

AUS DEN
ASKLEPIOS-KLINIKEN LANGEN-SELIGENSTADT GMBH
ASKLEPIOS-KLINIK LANGEN/HESSEN

ZENTRALE ABTEILUNG FÜR
ANÄSTHESIE UND PERIOPERATIVE MEDIZIN
CHEFARZT: PRIV.-DOZ. DR. MED. HABIL. H.-B. HOPF

**REMIFENTANIL UND PROPOFOL
ZUR INTUBATION IN DER HNO-KINDERANÄSTHESIE –
EIN GLEICHWERTIGER ERSATZ FÜR
SUCCINYLBOLAN ?**

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHS MEDIZIN
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON
STEFAN SGOLL
AUS LANGEN/HESSEN

FRANKFURT AM MAIN
2004

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. habil. H.-B. Hopf
Koreferent: Prof. Dr. med. B. Zwißler

Tag der mündlichen Prüfung: 02. September 2004

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGEN	4
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	
1.1. Einleitung	5
1.2. Fragestellung	6
2. PATIENTEN UND METHODIK	
2.1. Patienten	7
2.2. Methodik	7
2.3. Statistik	9
3. ERGEBNISSE	
3.1. Biometrische Daten des Patientenkollektivs	10
3.2. Zeitlicher Ablauf von Anästhesie und Operationen	11
3.2.1. Adenotomien	11
3.2.2. Tonsillektomien	12
3.3. Verwendung von Succinylcholin	13
3.4. Analgesie im Aufwachraum	14
4. DISKUSSION	15
5. SUMMARY	19
6. LITERATURVERZEICHNIS	20
7. DANKSAGUNGEN	24
8. LEBENSLAUF	25
9. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	26

Abkürzungen

ANOVA	Analysis of variance between groups
AT	Adenotomie
AWR	Aufwachraum
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
ED ₉₀	Dosis efectiva 90 = Effektivdosis 90
ENT	Ear, nose and throat
etc.	et cetera
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Ffm	Frankfurt am Main
g	Gramm
h	Stunde(n)
HNO	Hals-Nasen-Ohren (-Heilkunde)
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
max.	maximal
mg	Milligramm
min.	Minute(n)
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
o.g.	oben genannt
PACU	Post Anesthesia Recovery Unit
PC	Parazentese
SD	Standardabweichung
sec.	Sekunde(n)
Tab.	Tabelle
TE	Tonsillektomie
u.ä.	und ähnliche
USA	United States of America / Vereinigte Staaten von Amerika
x/y	Wertepaar
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Einleitung

Die Anwendung des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin zur Intubation im Bereich der elektiven Kinderanästhesie ist durch das Auftreten von lebensbedrohlichen Krankheitsbildern, wie z.B. Maligne Hyperthermie, Rhabdomyolyse u.ä., in den letzten Jahren zunehmend massiver in die Kritik geraten [2;8;14;24-27;29].

So hat nach der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA [31] nun auch die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin in der Bundesrepublik Deutschland den Verwendungsbereich von Succinylcholin erheblich eingeschränkt und auf Notfallindikationen wie „voller Magen“ etc. begrenzt [6;11;12;17;18].

Gerade im Bereich der ambulanten (tagesklinischen) Chirurgie mit ihren kurzen OP- und Anästhesiezeiten und hier speziell im HNO-Bereich fehlt bislang eine überzeugende Alternative, insbesondere hinsichtlich des pharmakokinetischen Wirkprofils von Succinylcholin (Wirkdauer 90-300 sec) [13].

Um möglichen medico-legale Problemen durch den Einsatz von Succinylcholin vorzubeugen wurde im Jahr 1997 in der Asklepios-Klinik Langen im Bereich der HNO-Kinderanästhesie auf ein muskelrelaxansfreies Verfahren mit Remifentanyl/Propofol umgestellt. Zu diesem Zeitpunkt und auch aktuell gab bzw. gibt es zum Thema „muskelrelaxansfreie Anästhesie“ nur sehr spärliche Erfahrungsberichte oder Studien an Erwachsenen [4;5;16] oder Kindern [21;22;28]. Wir haben deshalb unsere Erfahrungen über einen Zeitraum von fünf Jahren ausgewertet.

1.2. Fragestellung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse des Zeitraums 1997-2001 sollte untersucht werden,

- a) ob und wie oft der Einsatz von Succinylcholin erforderlich war;
- b) ob der Verzicht auf Succinylcholin im Rahmen des intravenösen Einleitungsverfahrens zu vergleichbaren Anästhesiezeiten führt;
- c) wie hoch die Inzidenz an alternativen Einleitungsverfahren (z.B. wegen Unmöglichkeit einen intravenösen Zugangs) war.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

Die Untersuchung beschränkt sich auf Anästhesien im Fachgebiet der HNO-Heilkunde, da sich hier regelmäßig Kinder kurzdauernden Eingriffen (z.B. Adenotomie, Tonsillektomie und/oder Parazentese und Paukenröhrchen etc.) unterziehen müssen. Somit steht ein homogenes Patientengut für Aussagen auch im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung zur Verfügung.

Insgesamt wurden von Januar 1997 bis Dezember 2001 711 Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren operiert. Die Umstellung von der Succinylcholin-basierten Anästhesie auf das muskelrelaxansfreie Verfahren mit Remifentanyl/Propofol erfolgte im Laufe des Jahres 1997.

Die Kinder wurden in drei Altersgruppen unterteilt, nämlich 1 bis 5 Jahre, 6 bis 10 Jahre und 11 bis 12 Jahre.

2.2. Methodik

Aus den Anästhesieprotokollen wurden Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe der Patienten sowie die Art der Operation (Adenotomie, Tonsillektomie) und eingesetzte Anästhetika/Analgetika ermittelt.

Als Anästhesiezeit wurde der Zeitraum zwischen erstem Eingreifen eines Anästhesisten und Übergabe an den Aufwachraum und als Operationszeit die Zeit zwischen „Schnitt“ und „Naht“ definiert. Der Zeitraum zwischen Übergabe an den Aufwachraum bis zur Verlegung auf Station wurde als Aufwachraumzeit festgehalten.

Alle Patienten wurden praeoperativ mit Midazolam $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ per os bis zu einer maximalen Dosierung von 15 mg 30 Minuten vor dem Transport in den Operationssaal praemediziert. Zudem erhielten alle Kinder ein EMLA[®]-Pflaster zur Erleichterung der intravenösen Punktion.

2. PATIENTEN UND METHODIK

Bei den Narkoseverfahren wurden die Medikamentenkombination aus Alfentanil ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.)/Propofol ($1,5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.)/Succinylcholin ($0,5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.) verglichen mit der Kombination Remifentanil (Einleitungsdosis: Bolus $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bei einer Applikationsgeschwindigkeit von 10 bzw. $20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ für Kinder mit einem Gewicht von kleiner bzw. größer als 20 kg; Erhaltungsdosis: $0,2\text{-}0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) und Propofol ($4\text{-}5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) als Bolusinjektion über 30 Sekunden.

Bei Patienten, die sich einer Adenotomie (\pm Parazentese \pm Paukenröhrchen) unterziehen mussten, wurde ergänzend Lachgas als Narkosegas verwendet, bei denjenigen, bei denen eine Tonsillektomie (\pm Parazentese \pm Paukenröhrchen) durchgeführt werden sollte, Isofluran.

An der Asklepios-Klinik Langen wird nach drei erfolglosen i.v.-Punktionsversuchen oder bei einer Entscheidung des Anästhesisten gegen eine Punktion eine Einleitung per inhalationem durchgeführt. Bei vollständigem Prämedikationsversagen oder erheblicher Agitiertheit der Kinder wurde intramuskulär Ketamin verabreicht.

Im Rahmen der Einleitung wurden auch eventuell aufgetretene Intubationskomplikationen (Unmöglichkeit zur Intubation, Laryngospasmus, etc.) berücksichtigt, ebenso wie weitere Medikamentengaben (Analgesiedierung). Alle Kinder erhielten nach der Einleitung $40 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Paracetamol rektal, ergänzt durch $30 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Metamizol (Novalgin[®]) i.v. sofort nach Beginn der Operation.

Im Aufwachraum wurden Art und Menge der postoperativen Analgesie bei den kleinen Patienten erfasst.

Die Untersuchung folgte den einschlägigen Empfehlungen und Richtlinien, der Datenschutz wurde beachtet.

2.3. Statistik

In der vorliegenden Studie werden alle Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Zielvariable war die Verwendung von Succinylcholin im Rahmen des Narkoseverfahrens Remifentanil/Propofol.

Die Testung der kategorischen Variablen Operationsart, Verwendung von Succinylcholin und Analgesie erfolgte mittels χ^2 -Test. Die Testung der kontinuierlichen Variablen Alter, Größe und Gewicht sowie Anästhesie- und Operationsdauer erfolgte mittels einer faktoriellen Varianzanalyse mit nachgeschaltetem Bonferroni-Dunn-Test.

Das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni-Adjustierung für multiple Testungen auf $p < 0,05$ festgelegt [1].

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten des Patientenkollektivs

Tabelle Nr. 1 zeigt das biometrische Profil des Patientenkollektivs. In den drei Altersgruppen sind jeweils Alter, Gewicht und Größe der Patienten nach der Zugehörigkeit zur Remifentanyl/Propofol- bzw. der Alfentanil/Succinylcholin-Gruppe dargestellt.

Tab. 1 Biometrische Daten des Patientenkollektivs, Einsatz von Remifentanyl/Propofol versus Alfentanil/Isofluran/Succinylcholin ohne Nachblutungen, dargestellt sind MW \pm SD

	Altersgruppe 1-5 Jahre		Altersgruppe 6-10 Jahre		Altersgruppe 11-12 Jahre	
	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin
	n = 304	n = 36	n = 259	n = 52	n = 44	n = 16
Alter [Monate]	43 \pm 11	44 \pm 11	83 \pm 17	81 \pm 17	135 \pm 8	135 \pm 11
	p = 0,84		p = 0,44		p = 0,90	
Gewicht [kg]	17 \pm 8	16 \pm 3	25 \pm 6	23 \pm 6	40 \pm 11	44 \pm 11
	p = 0,72		p = 0,075		p = 0,29	
Größe [cm]	102 \pm 12	101 \pm 14	129 \pm 78	122 \pm 10	150 \pm 7	152 \pm 10
	p = 0,63		p = 0,56		p = 0,42	

In allen Gruppen ist die große Homogenität auffällig. Das durchschnittliche Alter der Remifentanyl-Gruppe weicht um einen Monat, das durchschnittliche Gewicht um ein Kilogramm und die durchschnittliche Größe um einen Zentimeter gegenüber der Alfentanil-Gruppe ab, in allen Fällen mit sehr kleinen Standardabweichungen.

3.2. Zeitlicher Ablauf von Anästhesie und Operationen

3.2.1 Adenotomien

Tabelle Nr. 2 stellt die Ergebnisse bei Patienten dar, die sich einer Adenotomie (\pm Parazentese, \pm Paukenröhrchen) unterziehen mussten.

Tab. 2 Einleitungs-, Anästhesie-, Operations- und Aufwachraumzeiten bei Adenotomien (\pm Parazentese \pm Paukenröhrchen), Einsatz von Remifentanyl/Propofol versus Alfentanil/Isfluran/Succinylcholin ohne Nachblutungen, dargestellt als MW \pm SD

	Altersgruppe 1-5 Jahre		Altersgruppe 6-10 Jahre		Altersgruppe 11-12 Jahre	
	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanil/ Succinylcholin
	n = 217	n = 22	n = 89	n = 10	n = 6	n = 7
Einleitungszeit [min]	11 \pm 4	10 \pm 5	11 \pm 4	7 \pm 3	10 \pm 3	10 \pm 5
	p = 0,07		p = 0,0024		p = 0,84	
Anästhesiezeit [min]	37 \pm 11	26 \pm 11	33 \pm 10	23 \pm 8	38 \pm 19	27 \pm 11
	p < 0,0001		p = 0,0023		p = 0,21	
Operationszeit [min]	12 \pm 6	6 \pm 4	11 \pm 6	7 \pm 5	20 \pm 17	8 \pm 5
	p < 0,0001		p = 0,12		p = 0,08	
AWR-Zeit [min]	55 \pm 21	41 \pm 13	56 \pm 22	38 \pm 17	48 \pm 19	43 \pm 12
	p = 0,0016		p = 0,0127		p = 0,56	

Im Vergleich zur Alfentanil/Propofol/Succinylcholin-Gruppe ist die Einleitungszeit in der Remifentanyl-Gruppe nur in der Gruppe der 6-10-Jährigen im Mittel 4 Minuten länger. Die Anästhesiezeit war dagegen in allen Gruppen verlängert, nämlich um 10 bis 12 Minuten. Dazu passend dauerten auch die Operationen 6 bis 12 Minuten länger, was sich auf die Einführung der routinemäßigen Ohr-Mikroskopie und die damit einhergehende höhere Rate an Parazentesen und/oder Paukenröhrchen seit 1998 zurückführen lässt.

Die mit Remifentanyl narkotisierten Kinder verblieben im Mittel 5-18 Minuten länger im Aufwachraum als die Kinder der Kontrollgruppe.

3. ERGEBNISSE

3.2.2. Tonsillektomien

In Tabelle Nr. 3 sind die Anästhesie-, Operations- und Aufwachraumzeiten der Patienten aufgeführt, bei denen eine Tonsillektomie (\pm Parazentese \pm Paukenröhrchen) durchgeführt worden ist.

Tab. 3 Einleitungs-, Anästhesie-, Operations- und Aufwachraumzeiten bei Tonsillektomien (\pm Parazentese \pm Paukenröhrchen), Einsatz von Remifentanyl/Propofol versus Alfentanyl/Isfluran/Succinylcholin ohne Nachblutungen, dargestellt sind MW \pm SD

	Altersgruppe 1-5 Jahre		Altersgruppe 6-10 Jahre		Altersgruppe 11-12 Jahre	
	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanyl/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanyl/ Succinylcholin	Remifentanyl/ Propofol	Alfentanyl/ Succinylcholin
	n = 87	n = 14	n = 170	n = 42	n = 38	n = 9
Einleitungszeit [min]	12 \pm 4	9 \pm 5	11 \pm 4	10 \pm 4	12 \pm 5	11 \pm 4
	p = 0,03		p = 0,0299		p = 0,29	
Anästhesiezeit [min]	40 \pm 9	37 \pm 12	40 \pm 10	34 \pm 9	48 \pm 18	37 \pm 12
	p = 0,38		p = 0,0003		p = 0,09	
Operationszeit [min]	16 \pm 6	14 \pm 4	17 \pm 8	15 \pm 6	23 \pm 15	17 \pm 11
	p = 0,19		p = 0,11		p = 0,27	
AWR-Zeit [min]	58 \pm 23	43 \pm 12	55 \pm 21	37 \pm 11	59 \pm 30	58 \pm 45
	p = 0,02		p < 0,0001		p = 0,93	

Auch bei den Tonsillektomien trat ein vermehrter Zeitbedarf analog zu den Adenotomien auf. So war die Einleitungszeit der Remifentanyl-Gruppe mit insgesamt 295 Kindern um durchschnittlich 1-3 Minuten verlängert, die Anästhesiezeit um 3-11 Minuten und die Dauer der Operation um 2-6 Minuten.

Der Aufenthalt im Aufwachraum verlängerte sich für die mit Remifentanyl/Propofol narkotisierten Patienten in der Gruppe der 1-5-Jährigen um 15 Minuten, bei den 6-10-Jährigen um 18 Minuten, während er bei den ältesten Kindern nahezu identisch blieb.

3.3. Verwendung von Succinylcholin

Tabelle Nr. 4 stellt die Anzahl der Remifentanyl/Propofol-Narkosen in den drei Altersgruppen der Verwendung von Succinylcholin, Ketanest und der Notwendigkeit einer Maskeneinleitung gegenüber.

Tab. 4 Narkoseverfahren Remifentanyl/Propofol, Verwendung von Succinylcholin, Notwendigkeit von Maskeneinleitungen, ohne Nachblutungen, dargestellt sind absolute Zahlen

	Altersgruppe 1-5 Jahre	Altersgruppe 6-10 Jahre	Altersgruppe 11-12 Jahre
Narkosen mit Remifentanyl [n]	304	259	44
davon ergänzt mit Succinylcholin [n]	1	1	2
... Ketamin (Ketanest®) [n]	3	0	0
... Maskeneinleitung [n]	4	3	1

Insgesamt bestand in nur 15 von 607 Fällen die Notwendigkeit, bei der Narkoseeinleitung auf zusätzliche Hilfsmittel zum Verfahren Remifentanyl/Propofol zurückzugreifen. Insgesamt wurde viermal Succinylcholin eingesetzt, je einmal in den beiden jüngeren Altersgruppen und zweimal in der Altersgruppe >10 Jahre. Die Verwendung von Ketamin (Ketanest®) zur Narkoseeinleitung war in drei Fällen der Gruppe der 1-5-Jährigen nötig. Im Verlauf der Narkoseeinleitungen wurde zudem bei acht Patienten eine Maskeneinleitung mit Isofluran angewendet, da kein venöser Zugang beim wachen Kind geschaffen werden konnte.

Zusammenfassend musste in nur 2,5% der Remifentanyl/Propofol-Narkosen vom geplanten Anästhesieverfahren abgewichen werden.

3.4. Analgesie im Aufwachraum

Tabelle Nr. 5 zeigt den Bedarf an Analgetika im Aufwachraum in der Remifentanil/Propofol- wie auch in der Alfentanil/Succinylcholin-Gruppe unterteilt in die drei Altersgruppen.

Tab. 5 Analgesie mit Piritramid (Dipidor®) im Aufwachraum, ohne Nachblutungen, dargestellt sind MW ± SD

	Altersgruppe 1-5 Jahre		Altersgruppe 6-10 Jahre		Altersgruppe 11-12 Jahre	
	Remifentanil/ Propofol	Alfentanil/ Succinyl- cholin	Remifentanil/ Propofol	Alfentanil/ Succinyl- cholin	Remifentanil/ Propofol	Alfentanil/ Succinyl- cholin
kein Piritramid	n = 168	n = 19	n = 118	n = 21	n = 19	n = 4
Piritramid [Ø, mg]	n = 136 2,0 ± 1,2	n = 17 1,8 ± 0,8	n = 141 2,9 ± 1,6	n = 31 3,0 ± 1,7	n = 25 3,7 ± 1,7	n = 12 3,9 ± 1,7
	p = 0,62		p = 0,80		p = 0,79	

Obwohl bei allen Patientengruppen nach Remifentanil-Narkosen eine deutlich verlängerte Verweildauer im AWR festzustellen war, ist dies nach der Auswertung nicht auf die Applikation von Analgetika zurückzuführen. Das Verhältnis der Kinder, die einer zusätzlichen Analgesie bedurften und denen, die nicht ergänzend mit Piritramid (Dipidor®) behandelt wurden ist in allen Altersgruppen nahezu gleich. Auch die Menge der applizierten Analgetika differiert nicht und liegt bei den jüngsten Patienten durchschnittlich bei zwei Milligramm, in der Gruppe „6-10 Jahre“ bei drei und bei den ältesten Patienten bei fast vier Milligramm.

4. Diskussion

Insgesamt kann festgehalten werden, dass unter den Bedingungen dieser Untersuchung die muskelrelaxansfreie Einleitung und Narkoseführung mit Remifentanyl/Propofol ein praktikables und effektives Anästhesieverfahren gerade auch für Kinder bis fünf Jahre für elektive HNO-Eingriffe ist.

Remifentanyl ist nach Ansicht vieler Autoren, zuletzt Bruhn [7] und Wilhelm [32], aufgrund seiner einzigartigen Pharmakodynamik und –kinetik besonders für kurzdauernde Eingriffe prädestiniert, bei denen möglichst kurze Aufwach-, Wechsel- und Überleitungszeiten angestrebt werden.

Propofol gilt als bestes verfügbares Hypnotikum bei Kindernarkosen, wie es Strauss im Herbst 2003 feststellte [30]. Die Substanz sei exzellent steuerbar, kumuliere nicht und sei bei gesunden Kindern frei von hämodynamischen Nebenwirkungen. Das Aufwachen erfolge auch nach langer Zufuhr rasch und immer ohne Agitation oder Verhaltensstörungen.

Das Narkose-Regime in unserer Abteilung wurde im Jahre 1997 nicht abrupt auf Remifentanyl/Propofol umgestellt, sondern kontinuierlich. Dies hatte zur Folge, dass noch 88 Patienten mit Alfentanyl/Propofol/Succinylcholin anästhesiert wurden. Diese 88 Kinder wurden als Kontrollgruppe definiert. Das Patientenalter wurde auf max. 12 Jahre begrenzt, da in dieser Altersklasse elektive HNO-Eingriffe besonders häufig sind und die Anforderungen an die Anästhesie, auf der einen Seite besonders effektiv, auf der anderen Seite aber auch praktikabel zu sein, sehr hoch sind.

Das Patientenkollektiv war in Bezug auf Alter, Gewicht und Größe weitgehend homogen. Frühere Studien ähnlicher Fragestellung bei erwachsenen Patienten basierten auf wesentlich niedrigeren Fallzahlen. So untersuchte Alexander im Jahre 1999 nur 60 Patienten [5] und Klemola im April 2000 ebenfalls nur 60 Patienten [19].

4. DISKUSSION

Die Notwendigkeit für den Einsatz von Succinylcholin, Ketamin i.m. oder Narkosegas für die Einleitung war mit 15 von 622 ($\approx 2,4\%$) sehr gering. Insbesondere Succinylcholin wurde insgesamt nur bei vier Einleitungen eingesetzt, jeweils einmal bei den Patienten im Alter von 1-5 Jahren und in der Gruppe der 6-10-Jährigen sowie zweimal bei den Kindern >10 Jahre. Auch die Einleitung per inhalationem oder intramuskulär mit Ketamin war mit acht bzw. drei Fällen sehr selten notwendig.

Somit ist die muskelrelaxansfreie Einleitung und Narkoseführung mit Remifentanyl als effektiv und praktikabel einzuschätzen, auch unter den Bedingungen einer Ausbildungsklinik wie der Asklepios-Klinik Langen.

Die Dosierung von Propofol von $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ basierte auf den Untersuchungen von Martlew, der bei einer Prämedikation mit Midazolam ($0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) eine ED_{90} -Dosierung von Propofol von $3,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ fand, wenn auch bei einer Anästhesie mit Larynxmaske [20]. Die Dosierung von Remifentanyl erfolgte in Anlehnung an die Daten von Glass und Dershwitz aus den Jahren 1993 und 1995 [10;15].

Die Tatsache, dass bei nur vier Einleitungen Succinylcholin eingesetzt werden musste, unterstützt und bestätigt unsere Annahme einer praktikablen muskelrelaxansfreien Einleitung. Ein weiterer Beleg für die gute Anwendbarkeit einer intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl/Propofol auch im Kleinkindesalter ist die geringe Inzidenz von Maskeneinleitungen und intramuskulärer Einleitungen mit Ketamin. In der Gruppe 1-5 Jahre waren nur vier Maskeneinleitungen und dreimal Applikation von Ketamin i.m. nötig, bei den 6-10-Jährigen wurde sogar nur dreimal mit Maske eingeleitet und in der Gruppe mit den älteren Kinder nur einmal.

Im Vergleich zu Alfentanil/Isofluran/Propofol fielen bei dieser Evaluation die verlängerten Anästhesie- und Operationszeiten unter Remifentanyl/Propofol auf. Da Remifentanyl bei Kindern eine Halbwertszeit von drei bis sechs Minuten aufweist, muß dieser Umstand auf andere Ursachen zurückgeführt werden [23].

4. DISKUSSION

Zunächst ist festzuhalten, dass Remifentanyl bei beiden untersuchten Operationen (AT, TE) die Einleitungszeit um 1 bis 4 Minuten und damit auch die gesamte Anästhesiezeit erhöht. Zudem ist bekannt, dass bei einer muskelrelaxansfreien Technik eine tiefere Anästhesie zur komplikationslosen Intubation erforderlich ist. Daraus resultiert eine erhöhte gesamte Anästhesiezeit. Schließlich war auch die Operationszeit um durchschnittlich 2 bis 6 Minuten verlängert, was auf die seit 1998 routinemäßige Anwendung eines Ohr-Mikroskops mit nachfolgender regelmäßigerer Parazentese und Implantation eines Paukenröhrchens zurückzuführen ist.

Fasst man alle o.g. Effekte zusammen, lässt sich eine um 6 bis 13 Minuten verlängerte Dauer der Anästhesie in der Remifentanyl/Propofol-Gruppe schlüssig erklären.

Unsere Anästhesiezeiten haben wir definiert als Zeit von der Einbringung einer Venenverweilkanüle bis zur Extubation. Durchschnittlich sind unsere Anästhesiezeiten ca. 2,5 mal länger als die eigentliche Operation, unabhängig, ob eine Adenotomie oder Tonsillektomie durchgeführt wurde. Damit ist unser Verhältnis von Anästhesiezeit und Operation auch länger als in aktuellen Publikationen zu diesem Thema. Davis beschreibt eine mediane Anästhesiezeit von 37 Minuten bei einer medianen Operationszeit von 24 Minuten in der Remifentanyl-Gruppe [9]. Allerdings definiert er die Anästhesiezeit nur als Zeit zwischen Injektion des ersten Anästhetikums und dem Abbruch der Anästhetikazufuhr, was nach gängiger Auffassung nicht der eigentlichen „Anästhesiedauer“ entspricht.

Unabhängig von der angewandten Anästhesie-Technik war der postoperative Aufenthalt unserer Patienten im Aufwachraum (PACU) im Durchschnitt um 20 bis 30 Minuten länger als in vergleichbaren Studien [9]. Zu begründen ist dies u.a. mit der Tatsache, dass die HNO-Operateure in unserem Haus eine minimale postoperative Beobachtung im PACU von 30 Minuten fordern, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien schwierig macht.

Die verlängerte Aufenthaltszeit hatte keine Bedeutung hinsichtlich der postoperativen Analgesie im AWR, da diese unabhängig vom Anästhesieregime war. Die von uns ver-

4. DISKUSSION

abreichten Piritramid-Dosierungen stimmen im übrigen – bezogen auf das Körpergewicht – sehr gut mit bisher publizierten Daten überein [3].

Eine Erklärungsmöglichkeit für den Unterschied zu anderen Studien [9] ist erneut die Tatsache, dass wir den absoluten Aufenthalt erfasst haben und nicht den Zeitpunkt, an dem der Patient den AWR aus medizinischer Sicht verlassen hätte können. Diese Erfassungsmethode ist anfällig für Verlängerungen der Aufenthaltszeit, da die Verlegung auf Normalstation u.a. auch von der Verfügbarkeit von Pflegepersonal oder räumlichen Gegebenheiten abhängig ist.

Zusammenfassend ergibt unsere retrospektive Untersuchung, dass die muskelrelaxansfreie Anästhesieführung mit Remifentanyl/Propofol bei Kindern bis 12 Jahre, die sich elektiven HNO-Eingriffen unterziehen müssen, in den von uns verwendeten Dosierungen sicher, effektiv und praktikabel ist. Insbesondere die extrem seltene Notwendigkeit der Verwendung von Succinylcholin macht das Verfahren attraktiv.

5. Summary

Background: While there is an increasing medico-legal pressure on anaesthesiologists to avoid the use of succinylcholine in elective child surgery, clear cut data and recommendations for its substitution are rather scarce. Since in 1997 we switched from a succinylcholine-based to a relaxant-free technique, we retrospectively evaluated whether or not succinylcholine can be substituted safely and conveniently by remifentanyl and propofol for children undergoing elective ENT-surgery.

Methods: Retrospective analysis of 711 cases of children up to 12 years old undergoing elective adenotomy, tonsillectomy, (\pm paracentesis \pm tube placement) between January 1997 to December 2001 under either alfentanil/propofol/succinylcholine (n=104) or remifentanyl/propofol anaesthesia. (n=607). Variables: age, height, weight, induction time, duration of operation, anaesthesia, and of post-anaesthesia care unit (PACU), use of postoperative analgetic drugs, need for inhalational or intramuscular (ketamine) induction, and need for succinylcholine. Statistics: factorial ANOVA with Bonferroni-Dunn adjustment for multiple comparisons or chi-square-test as appropriate, p-value < 5% considered significant.

Results: Compared to alfentanil/succinylcholine, with remifentanyl duration of anaesthesia increased by 6 to 14 and stay in the PACU by 6 to 18 minutes both after adenotomy and tonsillectomy. Postoperative analgetic requirements were comparable regardless of the anaesthetic technique. With remifentanyl succinylcholine had to be used once in the 1-5 and 6-10 year group and twice in the 11-12 year group while inhalational/intramuscular induction was necessary seven times in the 1-5, three times in the 6-10 year and once in the oldest group.

Conclusions: Thus, remifentanyl/propofol seems to be a feasible substitute for succinylcholine in elective short-term ENT-surgery in children aged 1-12 years.

6. Literatur

- [1] Ackermann, H.: *Biometrie*; 1999
- [2] Adams, H.A.: Auf Succinylcholin kann in der Anästhesie verzichtet werden: Kontra. [Succinylcholine can be dispensed with in anesthesia: Contra]. *Anästhesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 1994;29:120-124
- [3] Albrecht, S., Fechner, J., Geisslinger G: Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000;55:315-322
- [4] Alexander, R., Booth, J., Olufolabi, A.J. et al.: Comparison of remifentanil with alfentanil or suxamethonium following propofol anaesthesia for tracheal intubation. *Anaesthesia* 1999;54:1032-1036
- [5] Alexander, R., Olufolabi, A.J., Booth, J. et al.: Dosing study of remifentanil and propofol for tracheal intubation without the use of muscle relaxants. *Anaesthesia* 1999;54:1037-1040
- [6] Boulesteix, G., Simon, L., Lamit, X. et al.: [Intratracheal intubation without muscle relaxant with the use of remifentanil-propofol]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1999;18:393-397
- [7] Bruhn, J.: [Remifentanil - reloaded]. *Anaesthesist* 2003;52:471-472
- [8] Buzello, W., Diefenbach, C., Abel, M.: Succinylcholin: Quo vadis ? *Anästhesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 1994;29:70-71
- [9] Davis, P.J., Finkel, J.C., Orr, R.J. et al.: A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth.Analg.* 2000;90:863-871

6. LITERATUR

- [10] Dershwitz, M., Randel, G.I., Rosow, C.E. et al.: Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth.Analg.* 1995;81:619-623
- [11] Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin - DGAI: HNO-Narkosen: Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) zum Einsatz von Succinylcholin. [ENT anesthesia: the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine on the use of succinylcholine]. *HNO* 1995;43:640-641
- [12] Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin - DGAI: Stellungnahme der DGAI zum Einsatz von Succinylcholin bei Kindern - Beschluss des Präsidiums der DGAI vom 20.11.1994. *Anästh Intensivmed* 1995;1/2:31-32
- [13] Diefenbach, C., Nigrovic, V., Mellinghoff, H. et al.: Muskelrelaxanzien. Neue Substanzen und neuromuskuläres Monitoring. [Muscle relaxants. New substances and neuromuscular monitoring]. *Anaesthesist* 1997;46:3-13
- [14] Fisher, D.M.: Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1999;83:58-64
- [15] Glass, P.S., Hardman, D., Kamiyama, Y. et al.: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth.Analg.* 1993;77:1031-1040
- [16] Grant, S., Noble, S., Woods, A. et al.: Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanil. *Br.J.Anaesth.* 1998;81:540-543
- [17] Hofmockel, R., Geldner, G., Diefenbach, C. et al.: [Application of muscle relaxants for rapid-sequence induction of anaesthesia]. *Anaesthesist* 2003;52:516-521
- [18] Hofmockel, R., Pohl, B., Nöldge-Schomburg, G.: Der klinische Einsatz von Muskelrelaxanzien zur Intubation. [Clinical administration of muscle relaxants for intubation]. *Anaesthesiol.Reanim.* 2001;26:116-122

6. LITERATUR

- [19] Klemola, U.M., Mennander, S., Saarnivaara, L.: Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanyl or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2000;44:465-469
- [20] Martlew, R.A., Meakin, G., Wadsworth, R.: Dose of propofol for laryngeal mask airway insertion in children: effect of premedication with midazolam. *Br.J.Anaesth.* 1996;76:308-309
- [21] Politis, G.D., Tobin, J.R., Morell, R.C. et al.: Tracheal intubation of healthy pediatric patients without muscle relaxant: a survey of technique utilization and perceptions of safety. *Anesth.Analg.* 1999;88:737-741
- [22] Robinson, D.N., O'Brien, K., Kumar, R. et al.: Tracheal intubation without neuromuscular blockade in children: a comparison of propofol combined either with alfentanil or remifentanyl. *Paediatr.Anaesth.* 1998;8:467-471
- [23] Ross, A.K., Davis, P.J., Dear-Gd, G.L. et al.: Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth.Analg.* 2001;93:1393-401
- [24] Schulte-Sasse, U.: Hersteller warnt vor der Routineverwendung von Succinylcholin bei Kindern. Anwendung in Notfällen weiterhin indiziert. [Producer warning against the routine use of succinylcholine in children. Use in emergencies is indicated]. *Anaesthesist* 1995;44:368
- [25] Schulte-Sasse, U., Eberlein, H.J.: Auf Succinylcholin kann in der Anästhesie verzichtet werden: Pro. [Succinylcholine can be dispensed with in anesthesia: Pro]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 1994;29:115-119
- [26] Schulte-Sasse, U., Eberlein, H.J., Kirch, E.M. et al.: Ist nach 40 Jahren die Zeit der Routineanwendung von Succinylcholin abgelaufen? *Anästh Intensivmed* 1993;34:230-234
- [27] Schulte-Sasse, U., Eberlein, H.J., Schmucker, I. et al.: Sollte die Verwendung von Succinylcholin in der Kinderanästhesie neu überdacht werden? [Should the use of

6. LITERATUR

- succinylcholine in pediatric anesthesia be re-evaluated?]. *Anaesthesiol.Reanim.* 1993;18:13-19
- [28] Simon, L., Boucebcı, K.J., Orliaguet, G. et al.: A survey of practice of tracheal intubation without muscle relaxant in paediatric patients. *Paediatr.Anaesth.* 2002;12:36-42
- [29] Sparr, H.J.: Succinylcholine-Update. *Anaesthesist* 2002;51:565-575
- [30] Strauss, J.M., Giest, J.: Total intravenöse Anästhesie - Auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern. *Anaesthesist* 2003;52:763-777
- [31] U.S.Food and Drug Administration: Summaries of "Dear Health Professional" Letters and Other Safety Notifications. *FDA Medical Bulletin* 1997;27 No. 2
- [32] Wilhelm, W., Wrobel, M., Kreuer, S. et al.: Remifentanil - Eine Bestandsaufnahme [Remifentanil. An update]. *Anaesthesist* 2003;52:473-494

7. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die diese Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Mein Dank gilt besonders Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. H.-B. Hopf für die Überlassung des Promotionsthemas und die freundliche und unkomplizierte Förderung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die unermüdliche und verständnisvolle Unterstützung in meinem Studium und bei vorliegender Arbeit.

8. Curriculum vitae

Stefan Sgoll

geboren am 28.06.1975 in Langen/Hessen

Elsa-Brändström-Str. 17

63225 Langen

Telefon: 06103-74227

Schulbildung

- 08/82 – 06/86 Albert-Schweizer-Grundschule, Langen/Hessen
08/86 – 07/88 Freiherr-vom-Stein-Gymnasium, Frankfurt am Main
08/88 – 06/95 Dreieich-Gymnasium, Langen/Hessen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

- 08/95 – 10/96 Rettungssanitäter des DRK Offenbach/Main
11/96 – 04/04 Ständige Aushilfstätigkeit als Rettungssanitäter und
Ausbilder für Erste Hilfe und Lebensrettende Sofortmaßnahmen

Studium

- 10/96 Humanmedizin an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität,
Frankfurt am Main
04/03 – 03/04 Praktisches Jahr:
- Chirurgie/Orthopädie am Kantonsspital St.Gallen, Schweiz
- Kinderheilkunde an den Städt. Kliniken Frankfurt/Main-Höchst
- Innere Medizin an den Städt. Kliniken Frankfurt/Main-Höchst
27.04.04 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung/Ende des Studiums
an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Beruf

- seit 01.09.04 Arzt im Praktikum
Kreiskrankenhaus Gelnhausen, Kinderklinik

Langen, 02.09.2004



9. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**REMIFENTANIL UND PROPOFOL
ZUR INTUBATION IN DER HNO-KINDERANÄSTHESIE –
EIN GLEICHWERTIGER ERSATZ FÜR SUCCINYLMCHOLIN ?**

in der Asklepios-Klinik Langen/Hessen unter Leitung von und mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. H.-B. Hopf ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde vollständig oder in Auszügen in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Sgoll S, Leischik M, Hopf HB: Muscle relaxants free anaesthesia with remifentanyl/propofol in short-duration elective ENT-surgery in children 0-10 years old – a five year experience. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20 [Suppl.30]: 542

Langen, den 02.09.2004

