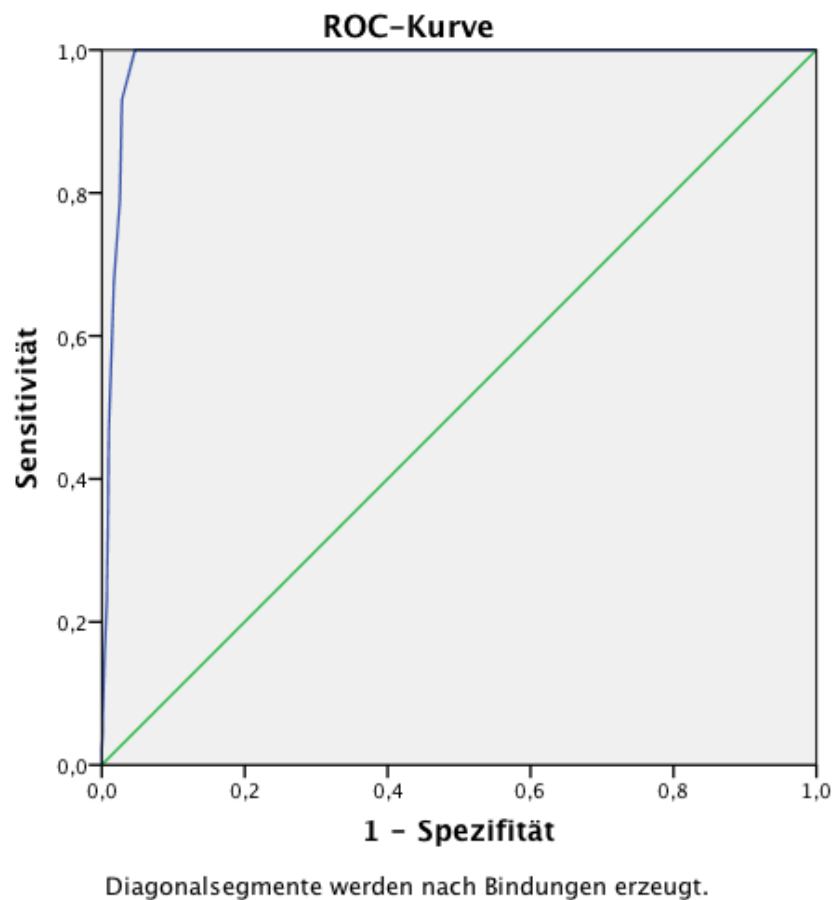
### 6.4 Cut-Off-Werte für die PAED Scale

Zur weiteren Evaluierung der Cut-Off-Werte sowie zur Gütebeschreibung der PAED Scale wurde eine ROC-Kurven-Analyse berechnet. Die Analyse wurde unter der Annahme durchgeführt, dass die klinische Einschätzung über das Vorliegen eines EDs, die bei 752 Kindern dokumentiert wurde, der Goldstandard sei. Als Testvariable wurde der erste erhobene PAED-Score nach dem Erwachen oder der erste PAED-Score über

10 gewertet. Das heißt, ist ein Kind ohne ED erwacht, entwickelte aber ein ED, wurde der höhere PAED-Score für die Auswertung berücksichtigt (siehe Methoden).

Abbildung 5 zeigt die ROC-Kurve. Die Area Under the Curve beträgt 0,986. Dies spricht für eine sehr hohe Testgüte der PAED Scale.

*Abbildung 5: ROC-Kurve mit klinischer Einschätzung über das Vorliegen eines EDs als Goldstandard und PAED Scale als Testvariable*



Aus den Koordinaten der Kurve ergeben sich die Werte für Sensitivität und 1-Spezifität für verschiedene PAED-Werte. Bei einem Cut-Off-Wert von 10 lag die Sensitivität bei 100 Prozent und die Spezifität bei 95,3 Prozent. Allerdings ist der positiv prädikative Wert mit 58,1 Prozent gering. Bei diesem Cut-Off-Wert von 10 Punkten war der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) mit 0,953 am größten. Bei einem Cut-Off-Wert von 12 lag die Sensitivität bei 79,1 Prozent und die Spezifität bei 97,5 Prozent, der Youden-Index betrug 0,766. Der positiv prädikative Wert war hier mit 65,4 Prozent allerdings höher.

## 6.5 Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs

Tabelle 9 zeigt die univariate Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Patienten mit PAED-Score  $\geq 10$  waren signifikant häufiger in der Altersgruppe  $< 5$  Jahre, hatten eine niedrige ASA-Klassifikation und Operationen im Kopf-Hals-Bereich. Kein signifikanter Einfluss konnte nachgewiesen werden für die Faktoren männliches Geschlecht, Prämedikation mit Midazolam und Einsatz von Sevofluran.

*Tabelle 9: Univariate Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs*

Variable	PAED-Score $\geq 10$	PAED-Score $< 10$	p – Wert (PAED $\geq 10$ vs. PAED $< 10$ )
Alter $< 5$ Jahre	66 / 86 (76,7%)	389 / 731 <sup>b</sup> (53,2%)	<b>p <math>&lt; 0,001^a</math></b>
ASA = 1	53 / 86 (61,6%)	317 / 710 <sup>c</sup> (44,6%)	<b>p = 0,003<sup>a</sup></b>
OP im Kopf-Hals-Bereich	51 / 83 (61,4%)	230 / 671 <sup>d</sup> (34,3%)	<b>p <math>&lt; 0,001^a</math></b>
männliches Geschlecht	57 / 86 (66,3%)	427 / 723 <sup>e</sup> (59,1%)	p = 0,197
Midazolam-Prämedikation	61 / 86 (70,9%)	553 / 721 <sup>f</sup> (76,7%)	p = 0,236
Gabe von Sevofluran	65 / 86 (75,6%)	487 / 727 <sup>g</sup> (67,0%)	p = 0,106

<sup>a)</sup> Pearson Chi-Quadrat-Test

<sup>b)</sup> keine Angaben zum Alter bei 4 Patienten

<sup>c)</sup> keine Angaben zur ASA-Klassifikation bei 25 Patienten

<sup>d)</sup> keine Angaben zum Operationsgebiet bei 67 Patienten

<sup>e)</sup> keine Angaben zum Geschlecht bei 12 Patienten

<sup>f)</sup> keine Angaben zur Prämedikation bei 14 Patienten

<sup>g)</sup> keine Angaben zur Gabe von Sevofluran bei 8 Patienten

## Ergebnisse

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit des EDs in den jeweiligen operativen Disziplinen.

*Tabelle 10: Häufigkeit des EDs bei unterschiedlichen operativen Disziplinen*

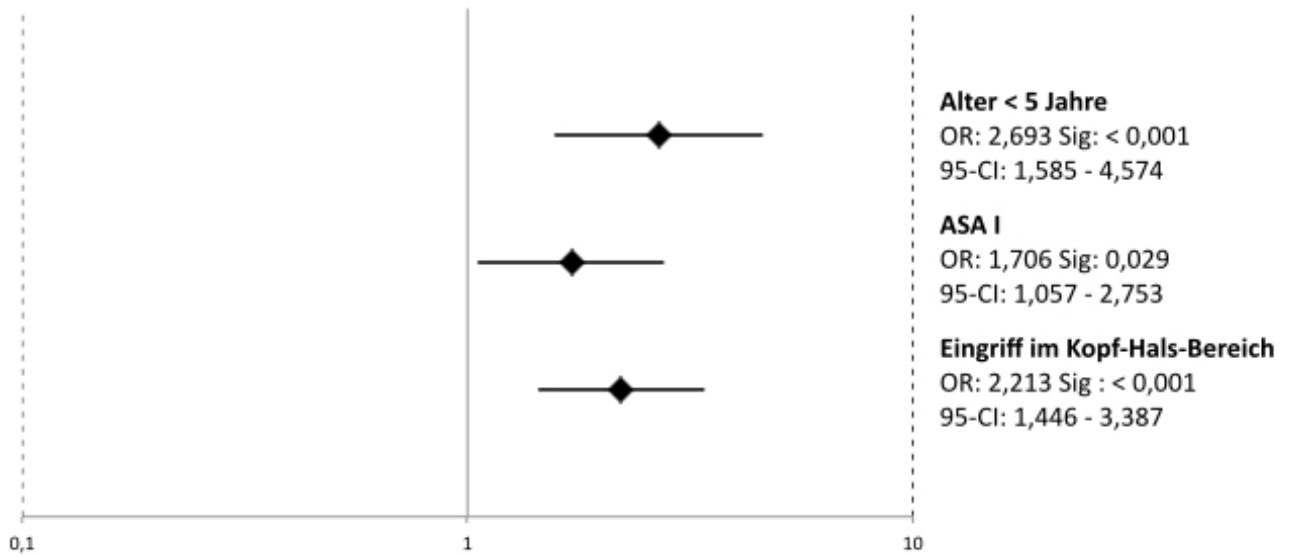
Variable	PAED $\geq$ 10 n = 83/802 <sup>a</sup>
Kinderchirurgie (n = 146)	12 (8,2%)
MKG (n = 126)	27 (21,4%)
Urologie (n = 116)	11 (9,5%)
Augenheilkunde (n = 115)	19 (16,5%)
MRT und CT (n = 71)	4 (5,6%)
Radiologie (n = 53)	2 (3,8%)
Orthopädie (n = 39)	2 (5,1%)
Neurochirurgie (n = 36)	1 (2,8%)
Bronchoskopie (n = 29)	5 (17,2%)
ÖGD/Koloskopie (n = 19)	2 (10,5%)
HNO (n = 11)	0 (0%)
Pädiatrie (n = 11)	2 (18,2%)
Anästhesiologie (n = 1) <sup>b</sup>	1 (100%)

<sup>a</sup>) fehlende Angaben zur operativen Disziplin in 19 Fällen

<sup>b</sup>) bei diesem Patienten erfolgte eine ZVK-Anlage durch die Anästhesiologie

Für die Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs, die in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz zeigten, wurde eine logistische Regression mit PAED  $\geq$  10 vs. PAED  $<$  10 als abhängiger Variable berechnet. Für alle drei Einflussfaktoren zeigte sich auch hier ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines EDs (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Logistische Regression mit ED (PAED  $\geq 10$ ) als abhängiger Größe und ausgewählten Einflussfaktoren (Forest-Plot-Diagramm)



## 6.6 Schmerzen und ED

Von den 455 Kindern der Altersgruppe < 5 Jahre konnte bei 409 Kindern der altersentsprechende KUS-Score erhoben werden. Das Streudiagramm in Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang zwischen PAED- und KUS-Score. Die statistische Auswertung ergab einen Spearmans-Rangkorrelationskoeffizient von 0,739 ( $p < 0,001$ ).

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen KUS-und PAED-Score (Streudiagramm)

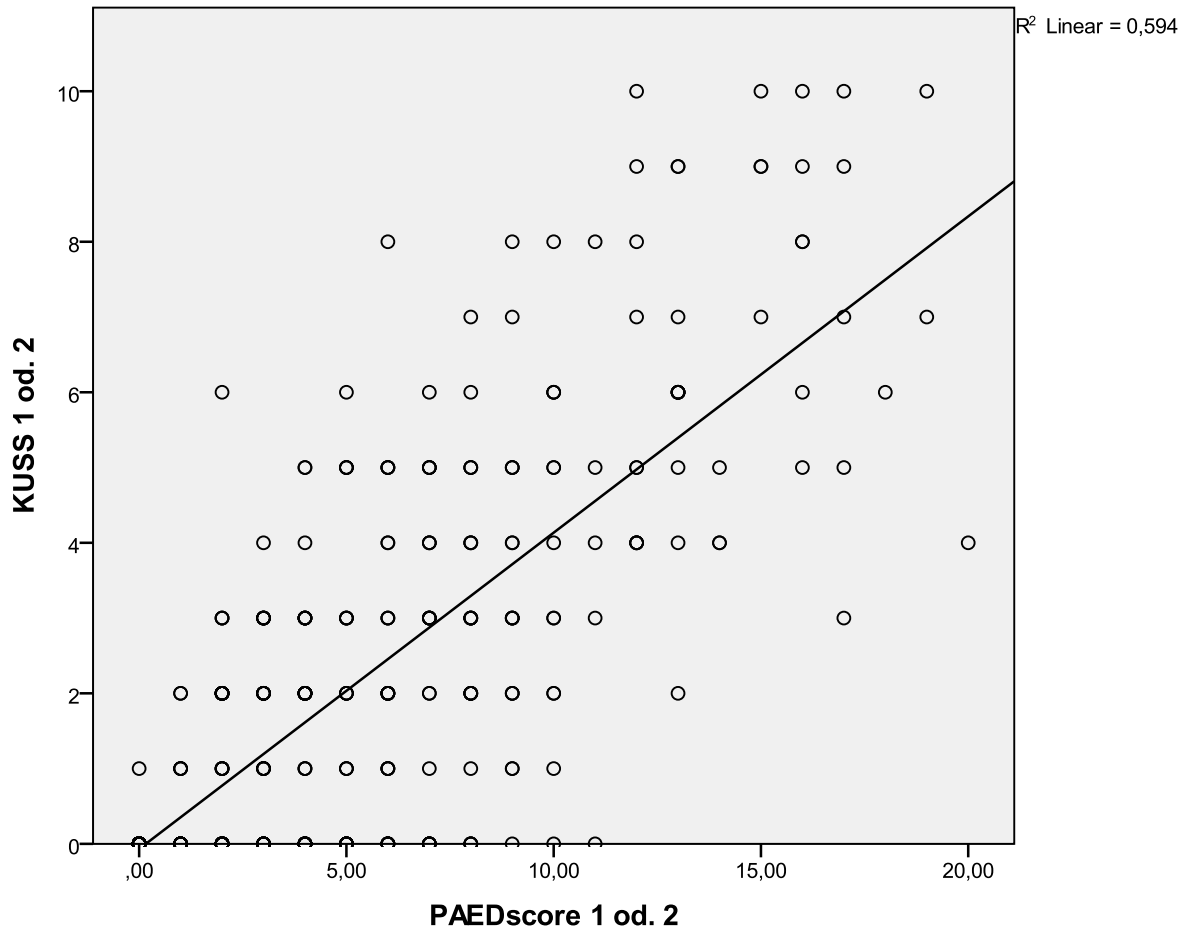


Tabelle 11 zeigt, für die Gruppe der Kinder unter 5 Jahren, den Vergleich zwischen Patienten, bei denen ein PAED-Score  $\geq 10$  vorlag und Patienten, bei denen ein PAED-Score  $< 10$  vorlag, aufgeschlüsselt nach dem Vorliegen eines interventionsbedürftigen KUS-Scores von  $\geq 4$  Punkten. Es zeigt sich, dass 83,9 Prozent der Patienten mit PAED-Score  $\geq 10$  auch einen interventionsbedürftigen KUS-Score hatten. 16,1 Prozent der Patienten mit PAED-Score  $\geq 10$  hatten einen KUS-Score  $< 4$ , der keinen analgetischen Bedarf anzeigte. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich hierfür ein p-Wert  $< 0,001$ .

## Ergebnisse

*Tabelle 11: Zusammenhang zwischen interventionsbedürftigem KUS-Score und PAED bei Patienten < 5 Jahre*

		KUS-Score $\geq 4$		Gesamtsumme	p-Wert
		Ja	Nein		
PAED-Score $\geq 10$	Ja	Anzahl	52	10	62
		% in PAED	83,9%	16,1%	100,0%
	Nein	Anzahl	40	307	347
		% in PAED	11,5%	88,5%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	92	317	409
		% in PAED	22,5%	77,5%	100,00%

a) Pearson Chi-Quadrat-Test

fehlende Angaben zum KUS-Score bei 46 Patienten

### 6.7 Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR

Die mediane Behandlungsdauer im AWR betrug 85 Minuten. Patienten mit ED benötigten mehr Zeit im AWR als Patienten ohne ED (115 min vs. 85 min). Im Mann-Whitney-Test zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines EDs und der Behandlungsdauer im AWR (siehe Tabelle 12 und Abbildung 8).

*Tabelle 12: Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR*

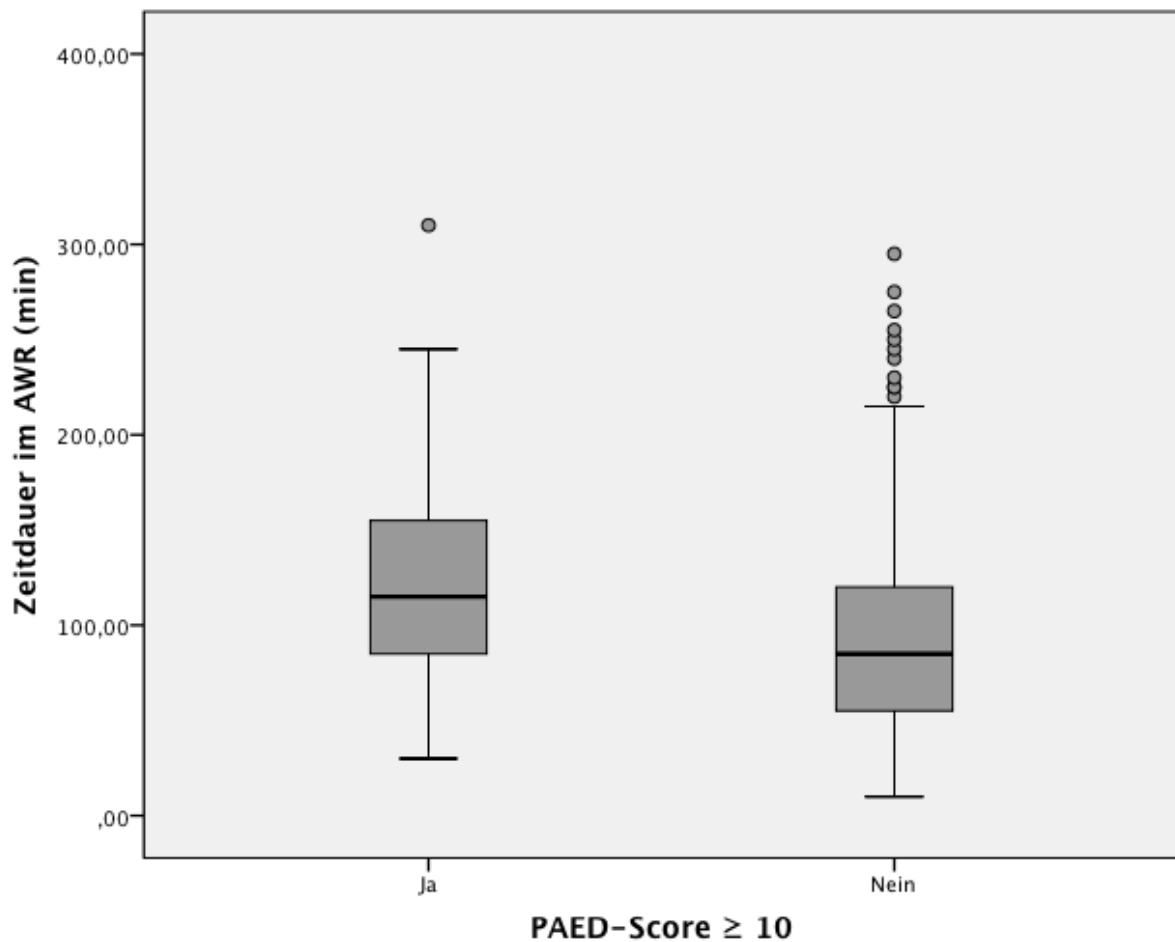
Variable	PAED $\geq 10$ n = 86	PAED < 10 n = 735	p-Wert
Zeit im AWR [Median] (Quartile)	115 min (85 – 155)	85 min (55 – 120)	< 0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>) Mann-Whitney-U-Test

fehlende Angaben zur Behandlungsdauer im AWR bei 48 Patienten



Abbildung 8: Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR (Box-Whisker-Plot)



Box-Whisker-Plot, der die Behandlungsdauer im AWR zwischen Patienten mit ED (links) und ohne ED (rechts) vergleicht.

## 6.8 Therapeutische Maßnahmen bei Vorliegen eines EDs

Bei allen Patienten mit ED wurden nicht-pharmakologische Maßnahmen durchgeführt: Es wurde eine angenehme und möglichst ruhige Atmosphäre geschaffen, Bezugspersonen der Kinder wurden hinzugezogen und Maßnahmen zur Vermeidung von selbstverletzendem Verhalten wurden eingeleitet. Die Kinder durften im AWR trinken oder wurden gestillt.

Bei 21 der 43 Patienten mit klinED, bzw. bei 21 der 86 Patienten mit PAED-Score  $\geq 10$  (24,4 Prozent), wurde zusätzlich eine medikamentöse Therapie durchgeführt.

Bei den anderen Patienten war die Dauer des EDs so kurz, oder dessen Ausprägung so gering, dass vom Personal im AWR keine Notwendigkeit für eine zusätzliche

## Ergebnisse

medikamentöse Therapie gesehen wurde. Patienten mit klinED, bei denen eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde, hatten mit einem medianen PAED-Score von 15 Punkten einen um zwei Punkte höheren PAED-Score als Patienten mit klinED, bei denen keine medikamentöse Therapie erfolgte (siehe Tabelle 13).

*Tabelle 13: Vergleich der Ausgangs-PAED-Scores zwischen Patienten mit klinED mit und ohne medikamentöser ED-Therapie*

Variable	Therapie n = 21	keine Therapie n = 21	p-Wert
PAED-Score [Median] (Quartile)	15 (13 – 17)	13 (11 – 14)	0,027 <sup>a</sup>
<sup>a)</sup> Mann-Whitney-Test fehlende Angaben zur Therapie bei 1 Patient			

Von den Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde, erhielten 66,7 Prozent Clonidin, 19,1 Prozent Propofol und 14,3 Prozent Clonidin und Propofol. Kein Patient erhielt Ketamin. Bei einem Patienten fehlte die Angabe über die Durchführung der Therapie (siehe Tabelle 14).

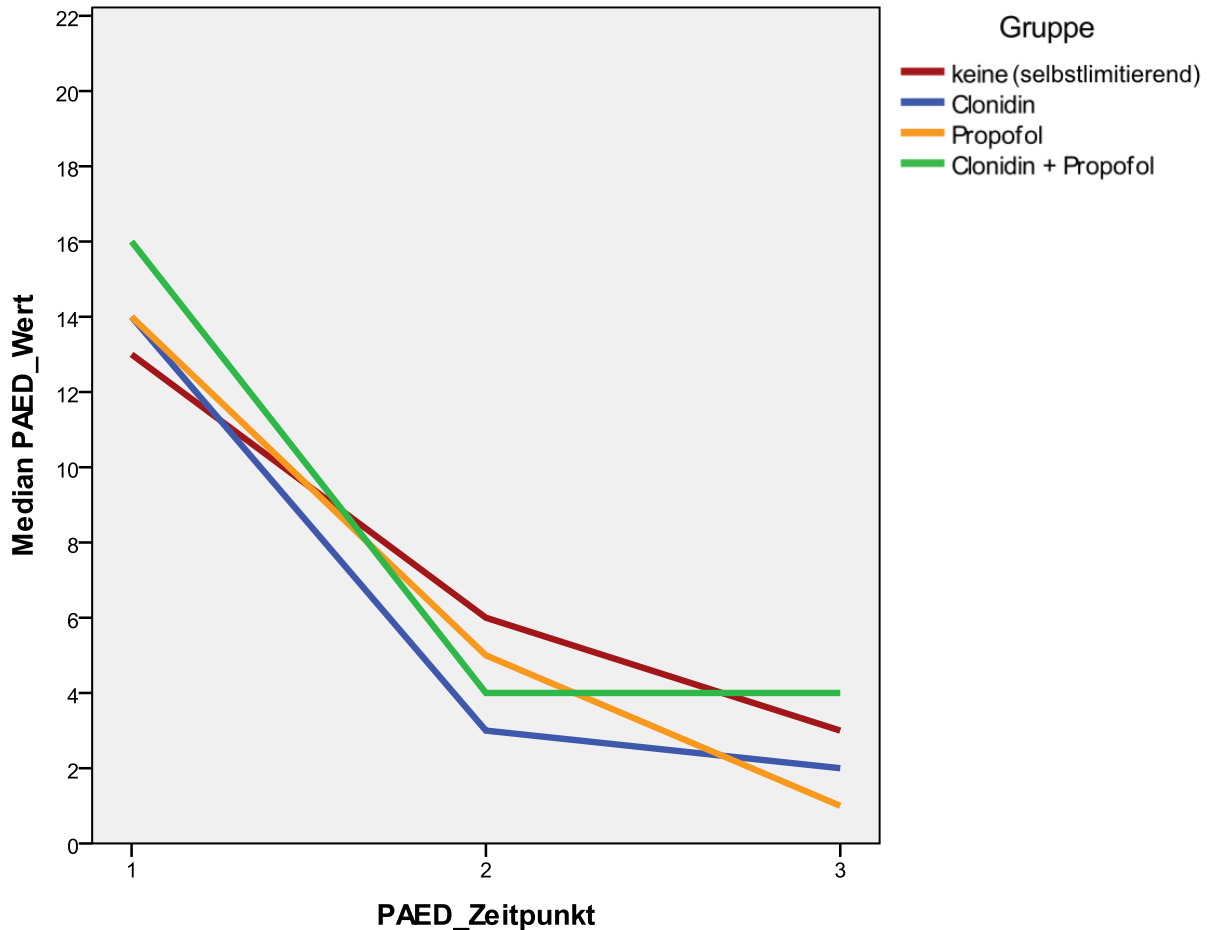
*Tabelle 14: Medikamentöse Therapie des klinED*

	Häufigkeit	Prozent
Clonidin	14	66,7
Propofol	4	19,1
Clonidin + Propofol	3	14,3
Gesamt	21	100,0
fehlende Angaben zur Therapie bei 1 Patient		

Abbildung 9 zeigt die Entwicklung der medianen PAED-Scores über drei Messzeitpunkte (bei Diagnose des EDs, nach Abklingen der Symptomatik und bei Verlegung aus dem AWR) bei unterschiedlichen medikamentösen Therapiemaßnahmen bzw. bei deren Ausbleiben. Bei allen Patienten war das klinED zum Zeitpunkt der Verlegung aus dem AWR abgeklungen. Das Absinken der PAED-

Scores vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt war bei Patienten, bei denen keine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde, geringer als bei Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie erfolgte.

Abbildung 9: Entwicklung der PAED-Scores bei unterschiedlichen Therapiemaßnahmen



### 6.8.1 Einfluss der Therapie auf Dauer des klinED

Bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, dauerte das klinED im Median gleich lang wie bei Patienten, die keine medikamentöse Therapie erhielten. Die maximale Dauer eines klinED war bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, mit 40 Minuten um fünf Minuten höher als bei Patienten, die keine Therapie erhielten. Eine statistische Signifikanz für die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigte der Mann-Whitney-Test nicht (siehe Tabelle 15 und Abbildung 10).

## Ergebnisse

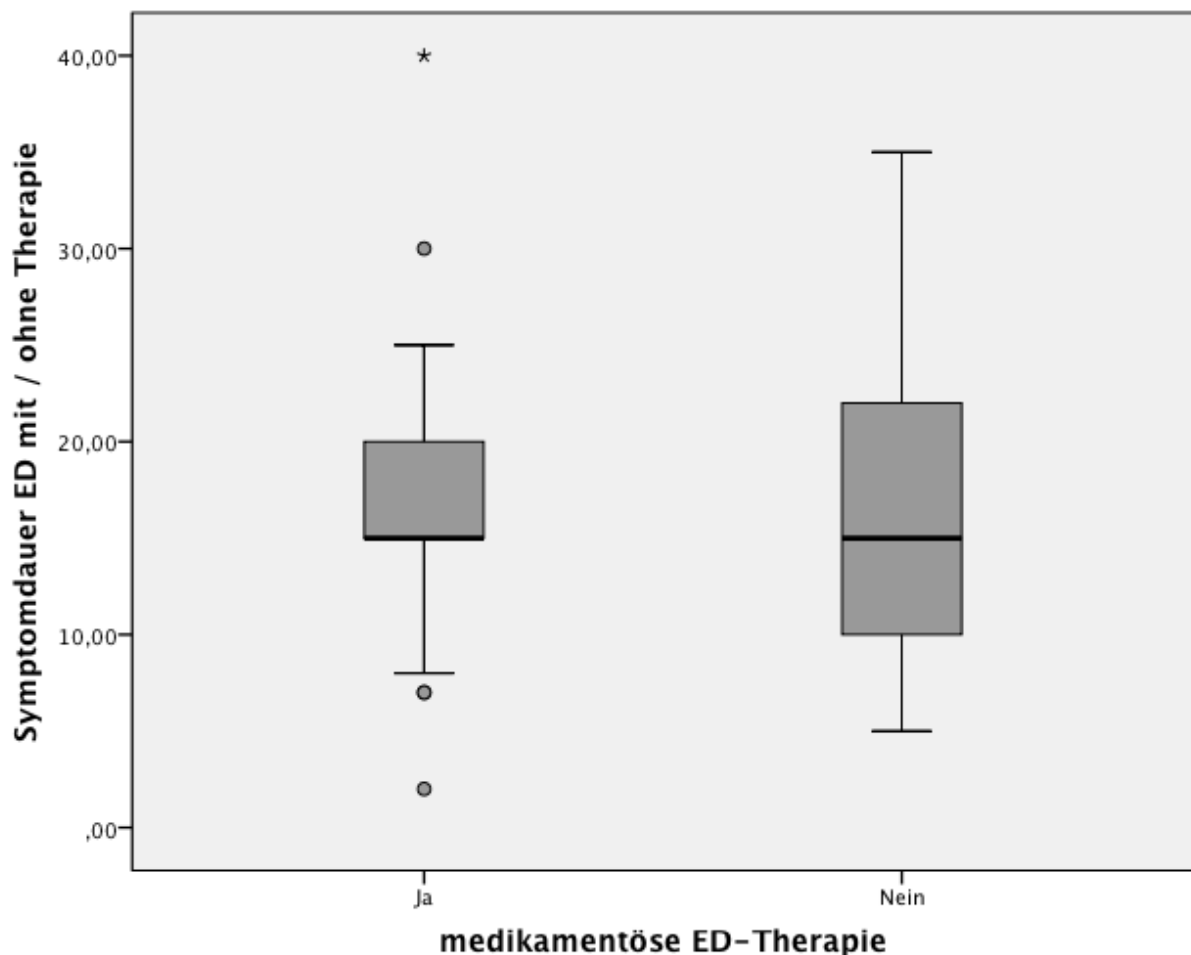
*Tabelle 15: Statistische Auswertung des Einflusses der Therapie auf die Symptombdauer des klinED*

Variable	Therapie n = 21	keine Therapie n = 18	p-Wert
Symptombdauer [Median] (Quartile)	15 min (15 – 20)	15 min (10 – 22)	0,551 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>) Mann-Whitney-Test

fehlende Angaben zur Symptombdauer bei 4 Patienten

*Abbildung 10: Einfluss der Therapie auf die Symptombdauer des klinED (Box-Whisker-Plot)*



*Box-Whisker-Plot, der die Symptombdauer des EDs zwischen Patienten mit medikamentöser ED-Therapie (links) und ohne medikamentöser ED-Therapie (rechts) vergleicht.*

6.8.2 Einfluss der Therapie auf die Behandlungsdauer im AWR

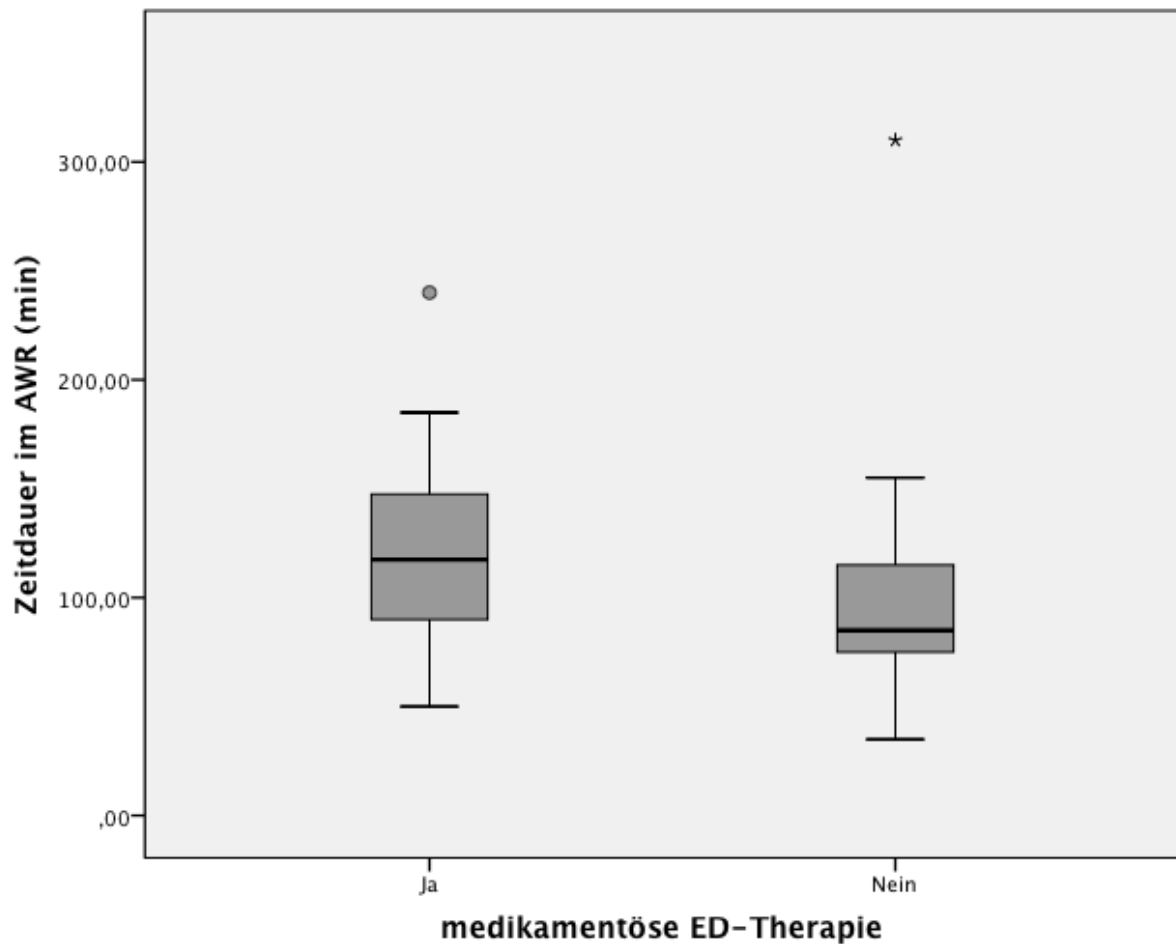
Tabelle 16 und Abbildung 11 zeigen den Einfluss der medikamentösen Therapie, bzw. deren Ausbleiben, auf die Behandlungsdauer im AWR bei Patienten mit klinED.

Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, waren im Median länger im AWR als Patienten, die keine medikamentöse Therapie erhielten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte hierfür im Mann-Whitney-Test nicht nachgewiesen werden.

*Tabelle 16: Statistische Auswertung des Einflusses der Therapie auf die Behandlungsdauer im AWR*

Variable	Therapie n = 20	keine Therapie n = 19	p-Wert
Zeit im AWR [Median] (Quartile)	117,5 min (90 – 147,5)	85,0 min (75 – 115)	0,058 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Mann-Whitney-Test			
fehlende Angaben zur Behandlungsdauer im AWR bei 4 Patienten			

Abbildung 11: Einfluss der Therapie auf die Behandlungsdauer im AWR (Box-Whisker-Plot)



Box-Whisker-Plot, der die Behandlungsdauer im AWR zwischen Patienten mit medikamentöser ED-Therapie (links) und ohne medikamentöser ED-Therapie (rechts) vergleicht.

Bei dem Patienten mit einer Behandlungsdauer von > 300 min, der sich damit außerhalb des 3-fachen Interquartilsabstands befindet, kam es aufgrund einer Nachblutung zu einer verlängerten Behandlungsdauer im AWR.

## 7 Diskussion

Mit einer großen Fallzahl von über 800 Patienten ist es in dieser Arbeit gelungen, ein genaues Bild der Häufigkeit des EDs und dessen Charakteristika im AWR eines Universitätsklinikums zu zeichnen. Zentrale Studienergebnisse dieser Arbeit sind die verhältnismäßig niedrige Häufigkeit des EDs von 10,5 Prozent sowie die Identifizierung der Risikofaktoren junges Alter, niedriger ASA-PS und Operationen im Kopf-Hals-Bereich für unsere Studienpopulation.

### 7.1 Häufigkeit des EDs

Die Auswertung ergab eine Häufigkeit des EDs von 10,5 Prozent unter Verwendung der PAED Scale und zugrunde legen eines Cut-Off-Werts von 10 Punkten. Auf Basis der klinischen Einschätzung lag die Häufigkeit bei 5,7 Prozent.

Beim Blick auf die bestehende Literatur fallen große Unterschiede in der gemessenen ED/EA-Inzidenz auf. In Abhängigkeit vom verwendeten Messinstrument, der Anästhesietechnik und den Patientengruppen sind Häufigkeiten zwischen 2 bis 6 Prozent (12) und 82 Prozent (13) beschrieben. Für diese Unterschiede wird auch das Fehlen eines einheitlichen, validen und reliablen Messinstruments verantwortlich gemacht (5, 54). Mit der PAED Scale liegt ein solches Messinstrument vor. Trotzdem sind auch unter Beschränkung auf Studien, die die PAED Scale verwenden, mit 4 Prozent bis 64,2 Prozent, starke Unterschiede in der Häufigkeit des EDs festzustellen (82, 83).

Eine ähnliche Häufigkeit wie in der vorliegenden Arbeit zeigten z.B. Bong et al. (52) und Beringer et al. (84). Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass die in dieser Arbeit gemessenen 10,5 Prozent im unteren Bereich der gezeigten Häufigkeiten liegen. Eine mögliche Ursache für die geringe Häufigkeit in dieser Arbeit und Ursache eines Selektionsbias könnte darin gelegen haben, dass der Großteil der Kinder, bei denen ein Eingriff durch die HNO-Heilkunde durchgeführt wurde, anschließend nicht im Kinder-AWR betreut wurde. Grund hierfür war die große räumliche Entfernung der OP-Säle der HNO zum Kinder-AWR, die einen zehnminütigen Transport der Patienten vom Operationssaal zum AWR bedeutet hätte. Aufgrund des anderen Settings (größerer, nicht auf Kinder spezialisierter AWR) wurde von einer Erhebung der PAED Scale im AWR der HNO abgesehen. Voepel-Lewis et al. sehen in Operationen der HNO einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines EDs/EAs (8).

Unterschiede zwischen der durch die PAED Scale gemessenen ED-Häufigkeit und der Häufigkeit nach klinischer Einschätzung fielen bereits in anderen Studien auf (51, 52, 73). Bajwa et al. wiesen darauf hin, dass diese Diskrepanz dadurch zu erklären sei, dass das ED nur eine von mehreren Ursachen für Agitation sei und durch einen erfahrenen Beobachter von ebendiesen anderen Ursachen unterschieden werden könne (51).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass die PAED Scale durchaus in der Lage ist, Patienten mit ED und ohne interventionsbedürftigen Schmerz-Score zu detektieren und damit ED von einer anderen Ursache von Agitation abzugrenzen vermag.

### 7.2 Cut-Off-Werte für die PAED Scale

In der vorliegenden Arbeit lagen, bei einem Cut-Off-Wert von 10 Punkten und unter Verwendung der klinischen Einschätzung als Goldstandard, die Sensitivität der PAED Scale bei 100 Prozent und die Spezifität bei 95,3 Prozent.

Das Fehlen eines verbindlichen Cut-Off-Werts für die Diagnose von ED ist ein bekannter Mangel der PAED Scale (5, 43, 44, 51). Sikich und Lerman verwendeten einen Cut-Off-Wert von 10 Punkten, merkten jedoch an, dass „weitere Versuche einen Cut-Off-Wert zu bestimmen notwendig“ seien (5). Bong und Ng bestätigten diesen Wert und zeigten für ihn eine Sensitivität von 85 Prozent und eine Spezifität von 95,9 Prozent (52). Auch Aouad et al. halten diesen Cut-Off-Wert, mit ähnlichen Werten für Sensitivität und Spezifität, für optimal (85).

Andere Autoren verwenden höhere Cut-Off-Werte von 12 Punkten (86) und 16 Punkten (38, 44, 66, 68, 76, 87). Allerdings wurde in keiner der angeführten Studien eine weitere Evaluierung des gewählten Cut-Off-Werts vorgenommen.

Bajwa et al. halten einen Cut-Off-Wert von 10, im Vergleich zum Goldstandard einer klinischen Einschätzung über das Vorliegen von ED, für zu niedrig. Bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 13$  wurde eine Sensitivität von 100 Prozent und eine Spezifität von 95 Prozent detektiert. Bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 10$  lag die Spezifität nur bei 73 Prozent. Gleichzeitig wurde jedoch festgestellt, dass andere ED-Skalen bereits bei einem PAED-Score von  $> 5$  ein ED diagnostizieren. Die Frage, ob es sich hierbei um Falsch-Positive Ergebnisse der anderen ED-Skalen, oder um Falsch-Negative Ergebnisse der PAED Scale handelt, bleibt unbeantwortet. Trotzdem empfehlen die Autoren einen Cut-Off-Wert von  $> 12$  Punkten (51).



Um die Problematik zu umgehen, benutzen einige Autoren Aonos 4-Punkte Skala (23) zur Detektion von ED und die PAED Scale zur Einschätzung der Schwere des EDs (15, 45, 46).

### 7.3 Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs

#### 7.3.1 Alter

Die statistische Auswertung zeigt eine Häufung des EDs bei jüngeren Patienten. Aono et al. beschrieben, dass das ED/EA nach Sevofluran-Anästhesie häufiger bei Vorschul-Kindern aufträte als bei Schulkindern (23). Dies war bereits von Eckenhoff et al. beobachtet worden und konnte durch andere Autoren bestätigt werden (2, 8, 21, 52, 84). Faulk et al. konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und ED/EA feststellen, auch wenn die Autoren einschränkend hinzufügen, dass die Anzahl älterer Kinder in der Studie womöglich nicht ausreichend hoch gewesen sei, um den Einfluss des Alters auf die Entwicklung eines EDs/EAs abzubilden (28).

Aono et al. sehen eine mögliche Erklärung für das höhere ED/EA-Risiko bei jüngeren Kindern darin, dass sie „psychologisch weniger reif“ und weniger gut in der Lage seien, mit dem plötzlichen Erwachen in einer fremden Umgebung umzugehen (23). Martini vermutet, dass Kinder, ähnlich wie geriatrische Patienten, besonders vulnerabel für die Entwicklung eines Deliriums seien. Die Entwicklung des kindlichen Gehirns sei ein spiegelbildliches Abbild altersbedingter degenerativer Prozesse, wie der Abnahme des Gehirnvolumens und der Reduktion der Transmitterkonzentrationen von Noradrenalin, Acetylcholin, Dopamin und GABA, woraus sich die höhere Anfälligkeit bei jüngeren Patienten erklären lasse (88).

Eine Schwachstelle der vorliegenden Arbeit liegt in der unzureichenden Erfassung des Alters der Patienten. Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen unterteilt: Kinder mit einem Alter von 0 bis 4 Jahren und Kinder mit einem Alter von 5 – 13 Jahren. Das genaue Alter der Patienten wurde nicht dokumentiert. Daher kann eine Aussage über die Assoziation zwischen Alter und ED nur bezüglich der Altersgruppen, nicht aber bezüglich des medianen Alters, erfolgen.

#### 7.3.2 ASA-Physical Status

Patienten mit ED hatten häufiger einen ASA-PS von 1 als Patienten ohne ED. Insgesamt drei Patienten hatten einen ASA-PS von 4 oder 5. Es handelte sich um

Patienten, die vorübergehend, bis zur Verlegung auf die Kinderintensivstation, im AWR behandelt wurden.

Schon Eckenhoff et al. beobachteten, dass die Inzidenz von ED/EA umgekehrt proportional zum ASA-PS war (2). Auch Voepel-Lewis et al. beobachteten eine Häufung von ED bei Patienten mit einem ASA-PS von 1, mit einem p-Wert von 0,072 konnte hierfür jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (8). Bei Erwachsenen scheint kein Zusammenhang zwischen ED und ASA-PS zu bestehen (89). Bei anderen Formen von Delirien, wie z.B. dem postoperativen Delirium (POD), ist der Zusammenhang zwischen ASA-PS und Delirium umgekehrt, ein hoher ASA-PS ist dort mit einer höheren Inzidenz von POD assoziiert (90).

### 7.3.3 Fachdisziplin

Es konnte bestätigt werden, dass Eingriffe im Kopf-Hals-Bereich häufiger mit einem ED einhergehen als andere Eingriffe. Die Einzelauswertung nach Fachdisziplin zeigte diese Häufung bei Eingriffen der Augenheilkunde und der MKG. Voepel-Lewis et al. konnten ebenfalls zeigen, dass Eingriffe dieser beiden Fachdisziplinen ein Risiko für ED darstellen. Die multivariate Datenanalyse zeigte dort, dass ein Eingriff durch die HNO einen unabhängigen Risikofaktor für ein ED darstellt (8).

In der Arbeit von Eckenhoff et al. waren die Eingriffe mit der höchsten Inzidenz von ED/EA Tonsillektomien, Operation an der Schilddrüse und Zirkumzisionen. Die Autoren dieser Studie nannten ein möglicherweise auftretendes „Gefühl des Erstickens“ als Ursache für die erhöhte Inzidenz von ED/EA bei ersteren beiden Operationen (2). Bei ophthalmologischen Eingriffen könnte darüber hinaus das postoperativ eingeschränkte Sehvermögen das Verhalten des Kindes beim Aufwachen negativ beeinflussen (4).

### 7.3.4 Geschlecht

Die Auswertung der Daten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und ED. Dies ist mit der Studienlage vereinbar (1, 28, 84). Es gibt derzeit keine Arbeit, die einen solchen Einfluss bei pädiatrischen Patienten nachweist. Gelegentlich ist dennoch die Aussage zu lesen, dass das ED/EA bei männlichen Patienten häufiger auftritt. Als Primärquelle wird dabei stets auf eine Studie von Aono et al. mit dem Titel „Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys“ verwiesen (23). In dieser Studie wurden ausschließlich Jungen untersucht.

Bei Erwachsenen hingegen gibt es Daten, die auf ein erhöhtes Risiko bei männlichen Patienten hinweisen (89).

### 7.3.5 Prämedikation (Midazolam)

Eine protektive Wirkung einer oralen Prämedikation mit Midazolam auf die Entwicklung eines EDs/EAs konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die Studienlage zu diesem Thema ist uneinheitlich. Zwei Meta-Analysen beschäftigen sich mit dem Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf die Entstehung von ED/EA, kommen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zhang et al. zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass eine orale Prämedikation mit Midazolam die Inzidenz von ED/EA bei Sevofluran-Anästhesie senken kann (OR = 0,45; 95% CI: 0,29 – 0,70). Fünf Studien mit Midazolam-Prämedikation wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen, davon hatten vier Studien die Zielgröße EA und eine Studie die Zielgröße ED. Nach Herausnahme der Studie mit ED wurde der protektive Effekt von Midazolam deutlicher (53).

Eine drei Jahre zuvor veröffentlichte Meta-Analyse von Dahmani et al. kommt bezüglich der Prämedikation mit Midazolam zu einem konträren Ergebnis. Die Autoren konnten keinen protektiven Einfluss von Midazolam auf die Entwicklung eines EAs feststellen (OR = 0,88; 95% CI: 0,44 – 1,76) (54).

Zhang et al. versuchen die Widersprüchlichkeit in den Ergebnissen mit einer möglichen Beeinflussung einer Analgesie mit Opioiden oder Acetaminophen zu erklären. Eine Analgesie hat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von ED/EA (54). Demnach könne sie den Einfluss von Midazolam überdecken. Eine Subgruppenanalyse von Zhang et al. bestätigte dies: Nach Herausnahme der zwei Studien mit Analgesie zeigte sich in den übrigen drei Studien eine erhöhte protektive Wirkung von Midazolam (OR = 0,21; 95% CI 0,10 – 0,45) während in den beiden Studien mit Analgesie kein protektiver Effekt von Midazolam mehr nachweisbar war (OR = 0,73; 95% CI = 0,42 – 1,28) (53).

Neben den in den beiden Meta-Analysen bewerteten Studien ist eine Arbeit von Cole et al. erwähnenswert. Darin hatten Kinder, die Midazolam erhielten, häufiger EA und Delirium als Kinder, die kein Midazolam erhielten. Die Autoren schränkten ein, dass mit ihrem Studiendesign ein Zusammenhang zwischen Midazolam-Prämedikation und EA nicht sicher nachzuweisen sei. Die Entscheidung über den Einsatz von Midazolam sei aufgrund einer subjektiven Einschätzung mehrerer Faktoren, wie der präoperativen Aufgeregtheit und der Präferenz von Ärzten und Eltern, gefällt worden, womit die Arbeit den Klinikalltag widerspiegele (14).

Der wechselseitige Einfluss von Benzodiazepinen und Angst oder Stress auf die Entwicklung eines EDs ist fast unmöglich zu trennen. Dies kann die heterogene Studienlage erklären. Neben der medikamentösen Anxiolyse sollte nicht-medikamentösen Maßnahmen eine wichtige Rolle in der ED-Prävention zukommen (91). Insbesondere der Einsatz des ADVANCE-Programms, ein perioperatives familienzentriertes Schulungsprogramm, scheint erfolgversprechend zu sein (29).

### 7.3.6 Sevofluran (als Einleitungs- oder Aufrechterhaltungshypnotikum)

Auch wenn Patienten, bei denen sich im AWR ein ED entwickelte, häufiger Sevofluran als Einleitungs- und/oder Aufrechterhaltungshypnotikum erhalten hatten, als Patienten bei denen kein ED vorlag, konnte dies statistisch nicht belegt werden. Dieses Ergebnis überrascht, denn bei bisherigen Vergleichen zwischen Propofol und Sevofluran trat ED/EA meistens häufiger bei Patienten auf, die eine Narkose mit Sevofluran erhielten, oder aber die Ausprägung des EDs/EAs war bei ihnen stärker (22, 36, 39-42, 73, 82). Laut der im November 2016 veröffentlichten, evidenzbasierten (S2e) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) verringert eine total intravenöse Anästhesie die Inzidenz des EDs (91). In einem Review der Cochrane Collaboration von Costi et al. wurden 14 randomisiert-kontrollierte Studien, die Kinder mit Sevofluran-Anästhesie und Kinder mit Propofol-Anästhesie vergleichen und 8 randomisiert-kontrollierte Studien, die Kinder mit Sevofluran-Anästhesie und Kinder mit Propofol-Aufrechterhaltung nach Sevofluran-Einleitung vergleichen, untersucht. Hier wurde jeweils gezeigt, dass die Verwendung von Propofol mit einem geringeren Risiko für ED/EA einhergeht, als die Verwendung von Sevofluran (RR: 0,35; 95% CI 0,25 – 0,51 und RR: 0,59; 95% CI 0,46 – 0,76) (92).

Es sollte allerdings erwähnt werden, dass nur bei sechs dieser Studien die PAED Scale verwendet wurde. Zwei dieser Studien zeigen eine statistisch signifikant geringere Häufigkeit des EDs bei Verwendung von Propofol als bei Verwendung von Sevofluran (73, 82). Bei zwei der Studien gab es keine Angabe zur Häufigkeit von ED in den untersuchten Gruppen, allerdings hatten die Patienten in den Propofol-Gruppen niedrigere PAED-Scores als die Kinder in den Sevofluran-Gruppen (20, 42). Bei den beiden anderen Studien, den Arbeiten von König et al. (43) und Pieters et al. (44), konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Propofol und Sevofluran im Hinblick auf Inzidenz und Schwere des EDs festgestellt

werden. Der Einfluss von Sevofluran auf die Entwicklung von ED könnte also weniger deutlich sein als auf die Entwicklung von EA.

Auch in einer Meta-Analyse von Kuratani und Oi, die zeigt, dass EA bei Sevofluran häufiger auftritt als bei Halothan, findet sich keine Studie, die die PAED Scale verwendet – und damit sicher ED detektieren kann (7).

Eine weitere mögliche Erklärung warum die vorliegende Arbeit und die Studien von König und Pieters keinen Einfluss des verwendeten Anästhetikums aufzeigen können, liegt in der Verwendung von Midazolam als Prämedikation. Vljakovic und Sindjelic weisen in ihrem Review darauf hin, dass bei allen Studien, die keinen Unterschied in den Inzidenzen zwischen Halothan und Sevofluran zeigen, eine Prämedikation mit Midazolam verwendet wurde (3). Auch Weldon et al. weisen auf die Bedeutung einer möglichen Beeinflussung durch die Gabe von Midazolam hin (25). In der vorliegenden Arbeit erhielten 74,8 Prozent der Patienten eine Prämedikation mit Midazolam.

### 7.4 Schmerzen und ED

Patienten mit hohem Schmerz-Score hatten auch einen höheren PAED-Score. Dies zeigte sich einerseits durch den hohen Spearmans-Rangkorrelationskoeffizienten von 0,739 zwischen PAED Scale und KUS-Skala, andererseits dadurch, dass 83,9 Prozent der Patienten mit ED einen interventionsbedürftigen KUS-Score von  $\geq 4$  hatten.

Schmerz gilt aufgrund der Überschneidung seiner Symptome mit denen von ED/EA als größter Störfaktor bei der Erhebung von ED/EA (3, 14, 31).

Betrachtet man die beiden letzten Items der PAED Scale („Das Kind ist ruhelos/unruhig“ und „Das Kind ist nicht zu trösten“) fällt auf, dass diese auch durch die Items „Weinen“, „Motorische Unruhe“ (und in gewissem Ausmaße auch durch die Items „Rumpfhaltung“ und „Beinhaltung“) der KUS-Skala abgedeckt werden.

Der Versuch, diese Problematik bei älteren Kindern durch die Verwendung des FPS-R zu umgehen, scheiterte. Kinder mit ED waren nicht in der Lage, eine Selbsteinschätzung bezüglich ihrer Schmerzen abzugeben.

Locatelli et al. konnten zeigen, dass die ersten drei Items der PAED Scale eine wesentlich höhere Sensitivität für die Detektion von ED aufweisen als die letzten beiden Items und letztere wahrscheinlich hauptsächlich Schmerzen abbilden. Ein ED I Score, der allein aus den ersten drei Items der PAED Scale besteht, konnte bei einem Cut-Off-Wert von  $\geq 9$  Punkten, mit einer Sensitivität von 93 Prozent und einer Spezifität von 94 Prozent ein ED (definiert als PAED-Score  $\geq 10$ ) detektieren (74).

Schmerzen sind nicht nur ein Störfaktor bei der Erhebung von ED/EA, sondern auch ein bedeutsamer Risikofaktor für das Auftreten von EA (30). Durch Reduktion von Schmerzen kann die Inzidenz des EDs/EAs gesenkt werden. Dies zeigt sich zum Beispiel in einer randomisiert-kontrollierten Studie von Aouad et al. Hier wurden Kinder, die bei Hernien-Operationen einen Kaudalblock erhielten, mit Kindern, die Fentanyl i.v. erhielten, verglichen. Kinder mit Kaudalblock hatten niedrigere Schmerz-Scores und eine signifikant geringere EA-Inzidenz (34). Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (30, 33).

Allerdings tritt ED/EA auch bei Kindern auf, bei denen nicht-schmerzhaft Eingriffe, wie zum Beispiel MRT-Untersuchungen, durchgeführt werden (9, 82, 93, 94). Bei Bryan et al. wurde unter Verwendung der PAED Scale eine Inzidenz von 4 Prozent in der Propofol-Gruppe und 9 Prozent in der Sevofluran-Gruppe festgestellt (82). Bei Cravero et al. ergab sich – unter Definition von EA bei 4 von 5 Punkten auf der verwendeten Skala – eine Inzidenz von 80 Prozent (9). Die Tatsache, dass ED/EA auch bei Kindern mit schmerzfreien Eingriffen auftritt, zeigt, dass Schmerzen nur einen Teil zur Entstehung von ED beitragen können (3).

Beim Diskutieren des Zusammengangs zwischen ED/EA und Schmerzen sind zwei Fragen zu stellen: Zum einem, ob der Zusammenhang zwischen Schmerz- und ED-Skala nur auf einer Überschneidung von Items basiert, oder ob das Vorliegen von Schmerzen tatsächlich einen Einfluss auf die Inzidenz des EDs/EAs hat. Zum anderen, ob durch die Überschneidungen der Items zwischen beiden Skalen die Inzidenz des EDs/EAs fälschlicherweise zu hoch gemessen wird. Dies könnte einen Ansatzpunkt für die Erklärung der Diskrepanz zwischen ED und klinED darstellen.

Manworren et al. führen in ihrem Review einen Algorithmus zur Unterscheidung von EA und Schmerzen ein, der vor allem auf epidemiologischen Erkenntnissen basiert und als gemeinsamen Endpunkt von Kindern mit EA oder Schmerzen eine Therapie mit Opioiden sieht (50). Hierfür werden die Autoren von Voepel-Lewis und Burke kritisiert, die die Wirksamkeit von Opioiden in diesem Zusammenhang kritisch sehen (11). Auch die Gefahr potenzieller Nebenwirkungen einer Therapie mit Opioiden, wie beispielsweise Atemdepression, sollte an dieser Stelle, insbesondere vor dem Hintergrund der Selbstlimitation des EDs/EAs, nicht unerwähnt bleiben (95).

Einen neuen Lösungsansatz präsentieren Somaini et al. In einer kürzlich publizierten Arbeit führen sie einen Algorithmus ein, der zunächst das erste und das dritte Item der PAED Scale (Halten von Augenkontakt und Wahrnehmung der Umgebung) abfragt. Ist

beides nicht möglich, empfehlen sie von einem ED auszugehen und dies zu therapieren. Kann der Patient entweder Augenkontakt halten oder seine Umgebung wahrnehmen und zeigt zusätzlich Symptome wie Weinen, Untröstbarkeit oder einen verzerrten Gesichtsausdruck, soll von Schmerzen ausgegangen und entsprechend therapiert werden (32).

Die Leitlinie der DGAI empfiehlt, mit einem Evidenzgrad der Klasse IV (Expertenmeinung), bei einem ED I Score  $> 9$  nach Locatelli (s.o.), einem KUSS  $< 4$  und dem Vorliegen von Eigen- oder Fremdgefährdung, eine medikamentöse Therapie mit Propofol, Clonidin oder Ketamin durchzuführen. Können Schmerzen als Ursache der Agitation nicht sicher ausgeschlossen werden (KUSS  $> 4$ ), wird eine analgetische Therapie mit z.B. Piritramid oder Nalbuphin empfohlen (91).

### 7.5 Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR

Patienten mit ED wurden signifikant länger im AWR behandelt als Patienten ohne ED (122 min vs. 92 min). Dies leuchtet ein, da ein ED, bei einer Dauer von bis zu 40 Minuten, mit Symptomen einhergeht, die mit der Entlassung aus dem AWR nicht vereinbar sind. Auch in Studien von Voepel-Lewis et al. und Bong et al. war das Auftreten von ED/EA mit einer längeren Behandlungsdauer im AWR assoziiert (8, 52).

Im Gegensatz dazu konnten Faulk et al., trotz des erhöhten Personalbedarfs bei Vorliegen von EA, keinen Unterschied in der Zeitdauer bis zur Entlassung aus dem AWR feststellen (28).

Einschränkend für die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen von ED und der Behandlungsdauer im AWR ist zu erwähnen, dass auch Patienten mit ambulanten Operationen untersucht wurden. Bei diesen Patienten, bei denen es sich vornehmlich um Patienten mit Strabismus-Operationen und damit um Risikopatienten für die Entwicklung eines EDs handelte, war eine Mindestverweildauer im AWR von 120 Minuten vorgegeben.

### 7.6 Therapeutische Maßnahmen bei Vorliegen eines EDs

Ein Viertel der Patienten mit ED erhielt eine medikamentöse Therapie. Zwei Drittel der medikamentös therapierten Patienten wurden mit Clonidin behandelt, 19 Prozent bekamen Propofol und 14,2 Prozent Clonidin und Propofol.

Die Beurteilung medikamentöser Therapiemöglichkeiten einer selbstlimitierenden Erkrankung ist schwierig. Zum einem stellt sich die Frage nach dem geeigneten

Outcome-Parameter für die Effektivität der Therapie. Zum anderen erfolgte die Entscheidung über die Durchführung einer Therapie immer aufgrund einer klinischen Abwägung. In Standard Operating Procedures (SOPs) festgelegte Standards – wie zum Beispiel die Höhe des PAED-Scores – bestanden zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht. In der Erstellung von SOPs für ED im Kinder-AWR liegt vielmehr ein langfristiges Ziel des dieser Arbeit zugrunde liegenden Qualitätsmanagement-Projekts.

Bezüglich der Indikation zur Therapie des EDs/EAs herrscht derzeit kein Konsens. Ob ein Zusammenhang zwischen ED/EA und Langzeiteffekten, wie dem Auftreten von negativen postoperativen Verhaltensveränderungen – und damit eine eindeutige Therapieindikation – besteht, ist umstritten (5, 27, 28). Laut Dahmani et al. ist eine Indikation zur Therapie gegeben, wenn das Risiko von Verletzungen des Kindes besteht (63). Auch Wermelt und Ellerkmann sowie die aktuelle DGAI-Leitlinie empfehlen eine medikamentöse Therapie bei Vorliegen von Eigen- oder Fremdgefährdung (91, 96).

Die statistische Auswertung hat ergeben, dass Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie erfolgte, vor Therapie einen im Median um 2 Punkte höheren PAED-Score hatten, als Patienten, die keine medikamentöse Therapie erhielten. Es ist also davon auszugehen, dass Patienten mit schweren Fällen von ED eher medikamentös therapiert wurden.

Die Studienlage zur Wirksamkeit der Therapie des EDs/EAs ist äußerst limitiert (63). Zur Wirksamkeit einer ED/EA-Therapie mit Propofol oder Clonidin gibt es derzeit keine randomisiert-kontrollierten Studien (6, 11, 65, 97). Von einer Anwendung von Propofol als Medikament bei ED/EA berichten mehrere Autoren (6, 62, 66-69), gleichwohl macht keiner der Autoren Aussagen über die Wirksamkeit dieser Maßnahme bei Kindern.

Es gibt allerdings mehrere affirmative Berichte über die Wirksamkeit der Wirkstoffe Propofol und Clonidin in der Prophylaxe von ED/EA:

Für Propofol als Prophylaxe gegen ED/EA sind drei mögliche Zeitpunkte der intravenösen Applikation beschrieben; eine kontinuierliche Gabe, die Verabreichung eines Bolus kurz vor Terminierung der Anästhesie, oder die Gabe eines Bolus kurz nach Induktion der Anästhesie. Eine Meta-Analyse von Dahmani et al. zeigte eine Wirksamkeit gegen EA nur bei ersteren beiden Möglichkeiten (54). Eine Studie von Lee et al., in der eine 4-Punkte Skala zur Bestimmung der Inzidenz von ED/EA und die PAED Scale zur Ermittlung der Schwere von ED/EA verwendet wurden, zeigte keine



statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz und Schwere von ED/EA durch Propofol, welches bei Terminierung der Anästhesie verabreicht wurde (15).

Eine Meta-Analyse von Dahmani et al. zeigte, dass eine Prämedikation mit Clonidin p.o. oder rektal die Inzidenz von EA besser senken kann als Midazolam p.o. / rektal (60). Keine der zehn in der Meta-Analyse untersuchten Studien benutzte die PAED Scale. Auch bei intravenöser Applikation ist Clonidin wirkungsvoll in der Prophylaxe von EA (58, 59). Mit Dexmedetomidin wurde für einen weiteren  $\alpha_2$ -Agonisten eine positive Wirkung in der Prophylaxe des EDs/EAs gezeigt (55, 57).

Obwohl die Wirksamkeit von Propofol für die Prophylaxe von ED/EA und die Wirksamkeit von Clonidin für die Prophylaxe von EA belegt sind, kann daraus nicht zwingend ein Nutzen dieser Wirkstoffe in der Therapie abgeleitet werden. Hierfür wären randomisiert-kontrollierte Studien notwendig.

### 7.6.1 Einfluss der Therapie auf die Dauer des EDs

Eine medikamentöse Therapie konnte die Dauer des EDs nicht signifikant senken. Sowohl Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde, als auch Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, hatten eine mediane Symptombdauer von 15 Minuten. Die Aussagekraft dieser Zahlen ist jedoch aufgrund des nicht-randomisiert kontrollierten Studienaufbaus beschränkt. Die Therapie des EDs wurde häufig nicht sofort nach dessen Auftreten durchgeführt, sondern zu einem Zeitpunkt, bei dem abzusehen war, dass es sich um ein schweres ED handelte.

Mit dem Studiendesign als prospektive Beobachtungsstudie ist eine abschließende Bewertung der Wirksamkeit einer ED-Therapie in dieser Arbeit nicht möglich.

In Hinblick auf die nicht zufriedenstellende Studienlage zur Therapie des EDs/EAs, kann sich der bereits oben erwähnten Empfehlung von Dahmani et al., für die Behandlung von ED/EA Substanzen einzusetzen, die noch einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen haben, angeschlossen werden (63).

### 7.7 Limitationen und Methodenkritik

In dieser Arbeit wurde nicht die präoperative Ängstlichkeit des Kindes erfasst, die als Confounder wirken könnte. Der Einfluss präoperativer Ängstlichkeit auf die Entwicklung eines EDs/EAs ist umstritten, etwa gleich viele Studien sprechen dafür (25-27, 29) und dagegen (8, 21, 28). In den aktuellen Leitlinien der DGAI wird eine effektive Angstreduktion empfohlen (91). Kain et al. zeigten, dass auch die Aufgeregtheit der

Eltern eine Rolle bei der Entwicklung eines EDs/EAs spielt (27). Der Einfluss weiterer, bislang nicht bekannter Confounder auf die Ergebnisse dieser Arbeit ist möglich.

Zu einem Selektionsbias geführt haben könnte die Tatsache, dass nicht bei allen Kindern, die sich im Studienzeitraum im AWR befanden, die PAED Scale erhoben wurde. Aufgrund der großen Anzahl an Patienten ist jedoch zu hoffen, dass der Selektionsbias minimiert werden konnte.

Ein Informationsbias ist in der Arbeit aufgrund des Designs der Studie als prospektive Beobachtungsstudie nicht auszuschließen. Es gab keine Verblindung der Beobachter über Anästhetikum, Prämedikation, Operation und anderen möglichen Einflussfaktoren. Die in dieser Arbeit verwendete PAED Scale wird von Sikich und Lerman als „reliables und valides Messinstrument für ED“ bezeichnet, hat aber, neben der bereits oben erwähnten Problematik des Cut-Off-Werts, weitere Limitationen (5).

Zunächst sind die Subjektivität der PAED Scale und die Möglichkeit einer geringen Interrater-Reliabilität zu erwähnen. Bei der PAED Scale wird jedes der fünf Items auf einer fünfstufigen Skala (von 0 bis 4) bewertet. Dabei kann eine Zuordnung, z.B. ob der Patient „mittelgradig“ (2 Punkte) oder „ausgeprägt“ (3 Punkte) unruhig ist, schwierig sein und in der Bewertung zwischen einzelnen Untersuchern variieren (52). Auch in dieser Arbeit wurde die PAED Scale von mehreren Personen erhoben. Allerdings gibt eine Arbeit von Blankespoor et al. Anlass zur Entwarnung. Die Interrater-Reliabilität der PAED Scale – gemessen durch Cohens Kappa – war bei ihnen mit 0,90 sehr hoch (98). Durch eine retrospektive Umwandlung der fünfstufigen Antwortmöglichkeiten der einzelnen Items in binäre und ternäre Antwortmöglichkeiten konnte die Interrater-Reliabilität nicht weiter verbessert werden (98). Eine niedrigere Interrater-Reliabilität von 0,80 zeigten Lütz et al. für Patienten auf einer Kinderintensivstation (99).

Die Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von ED und Schmerzen wurden bereits oben erwähnt. Zusätzlich zu Schmerzen könnte der Score auch durch Ärger und Hunger des Kindes oder als Reaktion auf die Trennung von den Eltern beeinflusst worden sein (51, 52). Auch im Rahmen der Untersuchungen in dieser Arbeit ist von mehreren Fällen zu berichten, bei denen eine Besserung einer möglichen ED-Symptomatik nach dem Stillen durch die Mutter erreicht wurde.

Bei Kindern mit Strabismus-OPs erwies sich das Item „Das Kind hält Augenkontakt zur Bezugsperson“ als problematisch, da die Patienten hier häufig nach dem Aufwachen die Augen noch für längere Zeit geschlossen hielten und mit einem feuchten Tuch kühlten. Ein Augenkontakt zur Bezugsperson war nicht immer möglich. Da es sich bei

den Patienten mit Strabismus-OPs jedoch meist um ältere Kinder handelte, konnte ein ED in allen Fällen verbal ausgeschlossen werden. Auch Aouad et al. beschrieben diese Problematik, gaben aber an, keine großen Schwierigkeiten bei der Erhebung dieses Items gehabt zu haben (85).

Zuletzt muss noch die Kritik von Smith et al. am Validierungsprozess der PAED Scale durch Sikich und Lerman Erwähnung finden. Es wird kritisiert, dass die Validierung nicht gegen DSM-IV-Kriterien erfolgte (100). Ein positiver ED-Fall wurde vielmehr als Patient, dem postoperativ Dimenhydrinat zur Behandlung des EDs verabreicht wurde, ohne dass PONV vorlag, gewertet (5).

### 7.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die Häufigkeit des EDs im AWR bei Kindern unter 14 Jahren lag bei 10,5 Prozent, wenn man für die Diagnose die PAED Scale mit einem Cut-Off-Wert von 10 Punkten zugrunde legt. Bei Verwendung eines höheren Cut-Off-Wertes oder dem Heranziehen der klinischen Einschätzung des Personals im AWR ist die gemessene Häufigkeit niedriger.

Ein ED ist mit geringerem Alter, Operationen im Kopf-Hals-Bereich, niedrigerem ASA-PS und – bei Kindern unter 5 Jahren – mit höherem Schmerz-Score assoziiert. Eine Assoziation zum verwendeten Anästhetikum, zur Prämedikation und zum Geschlecht der Patienten konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

In einem Viertel der ED-Fälle erfolgte zusätzlich zu nicht-medikamentösen Maßnahmen eine medikamentöse Therapie. Dabei wurden Propofol und Clonidin verwendet. Durch die Therapie konnte die Schwere der EDs gesenkt, die Dauer der EDs hingegen nicht verringert werden. Insgesamt erwies sich die Beurteilung der Therapie einer selbstlimitierenden Erkrankung als schwierig.

Die Studienlage zum ED/EA ist heterogen. Die Verwendung verschiedener Messinstrumente und Schwellenwerte sowie die uneinheitliche Bewertung der Verschiedenheit von ED und EA erschweren die Vergleichbarkeit von Studien.

Um eine bessere Bewertung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten des EDs zu ermöglichen, wären weitere Untersuchungen mit randomisiert-kontrolliertem Studiendesign wünschenswert. Aufgrund der großen Häufigkeit des EDs im klinischen Alltag wäre die Anwendbarkeit dieser Untersuchungen sehr hoch.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF, Jr. Observations in the immediate postanaesthesia period. II. Mode of recovery. *Br J Anaesth*. 1960;32:181-5.
2. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*. 1961;22:667-73.
3. Vljakovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg*. 2007;104(1):84-91.
4. Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(6):614-9.
5. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1138-45.
6. Johr M. Postanaesthesia excitation. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(4):293-5.
7. Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2008;109(2):225-32.
8. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1625-30.
9. Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(4):419-24.
10. Meyer RR, Munster P, Werner C, Brambrink AM. Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children--a randomized controlled study. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(1):56-60.
11. Voepel-Lewis T, Burke C. Differentiating pain and delirium is only part of assessing the agitated child. *J Perianesth Nurs*. 2004;19(5):298-9; author reply 9.
12. Malarbi S, Stargatt R, Howard K, Davidson A. Characterizing the behavior of children emerging with delirium from general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(9):942-50.
13. Ko YP, Huang CJ, Hung YC, Su NY, Tsai PS, Chen CC, Cheng CR. Premedication with low-dose oral midazolam reduces the incidence and severity of emergence agitation in pediatric patients following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2001;39(4):169-77.

14. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(5):442-7.
15. Lee CJ, Lee SE, Oh MK, Shin CM, Kim YJ, Choe YK, Cheong SH, Lee KM, Lee JH, Lim SH, Kim YH, Cho KR. The effect of propofol on emergence agitation in children receiving sevoflurane for adenotonsillectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59(2):75-81.
16. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology.* 2007;106(3):622-8.
17. Holzki J, Kretz FJ. Changing aspects of sevoflurane in paediatric anaesthesia: 1975-99. *Paediatr Anaesth.* 1999;9(4):283-6.
18. Wilson TA, Graves SA. Pediatric considerations in a general postanesthesia care unit. *J Post Anesth Nurs.* 1990;5(1):16-24.
19. Martin JC, Liley DT, Harvey AS, Kuhlmann L, Sleigh JW, Davidson AJ. Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children. *Anesthesiology.* 2014;121(4):740-52.
20. Jacob Z, Li H, Makaryus R, Zhang S, Reinsel R, Lee H, Feng T, Rothman DL, Benveniste H. Metabolomic profiling of children's brains undergoing general anesthesia with sevoflurane and propofol. *Anesthesiology.* 2012;117(5):1062-71.
21. Przybylo HJ, Martini DR, Mazurek AJ, Bracey E, Johnsen L, Cote CJ. Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth.* 2003;13(7):609-16.
22. Nakayama S, Furukawa H, Yanai H. Propofol reduces the incidence of emergence agitation in preschool-aged children as well as in school-aged children: a comparison with sevoflurane. *J Anesth.* 2007;21(1):19-23.
23. Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1298-300.
24. Beskow A, Westrin P. Sevoflurane causes more postoperative agitation in children than does halothane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(5):536-41.
25. Weldon BC, Bell M, Craddock T. The effect of caudal analgesia on emergence agitation in children after sevoflurane versus halothane anesthesia. *Anesth Analg.* 2004;98(2):321-6.

26. Aono J, Mamiya K, Manabe M. Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(5):542-4.
27. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1648-54.
28. Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B, Friesen RH. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioral changes. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(1):72-81.
29. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang SM, MacLaren JE, Blount RL. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007;106(1):65-74.
30. Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M, Fertal K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg*. 1999;88(1):34-8.
31. Somaini M, Sahillioglu E, Marzorati C, Lovisari F, Engelhardt T, Ingelmo PM. Emergence delirium, pain or both? A challenge for clinicians. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(5):524-9.
32. Somaini M, Engelhardt T, Fumagalli R, Ingelmo PM. Emergence delirium or pain after anaesthesia--how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies. *Br J Anaesth*. 2016;116(3):377-83.
33. Chen JY, Jia JE, Liu TJ, Qin MJ, Li WX. Comparison of the effects of dexmedetomidine, ketamine, and placebo on emergence agitation after strabismus surgery in children. *Can J Anaesth*. 2013;60(4):385-92.
34. Aouad MT, Kanazi GE, Siddik-Sayyid SM, Gerges FJ, Rizk LB, Baraka AS. Preoperative caudal block prevents emergence agitation in children following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(3):300-4.
35. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg*. 1996;83(5):917-20.
36. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(1):63-7.

37. Oh AY, Seo KS, Kim SD, Kim CS, Kim HS. Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(3):297-9.
38. Hasani A, Ozgen S, Baftiu N. Emergence agitation in children after propofol versus halothane anesthesia. *Med Sci Monit*. 2009;15(6):CR302-6.
39. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakata Y, Morita S. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2000;91(3):563-6.
40. Picard V, Dumont L, Pellegrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(3):307-10.
41. Lopez Gil ML, Brimacombe J, Clar B. Sevoflurane versus propofol for induction and maintenance of anaesthesia with the laryngeal mask airway in children. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(6):485-90.
42. Kol IO, Egilmez H, Kaygusuz K, Gursoy S, Mimaroglu C. Open-label, prospective, randomized comparison of propofol and sevoflurane for laryngeal mask anesthesia for magnetic resonance imaging in pediatric patients. *Clin Ther*. 2008;30(1):175-81.
43. Konig MW, Varughese AM, Brennen KA, Barclay S, Shackelford TM, Samuels PJ, Gorman K, Ellis J, Wang Y, Nick TG. Quality of recovery from two types of general anesthesia for ambulatory dental surgery in children: a double-blind, randomized trial. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(8):748-55.
44. Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, Bruegger D, Mehta B, Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(10):944-50.
45. Ali MA, Abdellatif AA. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: A comparison of dexmedetomidine and propofol. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):296-300.
46. Kim MS, Moon BE, Kim H, Lee JR. Comparison of propofol and fentanyl administered at the end of anaesthesia for prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):274-80.
47. Watcha MF, Ramirez-Ruiz M, White PF, Jones MB, Lagueruela RG, Terkonda RP. Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. *Can J Anaesth*. 1992;39(7):649-54.

48. Cohen IT, Drewsen S, Hannallah RS. Propofol or midazolam do not reduce the incidence of emergence agitation associated with desflurane anaesthesia in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(7):604-9.
49. Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Likar R. Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):347-52.
50. Manworren RC, Paulos CL, Pop R. Treating children for acute agitation in the PACU: differentiating pain and emergence delirium. *J Perianesth Nurs*. 2004;19(3):183-93.
51. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(8):704-11.
52. Bong CL, Ng AS. Evaluation of emergence delirium in Asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(6):593-600.
53. Zhang C, Li J, Zhao D, Wang Y. Prophylactic midazolam and clonidine for emergence from agitation in children after emergence from sevoflurane anesthesia: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35(10):1622-31.
54. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, Nivoche Y, Constant I, Murat I. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):216-23.
55. Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128450.
56. Sun L, Guo R, Sun L. Dexmedetomidine for preventing sevoflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):642-50.
57. Zhu M, Wang H, Zhu A, Niu K, Wang G. Meta-analysis of dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles in children after sevoflurane anesthesia: different administration and different dosage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123728.
58. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg*. 2001;93(2):335-8.



59. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, Graf BM, Martin E, Motsch J. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth.* 2002;88(6):790-6.
60. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, Nivoche Y, Constant I, Murat I. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(4):397-402.
61. Kararmaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(6):477-82.
62. Scott GMG, J.I. Emergence delirium: a re-emerging interest. *Semin Anesth.* 2006;25:100-4.
63. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(3):309-15.
64. Voepel-Lewis T, C. B, Hadden SM, Tait AR, Malviya S. Nurses' Diagnoses and Treatment Decisions Regarding Care of the Agitated Child. *Journal of PeriAnesthesia Nursing.* 2005;20(4):239-48.
65. Munk L, Andersen LP, Gogenur I. Emergence delirium. *J Perioper Pract.* 2013;23(11):251-4.
66. Koner O, Ture H, Mercan A, Menda F, Sozubir S. Effects of hydroxyzine-midazolam premedication on sevoflurane-induced paediatric emergence agitation: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(9):640-5.
67. Chen J, Li W, Hu X, Wang D. Emergence agitation after cataract surgery in children: a comparison of midazolam, propofol and ketamine. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(9):873-9.
68. Abu-Shahwan I. Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(1):55-9.
69. Hallen J, Rawal N, Gupta A. Postoperative recovery following outpatient pediatric myringotomy: a comparison between sevoflurane and halothane. *J Clin Anesth.* 2001;13(3):161-6.
70. Bae JH, Koo BW, Kim SJ, Lee DH, Lee ET, Kang CJ. The effects of midazolam administered postoperatively on emergence agitation in pediatric strabismus surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(1):45-9.
71. Lehmann V, Giest J, Wermelt J, Bode C, Becke K, Ellerkmann RK. [Pediatric emergence agitation]. *Anaesthesist.* 2015;64(5):373-80.

72. Saß H, Wittchen H, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2003.
73. Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ, Ansermino JM. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(4):309-15.
74. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, Benigni A, Di Marco S, Spotti A, Busi I, Sonzogni V. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(4):301-8.
75. Sinha A, Sood J. Caudal block and emergence delirium in pediatric patients: Is it analgesia or sedation? *Saudi J Anaesth*. 2012;6(4):403-7.
76. Abu-Shahwan I, Chowdary K. Ketamine is effective in decreasing the incidence of emergence agitation in children undergoing dental repair under sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(9):846-50.
77. Buttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998;33(6):353-61.
78. Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(3):303-18.
79. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173-83.
80. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*. 1990;41(2):139-50.
81. de Tovar C, von Baeyer CL, Wood C, Alibeu JP, Houfani M, Arvieux C. Postoperative self-report of pain in children: interscale agreement, response to analgesic, and preference for a faces scale and a visual analogue scale. *Pain Res Manag*. 2010;15(3):163-8.

82. Bryan YF, Hoke LK, Taghon TA, Nick TG, Wang Y, Kennedy SM, Furstain JS, Kurth CD. A randomized trial comparing sevoflurane and propofol in children undergoing MRI scans. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(7):672-81.
83. Na HS, Song IA, Hwang JW, Do SH, Oh AY. Emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of sevoflurane vs. sevoflurane-remifentanil administration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):100-5.
84. Beringer RM, Segar P, Pearson A, Greampet M, Kilpatrick N. Observational study of perioperative behavior changes in children having teeth extracted under general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(5):499-504.
85. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Nasr VG, El-Khatib MF, Kanazi GE, Bleik JH. A single dose of propofol at the end of surgery for the prevention of emergence agitation in children undergoing strabismus surgery during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;107(5):733-8.
86. Hippard HK, Govindan K, Friedman EM, Sulek M, Giannoni C, Larrier D, Minard CG, Watcha MF. Postoperative analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine, and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes. *Anesth Analg*. 2012;115(2):356-63.
87. Singh R, Kharbanda M, Sood N, Mahajan V, Chatterji C. Comparative evaluation of incidence of emergence agitation and post-operative recovery profile in paediatric patients after isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2012;56(2):156-61.
88. Martini DR. Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(4):395-8.
89. Munk L, Andersen G, Moller AM. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(8):1059-66.
90. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Abelha F. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(4):469-83.
91. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Prävention und Therapie des pädiatrischen Emergence Delir 2016 (abgerufen am 14. November 2016, verfügbar auf: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001035l\\_S2e\\_paed\\_Emergence\\_Delir\\_2016-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001035l_S2e_paed_Emergence_Delir_2016-11.pdf)).

92. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD007084.
93. Pedersen NA, Jensen AG, Kilmoose L, Olsen KS. Propofol-remifentanyl or sevoflurane for children undergoing magnetic resonance imaging? A randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(8):988-95.
94. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1056-61.
95. Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth.* 2005;17(7):537-42.
96. Wermelt JZ, Ellerkmann RK. [Emergence delirium in children - prophylaxis and treatment]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2016;51(7-08):448-57.
97. Pickard A, Davies P, Birnie K, Beringer R. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative alpha(2)-adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):982-90.
98. Blankespoor RJ, Janssen NJ, Wolters AM, Van Os J, Schieveld JN. Post-hoc revision of the pediatric anesthesia emergence delirium rating scale: clinical improvement of a bedside-tool? *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(8):896-900.
99. Luetz A, Gensel D, Muller J, Weiss B, Martiny V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C. Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter. *Crit Care Med.* 2016;44(11):2060-9.
100. Smith HA, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: an emerging frontier in the management of critically ill children. *Crit Care Clin.* 2009;25(3):593-614.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FPS-R nach Hicks.....	18
Abbildung 2: Fließdiagramm Patientenrekrutierung.....	20
Abbildung 3: Vergleich zwischen klinischer Einschätzung zum Vorliegen eines EDs und PAED-Score $\geq 10$ .....	25
Abbildung 4: Vergleich zwischen klinischer Einschätzung zum Vorliegen eines EDs und PAED-Score $\geq 12$ .....	26
Abbildung 5: ROC-Kurve mit klinischer Einschätzung über das Vorliegen eines EDs als Goldstandard und PAED Scale als Testvariable .....	27
Abbildung 6: Logistische Regression mit ED (PAED $\geq 10$ ) als abhängiger Größe und ausgewählten Einflussfaktoren (Forest-Plot-Diagramm) .....	30
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen KUS-und PAED-Score (Streudiagramm) .....	31
Abbildung 8: Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR (Box-Whisker-Plot) .....	33
Abbildung 9: Entwicklung der PAED-Scores bei unterschiedlichen Therapiemaßnahmen .....	35
Abbildung 10: Einfluss der Therapie auf die Symptombdauer des klinED (Box-Whisker- Plot) .....	36
Abbildung 11: Einfluss der Therapie auf die Behandlungsdauer im AWR (Box-Whisker- Plot) .....	38

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PAED Scale nach Sikich und Lerman .....	16
Tabelle 2: KUS-Skala nach Büttner .....	17
Tabelle 3: Basisdaten der untersuchten Patienten .....	21
Tabelle 4: Basisdaten der untersuchten Patienten bezogen auf das Vorliegen von ED 22	
Tabelle 5: Häufigkeit des EDs nach PAED-Score. ....	24
Tabelle 6: Häufigkeit des EDs nach klinischer Einschätzung (klinED) .....	24
Tabelle 7: Vergleich zwischen der Häufigkeit des klinED und PAED $\geq 10$ .....	25
Tabelle 8: Vergleich zwischen der Häufigkeit des klinED und PAED $\geq 12$ .....	26
Tabelle 9: Univariate Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines EDs .....	28
Tabelle 10: Häufigkeit des EDs bei unterschiedlichen operativen Disziplinen.....	29
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen interventionsbedürftigen KUS-Score und PAED bei Patienten < 5 Jahre .....	32
Tabelle 12: Einfluss des EDs auf die Behandlungsdauer im AWR.....	32
Tabelle 13: Vergleich der Ausgangs-PAED-Scores zwischen Patienten mit und ohne medikamentöser ED-Therapie .....	34
Tabelle 14: Medikamentöse Therapie des klinED .....	34
Tabelle 15: Statistische Auswertung des Einflusses der Therapie auf die Symptombdauer des klinED.....	36
Tabelle 16: Statistische Auswertung des Einflusses der Therapie auf die Behandlungsdauer im AWR .....	37

## 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Immanuel Dörrfuß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation und Implementierung der ‚Paediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale‘ im Aufwachraum bei Patienten mit einem Lebensalter unter 14 Jahren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Jakob Immanuel Dörrfuß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Dörrfuß J., Kramer S., Nachtigall I., Spies C. Häufigkeit, Risikofaktoren und Therapie des Emergence Deliriums bei Kindern unter 14 Jahren. Posterpräsentation auf dem Deutschen Anästhesicongress (DAC) 2016 in Leipzig (14. - 16. April 2016).

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung, Datenauswertung, Erstellen des Posters, Vorstellen des Posters.

Datum

Unterschrift Betreuer

Datum

Unterschrift Doktorand



## **12 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### **13 Danksagung**

Zunächst danke ich Frau PD Dr. Irit Nachtigall sehr herzlich für die Konzeption der Arbeit und die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, für die ausgezeichnete fachliche Unterstützung bei allen auftretenden Fragen und für die sehr konstruktiven und hilfreichen Korrekturen.

Mein Dank gilt auch Frau Professor Dr. Claudia Spies für viele hilfreiche inhaltliche Hinweise zur Erstellung dieser Arbeit und für wertvolle Anregungen im Rahmen der Doktorandenbesprechungen. Darüber hinaus danke ich ihr für die Unterstützung bei der Präsentation von Teilergebnissen auf dem Deutschen Anästhesiecongress (DAC) 2016.

Für die hervorragende Betreuung, die Mitkonzeption der Arbeit und die Unterstützung und Hilfe bei sämtlichen Fragen während der Erhebung und Auswertung der Daten sowie während des Schreibens dieser Arbeit danke ich Frau Dr. Sylvia Kramer.

Für die sehr hilfreiche statistische Beratung danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Wernecke, Herrn Dr. Sascha Tafelski und Frau Andrea Ernert.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kinderanästhesiologie im Virchow-Klinikum für die Unterstützung bei der Datenerhebung. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Frau Veronika Hirt und Frau Simone Pfannenschmidt.

Zu guter Letzt danke ich von Herzen meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung während des Schreibens dieser Arbeit und im gesamten Medizinstudium.