

P. Reinhold¹ · G. Kraus² · E. Schlüter¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Kreis Herford, Herford

² Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus Siloah, Hannover

Propofol zur Narkose und Kurzzeitsedierung

Plädoyer für die Anwendung auch bei Kindern unter drei Jahren

Zusammenfassung

Seit mehr als 10 Jahren ist Propofol in die Klinik eingeführt und hat in dieser Zeit weltweit eine sehr gute Akzeptanz erfahren. Es ist allerdings nur bei Patienten oberhalb des 3. Lebensjahres zugelassen, obwohl es weder pharmakokinetische noch pharmakodynamische Gründe gibt, wie anhand umfangreicher Daten belegt werden kann, Propofol Kindern unterhalb des vollendeten 3. Lebensjahres für anästhesiologische Zwecke – sei es als Narkoseadjuvans oder als Kurzzeithypnotikum für therapeutische oder diagnostische Interventionen – vorzuenthalten. Dies gilt um so mehr, als ansonsten oftmals auf weniger geeignete Narkoseverfahren zurückgegriffen werden muß.

Schlüsselwörter

Propofol · Anästhesie bei Kindern · Kurzzeitsedierung

Propofol ist seit 1989 in Deutschland zugelassen und erfreut sich im Bereich der Anästhesie und der Intensivmedizin wachsender Beliebtheit. Leider ist Propofol bei Kindern unterhalb des 3. Lebensjahres nicht zugelassen. Weil Propofol auch in dieser Altersstufe große Vorteile bietet, wird es trotz fehlender Zulassung bereits zur Anästhesie und zur Kurzzeitsedierung bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen eingesetzt. Der vorliegende Beitrag möchte versuchen, anhand des vorliegenden Datenmaterials nachzuweisen, daß es keine medizinischen Gründe gibt, Propofol der oben genannten Altersstufe vorzuenthalten.

Was ist Propofol?

Propofol – 2.6. – diisopropylphenol – ist ein Hypnotikum mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer ohne analgetische Effekte [91], welches seine Wirkung über eine Beeinflussung des – GABA_A-Rezeptor-Chlorid-Ionophor-Komplexes entfaltet [25]. Da Propofol wasserunlöslich ist, ist die Substanz galenisch als 1%ige und 2%ige Öl in Wasser – Emulsion aufbereitet. Neben Propofol beinhaltet die Emulsion Sojaöl, Phospholipide aus Eigelb, Glycerin und Wasser.

Propofol wird eingesetzt zur Narkoseinduktion, zur Aufrechterhaltung von Narkosen in Kombination mit Opioiden mit und ohne Relaxanzien sowie mit und ohne Lachgas zur Supplementation.

Darüber hinaus wird es zur Kurzzeitsedierung bei Regionalanästhesien,

bei diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen eingesetzt. Im Erwachsenenalter stellt die Sedierung beatmeter Patienten auf der Intensivstation ein weiteres Indikationsgebiet dar.

Die gute Akzeptanz, die Propofol seit seiner Einführung gefunden hat, begründet sich vor allem auf seinen günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften: Propofol ist stark lipophil und verteilt sich rasch aus dem Blut ins Gehirn und ins Gewebe. Der Bewußtseinsverlust tritt innerhalb von 25 bis 40 s nach Verabreichung ein und hält im Mittel zwischen 4,5 und 8 min an. Für das rasche Erwachen ist in erster Linie die *Verteilungsclearance* des Propofol aus gut perfundiertem in bradytrophes Gewebe verantwortlich. Diese ist mit 3–4 l/kg/min in etwa vergleichbar der des Thiopental [96]. Da die bradytrophen, lipophilen Körperkompartimente sehr groß sind, ist die relativ lange Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ =80–320 min) für die Propofolanwendung zur Narkose irrelevant [95]. Denn hier ist die rasche *metabolische Clearancezeit*, die mit $t_{1/2}$ =30–60 min etwa zehnmal kürzer ist als die des Thiopental [113], von besonderer Bedeutung. Propofol wird dabei nahezu vollständig in der Leber durch Glukuronisierung und Sulfatierung in inaktive Metabolite abgebaut; nur 0,3% wird

Priv.-Doz. Dr. P. Reinhold
Klinikum Kreis Herford,
Schwarzenmoorstraße 70,
D-32049 Herford

P. Reinhold · G. Kraus · E. Schlüter

Desirability of using propofol as a narcotic and as a short term hypnotic in children younger than three years

Abstract

Since its introduction in clinical use more than ten years ago, propofol is well appreciated for sedation and supplemental hypnosis in anaesthesia. However the substance is approved only for anaesthesia in children elder than three years. As can be substantiated by many data reported in literature, there are no pharmacokinetic or pharmacodynamic reasons whatsoever to withhold propofol from the younger children; this applies both to the use as a narcotic supplement and as a short term hypnotic for diagnostic and therapeutic interventions.

Key words

Propofol · Paediatric anaesthesia · Short term hypnotic

Allgemeinanästhesie

unverändert eliminiert [98]. Darüber hinaus wird noch ein extrahepatischer Stoffwechsel postuliert, da die metabolische Gesamtkörperclearance die Leberperfusion überschreitet [96] und aufgrund von Spiegelmessungen bei anhepatischen Patienten im Rahmen transplantationschirurgischer Maßnahmen sich eine nahezu normale Clearance ergibt [110]. Weiterhin ist bekannt, daß die klinische Wirkdauer von Propofol bei adipösen, bei leber- und niereninsuffizienten Patienten keinen allzu großen Variablen unterworfen ist [60, 93]. Diese guten pharmakokinetischen Effekte haben sich voll in der Praxis bestätigt. So konnte sich Propofol in vielen Vergleichsstudien positiv von den bisher eingesetzten Sedierungs- und Hypnosemedikamenten unterscheiden. Unabhängig davon, ob Propofol zur Einleitung oder zur Aufrechterhaltung einer Sedierung bzw. Narkose eingesetzt wurde, zeichnet sich Propofol sowohl durch eine schnellere Ausleitungsphase als auch durch kürzere Aufwachraumentlassungszeiten aus [54, 102]. In Abhängigkeit von den Propofolblutspiegeln wird Propofol bei Erwachsenen sowohl zur Sedierung (1–2 µg/ml), zur TIVA mit Opioidsupplementierung (2–4 µg/ml) als auch zur Propofol/N₂O-Narkose (3–7 µg/ml) eingesetzt [96].

Wie hat sich Propofol bewährt?

Propofol hat sich seit seiner Markteinführung rasch eine große Anwenderakzeptanz erworben. Entsprechend den Verkaufszahlen ist von mehr als 175.000.000 Anwendungen weltweit auszugehen: Zur Einleitung und Unterhaltung von Allgemeinanästhesien oberhalb eines Alters von drei Jahren und zur Sedierung beatmeter intensivpflichtiger Patienten [114].

Niedergeschlagen haben sich die Erfahrungen in mehreren tausend Publikationen. Danach wird Propofol allerdings nicht nur in den zugelassenen Indikationen bei nahezu allen Patientenklintelen unabhängig vom Alter und der ASA-Klassifizierung, sondern auch unter Ausnutzung erwünschter Begleitphänomene wie Sedierung, zur Anxiolyse und zur Amnesie bei Regionalanästhesien [19, 99] oder bei diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen [42] wie Endoskopie, Bronchosko-

pie oder als Adjuvans zu Ketamin zwecks Unterdrückung der psychometrischen Nebenwirkungen [89, 92] eingesetzt. Im Vergleich zu Midazolam wird dabei die deutlich schnellere Erholung hervorgehoben [12, 67].

Entsprechend einer Analyse der Daten einer Phase IV-Studie [52], die über 25.000 erwachsene Patienten einschloß, betrug die Inzidenz der Patienten mit „adverse events“ im Zusammenhang mit der Propofolapplikation 10,8%. Nur 39 der 25.985 Patienten erlitten insgesamt 66 „serious adverse events“, was heißt: die „events“ waren lebensbedrohlich, therapiebedürftig oder mit einer längeren Krankenhausverweildauer verbunden. Ein Todesfall ereignete sich: Eine 92jährige Patientin mit Myokardinfarktanamnese erlitt nach 50 mg Propofol zur Narkoseeinleitung postoperativ ein Lungenödem, an dem sie verstarb; die Autoren dieser Studie betonen, daß der Tod nicht in einem kausalen Bezug zur Propofolgabe steht. Die meisten erhobenen Nebenwirkungen waren:

Injektionsschmerz mit 5,2%, Übelkeit und/oder Brechreiz mit 1,9%, Erregungszustände mit 1,3%, Hypotension mit 1,1%.

Alle anderen Nebenwirkungen lagen deutlich unter 1%. Der Nebenwirkung des Injektionsschmerzes – vermutlich von einer Aktivierung des Kinin-Kaskade-Systems herrührend [90] – kann durch die Wahl großer Venen oder durch Zumischung von Lokalanästhetika begegnet werden. Nach Cameron et al. [10] gelingt es sehr effektiv, durch die Zugabe von 1 ml Lidocain 2% zu 200 mg Propofol dem Injektionsschmerz vorzubeugen.

Als zweithäufigste Nebenwirkung im Zusammenhang mit Propofol werden in der oben angeführten Phase IV-Studie Übelkeit und/oder Brechreiz angeführt. Hier ist die Inzidenz verglichen mit anderen Anästhetikaanwendungen bemerkenswert niedrig. Diese Beobachtung wird auch in anderen Untersuchungen bestätigt [7, 75].

Bei den 66 gravierenden interventionsbedürftigen Nebenwirkungen der oben genannten Studie mit 25.985 Patienten werden

Hypotension mit $n=13$,
Übelkeit und/oder Brechreiz mit $n=8$,
Bradykardie mit $n=4$,

Hypertonie mit $n=4$,
Tachykardie mit $n=3$,
Laryngospasmus mit $n=3$,
Apnoe mit $n=2$,
Arrhythmie mit $n=2$,
Herzstillstand mit $n=2$,
Injektionsschmerz mit $n=2$,
Lungenödem mit $n=2$ gelistet.

Bei den wenigen ernstesten Nebenwirkungen, über die im Zusammenhang mit der Propofolanwendung berichtet wurde, führen die Beeinträchtigungen der Kardiozirkulation wie Hypotension, Bradykardie, Tachykardie, Hypertonie, Arrhythmie und Herzstillstand. Da Propofol keine vagolytischen Effekte hervorruft, sind Bradykardien, die bei der Anwendung von Propofol auftreten, nicht überraschend [13]. Diese unter Propofol auftretenden Bradykardien reagieren aber gut auf Atropin [45]. Hypotensionen unter Propofol werden, wie in Untersuchungen gezeigt werden konnte, auf eine Abnahme des arteriellen und venösen Gefäßtonus als auch auf einen direkten negativen Inotropieeffekt zurückgeführt [8, 22, 64]. Zu den weiteren Nebenwirkungen, über die in der Literatur berichtet wird, gehört das Auftreten von epileptiformen Potentialen nach Propofolanwendung. Kasuistisch

wird dosisabhängig von Myoklonien mit Opisthotonus bei Epileptikern nach Anwendung von Propofol berichtet [11, 15].

Andere Autoren interpretieren diese Beobachtungen als Exzitationsphänomene [86] ähnlich wie bei Etomidate, Thiopental oder Methohexital [80] oder volatilen Anästhetika [1, 61], zumal bei den ersten Beobachtungen keine EEG-Registrierungen vorlagen. Entsprechend den Untersuchungen von Avramov und White hat Propofol sogar profunde antikonvulsive Wirkungen [5]. So hat sich das Medikament im Anästhesiebereich insgesamt als sehr sicher erwiesen.

Was ist über die Propofolanwendung bei Kindern bekannt?

Die intravenöse Induktion ist das sicherste Anästhesieeinleitungsverfahren, da sie keine oder wenig Exzitation auslöst, die Zeit ungeschützter Luftwege verkürzt und eine rasche Intubation ermöglicht. Hier konkurriert Propofol mit Thiopental, Methohexital, Etomidat und evtl. noch mit der Midazolam/Opioid-Kombination.

Die Pharmakokinetik ist unter Zuhilfenahme eines Standard-3-Kompartiment-Modells bei Erwachsenen und

Kindern mit einem Alter über 3 Jahren vielfach beschrieben worden.

In Tabelle 1 sind einige pharmakokinetische Daten unterschiedlicher Studien aufgelistet. Ohne auf Einzelheiten einzugehen ist summarisch festzustellen, daß das Verteilungsvolumen wie auch die Clearance bezogen auf das Körpergewicht bei Kindern eher höher als bei Erwachsenen sind.

Wie den drei Studien zum pharmakokinetischen Profil von Propofol bei Säuglingen (im unteren Teil der Tabelle 1 dargestellt) zu entnehmen ist, sind die Werte für Verteilungsvolumen und Clearance auch in dieser Altersstufe wiederum größer als die der älteren Kinder bzw. überlappend.

Und wie von Raouf et al. [76] gezeigt werden konnte, unterscheidet sich die Propofolclearance bei Säuglingen und Gallengangsatresie nicht signifikant von der der Kontrollgruppe, weshalb die Leberunreife der Säuglinge für die Clearance eine untergeordnete Rolle spielen dürfte.

Die Neonaten und Säuglinge in den ersten sechs Lebensmonaten unterscheiden sich von den älteren Kindern hinsichtlich des Metabolismus im wesentlichen durch eine Unreife der Leber und der Niere [71]. Hier könnte ein Problem bei dem Abbau von Propofol lie-

Tabelle 1
Pharmakokinetisches Profil von Propofol bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen

	Shafer et al. (1988) [94]	Kataria et al. (1994) [35]	Saint-Maurice et al. (1989) [85]	Jones et al. (1990) [31]	Valtonen et al. (1989) [105]
Alter (Jahre)	43±14 (SD)	3–11	4–7	4–12	3–10
Mittleres $V_{d_{ss}}$ (l/kg)	2,3±0,8 (SD)	9,7	10,9±1,2 (SEM)	5,01±2,66 (SEM)	2,16±1,49 (SD)
Mittleres V_{d_c} (l/kg)	0,35±0,16 (SD)	0,52	0,722±0,113 (SEM)	0,597±0,10 (SEM)	0,53±0,65 (SD)
Mittlere Cl (ml/kg/min)	30±8 (SD)	34	30,6±2,9 (SEM)	40,4±3,6 (SEM)	32±16,8 (SD)
	Raouf et al. (1995) [76]		Reed et al. (1994) [81]	Murat et al. (1996) [59]	
	Kontrollgruppe	Gallenatresie			
Patientenanzahl	6	8	12	12	
Alter (Monate)	11–43	4–24	0,3–8	12–31	
Mittleres V_{d_c} (l/kg)	2,4±0,8 (SD)	3,5±1,6 (SD)	34,8±27,3 (SD)	8,17	
Mittleres $V_{d_{ss}}$ (l/kg)	–	–	–	0,95	
Mittlere Cl (ml/kg/min)	38,7±6,8 (SD)	37,5±8,3 (SD)	57,5±21,9 (SD)	49,0	

V_{d_c} = Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment

$V_{d_{ss}}$ = Steady state-Verteilungsvolumen

Cl = Clearance

Die Differenz der Werte des Steady State-Volumens ($V_{d_{ss}}$) in den Arbeiten von Reed auf der einen und Raouf bzw. Murat auf der anderen Seite ist auf methodische Unterschiede zurückzuführen (mod. n. Murat [58])

gen. Wie aber oben schon gezeigt, ergeben sich neben der Glucuronisierung und Sulfatierung noch andere Stoffwechselwege [96,110].

Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Untersuchungen haben die Vermutungen bestätigt, daß Kinder aufgrund des größeren zentralen Kompartiments und der höheren Clearance verglichen mit Erwachsenen einen höheren Propofolbedarf sowohl zur Narkoseeinleitung als auch zur Narkoseaufrechterhaltung haben. Primär dafür verantwortlich sein dürfte der relativ höhere Cardiac output im Verhältnis zum Körpergewicht bei Säuglingen: Ähnliche Verhältnisse sind für Thiopental beschrieben [33]. Dies wurde auch bei Propofolplasmaspiegeluntersuchungen an ein- bis zwölfjährigen Kindern von Marsh et al. [46] gefunden: Die Initialdosis sollte danach bei Kindern um 50% und die Aufrechterhaltungsdosis um 25–50% über der der Erwachsenen liegen. Patel et al. fanden eine ED 50 für Maskenakzeptanz von 2,5 mg/kg bei 1–12jährigen Kindern [65], Hannallah eine ED 95 für die Maskenakzeptanz bei 3–12jährigen von 2,3 mg/kg [24]. Westrin untersuchte die ED 50 zur Unterdrückung des Lidreflexes: Bei ein bis sechs Monate alten Säuglingen betrug die ED 50 3,0 mg/kg vs. 2,4 mg/kg bei zehn- bis 16jährigen Kindern [112]. Von Browne et al. wurde bei 3–12jährigen Kindern die ED 95, um in einer Alfentanilnarkose Bewegungen zu unterdrücken, mit 8,7 mg/kg/h extrapoliert, die ED 95 Blutspiegel betragen $2,1 \pm 0,9$ ng/ml [9].

Hämodynamik

Die Auswirkungen auf die Hämodynamik sind bereits angesprochen worden. Da die Neonaten und kleinen Säuglinge ihr Herzzeitvolumen in erster Linie über die Herzfrequenz regeln und die Barorezeptorenfunktion auch in den weiteren Kinderjahren noch schwach ausgeprägt ist, dürfte diese Klientel anfällig für Bradykardien sein. Die Bradykardierate bei Kindern unter Propofol beträgt etwa 10–20% [97]. Die eher vagotonen Effekte des Propofol sollten deshalb mittels Vagolytikavorgabe kompensiert werden, zumal auch noch bei Kleinkindern nach Propofol häufiger

als bei älteren Kindern Bradykardien auftreten [3] und der okulokardiale Reflex bei Schulkindern nach Propofol häufiger als nach Inhalationsanästhetika zur Bradykardie führt.

Parallel dazu fanden Short und Aun [97] und Aun et al. [3] einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks bei Kindern von 10–25% unmittelbar nach der Injektion von Propofol. Im Vergleich zu Thiopental ist der Blutdruckabfall unabhängig vom Alter unter Propofol stärker ausgeprägt; die Abnahme des systemvaskulären Widerstands bei den Krabbelkindern ist bei Propofol und Thiopental jedoch identisch und bei den älteren unter Propofol deutlich stärker ausgeprägt. Doyle et al. [17] fanden zwar ähnliche Blutdruckabfälle nach Propofol, sie waren jedoch nicht unterschiedlich im Vergleich zu denen unter einer Halothan-Lachgas-Narkose.

Respiration

Die Pharyngeal- und Laryngealreflexe werden durch Propofol deutlich besser unterdrückt als durch Thiopental [50], was sich vorteilhaft bei der Larynxmaskeninsertion [108] bemerkbar macht und auch Intubationen unter Verzicht auf Relaxanzien und volatile Anästhetika ermöglicht [27].

Das Atemzentrum bei Neonaten und Säuglingen ist sehr anfällig. Deshalb sind kurzfristige Apnoephasen von 20–30 s bei Patienten in diesem Alter nicht selten (ca. 20%) [23, 43]. In einer Vergleichsuntersuchung zwischen Propofol und Thiopental ergaben sich aber keine Unterschiede [109], ebenso wenig wie zwischen Propofol und Methohexital [36]. Über den Einsatz von Propofol zur Sedierung unter Spontanatmung liegen eine ganze Reihe von Untersuchungen bei Säuglingen vor [36, 41, 82, 104, 106]. Abgesehen von kurzen Apnoephasen beeinträchtigt Propofol auch bei Säuglingen und Kleinkindern die Spontanatmung bei Induktionsdosen von 3 mg/kg Körpergewicht und bis zu 175 µg/kg/min nicht. Mittels nasopharyngealer endtidaler CO₂-Messung konnte dabei die suffiziente Atmung bestätigt werden [36, 73, 82, 106]. Die Aufwachphase nach Propofol ist kürzer als nach Thiopental [55]. Es ergeben sich jedoch Altersunterschiede: Bezüglich des vollen Wachheitsgrads

trifft dies nur bei über fünfjährigen Kindern zu, bei den ein- bis fünfjährigen ist nur das Augenöffnen nach Propofol schneller erreicht als nach Thiopental [84]. Tsai et al. [103] berichteten 1993 über zwei bis zwölf Jahre alte Kinder, die nach Propofol eine kürzere Aufwachphase als nach Halothaninhalation hatten. Bei 1–6 Monate alten und 7–12 Monate alten Kindern gab es unter der Propofolgabe keine signifikant schlechteren Extubations-Erholungs- und Aufwachraum-Entlassungszeiten im Vergleich zu einer Thiopental- bzw. Halothaneinleitung [88]. Andere Autoren konnten diese Befunde nicht unbedingt bestätigen [4].

Histaminfreisetzung

Von Doenicke et al. [16] wurde nachgewiesen, daß durch Propofol keine Histaminliberierung ausgelöst wird, weshalb es idealerweise auch bei allergischen Patienten eingesetzt werden könnte. 1992 jedoch wurde über 14 Erwachsene publiziert, die auf Propofol allergisch reagierten, allerdings lag bei diesen Patienten eine allgemeine allergische Disposition vor [39]. Habre et al. verglichen den Einfluß von Propofol und von Halothan auf die Lungenfunktionsparameter bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren mit Asthma bronchiale und fanden keinen negativen Effekt von Propofol. Die Parameter waren unter Propofol und Halothan nahezu gleich [21].

Lipidstoffwechsel

Ein Problem der Anwendung von Propofol in der Neonaten- und Säuglingsphase könnte evtl. auch in der Fettverwertung gesehen werden, da in der Literatur über eine Leberverfettung und Fettembolie bei schwerstkranken Kindern nach langdauernder, hochdosierter Propofolinfusion berichtet wird [66]. Propofol ist aus galenischen Gründen in Sojabohnenöl, Phospholipiden und Glycerin emulgiert. Über die Verwertung von Intralipid®, welches die gleiche Zusammensetzung hat, liegen umfangreiche Untersuchungen im Säuglingsalter vor. So konnte während einer mehrtägigen kontinuierlichen Infusion von 2 g/kg/24 h und 100 E/kg/24 h Heparin bei sehr unreifen beatmeten Frühgeborenen eine ausreichende

Fettclearance gefunden werden [68]. Auch bei hypotrophen Neugeborenen und Frühgeborenen mit Sepsis wurde bei dieser Dosierung keine Hypertriglyzeridämie beobachtet [69].

Umgerechnet auf eine 2%ige Propofolzubereitung (20 mg Propofol und 100 mg Fett pro ml) könnten somit pro Stunde und kg Körpergewicht auch beim kritisch kranken Neugeborenen 16 mg Propofol verabreicht werden, ohne eine kritische Fettklämung zu überschreiten. Zumindest einer kurzzeitigen Anwendung (z.B. im Rahmen von Sedierungen/Narkosen) dürfte somit aus diesen Gründen nichts entgegenstehen, sofern oben genannte Dosierungen nicht überschritten werden.

Warum brauchen wir Propofol auch bei Kindern unterhalb des dritten Lebensjahres?

Bei Kindern unterhalb von drei Jahren erfreuen sich die Inhalationsnarkotika nach wie vor einer sehr großen Beliebtheit, insbesondere wegen der Möglichkeit der Maskeneinleitung und mangels gut steuerbarer intravenöser Verfahren. Propofol hat sich in den vergangenen Jahren als *das* Hypnotikum für die IVA (intravenöse Anästhesie mit Supplementierung von Lachgas) und für die TIVA (totale intravenöse Anästhesie) etabliert. Erst durch die Kombination kurzwirkender Pharmaka (Hypnotika, Analgetika und evtl. Relaxanzien) mit entsprechend kurzer „context sensitive halftime“ wird die TIVA so gut steuerbar, daß sie auch in der klinischen Routine in Konkurrenz zur Narkose mit volatilen Anästhetika treten kann [28, 114]. Als Indikation für die TIVA wird der Verzicht auf volatile Anästhetika angesehen, z.B. bei MH-Gefährdung. Die maligne Hyperthermie (MH) wird von den volatilen Anästhetika und von Succinylcholin getriggert; die Inzidenz ist im Kindesalter deutlich höher als im Erwachsenenalter und beträgt etwa 1–5.000 bis 1–15.000. Bei MH-Disposition, aber auch schon bei Verdacht sind deshalb Succinylcholin und volatile Anästhetika kontraindiziert. Propofol ist kein MH-Trigger wie in vitro- und in vivo-Studien belegen [37, 51]. Auch für den Einsatz von Propofol bei Patienten mit Porphyrie liegen positive Befunde vor [38, 56], es dürfte also problemlos bei Porphyrie einsetzbar sein.

Wiederholte Narkosen mit volatilen Anästhetika, insbesondere bei Verwendung von Halothan, sind mit Leberbelastungen assoziiert. Auch den anderen volatilen Anästhetika wird eine potentielle leberschädigende Wirkung unterstellt [79]. Ob das Compound A von Sevofluran nur tierexperimentell nephrotoxisch wirkt, ist bislang noch nicht definitiv geklärt; für Kinder liegen zu dieser Fragestellung keine kontrollierten Studien vor [57]. Für Propofol hingegen ist weder eine Hepato- noch eine Nephrotoxizität beschrieben.

Nebenwirkungen volatiler Anästhetika

Der Einsatz volatiler Anästhetika ist insbesondere in der Kinderanästhesie mit einer Arbeitsplatzbelastung verbunden. Dies ist zum einen durch die Maskeneinleitung und -beatmung, die Verwendung nicht-geblockter Tuben und natürlich durch die Abatmung inkorporierter volatiler Anästhetika in der postoperativen Phase bedingt. Erhöht wird die intraoperative Arbeitsplatzbelastung bei bronchoskopischen Eingriffen mit starrem Rohr zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Bei fehlender Applikationsmöglichkeit für volatile Anästhetika bietet sich bei manchen Techniken nur die Durchführung in TIVA an, z.B. bei mikrolaryngoskopischen Eingriffen mit Jet-Ventilation [72].

Die Umweltgefährdung durch volatile Anästhetika – da Fluorkohlenwasserstoffe – ist ein weiteres Problem. Auch die neuen volatilen Anästhetika Sevofluran und Desfluran stellen, wenn auch zu einem deutlich geringeren Maße als Halothan, Enfluran und Isofluran, eine ökologische Belastung durch Zerstörung der Ozonschicht dar [74]. Ökologische Probleme werden mit Propofol nicht assoziiert.

Lachgas galt lange Zeit als inertes Anästhetikum. Inzwischen wird Lachgas beschuldigt, durch seine Einwirkungen auf den Vitamin B 12-Metabolismus myelodepressorisch und teratogen zu wirken [62]. Außerdem werden Lachgas ausgeprägte emetische Nebenwirkungen zugeschrieben. Propofol hingegen wirkt eher antiemetisch, was nicht nur zum Einsatz in der Strabismuschirurgie mit erhöhter postoperativer Brechreizneigung prädestiniert [111],

sondern was auch in der Onkotherapie gezielt ausgenutzt wird [48, 75, 87]. Aufgrund des im Vergleich zu Stickstoff 34mal höheren Verteilungskoeffizienten tauscht sich Lachgas stöchiometrisch rasch mit diesem aus und führt aufgrund seiner Molekülgröße zu einer Volumen- bzw. Druckzunahme luftgefüllter Hohlräume wie Darmschlingen, Pneumothorax, Mittelohr etc. [18]. Volatile Anästhetika heben den „Euler-Liljestrand-Reflex“ auf. I.v.-Narkotika und damit auch Propofol beeinflussen die hypoxische Vasokonstriktion nicht. Ein Anstieg intrapulmonaler Shunts kann somit unterbunden werden [53]. Bei Kindern liegen zu dieser Problematik allerdings keine Untersuchungsergebnisse vor, es sind jedoch keine Gründe ersichtlich, die einen Analogieschluß nicht zulassen.

Da die Thermogenese im braunen Fettgewebe durch die volatilen Anästhetika unterbunden wird [63], könnte die TIVA evtl. zur Vermeidung einer Hypothermie bei Säuglingen von Vorteil sein.

Vorteile von Propofol

In Kombination mit Opioiden, insbesondere Alfentanil, erlaubt Propofol die Intubation ohne Relaxans [27, 49, 101]. Dies ist insbesondere bei Kindern, die eine Intubationsnarkose für kurze Eingriffe brauchen, ein nicht zu unterschätzender Vorteil. Denn als Alternative verbleiben derzeit nur die Intubation in sehr tiefer Narkose mit volatilen Anästhetika oder die Anwendung von Succinylcholin oder evtl. der Einsatz von Mivacurium, will man erhebliche Narkoseüberhänge vermeiden. Die gute Blockierung laryngealer Reflexe zeigt sich auch in der niedrigeren Laryngospasmusinzidenz im Vergleich zu anderen Narkoseinduktionsmedikamenten [48]. So ist es auch nicht verwunderlich, daß unter Propofol-Alfentanil-Einsatz sich die Intavent®-Larynxmaske leichter als mit anderen Hypnotika platzieren läßt [2].

Propofol senkt den intrakraniellen Druck sowie den zerebralen Perfusionsdruck, wie Heregods et al. [26] und Ravussin et al. [77] in ihren Untersuchungen feststellen konnten. Deshalb hat sich Propofol sehr gut zur Narkoseführung bei neurochirurgischen Eingriffen etablieren können, zumal die

kurze Halbwertszeit und damit das schnelle Erwachen die rasche Beurteilbarkeit der neurologischen Funktionen postoperativ ermöglicht [78]. Auch der Anstieg des Augeninnendrucks während der Narkoseeinleitung läßt sich mit Propofol besser begrenzen als mit Thiopental [55].

Die Ataralanästhesie mit Ketamin erfordert zur Unterdrückung der psychomimetischen Nebenwirkungen den Einsatz von Benzodiazepinen; im allgemeinen wird Midazolam eingesetzt. Die lange Halbwertszeit von Midazolam mit einer systemischen Clearance bei gesunden Kindern zwischen 8 und 13 ml/min und kg Körpergewicht [70] und kritisch kranken Neugeborenen von 2 ml/min und kg [29] macht sich hier negativ bemerkbar. Als Alternative zu Midazolam in dieser Indikation wird von Schüttler Propofol propagiert, was eine etwa fünfmal höhere Clearance als Midazolam hat [89].

Neben der Propofolanwendung zur Narkose ergeben sich in der klinischen Praxis eine ganze Reihe von Indikationsfeldern, auf denen Propofol in subnarkotischen Dosen eingesetzt wird. Das Spektrum reicht vom Transport beatmeter oder narkotisierter Patienten bis zum Einsatz zur Sedierung bei diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen. Hier ist Propofol bislang erfolgreich bei Kindern zur Herzkatheteruntersuchung und zur transösophagealen Echokardiographie eingesetzt worden [44]. Dabei konnten deutlich kürzere Erholungszeiten als nach Ketamin erzielt werden [40]. Bewährt hat sich Propofol ebenfalls bei radiologischen Maßnahmen im Kindesalter, so z.B. bei Kernspintomographie-Untersuchungen in Spontanatmung [30, 106]; eine Loadingdosis von 2 mg/kg und anschließend 100 µg/kg/min kontinuierlich [20] oder eine Induktionsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht und Repetitionsdosen von 1 mg/kg bei Bedarf [82] haben sich als ausreichend erwiesen. Hier macht sich die Möglichkeit, auf Narkosegeräte zu verzichten, positiv bemerkbar, denn das ferromagnetische Anästhesieequipment und das Kernspintomographiegerät können sich gegenseitig bis hin zur Ineffektivität beeinflussen. In das Spektrum des Sedierungseinsatzes von Propofol gehören auch Spinalpunktionen und Knochenmarkpunktionen. Die-

se lassen sich vorteilhaft in einer Kombination von Propofol und Lokalanästhesie mit EMLA® (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) und/oder Infiltration durchführen. Ebenso stellt die Sedierung während Regionalanästhesien eine Indikation dar [14, 99].

Schlußbemerkungen

Zusammenfassend kann konstatiert werden, daß sich auch im frühen Kindesalter viele Indikationen herauskristallisiert haben, die unter Propofol vorteilhafter als unter anderen Anästhetika bzw. Hypnotika zu handhaben sind, da die Patienten sehr schnell, bewußtseinsklar zufrieden aus der Narkose bzw. Sedierung erwachen. Diese Vorteile lassen sich noch erweitern, wenn man den personellen Aufwand für die postoperative und postsedative Phase und damit auch die Kosten mit ins Kalkül zieht [34].

Diese Vorteile lassen sich aber nur dann realisieren, wenn personell und apparativ die Risiken und Probleme von erfahrenen Intensivmedizinern und Anästhesisten beherrscht werden. Diese Implikationen haben – unabhängig von verwendeten Pharmaka – auch in der Literatur ihren Niederschlag gefunden: In den „Guidelines for the monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures“ der American Academy of Pediatrics [100]. Da die Übergänge zwischen den einzelnen Sedierungsstufen bis hin zur Narkose fließend sind, muß man sich im Zweifelsfalle wie bei einer allgemeinen Anästhesie verhalten [6]. Deshalb gehört das Anästhetikum Propofol nur in die Hand des Anästhesisten oder des erfahrenen Intensivmediziners.

Unseres Erachtens ist es bei den vorliegenden Daten und den bislang gewonnenen Erfahrungen nicht mehr gerechtfertigt, Kindern unter 3 Jahren Propofol zur Narkose und zur Kurzzeitsedierung generell vorzuenthalten.

Die gute Akzeptanz, die Propofol auch in der Anwendung in dieser Altersstufe gefunden hat, ist besonders bemerkenswert, weil diese Substanz aufgrund der altersbezogenen Zulassungsbeschränkung derzeit nur im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit unter den Voraussetzungen des „Heilversuchs“ eingesetzt werden darf [82a].

Es kann nur darüber spekuliert werden, warum Propofol noch nicht für Kinder unter 3 Jahren zugelassen worden ist. Eine Rücksprache bei der Fa. Zeneca GmbH ergab jedoch, daß dieser Hersteller beabsichtigt, in Kürze aufgrund neuerer Daten eine entsprechende Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu beantragen.

Im Interesse der Kinder, aber auch der Anwender ist zu hoffen, daß diese Absicht möglichst bald verwirklicht und dann auch von Erfolg gekrönt sein wird.

Fazit für die klinische Praxis

Propofol wurde vor mehr als 10 Jahren in die Klinik eingeführt und hat sich als das Hypnotikum der Wahl für die totale intravenöse Anästhesie und die Kurzzeitsedierung von Intensivpatienten etabliert. Es ist allerdings für Kinder unter 3 Jahren nicht zugelassen. In ihrer Arbeit geben die Autoren einen Literaturüberblick über Erfahrungen mit der Anwendung von Propofol bei Kindern unter 3 Jahren. Nach Ansicht der Autoren ist es aufgrund der vorliegenden Daten nicht mehr gerechtfertigt, Kindern unter 3 Jahren Propofol zur Narkose und zur Kurzzeitsedierung generell vorzuenthalten.

Vorteile von Propofol

Vorteilhaft ist die Anwendung von Propofol vor allem bei Verdacht auf maligne Hyperthermie, da es kein Trigger der malignen Hyperthermie ist, bei bronchoskopischen Eingriffen, oder zur Kurzzeitsedierung.

Besonderheiten bei der Anwendung von Propofol im Kleinkindesalter

- Die Dosis zur Anästhesieinduktion sollte um ca. 50% über der der Erwachsenen liegen.
- Die Bradykardierate beträgt bei Kindern nach Propofol etwa 10–20%. Da Neonaten und Säuglinge ihr Herzzeitvolumen in erster Linie über die Herzfrequenz regeln und die Barorezeptorfunktion noch schwach ausgeprägt ist, sollten die eher vagotonen Effekte von Propofol mittels Vagolytika kompensiert werden.

- Zumindest bei kurzzeitiger Anwendung dürfte die Anästhesie mit Propofol die kritische Fettklärung auch unreifer Frühgeborener nicht überschreiten.

Literatur

- Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K, Takuma C (1992) **Seizure-like movements during induction of anesthesia with sevoflurane.** *Br J Anaesth* 68:214–215
- Allsop F, Innes P, Jackson M, Cunliffe M (1995) **Dose of propofol required to insert the laryngeal mask in children.** *Paediatr Anaesth* 5:47–51
- Aun CST, Sung RYT, O'Meara ME, Short TG, Oh TE (1993) **Cardiovascular effects of i.v. induction in children: comparison between propofol and thiopentone.** *Br J Anaesth* 70:647–653
- Aun CS, Short TG, O'Meara ME (1994) **Recovery after propofol infusion anesthesia in children: comparison with propofol, thiopental or halothane induction followed by halothane maintenance.** *Br J Anaesth* 72:554–558
- Avramov M, White PF (1995) **Comparative effects of methohexital, propofol and etomidate for electroconvulsive therapy.** *Anesth Analg* 81:596–602
- Beushausen T (1996) **Sedativa für diagnostische Eingriffe im Kindesalter.** In: Beushausen T, Kraus GB, Strauß J (Hrsg) *Sedierung und Narkose bei diagnostischen Eingriffen im Kindesalter.* Springer, Berlin Heidelberg New York
- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM (1994) **The nonhypnotic therapeutic applications of propofol.** *Anesthesiology* 80:642–656
- Boyle WA, White PP, Rendig SV (1989) **Negative inotropic effects of propofol versus etomidate and thiopental on rabbit papillary muscle [Abstract].** *Anesth Analg* 68:535.
- Browne BL, Wolf AR, Prys-Roberts C (1990) **Dose requirements for propofol in children during total i.v. anaesthesia.** *Br J Anaesth* 64:396–397
- Cameron E, Johnston G, Crofts S, Morton NS (1992) **The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children.** *Anaesthesia* 47:604–606
- Collier C, Kelly K (1991) **Propofol and convulsions: the evidence mounts.** *Anaesth Intensiv Care* 19:573–575
- Crawford M, Pollock J, Anderson K, Gravin RJ, MacIntyre D, Verman D (1993) **Comparison of midazolam with propofol for sedation in outpatient bronchoscopy.** *Br J Anaesth* 70:419–422
- Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J (1987) **Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans.** *Anesth Analg* 66:1115–1120
- Dalen B, Mansoor O (1993) **Practical methods of using propofol as a complement to locoregional anesthesia in children.** *Can Anesthesiol* 41:245–249
- DeFriez CE, Wong HC (1992) **Seizures and opisthotonus after propofol anesthesia.** *Anesth Analg* 75:630–632
- Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka D, Glen JB (1985) **Effects of propofol (Diprivan) on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers.** *Postgrad Med J [Suppl 3]* 61:15–20
- Doyle P, McFadzean W, Morton NS (1993) **IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children.** *Br J Anaesth* 7:542–545
- Eger II El, Saidman LB (1965) **Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax.** *Anesthesiology* 26:61
- Eledjam II (1994) **Use of Diprivan in addition to locoregional anesthesia.** *Ann Fr Anesth Reanim* 13:593–597
- Frankville DD, Spear RR, Dyck JB (1993) **The dose of propofol required to prevent children from moving during magnetic resonance imaging.** *Anesthesiology* 79:959–958
- Habre W, Matsumoto I, Sly PD (1996) **Propofol or halothane anaesthesia for children with asthma: effects on respiratory mechanics.** *Br J Anaesth* 77:739–743
- Hall RI, Murphy IT, Landymore R, Pollak PT, Doak G, Murray M (1993) **Myocardial metabolic changes during propofol anesthesia for cardiac surgery in patients with reduced ventricular function.** *Anesth Analg* 77:680–689
- Hannallah RS, Baker SB, Casey W, Mc Gill WA, Broadman LM (1991) **Propofol: effective dose and induction characteristics in unmedicated children.** *Anesthesiology* 74:217–219
- Hannallah RS, Britton JT, Schafer PG, Patel RI, Norden JM (1994) **Propofol anaesthesia in paediatric ambulatory patients: a comparison with thiopentone and halothane.** *Can J Anaesth* 41:12–18
- Hara M, Kai Y, Ikemoto Y (1993) **Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat.** *Anesthesiology* 79:781–788
- Herregods L, Verbeke I, Rolly G, Colardyn F (1988) **Effect of propofol on elevated intracranial pressure: preliminary results.** *Anaesthesia [Suppl]* 43:107–109
- Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L (1993) **Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children.** *Acta Anaesthesiol Scand* 37:726–729
- Holas A (1996) **Intravenöse und totale intravenöse Anästhesie TIVA.** Thieme, Stuttgart
- Jacqz-Aigrain E, Woob C, Robieux I (1990) **Pharmacokinetics of Midazolam in critically ill neonates.** *Eur J Clin Pharmacol* 39:191–192
- Janvier G (1994) **Use of Diprivan in radiology.** *Ann Fr Anesth Reanim* 13:589–592
- Jones RDM, Chan K, Andrew LJ (1990) **Pharmacokinetics of Propofol in children.** *Br J Anaesth* 65:661–667
- Jones RD, Visram AR, Chan MM, Bacon-Shoma J, Mya GH, Irwin MG (1994) **A comparison of three induction agents in paediatric anaesthesia: cardiovascular effects and recovery.** *Anaesth Intensiv Care* 22:545–555
- Jonmarker C, Westrin P, Larsson S, Erner O (1987) **Thiopental requirements for induction of anesthesia in children.** *Anesthesiology* 67:104–107
- Kain ZN, Gaal DI, Kain TS, Jaeger DD, Rimat S (1994) **A first-pass cost analysis of propofol versus barbiturates for children undergoing magnetic resonance imaging.** *Anesth Analg* 79:1102–1106
- Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MV, Mandema JW, Shafer SL (1994) **The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches.** *Anesthesiology* 80:104–122
- Kessler P, Alemdag Y, Hill M, Dietz S, Vettermann J (1996) **Intravenöse Sedierung von spontanatmenden Säuglingen und Kleinkindern während der Magnetresonanztomographie.** *Anaesthesist* 45:1158–1166
- Krivovic-Horber R, Reyfort H, Becq MC, Adnet P (1989) **Effect of Propofol on the malignant hyperthermia susceptible pig model.** *Br J Anaesth* 62:691–693
- Kroh UP, Frank M, Schwerc C, Doss MO (1993) **Anästhesie mit Propofol bei einem exazerbiertem Verlauf der akuten intermittierenden Porphyrie.** *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28:531–533
- Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Monoret-Vantrin DA, Gueant JL (1992) **Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan).** *Anesthesiology* 77:275–280
- Lebovic S, Reich DL, Steinberg LG, Vela FP, Silvaj G (1992) **Comparison of propofol versus ketamine for anaesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization.** *Anesth Analg* 74:490–494
- Lefever EB, Potter PS, Seeley NR (1993) **Propofol sedation for pediatric MRI (Letter).** *Anesth Analg* 76:919–920
- Mackenzie N, Grant IS (1987) **Propofol for intravenous sedation.** *Anaesthesia* 42:3–6
- Manschot HJ, Meursing AE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W (1992) **Propofol requirements for induction of anesthesia in children of different age groups.** *Anesth Analg* 75:876–879

44. Marcus B, Steward DJ, Khan NR, Scott EB, Scott GM, Gardner, Wong PC (1993) **Outpatient transesophageal echocardiography with intravenous propofol anaesthesia in children and adolescents.** *J Am Soc Echocardiogr* 6:205–209
45. Marsch SCU, Schäfer HG (1990) **Pronounced bradycardia after application of POR-8 (Ornipressin) under total intravenous anaesthesia with propofol.** *Acta Anaesthesiol Scand* 34:514
46. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN (1991) **Pharmacokinetic model driven infusion of Propofol in children.** *Br J Anaesth* 67:41–48
47. Martin L, Pasternak LR, Pudimat MA (1992) **Total intravenous anaesthesia with propofol in pediatric patients outside the operating room.** *Anesth Analg* 74:609–612
48. Martin TM, Nicolson SC, Bargas MS (1993) **Propofol anaesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients.** *Anesth Analg* 76:144–148
49. McConaghy P, Bunting HE (1994) **Assessment of intubating conditions in children after induction with propofol and varying doses of alfentanil.** *Br J Anaesth* 73:596–599
50. McKeating K, Bali IM, Dundee IW (1988) **The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity.** *Anaesthesia* 43:638–640
51. McKenzie AJ, Couchman KG, Pollock N (1992) **Propofol is a "safe" anaesthetic agent in malignant hyperthermia susceptible patients.** *Anaesth Intens Care* 20:165–168
52. McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, White PF, Apfelbaum JL, Grasel TH, Hug CC (1993) **Adverse events in a Multicenter Phase IV Study of Propofol: Evaluation by anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses.** *Anesth Analg* 77:3–9
53. Mendoza CU, Suarez M, Castaneda R, Hernandez A, Sanchez R (1992) **Comparative study between the effects of total intravenous anaesthesia with propofol and balanced anaesthesia with halothane on the alveolar-arterial oxygen tension difference and on the pulmonary shunt.** *Arch Med Res* 23:139–142
54. Millar JM, Jewkes CF (1988) **Recovery and morbidity after daycase anaesthesia: a comparison of propofol with thiopentone/enflurane with and without alfentanil.** *Anaesthesia* 43:738–743
55. Mirakhur RK (1988) **Induction characteristics of propofol in children: comparison with thiopentone.** *Anaesthesia* 43:593–598
56. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuih LC (1988) **Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria.** *Br J Anaesth* 60:109–111
57. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, Kawai Y, Orgasawara Y, Tamura T, Negishi A, Kumagai Y, Kawai T (1992) **Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the by-products.** *Anesthesiology* 77:1155–1164
58. Murat I (1996) **Clinical expert report on the use of Diprivan for infant anaesthesia: unpublished data.** Zeneca report 01 IG/1024844
59. Murat I, Biffard V, Vernors V, Zaouter M, Marsol P, Souron R, Farinotti (1996) **Pharmacokinetics of Propofol after a single dose of children aged 1–3 years with minor burns: comparison of three data analysis approaches.** *Anesthesiology* 84:526–532
60. Nathan N, Debord J, Narcisse F (1993) **Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and renal failure patients: a preliminary study.** *Acta Anaesthesiol Belg* 44:77–85
61. Neigh JL, Garman JK, Harp JR (1971) **The electroencephalographic pattern during anaesthesia with ethrane: Effects of depth of anaesthesia, PaCO₂ and nitrous oxide.** *Anesthesiology* 35:482–487
62. Nunn JF, Chanarin I, Tanner AG, Owen ERTC (1986) **Megaloblastic bone marrow changes after repeated oxide anaesthesia. Reversal with folic acid.** *Br J Anaesth* 58:1469–1470
63. Ohlson KB, Mohell N, Cannon B, Lindahl SGE, Nedergard J (1994) **Thermogenesis in brown adipocytes is inhibited by volatile anesthetic agents. A factor contributing to hypothermia in infants?** *Anesthesiology* 81:176–183
64. Pagel PS, Warltier DC (1993) **Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs.** *Anesthesiology* 78:100–108
65. Patel DK, Keeling PA, Newman GB, Radford P (1988) **Induction dose of propofol in children.** *Anaesthesia* 43:949–952
66. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray PJ, Waldmann CS, Verghese C (1992) **Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports.** *Br Med J* 305:613–616
67. Patterson KW, Casey PB, Murray JP, O'Boyle, Cunningham AJ (1991) **Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam.** *Br J Anaesth* 67:108–111
68. Paust A, Schröder A, Park W, Jakobs, Frauendienst G (1983) **Fat elimination in parenterally fed low-birth-weight infants during the first weeks of life.** *J Parent Ent Nutr* 7:557–559
69. Paust A, Park W, Brösicke H, Schröder H (1986) **Fett in der parenteralen Ernährung des Kindes unter besonderer Berücksichtigung des Frühgeborenen.** *Beitr Infusionstherapie Klin Ernähr* 13:178–190
70. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes D (1989) **The pharmacokinetics of Midazolam in paediatric patients.** *Eur J Clin Pharmacol* 37:267–277
71. Pfeifer S (1992) **Pharmakokinetik im Neugeborenen- und Kindesalter.** *Pharmazie* 47:735–745
72. Perrin G, Colt HG, Martin C, MAK MA, Dumon JF, Gouin F (1992) **Safety of interventional rigid bronchoscopy using intravenous anaesthesia and spontaneous assisted ventilation. A prospective study.** *Chest* 102:1526–1530
73. Puttick N, Rosen M (1988) **Propofol induction and maintainance with nitrous oxide in paediatric outpatient dental anaesthesia.** *Anaesthesia* 34:646–649
74. Radtke J, Fabian P (1991) **Die Ozonschicht und ihre Beeinflussung durch N₂O und Inhalationsanaesthetika.** *Anaesthesist* 40:429–433
75. Raftery S, Sherry B (1992) **Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting.** *Can J Anaesth* 39:37–40
76. Raouf AA, Van Obbergh LJ, Verbeck RK (1995) **Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia.** *Br J Anaesth* 74:46–49
77. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D (1988) **Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy.** *Anaesthesia [Suppl.]* 34:37–41
78. Ravussin P, Templehoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM (1991) **Propofol vs thiopental-isoflurane for neurosurgical anaesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery.** *J Neurosurg Anesth* 3:85–95
79. Ray EC, Brummond GB (1991) **Halothane hepatitis.** *Br J Anaesth* 67:84–99
80. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF (1993) **Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital and propofol.** *Anesth Analg* 77:1008–1011
81. Reed M, Marx C, Ymashita T, Myers C, Blunier I (1994) **Integrated pharmacokinetic (PK) – pharmacodynamic (PD) evaluation of propofol (P) in critically ill, mechanically ventilated infants.** *Can J Physiol Pharmacol [Suppl]* 72:205
82. Reinhold P, Graichen B (1996) **Propofol zur NMR-Untersuchung im Kindesalter.** *Anaesthesist [Suppl 2]* 35:A 144
- 82a. Reinhold P, Usselmann B (1998) **Der nicht-bestimmungsgemäße Gebrauch zugelassener Medikamente in der Anästhesie.** *Anästh Intensivmed (im Druck)*

83. Rodney GE, Reichert CC, O'Regan DN, Blockstock D (1992) **Propofol or propofol/alfentanil compared to thiopentone/succinylcholine for intubation of healthy children (Abstract).** *Can J Anaesth [Suppl II]* 39: A129
84. Runcie CJ, Mackenzie SJ, Arthur DS, Morton NS (1993) **Comparison of recovery from anesthesia induced in children with either propofol or thiopentone.** *Br J Anaesth* 70: 192–195
85. Saint-Maurice C, Cockshott ID, Douglas EJ, Richard MO, Harmeij JL (1989) **Pharmacokinetics of propofol in young children after single dose.** *Br J Anaesth* 63: 667–670
86. Saunders PRI, Harris MNE (1990) **Opisthotonus and other unusual neurological sequelae after outpatient anaesthesia.** *Anaesthesia* 45: 552–557
87. Scher CS, Amar D, McDowall RH, Barst SM (1992) **Use of propofol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis in oncology patients.** *Can J Anaesth* 39: 170–172
88. Schrum SF, Hannallah RS, Verghese PM, Welborn LG, Norden JM, Ruttiman U (1994) **Comparison of propofol and thiopental for rapid anesthesia induction in infants.** *Anesth Analg* 78: 482–485
89. Schüttler J, Schüttler M, Kloos S, Nadstawek J, Schwilden H (1991) **Optimierte Dosierungsstrategien für die totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Ketamin** *Anaesthesist* 40: 199–204
90. Scott RPF, Sounders DA, Norman J (1988) **Propofol: clinical strategies for preventing the pain on injection.** *Anaesthesia* 43: 492–494
91. Sebel PS, Lowdon JD (1989) **Propofol: a new intravenous anesthetic.** *Anesthesiology* 71: 260–277
92. Senn P, Jöhr M, Kaufman S (1993) **Brief narcosis with propofol/ketamine for administering retrobulbar anesthesia.** *Klin Monatsbl Augenheilkd* 202: 528–532
93. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM (1993) **Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide.** *Anesthesiology* 78: 657–665
94. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF (1988) **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia.** *Anesthesiology* 69: 348–356
95. Shafer SL, Stanski DR (1992) **Improving the clinical utility of anesthesia drug pharmacokinetics.** *Anesthesiology* 76: 327–330
96. Shafer SL (1993) **Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics.** *J Clin Anesth [Suppl 1]* 5: 145–215
97. Short AM, Aun CS (1991) **Haemodynamic effects of propofol in children.** *Anaesthesia* 46: 783–785
98. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M (1988) **Disposition in male volunteers of a sub-anaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14 C-Propofol.** *Xenobiotica* 18: 429–440
99. Smith I, Monk TG, White PF, Ding Y (1994) **Propofol infusion during regional anesthesia: sedative, amnestic and anxiolytic properties.** *Anesth Analg* 79: 313–319
100. Statement of the American Academy of Paediatrics, Committee on Drugs (1992) **Guidelines for the monitoring and management of paediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures.** *Pediatrics* 88: 1286–1287
101. Steyn MP, Quinn AM, Gillespie JA, Miller DC, Best CJ, Morton NS (1994) **Tracheal intubation without neuromuscular block in children.** *Br J Anaesth* 72: 403–406
102. Sung YF, Reiss N, Tillette T (1991) **The differential cost of anesthesia and recovery with propofol-nitrous oxide anesthesia versus thiopental sodium-nitrous oxide anesthesia.** *J Clin Anesth* 3: 391–394
103. Tsai S, Lee L, Shenn J, Hsen S, Lee T, Lippmann M (1993) **Outpatient surgery in infants: comparative recovery times from propofol and halothane anesthesia (Abstract).** *Anesth Analg* 76: 473
104. Valtonen M, Salonen M, Forssell H, Scheinin M, Viinamaki O (1989) **Propofol infusion for sedation in outpatient oral surgery: a comparison with diazepam.** *Anaesthesia* 44: 730–734
105. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P (1989) **Propofol as an induction agent in children pain of induction and pharmacokinetics.** *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 152–155
106. Vangerven M, Van Hemelrijck J, Wooters P, Vandermeersch E, Van Aken H (1992) **Light anaesthesia with propofol for paediatric MRI.** *Anaesthesia* 47: 706–707
107. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF (1991) **Use of desflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol and nitrous oxide.** *Anesthesiology* 75: 197–203
108. Van Obbergh LJ, Muller G, Zeippen B, Dooms G (1992) **Propofol infusion and laryngeal mask insertion for magnetic resonance imaging in children.** *Anesthesiology* 7: A 1177
109. Valtonen M, Iiaslo B, Kanto I, Tikkanen I (1988) **Comparison between propofol and thiopentone for the induction of anaesthesia in children.** *Anaesthesia* 43: 696–699
110. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C (1992) **Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation.** *Br J Anaesth* 68: 183–186
111. Watcha ME, Simeon, RM, White PF, Stevens JL (1991) **Effect of Propofol on the incidence of postoperative emesis after strabismus surgery in children.** *Anesthesiology* 75: 204–209
112. Westrin P (1991) **The induction dose of propofol in infants 1–6 months of age and in children 10–16 years of age.** *Anesthesiology* 74: 455–458
113. White PF (1988) **Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics.** *Semin Anesth* 7: 4–20
114. White PF (1996) **Propofol.** In: White PF (ed) *Textbook of intravenous anaesthesia.* Williams & Wilkins, Baltimore