

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)  
im  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**AUSWIRKUNG VON PROPOFOL UND SEVOFLURAN  
AUF DEN SÄURE-BASEN-HAUSHALT WÄHREND PÄDIATRISCHER  
HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN IN INTUBATIONSNAKROSE**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**KATHRIN SOPHIE SMIGAJ**  
aus  
Lüneburg

Kiel (2016)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Axel Fudickar

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Friederike Friedel Knerlich-Lukoschus

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.07.2016

gez.: Priv.-Doz. Dr. Ole Broch (Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.      | Einleitung.....  | 1  |
| 1.1     | Angeborene Herzfehler.....   | 1  |
| 1.2     | Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern mit angeborenen<br>Herzfehlern..... | 1  |
| 1.3     | Propofol.....  | 2  |
| 1.4     | Sevofluran.....  | 2  |
| 1.5     | Propofolinfusionssyndrom (PRIS).....                                       | 2  |
| 1.6     | Fragestellung.....   | 5  |
| 2.      | Methoden und Material.....   | 6  |
| 2.1     | Grundlagen.....  | 6  |
| 2.1.1   | Kinderanästhesie:<br>Anatomische und physiologische Besonderheiten.....    | 6  |
| 2.1.2   | Verwendete Medikamente.....  | 7  |
| 2.1.2.1 | Propofol.....  | 7  |
| 2.1.2.2 | Sevofluran.....  | 10 |
| 2.1.2.3 | Etomidat.....  | 11 |
| 2.1.2.4 | Remifentanyl.....  | 12 |
| 2.2     | Methode und Durchführung.....  | 12 |
| 2.2.1   | Blutgasanalyse.....  | 12 |
| 2.2.2   | Art der Studie.....  | 13 |
| 2.2.3   | Patienten.....   | 13 |
| 2.2.4   | Praktische Durchführung.....   | 13 |
| 2.2.5   | Material.....  | 15 |
| 2.3     | Statistik.....   | 16 |
| 2.3.1   | Wahl der Stichprobenumfänge.....   | 16 |
| 2.3.2   | Auswertung.....  | 16 |
| 3.      | Ergebnisse.....  | 17 |
| 3.1     | Demographische Daten.....  | 17 |
| 3.2     | Säure – Basen – Haushalt und Elektrolyte.....                              | 18 |
| 3.2.1   | Säure-Basen-Parameter.....   | 18 |
| 3.2.2   | Elektrolyte und Anionenlücke.....  | 23 |
| 3.3     | Vitalparameter.....  | 25 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 3.4    | Dobutamin-Stresstest.....   | 26 |
| 4.     | Diskussion.....   | 27 |
| 4.1    | Wesentliche Ergebnisse der Studie.....  | 27 |
| 4.2    | Fragestellung.....  | 28 |
| 4.3    | Basenexzess.....  | 28 |
| 4.4    | Laktat.....   | 28 |
| 4.5    | Kaliumhaushalt.....   | 29 |
| 4.6    | Anionenlücke.....   | 30 |
| 4.7    | Metabolische Azidose bei PRIS.....  | 30 |
| 4.7.1  | Pathophysiologie.....   | 30 |
| 4.7.2  | Metabolische Azidose als Prädiktor für PRIS und Mortalität.....   | 32 |
| 4.8    | Störungen genetischer Ätiologie bei PRIS.....   | 32 |
| 4.9    | Allgemeine Vor- und Nachteile von Propofol und Sevofluran für<br>Herzkatheteruntersuchungen.....          | 33 |
| 4.9.1  | Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD).....  | 34 |
| 4.9.2  | Herzfrequenz.....   | 34 |
| 4.9.3  | Myokardiale Kontraktilität.....   | 35 |
| 4.9.4  | Wahl des Narkoseverfahrens für Herzkatheteruntersuchungen bei<br>Kindern mit angeborenen Herzfehlern..... | 35 |
| 4.10   | Methodische Limitationen.....   | 36 |
| 4.10.1 | Patienten.....  | 36 |
| 4.10.2 | Dobutamin.....  | 36 |
| 4.10.3 | Blutentnahme.....   | 37 |
| 4.11   | Klinische Relevanz.....   | 37 |
| 4.12   | Schlussfolgerung.....   | 38 |
| 5.     | Zusammenfassung.....  | 39 |
| 6.     | Literaturverzeichnis .....  | 41 |
| 7.     | Anhang.....   | 50 |
| I.     | Patientendaten.....   | 50 |
| II.    | Darstellungsverzeichnis.....  | 52 |
| III.   | Abkürzungsverzeichnis.....  | 53 |
| IV.    | Studienprotokoll.....   | 54 |
| V.     | Aufklärungsbogen.....   | 56 |
| VI.    | Einverständniserklärung.....  | 58 |
| VII.   | Danksagung.....   | 59 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| VIII. | Lebenslauf und Veröffentlichungen..... | 60 |
| IX.   | Erklärung.....                         | 62 |

# 1. Einleitung

## 1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind die am häufigsten vorkommenden Einzelorganmalformationen des Menschen. Die Gesamtprävalenz angeborener Herzfehler bei Lebendgeborenen in Deutschland beträgt 1,08 % (Lindinger et al. 2008).

Tabelle 1: **Häufigkeitsverteilung angeborener Herzfehler in Deutschland**

(modifiziert nach Lindinger et al. 2008)

| <b>Herzfehler</b>                 | <b>Häufigkeit (%)</b> |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Ventrikelseptumdefekt             | 48,9                  |
| Atriumseptumdefekt                | 17                    |
| Valvuläre Pulmonalstenose         | 6,1                   |
| Persistierender Ductus arteriosus | 4,3                   |
| Aortenisthmusstenose              | 3,6                   |
| Fallot'sche Tetralogie            | 2,5                   |
| Univentrikuläres Herz             | 2,8                   |
| Transposition der großen Arterien | 2,2                   |

## 1.2 Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Bei vielen Patienten mit angeborenen Herzfehlern werden Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Die Kenntnis der Druck- und Strömungsverhältnisse im Herzen hat eine große Bedeutung für die Auswahl der Therapie des Kindes. Zudem gibt es verschiedene Interventionen durch Herzkatheterisierung, die eine Herzoperation ersetzen können. Dazu gehören zum Beispiel Dilatation von Engstellen oder der Verschluss von Septumdefekten durch Schirmchen. Wichtig ist hierbei eine ausreichende Analgesie und Sedierung, um einen störungsfreien und für das Kind schonenden Untersuchungsablauf zu gewährleisten. Bei aufwendigen Untersuchungen, zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen wie transösophagealer Echokardiographie oder Interventionen besteht die Indikation zur Intubationsnarkose. Anforderung an die verwendeten

Substanzen für die Narkose ist größtmögliche hämodynamische Stabilität, um eine akkurate Diagnostik durch die Kinderkardiologen sicherzustellen (Poortmans 2004).

### **1.3 Propofol**

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wird als intravenöses Allgemeinanästhetikum zur Sedierung und zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei Kindern eingesetzt (Abu-Shahwan 2008). Außerdem kann es als Hypnotikum bei pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen eingesetzt werden (Gozal et al. 2001). Die Substanz ist gut steuerbar und hat wenige Nebenwirkungen. Da Propofol nicht analgetisch wirkt, wird es zur Narkose mit einem Opioid kombiniert. Kinder zeigen unter Propofolnarkose eine geringere Inzidenz postoperativer Agitation als bei Anwendung von Sevofluran (Picard et al. 2000; Cohen et al. 2001).

### **1.4 Sevofluran**

Sevofluran ist ein Inhalationsnarkotikum. Bei Kindern ist seine Anwendung aufgrund schneller Einleitung, zügigen Aufwachens sowie einer guten hämodynamischen Stabilität weit verbreitet (Epstein et al. 1995; Lerman et al. 1996). Volatilen Anästhetika werden außerdem kardioprotektive Effekte zugeschrieben (Lango et al. 2010). Postoperative Übelkeit und Erbrechen ist bei Sevoflurannarkose häufiger als unter Anwendung von Propofol, allerdings nur in der frühen postoperativen Phase (Chung et al. 2010).

### **1.5 Propofolinfusionssyndrom (PRIS)**

Das Propofolinfusionssyndrom (PRIS) ist eine seltene, aber lebensgefährliche Komplikation, die im Zusammenhang mit der Applikation von Propofol auftritt. Die Mortalität ist hoch und beträgt 83 % (Bray 1998). Bis April 2011 sind in der Literatur 46 Fälle von Patienten beschrieben worden, die am PRIS verstorben sind, darunter waren 21 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Diedrich et al. 2011). Häufig sind Kinder mit einer schweren Grunderkrankung betroffen. Aufgrund der zunächst unspezifischen Symptome ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, da bei



entsprechenden klinischen Hinweisen das PRIS selten differentialdiagnostisch in Betracht gezogen wird (Motsch und Roggenbach 2004).

Das PRIS ist definiert als therapeutisch schwer beeinflussbare bradykarde Herzrhythmusstörung mit Hypotonie und Herz-Kreislauf-Versagen im Zusammenhang mit Laktatazidose und negativem Basenexzess  $\leq -10$  mmol/l, lipämischem Plasma, Hepatomegalie, Rhabdomyolyse von Herz- und Skelettmuskulatur, progredientem Nierenversagen mit Oligurie und Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin, Harnstoff und Kalium (Motsch und Roggenbach 2004). Als frühes Zeichen einer kardialen Instabilität treten zum Teil typische EKG-Veränderungen („Brugada-like ECG-Pattern“) in Form eines Rechtsschenkelblocks mit persistierender sattel- oder zeltförmiger deszendierender ST-Streckenhebung in den rechtspräkordialen Ableitungen (V1-V3) und T-Welleninversion auf (Vernooy et al. 2006).

Risikofaktoren, ein PRIS zu entwickeln sind Propofolinfusionszeiten von  $> 48$  Stunden, Dosierungen  $> 4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  zur Langzeitsedierung, gleichzeitige Anwendung von Katecholaminen oder Glukokortikoiden, junges Alter der Patienten, zerebrale Läsionen, Asthma, ketogene Stoffwechsellage und klinisch oder subklinisch verlaufende genetische Erkrankungen mit Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation (Laquay et al. 2010).

Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, sind unter anderem kardiale Funktionseinschränkungen, Entwicklung einer metabolischen Azidose und niedriges Alter der Patienten (Fong et al. 2008).

Die Therapieempfehlungen sind sofortige Beendigung der Propofolzufuhr mit Umstellung der Sedierung auf Alternativen, Korrektur der metabolischen Azidose und medikamentöse Herz-Kreislauf-Stabilisierung. Bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmacherstimulation möglich. Zur Vermeidung ketogener Stoffwechsellage ist die ausreichende Zufuhr von Kohlenhydraten zu berücksichtigen. Außerdem kann zum Ausgleich des metabolischen Ungleichgewichtes eine Hämodialyse/Hämofiltration erfolgen (Motsch und Roggenbach 2004).

Im Einzelfall wurde beim PRIS mit Herz-Kreislauf-Versagen ein erfolgreicher Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in Kombination mit Katecholamingabe beschrieben (Guitton et al. 2010). Eine weitere therapeutische Option ist möglicherweise die Austausch-Transfusion (Da-Silva et al. 2010).

Das PRIS galt zunächst als spezifische Nebenwirkung im Rahmen einer Langzeitsedierung bei intensivmedizinischer Behandlung. Fallberichte und weitere Studien belegen allerdings, dass auch bei Narkosen ähnliche metabolische Störungen auftreten können, ohne dass die volle Ausprägung des klinischen Bildes entsteht. Eine metabolische Azidose bei Anwendung von Propofol ist möglicherweise ein Frühsymptom des PRIS (Laquay et al. 2009; Fudickar 2009; Chukwuemeka et al. 2006 Haase et al. 2005; Burow et al. 2004; Mehta 1999).

Bonhomme et al. zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten moderater Laktatazidose unter Verwendung von Propofol gegenüber Sevofluran bei erwachsenen Patienten im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe (Bonhomme et al. 2009). Das Ausmaß der Azidose korrelierte mit der Laktatkonzentration, der Gesamtpropofoldosis und der Dauer der Narkose. In einer Untersuchung während Kraniektomien bei Kindern wurden unter Propofolnarkose signifikant steigende Laktatwerte mit zunehmendem negativem Basenexzess gemessen (Türe et al. 2009). In einer retrospektiv angelegten Studie bei erwachsenen Patienten während Herzkatheteruntersuchung mit Radiofrequenzablation wiesen 24 % der Patienten nach Propofolexposition ebenfalls eine metabolische Azidose auf, wohingegen sich in der Vergleichsgruppe bei Patienten während Endarteriektomie der Arteria carotis interna ohne Propofolnarkose eine Inzidenz metabolischer Azidosen von nur 8,2 % zeigte (Cravens et al. 2007).

## **1.6 Fragestellung**

In dieser Arbeit sollte prospektiv randomisiert untersucht werden, ob während einer Narkose mit Propofol oder Sevofluran zur diagnostischen und/oder interventionellen Herzkatheteruntersuchung bei Kindern eine Verschiebung des Säure-Basen-Haushalts in Richtung einer metabolischen Azidose auftritt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Kinderanästhesie: Anatomische und physiologische Besonderheiten

Kinder weisen im Vergleich zum erwachsenen Patienten bedeutsame anatomische, physiologische und psychologische Unterschiede auf. Im Allgemeinen gilt, dass umso höhere Differenzen zum Erwachsenenalter zu erwarten sind, je jünger das Kind ist.

##### Respiratorisches System

Die luftleitenden Wege sind eng, so dass eine geringe Schwellung bereits zur Behinderung der Atmung führt. Die engste Stelle der Atemwege liegt im Bereich des Ringknorpels (Koletzko 2007). Bei Kindern ist außerdem die funktionelle Residualkapazität geringer als bei Erwachsenen, wodurch es bei ungenügender Ventilation schnell zum Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung kommt. Die  $paCO_2$ - und  $paO_2$ -Werte sind etwas niedriger als bei Erwachsenen.

##### Kardiovaskuläres System

Während die Blutdruckwerte (systolisch/diastolisch) des Neugeborenen bei 70-80/40-45 mmHg liegen, erreichen sie beim Kleinkind 90-100/60-65 mmHg und beim Schulkind 105-120/65-80 mmHg. Die Herzfrequenz beträgt beim Neugeborenen zwischen 80 - 180 (1/min), beim Kleinkind 90-100 (1/min) und beim Schulkind 105-120 (1/min) (Koletzko 2007). Das Herzzeitvolumen ist bei Kindern bezogen auf das Körpergewicht wesentlich höher als beim Erwachsenen, bei Kleinkindern beläuft sich dieses auf ca. 135 ml/min/kg KG im Vergleich zu 70 ml/min/kg KG beim Erwachsenen. Das höhere Herzzeitvolumen wird vorrangig durch eine höhere Schlagfrequenz erreicht (Kochs et al. 2008).

##### Pharmakologie:

Säuglinge und Kleinkinder haben im Vergleich zu Erwachsenen ein größeres Verteilungsvolumen für viele Anästhetika. Deshalb ist die Dosierung vieler Anästhetika im Vergleich zu Erwachsenen in Bezug auf Körperoberfläche und Körpergewicht höher. Im ersten Lebensjahr ist allerdings die

Proteinbindungskapazität niedriger als bei Erwachsenen, so dass die Serumkonzentration teilweise Protein-gebundener Pharmaka erhöht ist. Nach Abschluss des ersten Lebensjahres sind hier keine Unterschiede mehr zum Erwachsenen zu erwarten. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei Kindern unreifer und damit insbesondere für nichtionisierte und lipophile Substanzen leichter zu überwinden. Weitere Unterschiede der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen resultieren unter anderem aus unreifer Leberfunktion und verminderter renaler Exkretion (Herdegen 2008).

## **2.1.2 Verwendete Medikamente**

### **2.1.2.1 Propofol**

Propofol (2,6-Diisopropylphenol, Abb. 1) wird als intravenöses Allgemeinanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien und zur Sedierung bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen eingesetzt. Bei Erwachsenen ab 17 Jahren besteht die Zulassung für die Sedierung während intensivmedizinischer Behandlung. Hierbei sollte sich die Dauer auf 7 Tage beschränken und eine Dosis von  $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  nicht überschritten werden (Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2004).

#### Pharmakologie:

Propofol ist ein Alkylphenolderivat, wasserunlöslich und wird deswegen als Emulsion mit Sojabohnenöl, Eiphsphatid, Glycerol und Natriumhydroxid aufbereitet. Die Dosierung zur Narkoseeinleitung bei Kindern beträgt  $2,5 - 4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  und zur Aufrechterhaltung der Narkose werden  $4 - 15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  empfohlen. Der Bedarf ist interindividuell jedoch sehr unterschiedlich. Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV sind geringere Dosierungen erforderlich (Fachinformation Disoprivan® 2012).

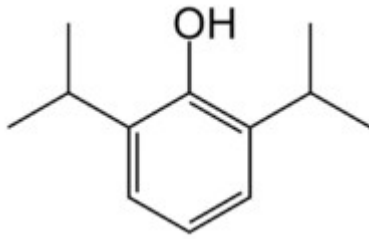


Abb. 1: Strukturformel von Propofol, mit freundlicher Genehmigung von [www.pharmawiki.ch](http://www.pharmawiki.ch)

Der Benzolring und die Isopropylseitengruppen bedingen die Lipophilie des Moleküls. Am Phenolring ist eine ionisierte Hydroxygruppe gebunden.

### Pharmokinetik

Es kommt zu einem schnellen Wirkungseintritt nach 30 - 45 Sekunden, die Dauer der hypnotischen Wirkung beträgt 4-6 Minuten. Die initiale Verteilungshalbwertszeit wird zwischen 1 - 8 Minuten angegeben und die Eliminationshalbwertszeit variiert zwischen 1 und 3 Stunden (Schulte am Esch et al. 2006). Die Pharmakokinetik folgt dem Modell der drei Kompartimente (Kataria et al. 1994). Bei kontinuierlicher Infusion kommt es zur Akkumulation, wodurch die Aufwachzeit verlängert wird. Durch Glukuronidierung und Sulphatierung entstehen inaktive Metabolite, welche überwiegend renal ausgeschieden werden (Schulte am Esch 2006).

### Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik

Ältere Patienten haben eine geringere Clearance und ein kleineres Verteilungsvolumen, infolgedessen fällt die erforderliche Dosis geringer aus. Kinder benötigen auf ihr Körpergewicht bezogen aufgrund des höheren Verteilungsvolumens eine höhere Dosis als Erwachsene (Schulte am Esch 2006).

### Wirkungen

#### Zentrales Nervensystem

In geringeren Dosierungen wirkt Propofol sedierend durch GABA-Rezeptor-vermittelte Hemmung neuronaler Aktivität kortikaler Strukturen, in höheren Dosierungen tritt Hypnose durch zusätzliche Hemmung neuronaler Aktivität subkortikaler Regionen einschließlich Thalamus und der Formatio reticularis ein

(Rudolph et al. 2004). Analgetische Effekte sind nicht bekannt (Schulte am Esch et al. 2006). In der funktionellen Magnetresonanztomographie sahen Zhang et al. (2010) reduzierte Signalgebung in Hypothalamus, Frontallappen und Temporallappen beim Menschen. (Zhang et al. 2009). Des Weiteren scheint Propofol die neuronale Erregbarkeit über eine Hemmung des Natriumstromes und der Leitfähigkeit des L-Typ Calcium-Kanals in kortikalen Neuronen zu reduzieren. Hieraus erklärt sich seine antikonvulsive Wirkung (Martella et al. 2005). Außerdem reduziert Propofol die zerebrale Durchblutung und den intrakraniellen Druck (Schulte am Esch 2006). Ältere Menschen reagieren bezüglich hypnotischer Effekte und EEG-Veränderungen sensitiver als jüngere Patienten (Schnider et al. 1999).

### Kardiovaskuläres System

Nach Einleitung kommt es unter vielen Allgemeinanästhetika aufgrund negativ inotroper und vasodilatierender Effekte zum Blutdruckabfall. In Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit und dem intravasalen Volumenstatus kann der Blutdruck um 25 - 40 % abnehmen (Schulte am Esch 2006). Short et al. (1991) untersuchten 216 Kinder mit ASA 1-Status in Bezug auf Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz bis fünf Minuten nach Einleitung bei unterschiedlicher Dosierung von Propofol. Systolischer und diastolischer Druck sanken signifikant nach einer Minute im Mittel um 15 % und nach fünf Minuten um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert. Die Herzfrequenz fiel im Mittel 17 % zum Ausgangswert. Die Veränderungen zeigten keine Korrelation zur Dosierung.

Im Tierversuch zeigte sich eine Protektion kardialer H9C2-Zellen durch Propofol gegenüber oxidativem Stress. Das Ausmaß ischämieinduzierter Schädigungen konnte über diesen Mechanismus reduziert werden (Wang et al. 2009).

### Respiratorisches System

Nach Propofolinjektion kommt es häufig zu einer vorübergehenden Apnoe. Bei Kindern ist das Eintreten dieses Effekts alters- und dosisabhängig (Manschot et al. 1992). Propofol schwächt außerdem möglicherweise die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion ab (Larsen 2010).

### Sonstige Wirkungen

Propofol ist ein Inhibitor der Lipidperoxidation und hat aufgrund der phenolischen Hydroxygruppe antioxidative Eigenschaften (Murphy et al. 1992). Die Anwendung von Propofol hilft, postoperative Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden (Rose et al. 1999). Chung et al. (2010) zeigten, dass die Inzidenz von postoperativem Erbrechen im Aufwachraum geringer war, sofern die Kinder eine Narkose mit Propofol und Remifentanyl anstatt mit Sevofluran und N<sub>2</sub>O erhielten.

### Nebenwirkungen

Bei intravenöser Gabe kommt es häufig zu einem Injektionsschmerz (Wijeysundera et al. 2011). Weitere seltenere Nebenwirkungen sind Krampfanfälle nach der Anwendung, Hypertriglyceridämie, Pankreatitis und Allergien (Larsen 2010).

#### **2.1.2.2 Sevofluran**

Sevofluran (Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1—trifluomethylethyl-Ether) ist ein Inhalationsnarkotikum und seit 1995 in Deutschland gebräuchlich. Es wirkt hypnotisch, muskelrelaxierend und schwach analgetisch. Durch die geringere Blutlöslichkeit im Vergleich zu anderen Inhalationsnarkotika ist die Narkosetiefe besser steuerbar (Schulte am Esch 2006). Im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran tritt keine Reizung der oberen Atemwege auf, daher ist es besonders geeignet für die Narkoseeinleitung bei Kindern (Funk et al. 1996). Zur Aufrechterhaltung der Narkose benötigen Kinder höhere Konzentrationen als Erwachsene. Zur Verwendung von Sevofluran in reinem Sauerstoff liegt die minimale alveoläre Konzentration (MAC, die alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen Hautschnitt mit Bewegung reagieren) für 3 - 12 jährige Kindern bei 2,5 % (in 100% Sauerstoff), bei jüngeren Kindern noch höher (Fachinformation Sevofluran® 2014). Sevofluran bewirkt dosisabhängig eine Senkung des arteriellen Blutdrucks, wobei die Blutdrucksenkung vor allem durch einen Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes als Folge einer Vasodilatation hervorgerufen wird und weniger durch negativ inotrope Wirkung am Herzen (Crawford et al. 1992). Der dosisabhängige Abfall des



Blutdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes unter Sevofluran ohne signifikante Veränderung der Aktivität des sympathischen Nervensystems weisen auf einen direkten Effekt auf die Gefäßmuskulatur hin (Ebert et al. 1995). Es kommt zur Unterdrückung der Atemwegsreflexe und möglicherweise zur Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur, daher bietet sich der Einsatz bei Asthmatikern an (Schulte am Esch 2006). Es wurde bei Erwachsenen während einstündiger Exposition bei 2 % bis 3 % Sevofluran in Sauerstoff keine signifikante Veränderung der Herzfrequenz registriert (Holaday 1981). Bei Kindern wurden dagegen Bradykardie und Störungen des Herzrhythmus nach Inhalation von Sevofluran beschrieben (Green et al. 2000; Viitanen et al. 1999). Es kommt zu einer Atemdepression, die im Vergleich zu anderen Inhalationsnarkotika schneller abklingt (Schulte am Esch 2006). Sevofluran wird bei Bindung an Kalk zu fünf Verbindungen degradiert, unter anderem zu Compound A, welches bei Ratten nephrotoxisch wirkt, aber beim Menschen unter normalen Narkosebedingungen klinisch nicht relevant ist (Morio et al. 1992). Bei genetischer Disposition zu einer malignen Hyperthermie oder bei einer aus der Anamnese bekannten malignen Hyperthermie ist Sevofluran kontraindiziert (Fachinformation Sevorane® 2008).

### **2.1.2.3 Etomidat**

Etomidat ((+)-Ethyl-3-(1-phenylethyl)imidazol-4-carboxylat)) ist ein Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften. Etomidat ist charakterisiert durch eine geringe hämodynamische Wirkung, schnellen Wirkeintritt und minimaler Restsedierung (Kulka et al. 1993). Es findet bevorzugt Gebrauch in der Narkoseeinleitung bei Patienten mit limitierten hämodynamischen Reserven. Etomidat gilt als sicheres Hypnotikum bei Kindern (Sakar et al. 2005). Bei Kindern ist aber aufgrund des höheren Verteilungsvolumens eine um 30 % höhere Dosierung erforderlich als bei Erwachsenen, um die gleiche Plasmakonzentration zu erreichen (Sfez et al. 1990). Im Vergleich zur Gabe von Propofol mit Lidocainzusatz zeigte sich bei Kindern unter Etomidat-Lipuro® eine signifikant geringere Häufigkeit des Auftretens von Injektionsschmerz (Nyman et al. 2006). Als Nebenwirkung kommt es zu einer Hemmung der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde. Unter einmaliger Injektion

ist die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde auf Stressoren für 4-6 Stunden stark herabgesetzt (Fachinformation Etomidat-Lipuro® 1997).

#### **2.1.2.4 Remifentanil**

Remifentanil (3-{4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenyl-amino]-1-piperidin}propansäure-methylester) ist ein im Rahmen der Allgemeinanästhesie zur Analgesie eingesetztes Opioid. Im klinischen Alltag findet es häufig in Kombination mit Propofol Einsatz bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA), insbesondere wenn nach der Operation keine stärkeren Schmerzen zu erwarten sind. Die Bindung erfolgt als reiner  $\mu$ -Agonist, die Erregung des  $\mu_1$ -Rezeptors vermittelt Analgesie. Die Stimulation des  $\mu_2$ -Rezeptors induziert eine Atemdepression. Diese Opioidrezeptoren befinden sich supraspinal vorrangig im Kortex, Thalamus, Hypothalamus, limbischen System und Hirnstamm, auf spinaler Ebene wurden sie im Hinterhorn nachgewiesen (Zöllner et al. 2008). Die Wirkdauer ist durch die schnelle Metabolisierung durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen extrem kurz. Es besteht daher eine sehr gute Steuerbarkeit. Remifentanil hat mit 3-4 Minuten die kürzeste Halbwertszeit aller Opiode und wird deswegen kontinuierlich infundiert (Abdel Hamid et al. 2010). Der schnelle Wirkeintritt der Substanz kann mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Apnoe und Muskelrigidität einhergehen (Minto et al. 1997). Foubert et al. (2002) beschrieben hypotensive und bradykarde Effekte bei Herzkatheruntersuchungen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

## **2.2 Messmethode und Durchführung**

### **2.2.1 Blutgasanalyse**

Die Blutgasanalyse ermöglicht Aussagen zum Säure-Basen-Haushalt und zum Gasaustausch. Anhand direkt gemessener Parameter wie pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ -Sättigung und Hämoglobinkonzentration lassen sich abgeleitete Werte wie Hydrogencarbonatkonzentration, Basenexzess und Sauerstoffgehalt berechnen (Boemke et al. 2004). Der Basenexzess wird als Parameter im Blut (BE(B)) und im

Extrazellulärraum (BE(ecf)) bestimmt. Durch die Erfassung dieser Parameter können Störungen der Homöostase erkannt werden (Bickenbach et al. 2010). Die Blutgasanalyse wird als „Point-of-care“-Monitoring auf der Station oder im Operationssaal durchgeführt.

### **2.2.2 Art der Studie**

Prospektive, randomisierte, die Ausprägung zweier verbundener Merkmale in zwei Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichende Studie.

### **2.2.3 Patienten**

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (AZ 143/09) wurden 42 Patienten im Zeitraum von Oktober 2009 bis Juli 2010 in die Studie eingeschlossen. Alle Kinder hatten angeborene Herzfehler und waren auf der kardiologischen Station der Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel für eine diagnostische oder therapeutische Herzkatheteruntersuchung in Intubationsnarkose stationär aufgenommen. Die mündliche und schriftliche Aufklärung und mündliche und schriftliche Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten in die Studie und die Anästhesie zur Herzkatheteruntersuchung erfolgten am Tag vor der Untersuchung.

#### **Einschlusskriterien**

- Kinder und Jugendliche bis zum Lebensalter von 16 Jahren mit Indikation zur diagnostischen oder interventionellen Herzkatheteruntersuchung in Intubationsnarkose
- Mündliche und schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten

#### **Ausschlusskriterien**

- Lebensalter der Patienten über 16 Jahre
- Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Propofol

## 2.2.4 Praktische Durchführung

Die Patienten wurden randomisiert einer Gruppe mit Sevoflurannarkose (Gruppe 1) und einer Gruppe mit Propofolnarkose zugeteilt (Gruppe 2). Zur Prämedikation erhielten alle Kinder auf der Station  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Midazolam intravenös. Nach Lagerung im Herzkatheterlabor erfolgten kontinuierliches Monitoring von EKG, Blutdruck und Pulsoxymetrie. Die Präoxygenierung erfolgte durch Insufflation von Sauerstoff ( $6 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ ) unter Spontanatmung. Die Narkose wurde durch intravenöse Infusion von Remifentanyl ( $0,5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) und intravenöse Injektion von Etomidat ( $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) eingeleitet. Nach Bewusstseinsverlust erfolgte die kontrollierte Maskenbeatmung mit reinem Sauerstoff. Zur Muskelrelaxation erhielten die Patienten  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Cis-Atracurium und wurden drei Minuten später endotracheal intubiert. Nach Intubation wurde maschinell mit Raumluft beatmet. Bei allen Kindern wurde die Narkose zunächst mit Sevofluran (endtidale Konzentration im Atemgas 1,3 – 1,8 %) und Remifentanyl ( $0,2 - 0,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) aufrechterhalten. Anschließend wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Danach erfolgte die Punktion der Vena femoralis oder Arteria femoralis und Einlage einer Schleuse zur Herzkatheterisierung. Nach entsprechender Platzierung der Schleuse wurde Blut zur Bestimmung des Säure-Basen-Status entnommen. Die Blutgasanalyse mit Erfassung der Parameter des Gasaustausches und des Säure-Basen-Haushaltes wurde unmittelbar nach Blutentnahme mit dem Analysegerät der benachbarten pädiatrischen Intensivstation durchgeführt. In Gruppe 1 (Sevofluran) wurde die Narkose danach weiter mit Sevofluran (endtidale Konzentration im Atemgas 1,5 - 2,5 %) und Infusion von Remifentanyl ( $0,2 - 0,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) aufrechterhalten. In Gruppe 2 (Propofol) wurde die Sevofluranzufuhr beendet und die Narkose mit Propofol ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Einzeldosis zur Aufsättigung, dann Infusion von  $4-6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) in Kombination mit Remifentanyl ( $0,2 - 0,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), fortgesetzt. Die Herzkatheteruntersuchung wurde ohne studienbedingte Änderungen des Vorgehens vorgenommen.

Bei einigen Kindern wurde auf Grund klinischer und studienunabhängiger Indikation eine Untersuchung der kardialen Hämodynamik durch Messung der intrakardialen elektrischen Leitfähigkeit (Conductance-Messung) vorgenommen. Dazu erfolgte

zunächst eine Variation der Vorlast des Herzens durch Platzierung, Füllung und Ablassens eines Ballons. Anschließend wurde eine Infusion mit Dobutamin in einer Dosierung von  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  zur Steigerung der Inotropie vorgenommen. Während dieser Manöver wurden intrakardiale Druck- und Volumenkurven zur Testung des Frank-Starling-Mechanismus aufgezeichnet.

Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und endtidales  $\text{CO}_2$  wurden während der Herzkatheteruntersuchung alle 15 Minuten dokumentiert. Kurz vor Entfernen der Katheterschleuse wurde eine zweite Blutprobe zur Blutgasanalyse entnommen und es wurden dieselben Parameter wie bei der ersten Blutgasanalyse wurden bestimmt. Während der Narkose wurden Alter, Größe, Gewicht, Diagnose, Nebendiagnosen, Medikation, Narkoseverlauf mit Registrierung von Intubation, Extubation, Dauer der Herzkatheteruntersuchung und Vitalparametern standardisiert protokolliert (Datenerhebungsbogen im Anhang). Nach Ausleitung der Narkose und Extubation wurden die Kinder mit stabilen Vitalparametern auf die Station gebracht.

### **2.2.5 Material**

Zur Narkose und Beatmung wurde das Narkosegerät Cato der Firma Dräger, Lübeck, Deutschland verwendet und zur Überwachung der Monitor S/5 der Firma Datex Ohmeda, Helsinki, Finnland eingesetzt. Propofol (Disoprivan®, Propofol-Lipuro 1%, Firma Braun, Melsungen, Deutschland) und Remifentanil (Ultiva®, Glaxo-Smith-Kline, England), wurden durch Perfusoren der Firma Braun, Melsungen, Deutschland infundiert (fm Braun BD-Perfusion, Melsungen, Deutschland). Sevofluran (Sevorane®), Abbott, Schweiz wurde über den Vapor 2000, Dräger, Lübeck, Deutschland verabreicht. Die Blutproben für die Blutgasanalyse wurden aus der Katheterschleuse in eine Einmalspritze (Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland entnommen. Gemessen wurde die Blutgasanalyse mit RapidLab® 1265 System, Erlangen, Siemens, Deutschland.

## **2.3 Statistik**

### **2.3.1 Wahl der Stichprobenumfänge**

Die Stichprobenumfänge wurden so festgelegt, dass die wahre Nullhypothese höchstens mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$  und die wahre Alternativhypothese höchstens mit der Fehlerwahrscheinlichkeit  $\beta = 0,2$  (Power =  $1 - \beta = 0,8$ ) verworfen wurde. Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Varianz für Laktatwerte von  $1,5 - 1,7 \text{ mmol}\cdot\text{ml}^{-1}$  konnte ein Unterschied von  $1,5 \text{ mmol}\cdot\text{ml}^{-1}$  der Basenabweichung und des Serumlaktats zwischen den Messzeitpunkten bei dem gewählten Stichprobenumfang mit  $\alpha < 0,05$  und  $\beta < 0,2$  erkannt werden.

### **2.3.2 Auswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des Programmes Graph Pad Prism, Version 5.03, Graph Pad Software, San Francisco, USA. Die erhobenen Daten wurden nach Prüfung auf Normalverteilung deskriptiv durch Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt. Basenexzess, pH, Laktat und Bikarbonat vor und nach Herzkatheteruntersuchung wurden für beide Gruppen getrennt durch den T-Test für verbundene Stichproben mit Korrektur nach Bonferroni verglichen. Unterschiede von Inzidenzen wurden explorativ mit Fisher's Exact Test ohne Bonferroni-Korrektur überprüft. Die Daten wurden durch Box-Whisker-Plots graphisch dargestellt.

Balkendiagramme wurden mit Microsoft Excel 2002, Microsoft Corporation, Redmond, USA erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Es wurden 42 Kinder mit angeborenen Herzfehlern zur diagnostischen und/oder interventionellen Herzkatheteruntersuchung in Intubationsnarkose untersucht. Die demographischen Daten und Diagnosen der Patienten sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten**

|                                 | <b>Sevofluran</b> | <b>Propofol</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|---------------|
|                                 | <b>n = 20</b>     | <b>n = 22</b>   |               |
| <b>Alter (Jahre)</b>            | 5,7 ± 3,40        | 7,5 ± 3,82      | 0,12          |
| <b>Gewicht (kg)</b>             | 23,3 ± 11,8       | 26,6 ± 11,1     | 0,37          |
| <b>Größe (cm)</b>               | 117,5 ± 20,8      | 123,6 ± 23,5    | 0,39          |
| <b>BMI (kg·m<sup>-2</sup>)</b>  | 15,92 ± 1,85      | 16,59 ± 1,79    | 0,25          |
| <b>Männlich/weiblich</b>        | 9/11              | 11/11           | 0,78          |
| <b>ASA I/II/III</b>             | 0/9/11            | 0/6/16          | 0,34          |
| <b>Untersuchungsdauer (min)</b> | 53 ± 31,4         | 75 ± 30,3       | 0,03          |
| <b>Propofol (mg)</b>            | 0                 | 208,2 ± 115,7   | -             |
| <b>Remifentanil (mg)</b>        | 0,39 ± 0,24       | 0,62 ± 0,36     | 0,02          |
| <b>Dobutamininfusion (n)</b>    | 5                 | 13              | 0,0334        |

Tabelle 2 beinhaltet Alter, Gewicht, Größe, Body Mass Index (BMI), Geschlecht, ASA-Status, Dauer der Herzkatheteruntersuchung, Propofol- und Remifentanilgesamtdosis und Anzahl der Kinder mit Dobutamininfusion (Mittelwerte ± Standardabweichung und p-Werte).

Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich bei der Untersuchungsdauer, diese war in der Propofolgruppe länger. Entsprechend ergab sich eine höhere Remifentanilgesamtdosis (Dauerinfusion). Außerdem wurde in der Propofolgruppe bei mehr Kindern als in der Sevoflurangruppe ein kardialer Belastungstest mit Dobutamin durchgeführt.

**Tabelle 3: Diagnosen**

| <b>Diagnose</b> | <b>Sevofluran</b> | <b>Propofol</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|
|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|

|   |          |             |      |
|---|----------|-------------|------|
| <b>Atriumseptumdefekt</b>               | 9 (45 %) | 6 (27,3 %)  | 0,34 |
| <b>Hypoplastisches Linksherzsyndrom</b> | 7 (35 %) | 12 (54,5 %) | 0,23 |
| <b>Double outlet right ventricle</b>    | 2 (10 %) | 0 (0%)      | 0,22 |
| <b>Double inlet left ventricle</b>      | 0 (0%)   | 1 (4,5 %)   | 1,0  |
| <b>Fallot Tetralogie</b>                | 1 (5 %)  | 1 (4,5 %)   | 1,0  |
| <b>Tricuspidalatresie</b>               | 0 (0%)   | 2 (9,1 %)   | 0,49 |
| <b>Komplexer Herzfehler</b>             | 1 (5 %)  | 0 (0%)      | 0,48 |

Tabelle 3 beinhaltet Anzahl und prozentuale Verteilung von Herzfehlern der Patienten und p-Werte.

Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten der Herzfehler zwischen den Gruppen.

### 3.2 Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyte

#### 3.2.1 Säure-Basen-Parameter

Tabelle 4: **Säure-Basen-Status der Sevoflurangruppe vor und nach der Herzkatheteruntersuchung**

| <b>Parameter:</b>                           | <b>vor Untersuchung</b> | <b>nach Untersuchung</b> | <b>p-Wert</b> |
|---|-------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>Sevoflurangruppe</b>                     |                         |                          |               |
| <b>pH</b>                                   | 7,38 ± 0,05             | 7,37 ± 0,04              | 0,4           |
| <b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>               | 41,4 ± 3,9              | 39,2 ± 4,8               | 0,16          |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/l)</b> | 23,1 ± 2,0              | 22,1 ± 2,1               | 0,015         |
| <b>BE (B) (mmol/l)</b>                      | -1,9 ± 2,6              | -2,9 ± 2,4               | 0,017         |
| <b>BE (ecf) (mmol/l)</b>                    | -1,8 ± 2,2              | -3,0 ± 2,3               | 0,009         |
| <b>Laktat (mmol/l)</b>                      | 1,1 ± 0,3               | 0,9 ± 0,2                | 0,003*        |
| <b>BE &lt;-5 (mmol/l)</b>                   | 1 (5%)                  | 3 (15%)                  | 0,18          |

Tabelle 4 beinhaltet pH-Wert, pCO<sub>2</sub>, Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), Basenexzess (BE) im Blut (BE(B)) und im Extrazellulärraum (BE(ecf)) und Laktat der Sevoflurangruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte). Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert.

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse bei den Kindern der Sevoflurangruppe zeigten nach Bonferroni-Korrektur keine signifikante Verschiebung der Stoffwechsellage (Tab. 4). Der Laktatwert fiel statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 5: **Säure-Basen-Status der Propofolgruppe vor und nach Herzkatheteruntersuchung**



| Parameter:                             | vor Untersuchung | nach Untersuchung | p-Wert  |
|--|------------------|-------------------|---------|
| <b>Propofolgruppe</b>                  |                  |                   |         |
| pH                                     | 7,39 ± 0,05      | 7,34 ± 0,06       | 0,0008* |
| pCO <sub>2</sub> (mmHg)                | 38,22 ± 4,34     | 40,75 ± 5,65      | 0,029   |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l) | 22,3 ± 2,3       | 21,2 ± 2,6        | 0,006*  |
| BE (B) (mmol/l)                        | -2,3 ± 2,3       | -4,33 ± 2,85      | 0,0002* |
| BE (ecf) (mmol/l)                      | -2,6 ± 2,3       | -4,5 ± 2,9        | 0,0009* |
| Laktat (mmol/l)                        | 1,0 ± 0,3        | 0,8 ± 0,3         | 0,0004* |

Tabelle 5 beinhaltet pH-Wert, pCO<sub>2</sub>, Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), Basenexzess (BE) im Blut (BE(B)), im Extrazellulärraum (BE(ecf)) und Laktat der Propofolgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte). Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert.

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse bei den Kindern die Propofol erhielten, zeigten eine signifikante Verschiebung zu einer azidotischen Stoffwechsellage. Damit einhergehend wurde ein signifikanter Abfall von pH und Basenexzess gemessen (Tab.5, Abb.2 und 3). Der Laktatwert fiel statistisch signifikant zum Ausgangswert (Tab.5, Abb. 4).

Bei keinem Kind kam es zu einer Laktatazidose. Die Laktatwerte aller Kinder blieben innerhalb des in der Literatur angegebenen Normbereiches von 0,6 mmol/l bis 2,4 mmol/l (Herold, 2009).

Abbildung 2: pH-Werte

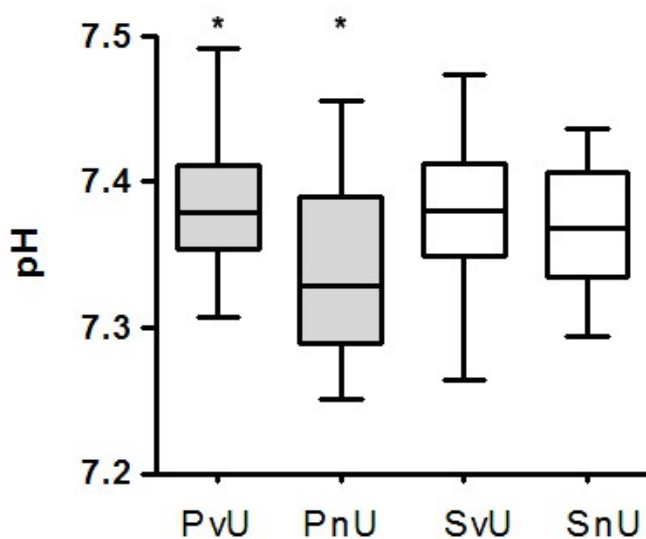


Abbildung 2: pH-Werte vor und nach der Herzkatheteruntersuchung. P = Propofol, S = Sevofluran, vU = vor Untersuchung, nU = nach Untersuchung, dargestellt mit Box-Whisker Plots. Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert.

Abbildung 3: **Basenexzess**

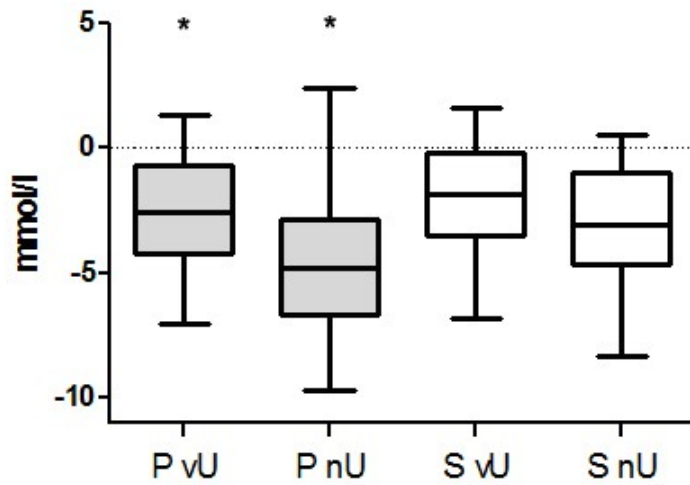


Abbildung 3: Basenexzess vor und nach der Untersuchung. P = Propofol, S = Sevofluran, vU = vor Untersuchung, nU = nach Untersuchung, dargestellt mit Box-Whisker Plots. Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert.

Abbildung 4: **Laktatwerte**

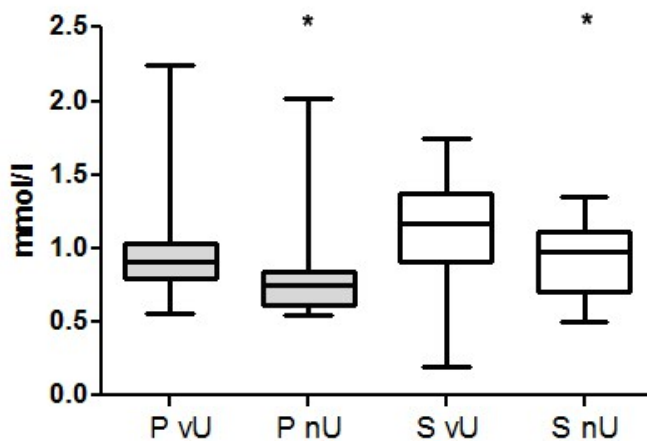


Abbildung 4: Laktatwerte vor und nach der Untersuchung. P = Propofol, S = Sevofluran, vU = vor Untersuchung, nU = nach Untersuchung, dargestellt mit Box-Whisker Plots. Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert.

**Tabelle 6: Häufigkeit von Basenexzess < - 2,5 mmol/l und < - 5,0 mmol/l**

|                               | Sevofluran | p-Wert | Propofol   | p-Wert |
|-------------------------------|------------|--------|------------|--------|
| <b>BE &lt; -2,5 mmol/l vU</b> | 9 (45%)    |        | 10 (45,5%) |        |
| <b>BE &lt; -2,5 mmol/l nU</b> | 10 (55%)   | 1      | 18 (81,8%) | 0,027  |
| <b>BE &lt; -5 mmol/l vU</b>   | 1 (5%)     |        | 2 (9%)     |        |
| <b>BE &lt; -5 mmol/l nU</b>   | 3 (15%)    | 0,18   | 10 (45,5%) | 0,003  |

Tab. 6: Basenexzess (BE) < -2,5 mmol/l und < -5 mmol/l vor (vU) und nach (nU) Herzkatheteruntersuchung (Anzahl (prozentualer Anteil), p-Wert vU vs. nU.).

**Abbildung 5: Patienten mit Basenexzess ≤ -2,5 mmol/l**

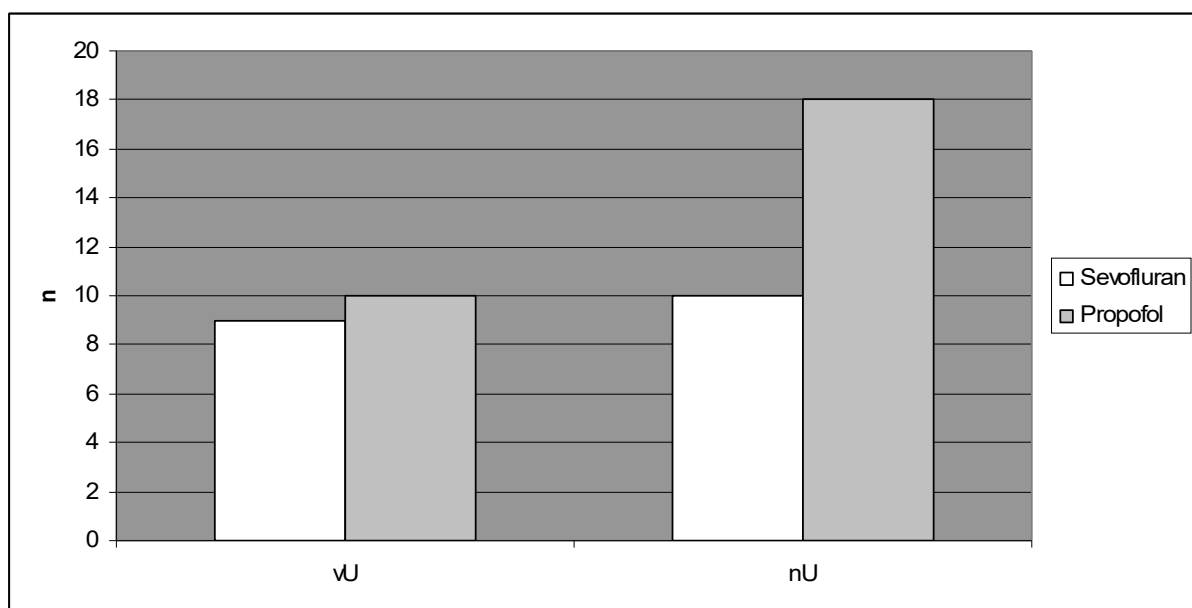


Abbildung 5: Anzahl der Kinder mit negativem Basenexzess ≤ -2,5 mmol/L. (n = Anzahl, vU = vor Untersuchung, nU = nach Untersuchung).

Vor der Untersuchung hatten 45 % der Kinder in der Sevoflurangruppe und 45,45 % der Kinder in der Propofolgruppe eine metabolische Azidose mit einem Basenexzess < - 2,5 mmol/L. Nach der Untersuchung zeigte sich bei 55 % der Patienten der Sevoflurangruppe und 81,81 % der Patienten der Propofolgruppe einen Basenexzess < -2,5 mmol·l<sup>-1</sup> (p = 1 für die Veränderung in der Sevoflurangruppe, p = 0,027 für die Veränderung in der Propofolgruppe (Tab.6, Abb.5)).

Abbildung 6: **Patienten mit einem Basenexzess  $\leq -5$  mmol/l**

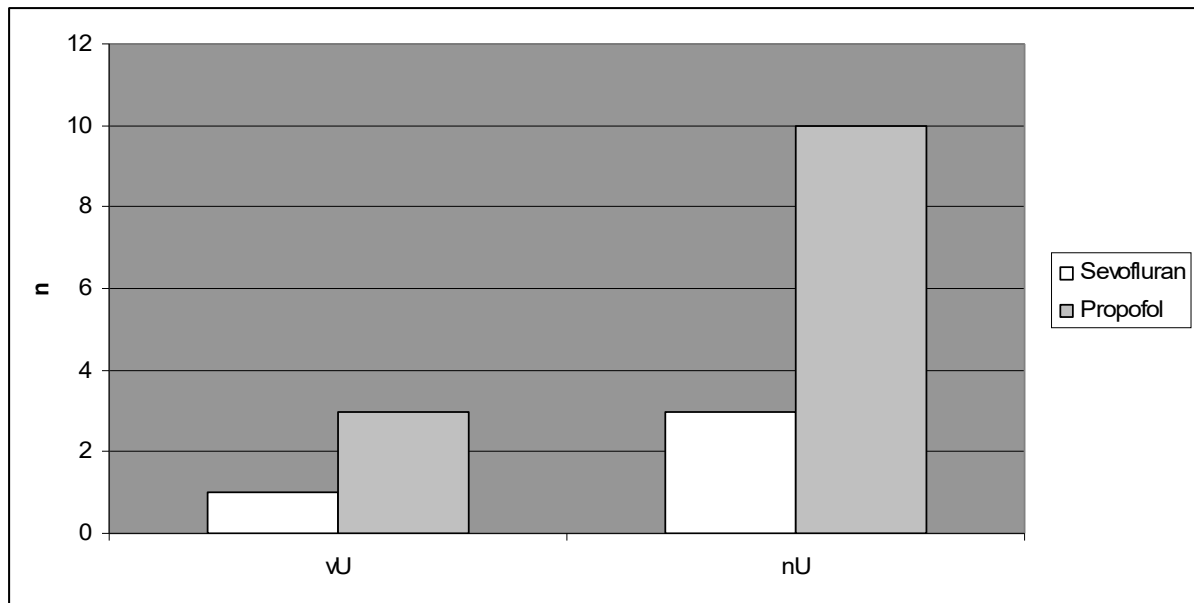


Abbildung 6: Anzahl der Kinder mit negativem Basenexzess  $\leq -5$  mmol/L. (n = Anzahl, vU = vor Untersuchung, nU = nach Untersuchung).

Vor der Untersuchung hatten 5 % der Patienten der Sevoflurangruppe und 9 % der Patienten der Propofolgruppe einen Basenexzess von  $\leq -5$  mmol/l. Nach der Untersuchung zeigte sich bei 15 % der Patienten der Sevoflurangruppe und bei 45 % der Patienten der Propofolgruppe ein Basenexzess von  $\leq -5$  mmol/l (( $p = 0,18$  für die Veränderung in der Sevoflurangruppe,  $p = 0,003$  für die Veränderung in der Propofolgruppe (Tab. 6, Abb.6)).

### 3.2.2 Elektrolyte und Anionenlücke

Zur Differenzierung der metabolischen Azidose wurden Elektrolyte und Anionenlücke bestimmt. Der Normbereich liegt bei  $12 \pm 4$  mmol/l (Herold, 2009). Eine vergrößerte Anionenlücke deutet darauf hin, dass ein Verlust von  $\text{HCO}_3^{2-}$  durch organische Säuren, insbesondere durch Laktat bedingt ist.

Tabelle 7: **Elektrolyte und Anionenlücke der Sevoflurangruppe**

| <b>Parameter</b>        | <b>vor</b>         | <b>nach</b>        | <b>p-</b>   |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| <b>Sevoflurangruppe</b> | <b>Untersuchun</b> | <b>Untersuchun</b> | <b>Wert</b> |
|                         | <b>g</b>           | <b>g</b>           |             |
| <b>Natrium (mmol/l)</b> | 135,9 ± 1,4        | 134,0 ± 4,8        | 0,07        |
| <b>Kalium (mmol/l)</b>  | 3,8 ± 0,3          | 3,8 ± 0,3          | 0,87        |
| <b>Calcium (mmol/l)</b> | 1,2 ± 0,05         | 1,7 ± 0,05         | 0,0009      |
| <b>Chlorid (mmol/l)</b> | 106,1 ± 2,1        | 105,3 ± 3,4        | 0,41        |
| <b>Anionenlücke</b>     | 10,2 ± 2,8         | 10,1 ± 3,2         | 0,87        |

Tabelle 7: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid und Anionenlücke der Sevoflurangruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte).

Anionenlücke und Elektrolyte in der Sevoflurangruppe (Tab.7) und in der Propofolgruppe (Tab.8) zeigten keine Veränderungen bis auf einen Abfall des Calciumwertes.

Tabelle 8: **Elektrolyte und Anionenlücke der Propofolgruppe**

| <b>Parameter</b>        | <b>vor</b>         | <b>nach</b>        | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| <b>Propofolgruppe</b>   | <b>Untersuchun</b> | <b>Untersuchun</b> |               |
|                         | <b>g</b>           | <b>g</b>           |               |
| <b>Natrium (mmol/l)</b> | 137,5 ± 3,7        | 133,4 ± 7,3        | 0,01          |
| <b>Kalium (mmo/l)</b>   | 3,7 ± 0,7          | 3,6 ± 0,3          | 0,34          |
| <b>Calcium (mmol/l)</b> | 1,8 ± 0,06         | 1,2 ± 0,07         | 0,20          |
| <b>Chlorid (mmol/l)</b> | 108,0 ± 2,8        | 104,7 ± 6,7        | 0,02          |
| <b>Anionenlücke</b>     | 11,0 ± 4,1         | 11,3 ± 4,6         | 0,84          |

Tabelle 8: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid und Anionenlücke der Propofolgruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte).

Auch in der Propofolgruppe veränderte sich die Anionenlücke nicht.

### 3.3 Vitalparameter

Tabelle 9: Herz-Kreislauf-Parameter der Sevoflurangruppe

| Parameter                              | vor          | nach         | p-Wert |
|--|--------------|--------------|--------|
| Sevoflurangruppe                       | Untersuchung | Untersuchung |        |
| Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) | 55,2 ± 9,4   | 57,7 ± 10,0  | 0,41   |
| Herzfrequenz (1/min)                   | 81,0 ± 10,5  | 80,7 ± 13,3  | 0,91   |
| Arterielle Sauerstoffsättigung (%)     | 93,6 ± 6,6   | 95,9 ± 4,3   | 0,03   |
| Endtidales CO <sub>2</sub> (mmHg)      | 35,4 ± 3,5   | 35,7 ± 4,9   | 0,82   |

Tabelle 9: Mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung und endtidales CO<sub>2</sub> der Sevoflurangruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte).

Bei Auswertung der Vitalparameter zeigte sich in der Sevoflurangruppe keine Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz (5 Patienten der Sevoflurangruppe erhielten Dobutamin (Tab.9)). Das endtidale CO<sub>2</sub> und die Sauerstoffsättigung waren ebenfalls nicht verändert.

Tabelle 10 : Herz-Kreislauf-Parameter der Propofolgruppe

| Parameter                              | vor          | nach         | p-Wert |
|--|--------------|--------------|--------|
| Propofolgruppe                         | Untersuchung | Untersuchung |        |
| Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) | 55,6 ± 6,7   | 68,7 ± 13,4  | 0,0001 |
| Herzfrequenz (1/min)                   | 73,6 ± 11,8  | 93,1 ± 4,9   | 0,006  |
| Arterielle Sauerstoffsättigung (%)     | 93,8 ± 5,7   | 95,1 ± 4,9   | 0,0331 |
| Endtidales CO <sub>2</sub> (mmHg)      | 34,7 ± 3,8   | 34,8 ± 3,9   | 0,89   |

Tabelle 10: Mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung und endtidales CO<sub>2</sub> der Sevoflurangruppe (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte).

Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz waren bei den Kindern der Propofolgruppe nach der Untersuchung signifikant höher. Das endtidale CO<sub>2</sub> war nicht wesentlich verändert (Tab. 10).

### 3.4 Dobutamin-Stresstest

Tabelle 11 zeigt den Vergleich beider Gruppen bezüglich Exposition mit Dobutamin, ausgewertet mit Fisher's Exact Test und die Differenz von Blutdruck und Herzfrequenz zwischen Ausgangswert und Ende der Untersuchung ausgewertet mit unverbundenem T-Test.

Tabelle 11: **Anzahl und prozentuale Verteilung der Kinder mit Dobutamin-Stresstest**

| Parameter                                | Sevofluran  | Propofol    | p-Wert |
|--|-------------|-------------|--------|
| <b>Dobutamintest: ja/nein</b>            | 5/15 (25%)  | 13/9 (59%)  | 0,033  |
| <b>Δ mittlerer arterieller Blutdruck</b> | 2,5 ± 12,8  | 13,2 ± 13,0 | 0,012  |
| <b>Δ Herzfrequenz</b>                    | -0,3 ± 12,0 | 19,6 ± 27,5 | 0,0057 |

Tabelle 11: Anzahl und prozentualer Anteil der Kinder mit Dobutamin-Stresstest, Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks (Δ mittlerer arterieller Blutdruck) vor und nach der Untersuchung und Differenz der Herzfrequenz (Δ Herzfrequenz) vor und nach der Untersuchung (Mittelwerte ± Standardabweichung, p-Werte).

In der Propofolgruppe bekamen mehr Kinder Dobutamin, was sich bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz widerspiegelt. Es zeigten sich ein höherer MAD sowie eine höhere Herzfrequenz bei den Patienten dieser Gruppe.



## 4. Diskussion

### 4.1 Wesentliche Ergebnisse der Studie

Wesentliche Ergebnisse der Untersuchung waren:

1. Ein statistisch signifikanter Abfall von pH, Bikarbonat und Basenexzess trat nur in der Propofolgruppe auf.
2. Sowohl bei Sevoflurannarkose als auch bei Propofolnarkose fiel der Laktatwert signifikant ( $p=0,0004$  vs.  $p=0,0027$ ).
3. Mehr Patienten der Propofolgruppe entwickelten einen Basenexzess  $< -2,5$  mmol/l und  $< -5$  mmol/l

### 4.2 Fragestellung

Cravens et al. beschrieben 2007 bei Herzkatheteruntersuchungen von Erwachsenen mit Radiofrequenzablation unter Propofolnarkose eine Inzidenz metabolischer Azidosen von 91 % während in einer Vergleichsgruppe mit Endarteriektomie der A. carotis interna ohne Propofolnarkose lediglich 8,2 % der Patienten eine Azidose entwickelten. Definiert wurde eine Azidose durch einen Basenexzess von  $\leq -2$  mmol/l, Laktatwerte wurden in die Auswertung nicht einbezogen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des retrospektiven Studiendesigns wurde die Studie kritisiert (Gallart et al. 2008; Rozet et al. 2008). Außerdem wurden in der Studie keine Ausgangswerte erhoben und bei den beiden Gruppen wurden unterschiedliche Operationen durchgeführt.

Auch bei pädiatrischen Patienten gibt es Untersuchungen des Säure-Basen-Haushalts bei Narkosen (Türe et al. 2009, Özlü et al. 2003). In der Studie von Türe et al. wurden der Leber- und Pankreasenzymstatus und Säure-Basen-Haushalt von 30 Kindern im Alter von vier bis zwölf Jahren unter Infusion von Propofol während Kraniotomie untersucht (Türe et al. 2009). Es existierte jedoch keine Vergleichsgruppe, die eine Narkose mit volatilen Anästhetika erhielt. Der Basenexzess fiel signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten und ging zwei Stunden postoperativ auf die Ausgangswerte zurück. Die Laktatwerte stiegen

signifikant und fielen sechs Stunden postoperativ unter das Ausgangsniveau. Eine Korrelation der Veränderungen zur Propofoldosis war nicht erkennbar.

Özlü et al. zeigten in einer prospektiv randomisierten Untersuchung bei pädiatrischen Patienten, dass während Propofolnarkose der pH-Wert im Vergleich zu Halothannarkose signifikant niedriger war. Die Kinder hatten keine schweren Grunderkrankungen und waren in ASA I klassifiziert (Özlü et al. 2003).

### **4.3 Basenexzess**

Der Basenexzess quantifiziert Veränderungen im metabolischen Säure-Basen-Status (Kellum 2000) und ist ein Maß der metabolischen Azidose (Park et al. 2008). Ein Basenexzess von  $\leq -5$  mmol/L wird als klinisch relevant betrachtet (Balasubramanyan et al. 1999).

In dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Abfall des Basenexzesses nur in der Propofolgruppe ( $-2,6 \pm 2,3$  vor der Narkose mit Propofol vs.  $-4,5 \pm 2,9$  nach der Narkose mit Propofol). In dieser Studie hatten relativ viele Kinder bereits bei der ersten Blutgasanalyse einen Basenexzess von  $\leq -2,5$  mmol/l (45 % der Patienten der Sevoflurangruppe und 45,5 % der Propofolgruppe). Nach der Untersuchung wiesen 55 % der Patienten der Sevoflurangruppe und 81,8 % der Patienten der Propofolgruppe einen Basenexzess von  $\leq -2,5$  mmol/l auf. Des Weiteren entwickelten mehr Kinder mit Propofolnarkose einen Basenexzess von  $\leq -5$  mmol/l. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass mehr Patienten mit einer Propofolnarkose eine Stoffwechsellage mit Tendenz zur Azidose entwickeln.

### **4.4 Laktat**

Laktat entsteht bei anaerober Glykolyse durch Reduktion von Pyruvat in den Muskelzellen und Erythrozyten. Eine als Frühsymptom des PRIS gewertete beginnende Laktatazidose wurde in dieser Studie nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen sowohl bei Sevoflurannarkose als auch bei Propofolnarkose einen signifikanten Abfall der Laktatkonzentration im Serum. Die Beobachtung bestätigt eine retrospektive Auswertung bei erwachsenen Patienten während Operationen an

der Wirbelsäule mit Propofolnarkose (n = 50) oder volatilen Anästhetika (n = 100), in der gezeigt wurde, dass die Laktatwerte bei Propofolnarkose sogar signifikant geringer waren als bei Anwendung von volatilen Anästhetika (Tontisirin et al. 2006). Im Tierexperiment hemmt ein Anstieg von freien Fettsäuren im Serum die hepatische Glycogenolyse und stimuliert die Gluconeogenese. Es resultiert eine vermehrte intrahepatische Aufnahme mit gesteigertem Verbrauch von Laktat (Chu et al. 2002, 2003). Fallende Laktatwerte bei Infusion von Propofol könnten daher teilweise durch einen Anstieg der Serumtriglyceridkonzentration im Serum erklärt werden. Auch bei kürzerer Applikation von Propofol kann eine signifikante Erhöhung der Triglyceridkonzentration im Serum beobachtet werden (Gottschling et al. 2005, Türe et al. 2009).

Sympathikolyse, Nachlastsenkung und reduzierter Sauerstoffverbrauch unter Narkose können ebenfalls den Laktatspiegel beeinflussen. Propofol wirkt sympathikolytisch (Hidaka et al. 2005; Deutschman et al. 1994). Im Tierversuch bei Hunden wurde beobachtet, dass Propofol die linksventrikuläre Nachlast durch Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und vermehrte Compliance der Aorta senkte (Lowe et al. 1996). Propofol reduziert außerdem den Barorezeptorenreflex (Robinson et al. 1997). Die im Tierversuch beobachtete Nachlastsenkung durch Propofol wurde bei Erwachsenen (Gauss et al. 1991, Price et al. 1992) und bei Kindern (Wodey et al. 1999) auch klinisch nachgewiesen.

#### **4.5 Kaliumhaushalt**

Der Kaliumhaushalt beider Gruppen zeigte keine signifikanten Veränderungen. Ein Fallbericht beschreibt die Entwicklung einer reversiblen Hyperkaliämie mit moderater Azidose ohne kardiale Funktionseinschränkungen bei Propofolnarkose eines erwachsenen Patienten (Mali et al. 2009). Die beim PRIS auftretende Hyperkaliämie wird als Folge der renalen Funktionseinschränkung interpretiert (Motsch, Roggenbach 2004). Eine Hyperkaliämie ist möglicherweise an der Entstehung des „Brugada Electrocardiographic Pattern“ mit potentielltem Übergang in Kammerflimmern beteiligt (Pérez Riera 2010).

## **4.6 Anionenlücke**

Die Berechnung der Anionenlücke ist wichtiger Teil zur Differentialdiagnostik der Azidose (Jones 2010). Bei vergrößerter Anionenlücke kommen meist zusätzlich vorhandene organische Säuren (insbesondere Laktat) dafür infrage (Bickenbach et al. 2010, Andrade et al. 2007). In beiden Gruppen zeigte sich in dieser Studie keine signifikante Änderung. Bei einem Kind mit metabolischer Azidose und normaler Anionenlücke sind folgende Ursachen in Erwägung zu ziehen: renaler Bikarbonatverlust (Azidose aufgrund Funktionsstörung des proximalen Tubulus, Fanconi Syndrom), verminderte renale Ausscheidung von H<sup>+</sup>-Ionen (Azidose aufgrund Funktionsstörung des distalen Tubulus) und intestinaler Bikarbonatverlust (Diarrhoe) (Cook et al. 2011). Bei den Patienten dieser Untersuchung lagen aber keine derartigen Erkrankungen vor.

## **4.7 Metabolische Azidose bei PRIS**

### **4.7.1 Pathophysiologie**

Eine metabolische Azidose wird im Allgemeinen durch einen unveränderten pCO<sub>2</sub>, erniedrigte Hydrogencarbonat- und fallende Basenexzesswerte gegen eine respiratorische Ursache abgegrenzt (Klinke, Silbernagl 1994). Die Cohen-Woods Klassifikation unterteilt die Ursachen der Laktatazidose in zwei Kategorien: Typ A durch verminderte Organperfusion oder -oxygenierung und Typ B, unterteilt in B1: durch bestehende Vorerkrankungen, B2 durch Medikamente, Intoxikation und B3: durch angeborene Stoffwechseldefekte (Cohen et al. 1993). Eine metabolische Azidose mit steigendem Serumlaktat und fallendem negativem Basenexzess ist auch bei kurzzeitiger Propofolinfusion während Allgemeinnarkosen möglicherweise als Frühsymptom des PRIS zu werten (Cravens 2007). Perez Riera et al. vermuten, dass die Laktatazidose beim PRIS aus einer Kombination von Hypoperfusion des Gewebes mit Hypoxie aufgrund von Hypotension mit medikamentenspezifischen Effekten (Faktor B2) entsteht.

Auf zellulärer Ebene scheint der Azidose beim PRIS eine Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation zu Grunde zu liegen (Vasile et al. 2003). Propofol steigert die Aktivität von Malonyl Coenzym A welches die Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1 hemmt. Dies führt zu einer verminderten Aufnahme von langkettigen freien Fettsäuren in die Mitochondrien. Außerdem erfolgt eine Entkopplung der  $\beta$ -Oxidation und Komplex 2 der Atmungskette, die dazu führt, dass mittel- und kurzkettige freie Fettsäuren nicht verwertet werden können (Vasile et al. 2003). Bei einem zweijährigen Jungen mit PRIS wurden im Serum dem entsprechend signifikante Erhöhungen von Carnitin, C5-Acylcarnitin und Malonyl-Carnitin registriert (Wolf et al. 2001). Neben der Inhibition der Carnitin-Palmitoyl-Transferase kommt es zu einer Hemmung des Komplexes II der Atmungskette. Die gestörte Energiebereitstellung könnte zusätzlich für die Entstehung des PRIS verantwortlich sein (Wappler 2006). Außerdem kann Lipidämie die mitochondriale Sauerstoffaufnahme beeinträchtigen. Dadurch kann es zur Exazerbation der bereits bestehenden Sauerstoffverwertungsstörung kommen (Ahlen et al. 2006).

Prinzipiell hat auch das Propofolmolekül selbst Säureeigenschaften. Die funktionelle Gruppe von Propofol als  $H^+$ -Donator ist die Hydroxylgruppe (Gruppenformel  $-OH$ ) am Phenolring. Hierdurch entstehen schwach saure Eigenschaften des Moleküls, eine signifikante Ionisierung wurde jedoch erst bei einem pH-Wert über 10 beobachtet (Pecks, Hill 2014). Eine direkte Beeinflussung über saure Valenzen des Moleküls scheint daher nicht relevant.

Es ist unklar, ob die in dieser Studie beobachtete Tendenz zu einer metabolischen Azidose ein beginnendes PRIS oder eine andere mit Propofolgabe assoziierte metabolische Störung ist. Die fehlende Laktatazidose impliziert einen vom PRIS abweichenden Pathomechanismus. Es sind jedoch Fälle eines vermeintlichen PRIS ohne Laktatazidose beschrieben worden (Wolf 2004, Fudickar 2008). Die Angaben zur Häufigkeit einer metabolischen Azidose beim PRIS sind uneinheitlich. Laktatazidose hatte in einer älteren Untersuchung eine Inzidenz von 88 % (Bray 1998). Wysowski et al. (2006) registrierten hingegen nur bei 71 % betroffener Kinder sowie bei 38 % am PRIS erkrankter erwachsener Patienten eine metabolische Azidose.

#### **4.7.2 Metabolische Azidose als Prädiktor für PRIS und Mortalität**

Die Mortalität des PRIS beträgt bei Vorliegen einer metabolischen Azidose 54 %, ohne metabolische Azidose 24 % (Fong et al. 2008). Bei schwer erkrankten Patienten wurde belegt, dass Serumlaktatanstieg beim PRIS ein prädiktiver Faktor für Mortalität ist, sofern er die Hauptursache der metabolischen Azidose ist (Gunnerson et al. 2006).

PRIS kommt bei Kindern häufiger vor als bei Erwachsenen. Sie benötigen für die Sedierung höhere Propofoldosierungen. Außerdem haben Kinder weniger große Kohlenhydratspeicher mit daraus folgender größerer Inanspruchnahme des Fettsäurenmetabolismus als Erwachsene (Short et al. 2003).

Bei Kindern mit kardialen Erkrankungen sollte deshalb der Säure-Basen Haushalt während der Narkose besonders kontrolliert werden. In Ruhe tolerieren Kinder mit zyanotischen Herzfehlern chronische Hypoxämie oft ohne wesentliche Einschränkungen der Myokardfunktion. Besteht allerdings zusätzlich eine Azidose, fällt das Herzzeitvolumen ab (Larsen 2010).

#### **4.8 Störungen genetischer Ätiologie bei PRIS**

Genetisch bedingte Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation, die bisher klinisch nicht in Erscheinung getreten sind, könnten zur Entwicklung eines PRIS beitragen. Da die Prävalenz dieser Erkrankungen und des PRIS sehr gering sind, erfassen auch Studien mit relativ großen Patientenzahlen im Allgemeinen keine betroffenen Patienten. Funktionell besteht bei diesen Erkrankungen ein Defizit mitochondrialer Enzyme oder Membrantransporter (Weinberg et al. 2006). Ein Beispiel ist der Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangel (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD)) (Wolf et al. 2001, Fudickar et al. 2006). Betroffene Patienten entwickeln sich normal und können symptomfrei bleiben (Cook et al. 2011). Wenn die  $\beta$ -Oxidation beeinträchtigt ist, kann sich das bei diesen Patienten klinisch als metabolische Azidose ohne Laktatanstieg manifestieren (Labarthe et al. 2012). Kinder mit angeborenen Funktionsstörungen der Betaoxidation sind häufig asymptomatisch, solange keine Faktoren wie unzureichende Energiezufuhr oder Infektionen hinzukommen. Unter diesen

Bedingungen können aber Rhabdomyolyse sowie Funktionsseinschränkungen von Herz und Leber auftreten, assoziiert mit Hypoglykämie (Wolf et al. 2004). Weinberg et al. (2006) plädieren deshalb für ein Screening auf mitochondriale Funktionsstörungen, wenn unter Propofolinfusion eine Laktatazidose oder kardiale Funktionsstörungen auftreten.

Das Vorhandensein einer Arthrogryposis bei einem Kind mit PRIS impliziert möglicherweise auch einen Zusammenhang des PRIS mit neuromuskulären genetischen Defekten (Mehta et al. 1999).

Eine individuelle genetische Ursache für die Entwicklung eines PRIS liegt auch deswegen nahe, weil Propofol bei Langzeitanwendung zur Sedierung bei den meisten Kindern keinen Effekt auf den Säure-Basen-Haushalt hat. In einer Beobachtung von 12 Kindern mit angeborenen Herzfehlern fanden sich unter Propofolinfusion über 3 bis 36 Stunden in einer Dosierung von 0,6 bis 3,725 mg·kg<sup>-1</sup> keine Zeichen einer metabolischen Azidose (Teng et al. 2011). Martin et al. (1997) sahen keine Veränderung von pH, Basenexzess und Laktat bei prospektiver Observierung von 9 Kindern unter Sedierung auf der Intensivstation mit Propofol über eine mittlere Anwendungszeit von 35,3 Stunden. In einer weiteren Studie wurden 140 Kinder und Jugendliche im Alter von einer Woche bis 15 Jahren untersucht, die fast ausschließlich mit Propofol als Sedativum behandelt wurden, ohne dass es zu unerklärbaren metabolischen Azidosen kam. Ein Anstieg des Serumtriglyceridspiegel wurde bei weniger als 10% der Patienten registriert (Reed et al. 1996). Eine genetische Prädisposition scheint also Voraussetzung für die Entwicklung einer Azidose unter Propofolzufuhr zu sein.

#### **4.9 Allgemeine Vor- und Nachteile von Propofol und Sevofluran für Herzkatheteruntersuchungen**

Narkosen mit Propofol oder Sevofluran gelten als sichere Verfahren bei Kindern und werden als Standard im klinischen Alltag für Herzkatheteruntersuchungen eingesetzt. Bei Herzkatheteruntersuchungen besteht das Problem, dass durch die Narkose mit der notwendigen Beatmung der Kinder Veränderungen der Hämodynamik entstehen, die einen Einfluss auf der Ergebnisse der funktionellen Diagnostik haben können. Die Narkose soll mit möglichst geringen Abweichungen kardiozirkulatorischer Funktionen

einhergehen, um eine möglichst genaue Diagnostik zu erreichen. Die Substanzen sollten leicht zu titrieren sein und eine gute Steuerbarkeit aufweisen (Poortmans 2004).

#### **4.9.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)**

In der Literatur werden Propofol vasodilatierende und negativ inotrope Eigenschaften zugeschrieben, eine vorherige Opiodgabe verstärkt den daraus resultierenden Blutdruckabfall (Schulte am Esch et al. 2006). Foubert et al. (2002) fanden, dass Remifentanil hypotensive und bradykarde Effekte bei Herzkatheteruntersuchungen von Kindern hat. Die Anwendung von Propofol bei pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen ist im Allgemeinen mit einem signifikanten Abfall des systemischen mittleren arteriellen Blutdrucks assoziiert (Öklu et al. 2003; Gozal 2001; William et al. 1999). Für Sevoflurannarkose fanden Foubert et al. (2002) keine signifikanten Veränderungen direkt nach der Einleitung, erst 10 Minuten nach Intubation kam es zum signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks bis zum Ende der Herzkatheteruntersuchung. Bonhomme et al. (2009) sahen bei erwachsenen Patienten unter Propofolnarkose signifikante Erhöhungen des mittleren arteriellen Druckes und in der Sevoflurangruppe mehr hypotone Phasen.

#### **4.9.2 Herzfrequenz**

Eine Analyse der Parameter von > 25000 erwachsenen Patienten ergab, dass Propofol sowohl Bradykardien als auch Tachykardien verursachen kann (Hug et al. 1993). In einer Untersuchung von William (1999) zeigten sich dagegen keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz unter Propofol. Larsen (2010) gibt eine kompensatorische Tachykardie beim Erwachsenen aufgrund des Blutdruckabfalls an, dieser Mechanismus trete bei Kindern nicht in Kraft. Bradykardie nach Narkoseeinleitung ist auch bei Kindern beschrieben worden (Short et al. 1991). Sevofluran führte in einer Studie am Menschen zu keinen signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz bei einstündiger Exposition mit 2 % bis 3 % Sevofluran in Sauerstoff (Holaday 1981). Bei Kindern sind in einer anderen Studie



Herzrhythmusstörungen nach Inhalation von Sevofluran beschrieben worden (Green et al. 2000; Viitanen et al. 1999; Foubert 2002). Jakobsen et al. fanden nach Auswertung von über 1000 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen, dass die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern unter Sevofluran signifikant häufiger ist als unter Propofol, während Patienten nach Propofolgabe eine höhere Inzidenz aller anderen Rhythmusstörungen aufwiesen (Jakobsen et al. 2007).

#### **4.9.3 Myokardiale Kontraktilität**

Bei Kindern mit kardialen Shunts zeigte sich in Herzkatheteruntersuchungen bei Propofolinfusion ein abfallender systemischer Gefäßwiderstand und ansteigender systemischer Blutfluss bei unbeeinflusstem pulmonalen Gefäßwiderstand (Öklu et al. 2003). William et al. (1999) beobachteten unter Verwendung von Propofol eine Verringerung von Links-Rechts-Shunts sowie einen vermehrten Fluss von Rechts-Links-Shunts. Gozal (2001) sah hingegen keine signifikante Veränderung der Flussverhältnisse bei Kindern mit Rechts-Links-Shunt.

Sevofluran bewirkt eine deutliche Nachlastsenkung durch Abnahme des peripheren Widerstandes. Trotz negativer Inotropie durch Sevofluran fällt daher das Herzzeitvolumen nicht so stark ab wie bei anderen Inhalationsnarkotika (Schulte am Esch et al. 2006). In einer Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurde bei Verwendung von Sevofluran keine signifikante Beeinflussung der Werte von Schlagvolumen, Cardiac Index und Auswurffraktion registriert. Der mittlere arterielle Blutdruck fiel dagegen signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (Dalal et al. 2008). Aufgrund der myokardprotektiven Wirkung durch Verbesserung der Ischämietoleranz ist die Anwendung von Sevofluran bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation besonders sinnvoll (Schulte am Esch et al. 2006).

#### **4.9.4 Wahl des Narkoseverfahrens für Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern**

Sowohl Propofol als auch Sevofluran weisen eine gute Steuerbarkeit auf. Durch eine Maskeneinleitung mit Sevofluran kann der häufig auftretende Injektionsschmerz durch Propofol vermieden werden. Propofol besitzt den Vorteil, dass die Kinder im Allgemeinen ruhiger aufwachen. Zusammenfassend eignen sich beide

Narkoseverfahren für Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

#### **4.10 Methodische Limitationen**

##### **4.10.1 Patienten**

Das Kollektiv umfasste Kinder mit angeborenen Herzfehlern im Alter von einem bis 15 Jahren. Die Patienten hatten entsprechend der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) den Status ASA II (Vorliegen einer leichten Systemerkrankung) oder einen Status ASA III (Vorliegen einer schweren Systemerkrankung). Die Gruppen waren bezüglich der Schwere der Erkrankung sowie der Dauer der Untersuchung nicht ganz homogen. In der Propofolgruppe waren anteilig etwas mehr schwer erkrankte Kinder. Hierbei ergab sich, dass in der Sevoflurangruppe 45 % der Kinder den Status ASA II und 55 % der Kinder den Status ASA III hatten, während in der Propofolgruppe 27 % den Status ASA II und 73 % den Status ASA III aufwiesen. Die Dauer der Einwirkung der Medikamente ergab sich aus der Dauer der Herzkatheteruntersuchung. Die Kinder der Propofolgruppe waren mit einer mittleren Dauer von 75,0 min  $\pm$  30,3 SD exponiert während die Dauer der Sevoflurangruppe im Mittel bei 53,0 min  $\pm$  31,4 SD lag. Dadurch könnten die Schwere der Erkrankung und die Dauer der Narkose einen Einfluss auf den Verlauf der Säure-Basen-Parameter unabhängig von der Propofolinfusion gehabt haben.

##### **4.10.2 Dobutamin**

Bei der Interpretation der Vitalparameter ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Kinder, einem kardialen Belastungstest mit einer Infusion mit Katecholaminen (Dobutamin) ausgesetzt waren ( $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Bei 5 Kindern (25 %) der Sevoflurangruppe und 13 Kindern (59 %) der Propofolgruppe wurde der Test durchgeführt. Dobutamin wirkt aufgrund seiner Stimulation des  $\beta_1$ -Rezeptors positiv inotrop (Schulte am Esch et al. 2006). In einer Untersuchung bei erwachsenen Patienten mit Dosierungen ab  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  stiegen der kardiale Auswurf, der systemische und pulmonale Widerstand, während die Herzfrequenz unbeeinflusst

blieb (Leier et al. 1978). Die Beeinflussung der Hämodynamik ist bei Kindern konzentrationsabhängig. Die Ejektionsfraktion steigt ab  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , der systolische Blutdruck steigt ab  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  und die Herzfrequenz ab  $5,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (De Wolf et al. 1996). Der Blutdruckanstieg wird als Folge des erhöhten Auswurfvolumens, nicht als Folge eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes angesehen (De Wolf et al. 1996). Von der Verbesserung der Hämodynamik wird im Allgemeinen eine Reduktion der Neigung zu einer Azidose erwartet, so dass der höhere Anteil an Untersuchungen mit kardialen Belastungstests in der Propofolgruppe das Ergebnis nicht in Richtung einer Azidose verfälscht haben dürfte.

#### **4.10.3 Blutentnahme**

Die Entnahme der Blutgasanalyse über die Schleuse bei Herzkatheteruntersuchung in Narkose ist ein einfaches Verfahren ohne Belastung der Patienten durch besondere Punktionen. Nach Beendigung der Narkose hatten die Kinder nur noch eine intravenöse Verweilkanüle (22 oder 24 Gauge). Hieraus ist die Blutentnahme nicht immer möglich. Um eine Belastung der Kinder durch Gefäßpunktionen zu vermeiden, wurde auf postoperative Blutentnahmen verzichtet. Die Registrierung der Werte war somit allerdings auf die Dauer der Untersuchung begrenzt. Dem zu Folge konnte eine postoperative Auswertung des Säure-Basen Haushalts nicht erfolgen. Möglicherweise hätte eine längere Nachkontrolle des Säure-Basen-Haushalts Unterschiede zwischen den Gruppen über die Narkosedauer hinaus gezeigt.

#### **4.11 Klinische Relevanz**

Die beobachteten Veränderungen weisen darauf hin, dass Propofol bei Kindern die Stoffwechsellage auch bei kürzerer Exposition bei Herzkatheteruntersuchungen signifikant, aber nicht klinisch relevant in Richtung einer metabolischen Azidose verändern kann. Ob diesen Veränderungen dieselben Mechanismen zu Grunde liegen, wie diejenigen, die wahrscheinlich bei genetischer Prädisposition zum PRIS führen, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht ableiten. Wenn nach Abwägung der Vor- und Nachteile von Propofol und Sevofluran Propofol als Narkotikum für Herzkatheteruntersuchungen verwendet wird, sollte diese Möglichkeit jedoch nicht

außer Acht gelassen werden. Bei Auftreten einer Azidose muss trotz seiner Seltenheit an das PRIS gedacht und die Propofolinfusion gestoppt werden.

#### **4.12 Schlussfolgerung**

Propofol kann in der Anwendung bei pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen in Intubationsnarkose eine Verschiebung des Säure-Basen-Status in Richtung einer metabolischen Azidose ohne Laktatazidose induzieren. Bei Auftreten einer Azidose während pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen muss trotz seiner Seltenheit an das PRIS gedacht und die Propofolinfusion gestoppt werden.

## 5. Zusammenfassung

Narkosen mit Propofol und Sevofluran werden als Standard im klinischen Alltag für Herzkatheteruntersuchungen eingesetzt. Das Propofolinfusionssyndrom ist eine seltene, aber potenziell tödliche Komplikation bei der Anwendung von Propofol. Es ist durch bradykarde Herzrhythmusstörungen mit Übergang zur Asystolie in Kombination mit metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse von Herz- und Skelettmuskulatur und Nierenversagen charakterisiert. Das Propofolinfusionssyndrom tritt am häufigsten bei Langzeitanwendung von Propofol zur Sedierung bei intensivmedizinischer Behandlung auf. Bei Narkosen mit Propofol treten aber auch ähnliche metabolische Veränderungen auf, die als Vorläufer eines Propofolinfusionssyndroms interpretiert werden können. Ziel dieser prospektiv randomisierten Studie war der Vergleich der Effekte von Sevofluran- und Propofolnarkose auf den Säure-Basen-Haushalt während Herzkatheteruntersuchung bei Kindern.

42 Kinder mit angeborenen Herzfehlern und Indikation zur Herzkatheteruntersuchung in Narkose wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert einer Propofolgruppe (N = 22) und einer Sevoflurangruppe (N = 20) zugeteilt. Bei beiden Patientengruppen wurde die Narkose zunächst mit Etomidat, Remifentanyl, Cis-Atracurium und Sevofluran begonnen. Nach Entnahme einer Blutprobe zur Blutgasanalyse aus der Katheterschleuse wurde die Narkose in der Propofolgruppe auf Propofol umgestellt. In beiden Gruppen wurde kurz vor Entfernung der Katheterschleuse eine weitere Blutprobe zur Blutgasanalyse entnommen.

Die Auswertung ergab statistisch signifikante, jedoch klinisch wahrscheinlich nicht relevante Unterschiede der Effekte von Sevofluran und Propofol auf den Säure-Basen-Haushalt. Bei Propofolnarkose sanken pH-Wert ( $7,34 \pm 0,06$  vs.  $7,39 \pm 0,05$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), Bikarbonat ( $21,2 \pm 2,6$  vs.  $22,3 \pm 2,3$  mmol/l) und Basenexzess ( $-4,5 \pm 2,9$  vs.  $2,6 \pm 2,3$  mmol/l) statistisch signifikant, bei Sevoflurannarkose zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Nach der Untersuchung zeigte sich nur bei 55 % der Kinder der Sevoflurangruppe, aber bei 81,8 % der Patienten der Propofolgruppe ein negativer Basenexzess von  $\leq -2,5$  mmol/l. Ein Basenexzess von  $\leq -5$  mmol/l trat nach der Untersuchung bei 15 % der

Kinder mit Sevoflurannarkose, aber bei 45,5 % der Kinder mit Propofolnarkose auf. Die Laktatkonzentration im Serum fiel dagegen in beiden Gruppen signifikant ab.

Propofol kann im Gegensatz zu Sevofluran bei Anwendung während pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen in Intubationsnarkose eine Verschiebung des Säure-Basen-Status in Richtung einer metabolische Azidose ohne Laktatazidose induzieren, die möglicherweise bei genetisch prädisponierten Patienten Zeichen eines beginnenden Propofolinfusionsyndroms ist. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Azidose während pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen muss also trotz seiner Seltenheit an ein Propofolinfusionssyndrom gedacht werden und die Propofolinfusion gestoppt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

### Zeitschriften

**Abdel Hamid AM**, Abo Shady AF, Abdel Azeem ES. Remifentanyl infusion as a modality for opioid-based anaesthesia in paediatric practice. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(4): 318-23.

**Abu-Shahwan I.** Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2008; 18(1): 55-59.

**Ahlen K**, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23(12), 990–998.

**Andrade OV**, Ihara FO, Troster EJ. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 11-21.

**Balasubramanyan N**, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the FencI-Stewart method predict mortality better than base excess; anion gap; and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1577-1581.

**Bickenbach J**, Marx G. Point-of-Care-Monitoring. Blutgasanalyse. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45: 722–729.

**Boemke W**, Krebs MO, Rossaint R. Blutgasanalyse. *Anaesthesist* 2004; 53(5):471-92.

**Bonhomme V**, Demoitie J, Schaub I, Hans P. Acid-base Status and Hemodynamic Stability during Propofol and Sevoflurane-based Anesthesia in Patients Undergoing Uncomplicated Intracranial Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 112-119.

**Bray RJ.** Propofol Infusion Syndrome in children. *Paed Anaesth* 1998; 8: 491-9.

**Burow BK**, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology.* 2004; 101(1): 239-41.

**Cravens GT**, Packer DL, Johnson ME. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. *Anesthesiology* 2007; 106(6): 1134-1138.

**Chu CA**, Sherck SM, Igawa K, Sindelar DK, Neal DW, Emshwiller M, Cherrington AD. Effects of free fatty acids on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in conscious dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E402–E411.

**Chu CA**, Galassetti P, Igawa K, Sindelar DK, Neal DW, Burish M, Cherrington AD. Interaction of free fatty acids and epinephrine in regulating hepatic glucose

production in conscious dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E291–E301.

**Chukwuemeka A**, Ko R, Ralph-Edwards A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34(5): 651-5.

**Chung JH**, Kim YH, Ko YK, Lee SY, Nam YT, Yoon SH. Vomiting after a pediatric adenotonsillectomy: comparison between propofol induced sevoflurane-nitrous oxide maintained anesthesia and TIVA with propofol-remifentanyl. **Korean J Anesthesiol.** 2010; 59(3): 185-9.

**Cohen IT**, Hannallah RS, Hummer KA. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl. *Anesth Analg.* 2001; 93(1): 88-91.

**Cohen RD**, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181–191.

**Cook P**, Walker V. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. *J Clin Pathol.* 2011; 64(3): 181-91.

**Crawford MW**, Lerman J, Pilato M, Orrego A, Saldivia V, Carmichael FJ. Haemodynamic and organ blood flow responses to sevoflurane during spontaneous ventilation in the rat: a dose-response study. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 1992; 39 : 270-276.

**Dalal PG**, Corner A, Chin C, Wood C, Razavi R. Comparison of the Cardiovascular effects of isoflurane and sevoflurane as measured by magnetic resonance imaging in children with congenital heart disease. *J Clin Anesth.* 2008; 20(1): 40-4.

**Da-Silva SS**, Wong R, Coquillon P, Gavrilita C, Asuncion A. Partial exchange Blood transfusion: an effective method preventing mortality in a child with propofol Infusion syndrome. *Pediatrics.* 2010; 125(6): e1493-9.

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(50), A-3447 / B-2911 / C-2759.

**Deutschman CS**, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg,* 1994; 79: 373-377.

**De Wolf D**, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, Otten J. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* 1996; 39: 504–512.

**Diedrich DA**, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *Intensive Care Med.* 2011; 26(2): 59-72.



**Doyle E**, McFadzean W, Morton NS. IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children. *Br J Anaesth.* 1993; 70(5): 542-5.

**Ebert TJ**, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995; 83: 88-95.

**Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 101 Heft 50, 10. Dez.2004. A-3447 / B-2911 / C-2759.

**Epstein RH**, Mendel HG, Guarnieri KM, Staudt SR, Lessin JB and Marr AT. Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients: a comparative study of vital signs, induction, and emergence. *J Clin Anesth* 7 1995; 237–244.

**Fong JJ**, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome *Crit Care Med.* 2008; 36(8): 2281-7.

**Foubert L**, Reyntjens K, De Wolf D, Suys S, Moerman A, Mortier E. Remifentanyl infusion for cardiac catheterization in children with congenital heart disease. *Acta Anaesth Scand* 2002; 46: 355–360.

**Fudickar A**, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19(4): 404-10.

**Fudickar A**, Tonner PH, Mihaljovic Z, Dellien C, Weiler N, Scholz J, Bein B. Suggested beginning of propofol infusion syndrome in an adult patient without lactacidosis: a case report. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 ;25(9): 777-8.

**Fudickar A**, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75(5): 339-44.

**Funk W**, Moldaschl J, Fujita Y, Taeger K, Hobbhahn J. Sevofluran oder Halothan bei inhalativ eingeleiteten Narkosen im Kindesalter. *Anästhesiequalität und Serum-Fluoridspiegel.* *Anästhesist* 1996; 45 : 22-30.

**Gallart L**, Bermejo S, Silva-Costa-Gomes T, Puig MM. Propofol infusion and lactic acidosis. *Anesthesiology* 2008; 108(2): 331.

**Gauss A**, Heinrich H, Wilder-Smith HG. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* 1991; 46: 99–105.

**Gottschling S**, Meyer S, Krenn T, Kleinschmidt S, Reinhard H, Graf N, Shamdeen GM. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia* 2005; 60: 660–3.

**Gozal D**, Rein A, Niir A, Gozal Y. Propofol does not modify the hemodynamic status of children with intracardiac shunts undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 488-490.

**Guitton C**, Gabillet L, Latour P, Rigal JC, Boutoille D, Al Habash O, Derkinderen P, Bretonniere C, Villers D. Propofol Infusion Syndrome during refractory Status Epilepticus in a young adult. Successful ECMO Resuscitation. *Neurocrit Care*. 2011; 15(1): 139-45.

**Gunnerson KJ**, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R22.

**Green DH**, Townsend P, Bagshaw O and Stokes MA. Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: a comparison of incremental and high-concentration techniques. *Br J Anaesth* 85 2000; 368–370.

**Haase**, Roland MD; Sauer, Harald MD; Eichler, Gerburg MD. Lactic Acidosis Following Short-Term Propofol Infusion May Be an Early Warning of Propofol Infusion Syndrome *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2005; 17(2), 122-123.

**Hidaka S**, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. *J Clin Anesth*, 2005; 17: 36-43.

**Holaday DA**, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-106.

**Hug CC Jr**, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients *Anesth Analg*. 1993.; 77(4): 21-9.

**Hui L**, Chau AK, Leung MP, Chiu CS, Cheung YF. Assessment of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries by dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2005; 91: 68–72.

**Jakobsen CJ**, Berg H, Hindsholm K, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 664-671.

**Jones MB**. Basic interpretation of metabolic acidosis. *Crit Care Nurse* 2010 Oct; 30(5): 63-9.

**Kataria BK**, Ved SA, Nicodemus HF. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis. *Approaches Anesthesiology* 1994, 80, 104-122.

**Kellum JA**. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care*. 2000; 4(1): 6-14.

**Kulka PJ**, Bremer F, Schüttler J. Induction of anaesthesia with etomidate in lipid emulsion. *Anaesthesist* 1993; 42: 205-9.

**Labarthe F**, Tardieu M, de Parscau L, Lamireau D. Clinical presentation of inborn metabolic diseases in the neonatal period. *Arch Pediatr*. 2012; 19(9): 953-8

**Lango R**, Mroziński P. Clinical importance of anaesthetic preconditioning. *Anestezjol Intens Ter*. 2010; 42(4): 206-12.

**Laquay N**, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Le Syndrome de Perfusion de Propofol. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2010 ; 29 : 377-389.

**Laquay N**, Pouard P, Silicani MA, Vaccaroni L, Orliaguet G. Early Stages of Propofol Infusion Syndrome in paediatric cardiac surgery: two cases in adolescent girls. *Br J Anaesth*. 2008; 101(6): 880-1.

**Leier CV**, Heban PT, Huss P, Bush T, and R. Lewis R. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466–475.

**Lerman J**, Davis PJ, Welborn LG, Orr RJ, Rabb M, Carpenter R, Motoyama E, Hannallah R, Haberkern CM. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1332-40.

**Lindinger A**, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the Pan Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. 2010; 222(5): 321-6.

**Lowe D**, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo: Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1996; 85: 112-20.

**Mali AR**, Patil VP, Pramesh CS, Mistry RC. Hyperkalemia during surgery: is it an early warning of propofol infusion syndrome? *J Anesth*. 2009; 23(3): 421-3.

**Manschot HJ**, Meursing AE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W. Propofol requirements for induction of anesthesia in children of different age groups. *Anesth Analg*. 1992; 75(6):876-9.

**Martin PH**, Murthy BV, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *British Journal of Anaesthesia* 1997, 79, 276-279.

**Martella G**, De Persis C, Bonsi P, Natoli S, Cuomo D, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A. Inhibition of persistent sodium current fraction and voltage-gated L-type calcium current by propofol in cortical neurons: implications for its antiepileptic activity. *Epilepsia*. 2005;46(5):624-35.

**Murphy PG**, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68, 613-618.

**Mehta N**, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999; 354:866–7.

**Morio M**, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, Kawai Y, Ogasawara Y, Tamura T, Negishi A, Kumagai Y, Kawai T. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: Toxicity of byproducts. *Anesthesiology* 1992; 77:1155-64.

**Motsch J**, Roggenbach J. Propofol-Infusionssyndrom. *Anaesthesist* 2004; 53, 1009-1024.

**Nyman Y**, Von Hofsten K, Palm C, Eksborg S, Lönnqvist PA. Etomidate-Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. *Br J Anaesth.* 2006 Oct;97(4):536-9.

**Ozlu O**, Ozkara HA, Eris S, Ocal T. Propofol anaesthesia and metabolic acidosis in children. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(1):53-7.

**Park M**, Taniguchi LU, Noritomi DT, Libório AB, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):241-9.

**Pérez Riera AR**, Hiroshi Uchida A, Schapachnik E, Dubner S, Ferreira Filho C, Ferreira C. Propofol Infusion Syndrome and Brugada Syndrome Electrocardiographic Phenocopy. *Cardiology Journal* 2010; 17(2), 130-135.

**Picard V**, Dumont L, Pellegrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44(3):307-10.

**Poortmans, G.** Anaesthesia for children with congenital heart disease undergoing diagnostic and interventional procedures. *Current Opinion in Anesthesiology* 2004; 17(4), 335-338.

**Robinson BJ**, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation. *Anesthesiology* 1997; 86: 64–72.

**Price ML**, Millar B, Grounds M, Cashman J. Changes in cardiac index and estimated systemic vascular resistance during induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone, propofol and etomidate. *Br J Anaesth* 1992; 69: 172–6.

**Reed MD**, Blumer JL. Propofol bashing – the time to stop is now! *Crit Care Med* 1996; 24:175–177.

**Rose JB**, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth.* 1999; 83(1):104-17.

**Rozet I**, Tontisirin N, Vavilala MS, Treggiari MM, Lee LA, Lam AM. Prolonged propofol anesthesia is not associated with an increase in blood lactate. *Anesth Analg.* 2009; 109(4):1105-10.

**Rozet I**, Lam AM. Propofol infusion syndrome or probable overinterpretation syndrome? *Anesthesiology* 2008; 108(2):330.

**Rudolph U**, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. In: *Nat.Rev. Neurosci* 2004, Bd 5 S.709-720.

**Sarkar M**, Laussen PC, Zurakowski D, Shukla A, Kussman B, Odegard KC. Hemodynamic responses to etomidate on induction of anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2005;101(3):645-50.

**Schnider TW**, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. ***Anesthesiology***. 1999; 90(6):1502-16.

**Short TG**, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003; 17(1):77-89.

**Smith I**, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81:1005-43.

**Sfez M**, Le Mapihan Y, Levron JC, Gaillard JL, Roseblatt JM, Le Moing JP. Comparison of the pharmacokinetics of etomidate in children and in adults. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990;9(2):127-31.

**Teng SN**, Kaufman J, Czaja AS, Friesen RH, da Cruz EM. Propofol as a bridge to extubation for high-risk children with congenital cardiac disease. ***Cardiol Young.*** 2011;21(1):46-51.

**Tontisirin N**, Rozet I, Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Lactate levels during long spine surgery: Comparison between propofol infusion and volatile anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18:311.

**Türe H**, Mercan, A, Koner O, Aykac B, Türe U. The effects of Propofol Infusion on Hepatic and Pancreatic Function and Acid-Base Status in Children Undergoing Craniotomy and Receiving Phenytoin. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 109(2), 366-371.

**Vasile B**, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive CareMed* 2003; 29: 1417–25.

**Vernooy K**, Delhaas T, Cremer OL, [Di Diego JM](#), [Oliva A](#), [Timmermans C](#), [Volders PG](#), [Prinzen FW](#), [Crijns HJ](#), [Antzelevitch C](#), [Kalkman CJ](#), [Rodriguez LM](#), [Brugada R](#). Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. ***Heart Rhythm*** 2006; 3:131–137.

**Viitanen H**, Baer G, Koivu H and Annila P. The hemodynamic and Holter-electrocardiogram changes during halothane and sevoflurane anesthesia for adenoidectomy in children aged one to three years, *Anesth Analg* 1999; 89(6); pp. 1423–1425.

- Wang B**, Shrivah J, Luo H, Raedschelders K, Chen DD, Ansley DM. Propofol protects against hydrogen peroxide-induced injury in cardiac H9c2 cells via Akt activation and Bcl-2 up-regulation. *Biochem. Biophys Res Commun* 2009; 389, 105-111.
- Wappler F**. Das Propofol-Infusionssyndrom. Klinik, Pathophysiologie und Therapie einer seltenen Komplikation. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(11): A 705–10.
- Weinberg GL**, Baughman V. Carnitine deficiency, mitochondrial metabolism, and abnormal response to anesthetics. *Anesthesiology* 2006;104(6):1343; author reply 1343-4.
- Wijesundera DN**, Kavanagh BP. Prevention of pain from propofol injection. *BMJ*. 2011; 342:d1102. doi: 10.1136/bmj.d1102.
- Wodey E**, Chonow L, Beneux X, Azzis O, Bansard JY, Ecoffey C. Haemodynamic effects of propofol vs thiopental in infants: an echocardiographic study. *Br J Anaesth*. 1999; 82(4):516-20.
- Wolf AR**, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? ***Pediatr Anesth*** 2004; **14**: 435–438.
- Wolf A**, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357(9256):606-7.
- Wysowski**, Diane K., Pollock, Martin L. Pharm.D. Reports of Death with Use of Propofol (Diprivan) for Nonprocedural (Long-term) Sedation and Literature Review. *Anesthesiology Issue* 2006; 105(5), pp 1047-1051.
- Zhang H**, Wang W, Gao W, Ge Y, Zhang J, Wu S, Xu L. Effect of propofol on the levels of neurotransmitters in normal human brain: a magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*. 2009; 31;467(3):247-51.
- Zhang H**, Wang W, Zhao Z, Ge Y, Zhang J, Yu D, Chai W, Wu S, Xu L. The action sites of propofol in the normal human brain revealed by functional magnetic resonance imaging. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293(12):1985-90.
- Zöllner C**, **Schäfer M**. Opiode in der Anästhesie. *Anaesthesist*. 2008; 57(7):729-40.

Bücher:

- Herdegen T**. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 1.Auflage 2008, Thieme Verlag Stuttgart, S. 494.
- Larsen**. Anästhesie, 9.Auflage 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier
- Schulte am Esch J**, Bause, H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 3.Auflage, 2006, Duale Reihe, Thieme Verlag Stuttgart, S.157, S.507

**Koletzko B.** Kinder- und Jugendmedizin, 13.Auflage 2007, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 16, S.369.

**Herold G** und Mitarbeiter. Innere Medizin 2009, S. 541, S.885.

**Kochs E,** Adams HA, Spies C. Anästhesiologie, 3.Auflage 2008, Thieme Verlag, S. 1143.

**Pecks TE, Hill A.** Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, 4. Auflage 2014, Cambridge University Press, S.71.

Fachinformationen:

**Fachinformation Sevorane®**, 2008 und 2014

**Fachinformation Etomidat-Lipuro®**, Firma B. Braun Melsungen AG, 1997

**Fachinformation Disoprivan®**, 2012

Internetseite:

<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=propofol>, 10.06.2015.

## 7. Anhang

### I. Patientendaten

Tabelle 1: Demographische Daten der Sevoflurangruppe

| <b>Geschlecht</b><br><b>t</b><br><b>(m/w)</b> | <b>Alter</b><br><b>(Jahre)</b> | <b>Größe</b><br><b>(cm)</b> | <b>Gewicht</b><br><b>(kg)</b> | <b>Diagnose</b>                    |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| w   | 2                              | 2                           | 14                            | Atriumseptumdefekt                 |
| w   | 5                              | 5                           | 17                            | Double outlet right ventricle      |
| m   | 10                             | 10                          | 35                            | Atriumseptumdefekt                 |
| w   | 2                              | 2                           | 13                            | Atriumseptumdefekt, VSD            |
| w   | 6                              | 6                           | 18                            | Atriumseptumdefekt                 |
| m   | 3                              | 3                           | 24                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| m   | 6                              | 6                           | 25                            | Atriumseptumdefekt                 |
| w   | 15                             | 15                          | 60                            | Fallot Tetralogie                  |
| m   | 4                              | 4                           | 13                            | Double outlet right ventricle, TGA |
| m   | 6                              | 6                           | 24                            | Atriumseptumdefekt                 |
| m   | 5                              | 5                           | 21                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| m   | 11                             | 11                          | 48                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| w   | 11                             | 11                          | 30                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| m   | 4                              | 4                           | 15                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| w   | 3                              | 3                           | 14                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| w   | 6                              | 6                           | 23                            | Atriumseptumdefekt                 |
| w   | 4                              | 4                           | 18                            | Atriumseptumdefekt                 |
| m   | 4                              | 4                           | 18                            | Hypoplastisches Linksherzsyndrom   |
| w   | 2                              | 2                           | 21                            | Atriumseptumdefekt                 |
| w   | 4                              | 4                           | 16                            | Komplexes vitium cordis            |

Dargestellt sind Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Diagnosen der Patienten der Sevoflurangruppe.



Tabelle 2: Demographische Daten der Propofolgruppe

| <b>Geschlecht<br/>t<br/>(m/w)</b> | <b>Alter<br/>(Jahre)</b> | <b>Größe<br/>(cm)</b> | <b>Gewicht<br/>(kg)</b> | <b>Diagnose</b>                  |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------------|
| m                                 | 4                        | 112                   | 20                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| w                                 | 10                       | 146                   | 37                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| w                                 | 1                        | 75                    | 10                      | Atriumseptumdefekt               |
| w                                 | 6                        | 110                   | 21                      | Atriumseptumdefekt               |
| w                                 | 10                       | 132                   | 31                      | Atriumseptumdefekt               |
| w                                 | 15                       | 168                   | 50                      | Atriumseptumdefekt               |
| m                                 | 11                       | 148                   | 35                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| w                                 | 6                        | 118                   | 28                      | Atriumseptumdefekt               |
| w                                 | 13                       | 168                   | 47                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| w                                 | 8                        | 118                   | 18                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 9                        | 127                   | 21                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 5                        | 101                   | 16                      | Double inlet left ventricle      |
| w                                 | 9                        | 134                   | 34                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 4                        | 110                   | 20                      | Atriumseptumdefekt               |
| m                                 | 4                        | 109                   | 19                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 1                        | 90                    | 12                      | Fallot Tetralogie                |
| w                                 | 4                        | 112                   | 20                      | Tricuspidalatresie               |
| m                                 | 4                        | 102                   | 18                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| w                                 | 4                        | 109                   | 19                      | Tricuspidalatresie               |
| m                                 | 10                       | 135                   | 35                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 11                       | 143                   | 35                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| m                                 | 14                       | 152                   | 42                      | Hypoplastisches Linksherzsyndrom |

Dargestellt sind Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Diagnose der Patienten der Propofolgruppe.

## II. Darstellungsverzeichnis

- Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung angeborener Herzfehler in Deutschland
- Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten
- Tabelle 3: Diagnosen der Patienten
- Tabelle 4: Säure-Basen-Status der Sevoflurangruppe vor und nach der Herzkatheteruntersuchung
- Tabelle 5: Säure-Basen-Status der Propofolgruppe vor und nach der Herzkatheteruntersuchung
- Tabelle 6: Häufigkeit metabolischer Azidose: Patienten mit Basenexzess  $< - 2,5$  mmol/l und  $< - 5,0$  mmol/l
- Tabelle 7: Elektrolyte und Anionenlücke der Sevoflurangruppe
- Tabelle 8: Elektrolyte und Anionenlücke der Propofolgruppe
- Tabelle 9: Herz-Kreislauf-Parameter der Sevoflurangruppe
- Tabelle 10: Herz-Kreislauf-Parameter der Propofolgruppe
- Tabelle 11: Anzahl und prozentuale Verteilung der Kinder mit Dobutamin-Stresstest
- 
- Abbildung 1: Strukturformel von Propofol
- Abbildung 2: pH-Werte
- Abbildung 3: Basenexzess
- Abbildung 4: Laktatwerte
- Abbildung 5: Patienten mit Basenexzess  $\leq -2,5$  mmol/l
- Abbildung 6: Patienten mit Basenexzess  $\leq -5,0$  mmol/l

### III. **Abkürzungsverzeichnis**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| ASA                           | American Society of Anesthesiologists  |
| ASD                           | Atriumseptumdefekt   |
| ATP                           | Adenosintriphosphat  |
| BCL-2                         | B-cell lymphoma 2; Protein, das an der Regulation der Apoptose beteiligt ist |
| BE                            | Basenexzess  |
| BE (B)                        | Basenexzess im Blut  |
| BE (ecf)                      | Basenexzess im Extrazellulärraum   |
| CO <sub>2</sub>               | Kohlendioxid   |
| CYP                           | Cytochrom P450   |
| ECMO                          | Extrakorporale Membranoxygenierung   |
| etCO <sub>2</sub>             | endtidales CO <sub>2</sub>   |
| GABA                          | Gamma(γ)-aminobutyric acid   |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | Wasserstoffperoxid   |
| HCO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | Hydrogencarbonat, ältere Bezeichnung Bicarbonat                              |
| kgKG                          | Kilogramm Körpergewicht  |
| MAC                           | Minimale alveoläre Konzentration   |
| MAP                           | Mean arterial blood pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)               |
| MCADD                         | medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency                               |
| mmHg                          | Millimeter Quecksilbersäule  |
| MRS                           | Magnetresonanztomographie  |
| MW                            | Mittelwert   |
| NO <sub>2</sub>               | Stickstoffdioxid   |
| PRIS                          | Propofol-Infusionssyndrom  |
| TIVA                          | Total intravenöse Anästhesie   |
| SD                            | Standard deviation (Standardabweichung)                                      |
| TGA                           | Transposition der großen Arterien  |
| VSD                           | Ventrikelseptumdefekt  |
| ZNS                           | Zentrales Nervensystem   |

#### IV. Studienprotokoll

### Studienprotokoll: Auswirkung von Propofol auf den Säure-Base-Haushalt während pädiatrischer Herzkatheteruntersuchung in Narkose

Patientenetikett

Datum:

#### 1. Basisdaten:

|                    |  |
|--------------------|--|
| Name               |  |
| Vorname            |  |
| Fallnummer         |  |
| Alter (Jahre)      |  |
| Gruppe             | Propofol                      Sevofluran |
| Größe (cm)         |  |
| Gewicht (kg)       |  |
| Diagnose           |  |
| Dormicumdosis (mg) |  |
| Dauermedikation 1  |  |
| Dauermedikation 2  |  |
| Dauermedikation 3  |  |
| Nebendiagnose 1    |  |
| Nebendiagnose 2    |  |
| Nebendiagnose 3    |  |

## 2. Narkoseeinleitung:

|                    |  |
|--------------------|--|
| Sevofluran (et%)   |  |
| Propofolbolus (mg) |  |

## 3. Katheteruntersuchung:

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Schleuse (Uhrzeit)    |  |
| Schleuse ex (Uhrzeit) |  |

## 4. Ausleitung

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Narkoseende (Uhrzeit) |  |
| Summe Propofol (mg)   |  |

## 5. Blutgasanalyse:

| Uhrzeit                          | Nach Schleusenanlage | Vor Schleusenentfernung |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| pH                               |                      |                         |
| pCO <sub>2</sub>                 |                      |                         |
| BE                               |                      |                         |
| Laktat                           |                      |                         |
| NaH <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> |                      |                         |
| RR                               |                      |                         |
| HF                               |                      |                         |
| SaO <sub>2</sub>                 |                      |                         |

## V. Aufklärungsbogen

*Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin*

*Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel*



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus Kiel

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN  
KOMM. DIREKTOR: PROF. DR. MED. M. STEINFATH  
**SCHWANENWEG 21, 24105 KIEL, TEL. 0431/5972991**  
**STUDIENARZT: DR. A. FUDICKAR**

Patienteninformation zur Studie:

*„Auswirkung von Propofol auf den Säure-Base-Haushalt während pädiatrischer  
Herzkatheteruntersuchung in Narkose“*

Liebe Eltern,

Bei Ihrem Kind ist eine Herzkatheteruntersuchung in Vollnarkose geplant. Bisher wurden Narkosen dafür in der Regel als intravenöse Anästhesie durchgeführt. Für die Narkose können aber intravenöse Anästhetika und Gasnarkotika im Prinzip gleichwertig verwendet werden. Intravenöse Anästhetika werden zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung über eine Infusionsleitung in eine Vene injiziert. Propofol ist das am häufigsten verwendete intravenös verabreichte Anästhetikum. Gasnarkotika werden der Atemluft beigemischt und über die Lunge aufgenommen. Für Kinder wird als Gasnarkotikum im Allgemeinen Sevofluran verwendet. Beide Narkosemittel sind für die Narkose bei Kindern geeignet und zugelassen.

Für die Herzkatheteruntersuchung in Vollnarkose wurde bisher Propofol verwendet. Es gibt jedoch bei Erwachsenen Hinweise, dass die Anwendung von Propofol zur Narkose zu einer Azidose (Übersäuerung des Blutes) führen kann, die meistens nur geringfügig ausgeprägt ist und keine Folgen für die Patienten hat. Bei längerer Zufuhr von Propofol als es für die Narkose notwendig ist kann in sehr seltenen Fällen aber eine gefährliche Azidose mit Herzrhythmusstörungen auftreten. Es wird angenommen, dass die möglicherweise bei Propofolzufuhr zur Narkose auftretende leichte Azidose ein Frühwarnzeichen einer bei längerer Propofolzufuhr drohenden schweren Azidose mit Herzrhythmusstörungen ist.

Wir wollen untersuchen, ob unter Narkose mit Propofol auch bei Kindern häufiger eine Azidose auftritt als unter Gasnarkose mit Sevofluran. Dazu wollen wir bei einer Gruppe von Kindern die Narkose nur mit Sevofluran durchführen und bei der anderen Gruppe mit Sevofluran beginnen und nach Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts mit Propofol fortsetzen wie bisher. Die Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts erfolgt durch Abnahme und Untersuchung eines halben Milliliters Blut über die für die Herzkatheteruntersuchung angelegte Schleuse. Bei Narkoseende wollen wir durch erneute Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts vergleichen, ob in der

Gruppe mit Propofol mehr Azidosen auftreten als in der Gruppe ohne Propofol. Die Zuteilung der Kinder zu den Gruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip. Eine Gefährdung der Kinder durch die Untersuchung ist ausgeschlossen, da durch engmaschige Kontrolle der Blutgase eine ausgeprägte Übersäuerung verhindert wird (Wechsel des Anästhesieverfahrens bei Übersäuerung von Propofol zu Sevofluran)

Wir bitten Sie darum, die Messwerte, die während der Narkose erhoben werden, in anonymer Form wissenschaftlich auswerten zu dürfen.

Kiel, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Patient und/oder Sorgeberechtigte**

Kiel, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**aufklärender Arzt (Name (leserlich,  
Druckbuchstaben oder Stempel) und  
Unterschrift)**

## VI. Einverständniserklärung



|                   |
|-------------------|
| Patientenetikette |
|-------------------|

Hiermit erteile ich mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie:

*„Auswirkung von Propofol auf den Säure-Base-Haushalt während pädiatrischer  
Herzkatheteruntersuchung in Narkose“*

Über die Zielsetzung, Durchführung und Risiken der Untersuchung bin ich schriftlich in einem gesonderten Informationsblatt und im persönlichen Gespräch mit dem

Untersucher: .....am.....aufgeklärt worden.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung meine Daten über Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden.

Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen von der Untersuchung zurücktreten kann, ohne dass mir daraus in meiner Behandlung irgendwelche Nachteile entstehen würden.

Mit der auch elektronischen Speicherung von persönlichen und medizinischen Daten zu Studienzwecken bin ich einverstanden.

\_\_\_\_\_  
(Datum) **(Patient und/oder Sorgeberechtigte)**

\_\_\_\_\_  
(Datum) **(Arzt (Name (leserlich, Druckbuchstaben oder Stempel) und  
Unterschrift))**



## **VII. Danksagung**

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath und Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin durchzuführen. Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein, M.A., DEAA für die Überlassung des Themas und Betreuung der Arbeit. Mein Dank gilt außerdem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar für die hervorragende Betreuung und stetes Engagement. Für freundliche Zusammenarbeit bedanke ich mich auch bei meinen ehemaligen Studienkollegen Dr. Reka Vincze und Henning Kripigans. Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer, Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler Kinderkardiologie und bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Gunther Fischer mit seinem Team im Herzkatheterlabor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel für die Ermöglichung und Unterstützung der Arbeit. Auch bei dem Team der kinder-kardiologischen Station AK möchte ich mich herzlich für die freundliche Hilfsbereitschaft bedanken.

Zuletzt möchte ich mich meiner Familie, insbesondere meinem Mann Ruben Menrich, für die Unterstützung in allen Lebenslagen danken.

## VIII. Lebenslauf und Veröffentlichungen

### Persönliche Daten

Name: Kathrin Sophie Smigaj

Geburtsdatum: 23.03.1980

Geburtsort: Lüneburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulische Ausbildung

1999 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Scharnebeck

### Beruflicher Werdegang

1999-2000 Pflegepraktikum mit anschließender Tätigkeit und Hospitation in der Physiotherapie, Diana Klinik, Bad Bevensen

11/2000 - 11/2003 Ausbildung zur Physiotherapeutin, J. Hermann Lubinus Schule, Kiel

11/2003 - 10/2006 Berufliche Tätigkeit als Physiotherapeutin

### Hochschulstudium und Arbeit als Assistenzärztin

10/2006 – 11/2012 Studium der Humanmedizin, Christian – Albrechts - Universität zu Kiel

11/2012 Prüfung zum zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2012 Approbation als Ärztin vor dem Landesamt für soziale Dienste, Schleswig-Holstein

01/2013 – 06/2015 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie, Imland Klinik Rendsburg

seit 07/2015 Assistenzärztin in der Psychiatrischen Klinik Lüneburg

### Praktisches Jahr

08/11 – 12/11 Innere Medizin Westküstenklinikum Heide

12/11 – 02/12 Chirurgie Städtisches Klinikum Kiel

02/12 – 04/12 Chirurgie Regionalspital Prättigau, Schweiz

04/12 – 07/12 Neurologie Universitätsklinikum Kiel

### Promotionsarbeit:

seit 10/2009 Promotionsarbeit in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am UKSH, Campus Kiel.

Titel: Auswirkung von Propofol und Sevofluran auf den Säure-Basen-Haushalt während pädiatrischer Herzkatheteruntersuchungen in Intubationsnarkose

### Veröffentlichungen:

[Fudickar A](#), [Smigaj K](#), [Ensenauer R](#), [Fischer G](#), [Dütschke P](#), [Steinfath M](#), [Bein B](#).

Effect of propofol and sevoflurane on acid-base balance during pediatric heart catheterization. [Minerva Anesthesiol.](#) 2013 Jun;79(6):626-33.

A. Fudickar, K. Smigaj, R. Vincze, H. Krippans, G. Fischer, P. Dütschke, J. Scheewe.  
H.H. Kramer, J. Cremer, M. Steinfath, B. Bein.  
Effekt von Propofol auf den Säure-Basen-Haushalt während pädiatrischer  
Herzoperationen und Herzkatheteruntersuchungen. Deutscher Anästhesiekongress  
Hamburg, 14-17. Mai 2011.

## **IX. Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Kiel, den 26.09.2016

gez. Kathrin Smigaj