

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**4- Hydroxybutansäure im Vergleich mit Propofol für Sedierungen bei diagnostischen
und interventionellen Herzkatheteruntersuchungen:
Eine prospektive, randomisierte Studie bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Laura Anne Grünzinger-Worms

geb. am: 25.10.1987 in Heidelberg

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Zusammenfassung | 5 |
| 1.1 Abstract..... | 7 |
| 2. Einleitung | 9 |
| 2.1 Die Herzkatheteruntersuchung | 9 |
| 2.1.1 Definition und Durchführung | 9 |
| 2.1.2 Geschichte des Herzkatheters beim adulten und pädiatrischen Patienten | 10 |
| 2.1.3 Indikationen beim pädiatrischen Patienten | 11 |
| 2.1.4 Komplikationen der HKU bei pädiatrischen Patienten..... | 12 |
| 2.1.5 Besonderheit der Herzkatheteruntersuchung bei pädiatrischen Patienten | 12 |
| 2.2 Sedierungsmöglichkeiten..... | 13 |
| 2.2.1 Allgemeinanästhesie | 13 |
| 2.2.2 Tiefe Sedierung | 13 |
| 2.2.3 Das ideale Anästhetikum | 14 |
| 2.2.4 Medikamentöse Optionen | 15 |
| 2.2.4.1 Volatile Anästhetika..... | 15 |
| 2.2.4.2 Opioide | 15 |
| 2.2.4.3 Ketamin | 16 |
| 2.2.4.4 Dexmedetomidin | 16 |
| 2.2.4.5 Etomidat | 16 |
| 2.2.4.6 Propofol..... | 17 |
| 2.2.4.7 Midazolam..... | 17 |
| 2.2.5. Bisherige Standardsedierung | 17 |
| 2.2.5.1 Propofol..... | 17 |
| 2.3 Hintergründe zu dieser Studie | 18 |
| 2.4 4-Hydroxybutansäure | 19 |
| 2.5 Studiendesign..... | 20 |
| 3. Material und Methoden | 21 |
| 3.1 Vorbereitung der Studie..... | 21 |
| 3.2 Patienten | 23 |
| 3.3 Studienmedikation | 24 |
| 3.4 Einteilung und Gruppengleichheit..... | 25 |
| 3.5. Durchführung der Studie | 25 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.5.1 | Aufnahmeroutine | 25 |
| 3.5.2 | Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien | 26 |
| 3.5.3 | Aufklärung der Eltern | 26 |
| 3.5.4 | Randomisierung der Studienteilnehmer..... | 27 |
| 3.5.5 | Nüchternphase..... | 27 |
| 3.5.6 | Prämedikation mit Midazolam..... | 28 |
| 3.5.7 | Infusionen während der Untersuchung | 28 |
| 3.5.8 | Einleitung und Dosierung der Analgosedierung..... | 28 |
| 3.5.9 | Monitoring und Dokumentation während der Untersuchung | 30 |
| 3.5.10 | Blutgasanalyse am Ende der Analgosedierung..... | 30 |
| 3.5.11 | Monitoring auf Station..... | 30 |
| 3.6 | Bearbeitung der gesammelten Daten | 31 |
| 3.7 | Auswertung der gesammelten Daten | 31 |
| 3.8 | Komplikationen | 32 |
| 4. | Ergebnisse | 33 |
| 4.1 | Patientendaten und Gruppenverteilungen..... | 33 |
| 4.1.1 | Alle Patienten..... | 33 |
| 4.1.2 | Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 34 |
| 4.2 | Verwendete Midazolam-Dosis | 35 |
| 4.2.1 | Alle Patienten..... | 35 |
| 4.2.2 | Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 36 |
| 4.3 | Propofolregime | 37 |
| 4.3.1 | Alle Patienten..... | 37 |
| 4.3.2 | Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 38 |
| 4.3.3 | Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter | 38 |
| 4.4 | 4-Hydroxybutansäure-Regime..... | 39 |
| 4.4.1 | Alle Patienten..... | 39 |
| 4.4.2 | Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 40 |
| 4.4.3 | Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter | 40 |
| 4.5 | Bolusgaben | 41 |
| 4.5.1 | Alle Patienten..... | 41 |
| 4.5.2 | Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 42 |
| 4.6 | Erhobene Parameter im Rahmen der HKU | 42 |
| 4.6.1 | Dauer der Sedierung | 42 |

| | |
|--|----|
| 4.6.1.1 Alle Patienten | 42 |
| 4.6.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 43 |
| 4.6.2 Vitalparameter..... | 43 |
| 4.6.2.1 Kardiozirkulatorische Parameter | 43 |
| 4.6.2.1.1 Alle Patienten | 43 |
| 4.6.2.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 44 |
| 4.6.2.2 Periphere Sauerstoffsättigungen..... | 46 |
| 4.6.2.2.1 Alle Patienten | 46 |
| 4.6.2.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 46 |
| 4.6.3 Sauerstoffgabe..... | 47 |
| 4.6.3.1 Alle Patienten | 47 |
| 4.6.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 48 |
| 4.7 Komplikationen | 48 |
| 4.7.1 Alle Patienten..... | 48 |
| 4.7.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 50 |
| 4.8 BGA nach OP | 51 |
| 4.8.1 Alle Patienten..... | 51 |
| 4.8.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren..... | 52 |
| 4.9 Beobachtungen auf Station | 53 |
| 4.9.1 Unruhe..... | 53 |
| 4.9.1.1 Alle Patienten | 53 |
| 4.9.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 54 |
| 4.9.2 Zusätzliche Analgetika..... | 54 |
| 4.9.2.1 Alle Patienten | 54 |
| 4.9.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 55 |
| 4.9.3 PONV (postoperative nausea and vomiting) | 55 |
| 4.9.3.1 Übelkeit/Erbrechen ohne prophylaktische Antiemetika-Gabe..... | 55 |
| 4.9.3.1.1 Alle Patienten | 55 |
| 4.9.3.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 56 |
| 4.9.3.2 Übelkeit/Erbrechen mit prophylaktischer Antiemetika-Gabe..... | 56 |
| 4.9.3.2.1 Alle Patienten | 56 |
| 4.9.3.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 57 |
| 4.9.3.3 4-Hydroxybutansäure mit Antiemetikum im Vergleich zu 4-Hydroxybutansäure ohne Antiemetikum | 57 |
| 4.9.3.3.1 Alle Patienten | 57 |

| | |
|---|------------|
| 4.9.3.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 58 |
| 4.9.4 Gabe von Antiemetika auf Station | 59 |
| 4.9.4.1 Alle Patienten | 59 |
| 4.9.4.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 59 |
| 4.9.5 Sedativa | 60 |
| 4.9.5.1 Alle Patienten | 60 |
| 4.9.5.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 60 |
| 4.9.6 Sauerstoffgabe | 61 |
| 4.9.6.1 Alle Patienten | 61 |
| 4.9.6.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren | 61 |
| 4.10. Vollständigkeit der Dokumentation | 61 |
| 5. Diskussion | 63 |
| 6. Literaturverzeichnis | 76 |
| 7. Anhang | 85 |
| 7.1 Diagnostik bei Aufnahme | 85 |
| 7.2 Standardwerte der arteriellen Blutgasanalyse | 85 |
| 7.3 Standardisierter Aufklärungsbogen | 86 |
| Patientendaten | 86 |
| Patientenetikett | 86 |
| 7.4 Protokoll Analgosedierung | 92 |
| 7.4.1 Propofol Vorderseite | 92 |
| 7.4.2 4-Hydroxybutansäure Vorderseite | 93 |
| 7.4.3 Rückseite | 94 |
| 7.5 Antrag Ethikkommission | 95 |
| 7.6 Votum der Ethikkommission | 104 |
| 8. Publikationen und Danksagungen | 106 |

1. Zusammenfassung

Die vorgelegte Doktorarbeit präsentiert Hintergründe und Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven Studie, in deren Rahmen die Sedierung pädiatrischer Patienten bei diagnostischen und/oder interventionellen Herzkatheteruntersuchungen untersucht wird. Verglichen werden die für eine tiefe Sedierung bei erhaltener Spontanatmung verwendeten Wirkstoffe Propofol und 4-Hydroxybutansäure (auch Gamma-Hydroxy-Butyrat). Bisher erfolgte die Sedierung dieser Patienten in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik des Saarlandes mittels Propofol.

Hierunter kam es gelegentlich zu meist leichten, teilweise auch mittelschweren Komplikationen (z.B. Abfall von Sauerstoffsättigung oder Blutdruck). Da z. B. eine kardiovaskuläre Depression bei kardial vorerkrankten Patienten besonders negative Auswirkungen haben kann, wurde eine Alternative mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil gesucht. Hierfür bot sich der Wirkstoff 4-Hydroxybutansäure an. Dieser weist laut Literatur eine geringe Auswirkung auf die hämodynamische und respiratorische Stabilität auf.

Für diese randomisierte, prospektive Studie konnten unter Berücksichtigung der Einschluss- und Ausschlusskriterien 72 pädiatrische Patienten im Alter von 2 Monaten bis Ende des 18. Lebensjahres eingeschlossen werden, welche im Zeitraum vom April 2011 bis zum März 2012 eine Herzkatheteruntersuchung erhielten. Die Patienten wurden nach Geburtsdaten randomisiert und in die zwei Gruppen „Sedierung mit Propofol“ und „Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure“ eingeteilt. Die hierbei erhobenen Vitalparameter wurden anhand der Sedierungsprotokolle ausgewertet und verglichen. Zusätzlich wurde bei beiden Patientenkollektiven eine Subgruppenanalyse der Patienten unter einem Alter von 2 Jahren durchgeführt.

In der Auswertung der Ergebnisse ergab sich eine Gruppengleichheit bezüglich Alter, Geschlecht und ASA-Klassifikation. Die Patientengruppe mit einer Sedierung durch 4-Hydroxybutansäure zeigte nach Beendigung der Sedierung einen Trend zu stabileren Blutdruckwerten. Allerdings traten in dieser Gruppe während der Sedierung häufiger Blutdruckdifferenzen über 20% vom Ausgangswert auf, was im Vorfeld gemäß Literatur als Komplikation definiert wurde. Hinsichtlich der Blutgasanalysen traten bei der Propofol-Gruppe

signifikant höhere Werte des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes sowie saurere pH-Werte auf. Im Gegensatz dazu zeigte 4-Hydroxybutansäure signifikant höhere Laktat-Werte.

In einer Zwischenauswertung der Ergebnisse nach 6 Monaten zeigte sich ein deutlich erhöhtes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (PONV) nach einer Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure, was zur Einführung der Gabe eines prophylaktischen Antiemetikums führte. Diese Maßnahme führte zu einer deutlichen Abnahme der PONV-Rate, so dass sich statistisch für dieses Ereignis kein signifikanter Unterschied mehr ergab.

Schwerwiegende Komplikationen wie die Notwendigkeit einer Reanimation oder das Versterben eines Patienten traten in dieser Studie nicht auf, auch musste kein Eingriff wegen unzureichender Sedierung abgebrochen werden. Die Notwendigkeit einer Atemwegssicherung trat in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe einmal (Wendel-Tubus) und in der Propofol-Gruppe zweimal (Guedel-Tubus, Wendel-Tubus) auf.

Um die während des Eingriffes erhobenen Parameter sicher auswerten zu können und um die Patientensicherheit bei kardial vorerkrankten Patienten zu gewährleisten, ist ein Sedativum erforderlich, welches eine Stabilität der Vitalparameter, insbesondere der Hämodynamik, sicherstellt. 4-Hydroxybutansäure zeigte sich nach Auswertung der erhobenen Daten gegenüber Propofol als gleichwertig mit einigen Vorteilen bezüglich der erhaltenen Spontanatmung, des pulmonalen Gasaustausches sowie der Sedierungsqualität. Allerdings ist bei der Verwendung von 4-Hydroxybutansäure als Sedativum eine PONV-Prophylaxe mit einem Antiemetikum dringend anzuraten. Beide Wirkstoffe eignen sich für tiefe Sedierungen in Spontanatmung für diagnostische und/oder interventionelle Herzkatheteruntersuchungen. Aufgrund der insgesamt niedrigen Komplikationsrate darf die Sicherheit der Patienten sowie die Sedierungsqualität als sehr gut eingestuft werden.

1.1 Abstract

This study shows backgrounds and results of a randomised prospective study, in which the sedation of paediatric patients during diagnostic and/or interventional heart catheterization was examined. The sedation-agents Propofol and 4-Hydroxybutyricacid were compared for deep sedation while maintaining spontaneous breathing. Up until now, the sedation of these patients by the department of paediatric cardiology of the University of Saarland was done with Propofol.

This lead to occasional mild and some moderate complications (e.g. decrease in oxygen-saturation or blood pressure). As cardiovascular depression can have particularly negative impacts in patients with pre-existing cardiac illnesses, an alternative with a more favourable side effects profile was needed. 4-Hydroxybutyricacid was chosen because according to literature, it has a minimal impact on hemodynamic and respiratory stability.

In consideration of the inclusion and exclusion criteria, 72 paediatric patients between the ages of two months and up to 18 years of age, which received a heart catheterization in the period between April 2011 and March 2012, were included in this randomised prospective study. The patients were randomised by their date of birth and divided into the two groups “Sedation with Propofol” and “Sedation with 4-Hydroxybutyricacid”. The vital signs that were collected on these occasions were evaluated and compared based on the sedation protocols. Furthermore, a subgroup analysis between the patients under the age of two years was conducted.

The evaluation of the results showed an equality between the two groups regarding age, gender and ASA-classification. The group of patients that was sedated with 4-Hydroxybutyricacid showed a trend towards more stable blood pressure after completion of the sedation. However, in this group, the occurrence of differences in blood pressure over 20% of the initial value during sedation, which was initially defined as a complication in accordance to literature, was more frequent. With regard to blood gas analysis, there were significantly higher carbon dioxide partial pressures as well as more acidic rates of the pH-value. In contrast to this, there were significantly higher lactate-levels with 4-Hydroxybutyricacid.

In an interim analysis of the results after six months, there was a noticeable higher occurrence of nausea and vomiting (PONV) after a sedation with 4-Hydroxybutyricacid, after which the

administration of a prophylactic antiemetic was implemented. This measure led to a considerable decrease of PONV with no further significant differences between the groups. This study showed no severe complications like the necessity of resuscitation or the death of a patient, also no procedure had to be stopped because of inadequate sedation. The necessity of airway management occurred once in the 4-Hydroxybutyric acid-group (nasopharyngeal airway) and twice in the Propofol-group (nasopharyngeal airway, Guedel pattern airway).

To analyse the data that was collected during the procedures, and to ascertain the safety of patients that suffer from cardiac conditions, there is the need for a sedative agent that ensures the stability of the vital signs, especially the hemodynamics. After the analysis of the collected data, 4-Hydroxybutyric acid showed itself to be equal to Propofol with a few advantages regarding spontaneous breathing, pulmonary gas exchange and quality of sedation. However, the use of an antiemetic for prophylaxis of PONV during a sedation with 4-Hydroxybutyric acid is strongly recommended. Both agents are suitable to be used for deep sedations with spontaneous breathing for diagnostic and/or interventional heart catheterizations. Because of the overall low rate of complications, the patient safety and the quality of sedations can be considered to be very good.

2. Einleitung

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Hypothese, ob mittels 4-Hydroxybutansäure (auch Gamma-Hydroxy-Butyrat; GHB) eine vergleichbare oder bessere effektive und sichere Sedierung bei Herzkatheteruntersuchungen (HKU) pädiatrischer Patienten erzielt werden kann als mit Propofol. Hierzu werden die im Rahmen einer randomisierten prospektiven Studie erhobenen Daten ausgewertet und analysiert.

2.1 Die Herzkatheteruntersuchung

2.1.1 Definition und Durchführung

Die Herzkatheteruntersuchung ist eine minimalinvasive Methode zur Diagnostik und Therapie kardialer Erkrankungen. Hierbei wird unter meist lokaler Betäubung mittels modifizierter Seldinger-Technik eine Arterie im Falle des Linksherzkatheters beziehungsweise eine Vene im Falle eines Rechtsherzkatheters punktiert. Arterien, welche für den Zugang in Frage kommen, sind die Aa. brachiales, Aa. radiales und Aa. femorales, jeweils beidseits. Parallel dazu werden beim Rechtsherzkatheter die dazugehörigen Venen (Vv. femorales, Vv. basilicae / cubitales) punktiert.

Die modifizierte Seldinger-Technik beinhaltet das Punktieren des Gefäßes ohne Durchstechung der Gefäßhinterwand, im Anschluss das Einführen eines Führungsdrahtes und über diesen das Einführen einer Schleuse. Die Schleuse ermöglicht das atraumatische Wechseln verschiedener Katheter und minimalisiert den Blutverlust. Unter Röntgenkontrolle wird ein Führungsdraht in die gewünschte Position gebracht, über welchen der Katheter vorgeschoben werden kann [56]. Ist eine Applikation von Kontrastmittel erforderlich, sollte auf einen sparsamen Gebrauch geachtet werden, um das Risiko des Auftretens allgemeiner Nebenwirkung, z.B. kardialer oder renaler Natur, zu senken. Heute wird nicht-ionisches Kontrastmittel verwendet, welches im Vergleich zum ionischen Kontrastmittel weniger allergische Früh- und Spätreaktionen verursacht [56].

Nach Durchführung der interventionellen oder diagnostischen Maßnahmen wird die Schleuse wieder entfernt, die Punktionsstelle zuerst für mindestens 5 Minuten manuell komprimiert und im Anschluss mittels Druckverband oder arteriellem Verschlussystem versorgt [56].

2.1.2 Geschichte des Herzkatheters beim adulten und pädiatrischen Patienten

Die Geschichte des Herzkatheters begann 1861, Grundlagen hierfür wurden allerdings unter anderem bereits im 17. Jahrhundert geschaffen, als William Harvey 1628 den Blutkreislauf beschrieb. Ein Jahrhundert später, 1733, führte Stephen Hales die erste arterielle Blutdruckmessung durch [19].

Der erste Herzkatheter wurde 1861-1863 von Etienne-Jules Marey und Auguste Chauveau entwickelt. Die von ihnen entwickelte intrakardiale Kardiographie ermöglichte die Blutdruckmessung innerhalb des Herzens mittels Herzkatheter am Tier [19].

Die erste dokumentierte Rechtsherzkatheterisierung erfolgte 1929 im berühmten Selbstversuch durch Forßmann, der über die V. cephalica einen Gummischlauch in den rechten Vorhof einführte und dies mittels Röntgendarstellung verifizierte. Im Anschluss führte er einen Selbstversuch mit Kontrastmittelgabe durch [125].

Forßmann, Marey und Chauveau erhielten 1956 für ihre Forschungen den Nobelpreis für Medizin.

Die erste interventionelle Herzkatheteruntersuchung wurde von Rubio-Alvarez 1953 durchgeführt, als er eine Pulmonalklappe mittels Herzkatheter inzidierte [142]. Als wahrer Anfang der interventionellen HKU gilt die von Rashkind und Miller 1966 durchgeführte Ballonatrioseptostomie bei Transposition der großen Arterien [138]. Der von Miller konzipierte Ballon war die erste von der FDA (Federal Food and Drug Administration, USA) für pädiatrische oder neonatale HKU bewilligte Entwicklung. Zur selben Zeit führte Porstmann den „ductus-plug“ zum Verschluss des persistierenden Ductus arteriosus ein. Aufgrund der Größe des „ductus-plugs“ war die Anwendung bei pädiatrischen Patienten erschwert [47]. Die erste Korrektur eines intrakardialen Defektes mittels eines Herzkatheters erfolgte 1974. King und Mills führten den „doppelten Diskus“ ein, um atriale Septumdefekte zu verschließen [80]. Hierbei ergab sich bei pädiatrischen Patienten dasselbe Problem wie bei Porstmann: Aufgrund der Größe und Steifigkeit wurde ein relativ großer Katheter zur Implantation benötigt.

1974 wurde durch Grüntzig der Weg für die routinemäßige Anwendung der interventionellen HKU bei Kindern geebnet. Der von ihm entwickelte aufpumpbare Grüntzig-Ballon konnte auch in kleinere Gefäße eingebracht und manövriert werden [52]. 1977 führte Grüntzig die erste erfolgreiche Dilatation eines Koronargefäßes mit dem Ballonkatheter durch [53]. Die

Entwicklung koronarer Stents 1987 und später beschichteter koronarer Stents 1998 eröffnete weitere Behandlungsmöglichkeiten [147, 149].

Durch weitere Verkleinerungen und Modifizierungen ergab sich aus diesen Entwicklungen die Anwendung der HKU bei pädiatrischen Patienten, wie sie heute ausgeübt wird [119].

2.1.3 Indikationen beim pädiatrischen Patienten

Beispiele von Indikationen diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen:

| Indikation |
|--|
| Pulmonale Hypertension [66] |
| Shuntdiagnostik [66] |
| Komplexe pulmonale Atresie [41] |
| Präoperative Abklärung vor Herztransplantationen [41] |
| Überwachung zum Ausschluss einer Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation [41] |
| Einschätzung der Ausprägung einer Myokarditis/Kardiomyopathie [41] |
| Kawasaki Syndrom mit V.a. koronare Beteiligung [41] |
| Darstellung komplexer Herzvitien [41] |
| Präoperative Abklärung zur Operationsplanung [41] |

Tab. 1 Diagnostische HKU bei Kindern: Indikationen

Beispiele von interventionellen Herzkatheteruntersuchungen:

| Intervention | Indikation |
|---|--|
| Atriale Ballonseptostomie [6] | TGA, Trikuspidalatresie mit restriktivem ASD, Mitralklappenatresie, Pulmonalklappenatresie |
| Verschlusselemente (Closure-Devices) [6, 162] | ASD, VSD, persistierender Ductus arteriosus |
| Ballondilatation [6, 66, 162] | Klappen-, Prothesen-, Gefäßstenosen |
| Stentimplantation [6, 66] | Gefäßstenosen |
| Coiling [6] | Aortopulmonale Kollaterale, persistierender Ductus arteriosus, arteriovenöse Fisteln |
| Herzklappenprothesenimplantation [162] | Herzklappendysfunktionen |
| Transkatheter-Ablation [66] | Kardiale Arrhythmien (WPW, AV-Reentry-Tachykardie) |

Tab. 2 Interventionelle HKU bei Kindern: Interventionen und Indikationen

TGA: Transposition der großen Arterien, ASD: Atriumseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, WPW: Wolff-Parkinson-White-Syndrom

2.1.4 Komplikationen der HKU bei pädiatrischen Patienten

Die HKU bei pädiatrischen Patienten ist im Vergleich zu den adulten Patienten mit einer höheren Rate an Komplikationen verbunden. Die höchste Komplikationsrate liegt bei Neugeborenen sowie bei interventionellen HKU vor. Eine große Studie mit 4952 pädiatrischen HKU wies eine Komplikationsrate von 8,8% auf. Die häufigste Komplikation war mit 33,7% der Komplikationen vaskulärer Art (z.B. arterielle Thrombosen), gefolgt von Arrhythmien mit 22,9% und seltener Blutungen (7,5%), Herzstillstand (2,1%) und Tod (1,2%) [166].

2.1.5 Besonderheit der Herzkatheteruntersuchung bei pädiatrischen Patienten

Herzkatheteruntersuchungen unter vollem Bewusstsein werden von Kindern selten toleriert. Da eine Immobilisation zur Durchführung der Untersuchung sowie zur Verhinderung von Komplikationen essentiell ist, ist eine Sedierung notwendig. Bei der Wahl des Hypnotikums ist

darauf zu achten, dass es möglichst nicht oder nur zu geringen Veränderungen hämodynamischer Parameter kommt (z.B. durch Induktion einer Hypotonie). Außerdem sollte der betreuende Arzt/Anästhesist mit den Vor- und Nachteilen der jeweiligen Wirkstoffe vertraut sein und darauf vorbereitet sein, bei möglichen Komplikationen entsprechende Notfallmaßnahmen einzuleiten [66].

2.2 Sedierungsmöglichkeiten

Wie oben erläutert, ist eine Sedierung während einer HKU bei Kindern notwendig. Zurzeit liegen keine einheitlichen Leitlinien zur Sedierung während pädiatrischen Herzkatheteruntersuchungen vor. Die Wahl des Agens und der Sedierungstiefe muss von dem betreuenden Arzt in Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen getroffen werden [55]. Während früher vorwiegend Allgemeinanästhesien durchgeführt wurden, etablierte sich mit der Zeit die tiefe Sedierung mit erhaltender Spontanatmung als Alternative.

2.2.1 Allgemeinanästhesie

Bei der Allgemeinanästhesie kommt es zu einem totalen Verlust der protektiven Reflexe, sodass unter anderem die Luftwegkontrolle nicht mehr gegeben ist, was eine Sicherung der Atemwege erforderlich macht. Ein Vorteil der Allgemeinanästhesie ist, dass durch die Tiefe der Sedierung die Immobilisation auch bei schmerzhaften Reizen gegeben ist. Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe (s. u.) verursachen jedoch u. a. hämodynamische Nebenwirkungen wie z. B. eine Dilatation der Venen oder eine Erniedrigung des systemischen Widerstandes, was die Druckmessungen und die Berechnung von Shuntfractionen verfälschen kann [70].

2.2.2 Tiefe Sedierung

Bei der tiefen Sedierung kommt es nur zu einem Teilverlust der protektiven Reflexe, eine Spontanatmung ist weiterhin gegeben. Vorteile dieser Methode sind die teilweise oder weitestgehende Erhaltung der natürlichen Hämodynamik sowie kürzere Aufwachphasen. Die Titration der Erhaltungsdosis ist jedoch während Eingriffen mit rezidivierenden unterschiedlich starken Reizen erschwert. Bei einer zu tiefen Sedierung droht eine Hypoventilation mit

Hyperkapnie, eine zu flache Sedierung führt zu Bewegungen des Patienten und Angstzuständen [70].

| Leichte Sedierung | Tiefe Sedierung | Anästhesie |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| - Protektive Reflexe erhalten | - Teilverlust protektiver Reflexe | - Totalverlust protektiver Reflexe |
| - Volle Luftwegkontrolle ohne Hilfsmittel | - Teilweise fehlende Luftwegkontrolle | - Komplette fehlende Luftwegkontrolle |
| - Erweckbarkeit durch taktile und/oder akustische Reize | - Keine unmittelbare Erweckbarkeit | - Völlige Bewusstlosigkeit |

Tab. 3 Sedierungstiefen [146] modifiziert nach Meyer et al. [109]

2.2.3 Das ideale Anästhetikum

Das ideale Anästhetikum wurde bis heute noch nicht entdeckt, da jeder Wirkstoff seine eigenen Vor- und Nachteile aufweist.

Das ideale Anästhetikum wird von Hohener et al. 2008 durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet [65]:

- rascher Wirkungseintritt
- gute Steuerbarkeit
- schneller Wirkungsverlust durch schnelle Elimination
- keine Kumulation
- kurze Aufwachphase
- hämodynamische Stabilität
- große therapeutische Breite bei guter Verträglichkeit
- keine bzw. geringe Nebenwirkungen
- fehlende Organtoxizität

2.2.4 Medikamentöse Optionen

2.2.4.1 Volatile Anästhetika

Die Wirkungsweise volatiler Anästhetika wurde lange mit der Meyer-Overton-Regel erklärt, wonach lipophilere Mittel eine stärkere Potenz aufweisen, da ihr Wirkungsort die Lipid-Doppelmembran der Neuronen im Gehirn sei. Da mit dieser Regel zu viele andere Wirkungsweisen nicht erklärbar sind, ist man heute von dieser abgekommen. Vielmehr geht man von einem Konzept mit multiplen Wirkorten aus. Im Rückenmark wirken die volatilen Anästhetika durch Suppression der durch Schmerzreize ausgelösten Reflexe; im Gehirn bewirken sie Hypnose und Amnesie. Eine Vielzahl von Rezeptoren sind hierfür verantwortlich und werden zur Zeit noch identifiziert, unter anderem neuronale Ionenkanäle wie nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren, GABA_A-Rezeptoren oder Glutamat-Rezeptoren [23].

Volatile Anästhetika wurden lange sicher bei Kindern angewendet. In Hinblick auf Anwendungen bei kardial vorerkrankten pädiatrischen Patienten weisen diese jedoch eine dosisabhängige Verminderung der myokardialen Kontraktilität auf, wobei diese Wirkung auch abhängig vom Alter des Patienten ist. Hier ist das unreife Myokard anfälliger für die Kontraktilitätsabnahme [136]. Weitere unerwünschte Wirkungen sind eine Abnahme des mittleren arteriellen Drucks, des systemischen Widerstandes sowie des pulmonalen Widerstandes [43]. Eine Verfälschung von Messwerten während einer Herzkatheteruntersuchung ist somit nicht ausgeschlossen.

2.2.4.2 Opioide

Opioide wirken an peripheren und zentralen μ -, κ - und δ -Opioidrezeptoren und bewirken unter anderem eine Analgesie, Atemdepression, Sedierung und Euphorie. Hämodynamisch haben sie – unter Berücksichtigung der korrekten Dosierung bei Vermeiden von schnellen Bolusapplikationen – in der Regel geringe klinisch relevante Auswirkungen. Die unzureichende Sedierung, die Atemdepression und die emetogene Wirkung erschweren eine alleinige Anästhesie mit Opioiden. In Kombination mit anderen Substanzen werden Opioide aber häufig verabreicht [43].

2.2.4.3 Ketamin

Ketamin wirkt vor allem an dem Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex. Durch die nicht-kompetitive Antagonisierung dieses Rezeptors wird eine dissoziative Anästhesie verursacht. Unter Hypnose und Analgesie bleiben die Schutzreflexe weitestgehend erhalten. Da Ketamin in der Regel eine hämodynamische Stabilisierung bewirkt, wird es häufig bei hämodynamisch instabilen Patienten, z.B. in der Notfallmedizin, angewendet.

Neben einer Erhöhung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes bewirkt Ketamin unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel vermehrte Speichelbildung, eine verlängerte Aufwachphase, unwillkürliche Bewegungen sowie Pseudohalluzinationen [3]. Ketamin wird durch seine Wirkung als NMDA- und AMPA-Rezeptor-Antagonist in den letzten Jahren mit Entwicklungsbeeinträchtigungen bei pädiatrischen Patienten in Verbindung gebracht [16, 26, 72, 167, 175]. Aufgrund der psychogenen Effekte erfolgt die Anwendung in der Regel mit einem Sedativum, z. B. Midazolam oder Propofol [90, 96].

2.2.4.4 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein selektiver α -2-Adrenorezeptoragonist und vermindert so die Ausschüttung von Noradrenalin, vor allem am Hirnstamm. Dies verursacht einen schlafähnlichen Zustand, aus dem der Patient auf Ansprache wieder erweckt werden kann.

Eine Atemdepression wird durch dieses Medikament nicht verursacht, allerdings bewirkt es Hypotension, Bradykardie und ein vermehrtes Auftreten von AV-Blockierungen [43].

2.2.4.5 Etomidat

Etomidat ist ein GABA-Agonist, welcher vor allem in der *Formatio reticularis* wirkt. Es verursacht eine Hypnose ohne Analgesie.

Das Medikament wird bevorzugt bei kardialen Risikopatienten eingesetzt, da es nur eine geringe hämodynamische Suppression induziert [164]. Werden die bekannten Nebenwirkungen wie Sauerstoffabfälle, Myoklonien und Erbrechen antizipiert, kann Etomidat ein sicheres Hypnotikum sein [35, 92, 105]. Allerdings besteht bei Erwachsenen sowie bei Kindern durch eine mögliche passagere Suppression der Nebennierenrinde [38, 164] eine erhöhte Mortalität [24].

2.2.4.6 Propofol

Auf die Wirkungen und Nebenwirkungen von Propofol wird zur besseren Übersicht im Kapitel 2.2.5.1 weiter eingegangen.

2.2.4.7 Midazolam

Midazolam ist ein zur Gruppe der Benzodiazepine zugehöriges Hypnotikum bzw. Sedativum, welches über eine Verstärkung der Wirkung von GABA im zentralen Nervensystem antikonvulsiv, anxiolytisch und relaxierend wirkt [124, 139]. Im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen hat es aufgrund seines lipophilen Charakters einen raschen Wirkeintritt und wird aufgrund seiner schnellen Metabolisierungsrate zu den kurzwirksamen Benzodiazepinen gezählt [59]. Durch eine Verringerung des zerebralen Sauerstoffbedarfs wirkt es außerdem neuroprotektiv [139], eine Atemdepression [42] sowie eine Blutdrucksenkung und ein Anstieg der Herzfrequenz treten ebenfalls auf. Anwendungsbereiche von Midazolam umfassen u.a. die Therapie eines epileptischen Anfalles, als Prämedikation einer Anästhesie und die tiefe Sedierung [124]. Mit Flumazenil steht ein schnell wirksamer Benzodiazepin-Antagonist zur Verfügung [83, 104].

2.2.5. Bisherige Standardsedierung

Die Standardsedierung für Herzkatheteruntersuchungen bei pädiatrischen Patienten in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes war vor Beginn dieser Studie eine Prämedikation mit Midazolam, gefolgt von einer tiefen Sedierung mit Propofol. Die Einleitung erfolgte meist mit einer Anfangsdosis von 10 mg/kg KG/h, die Erhaltungsdosis lag bei ca. 5mg/kg KG/h.

2.2.5.1 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein intravenöses Anästhetikum, welches vor allem als GABA_A-Agonist und somit sedierend wirkt. Hauptwirkort ist der GABA_A-Rezeptor im zentralen Nervensystem. Hier bindet Propofol an die β 3-Untereinheiten [176], in höheren

Konzentrationen an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren, und wirkt hier antagonistisch [69]. Propofol wird hauptsächlich hepatisch durch das Zytochrom-P₄₅₀-System zu inaktiven Metaboliten transformiert [121], eine weitere Elimination findet renal sowie in der Darmwand statt [63, 137].

Propofol unterscheidet sich strukturell von anderen Hypnotika und zeichnet sich durch einen schnellen Wirkeintritt mit gut steuerbarer Sedierungstiefe und eine schnelle Aufwachphase aus. Weiterhin gibt es nur eine geringe Rate an Übelkeit und Erbrechen. Ein Nachteil des Wirkstoffes, vor allem bei kardial erkrankten Patienten, ist die Abnahme des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz um 10-30% sowie des systemischen Widerstandes um 15-20%. Dies kann schwerwiegende Auswirkungen bei Patienten mit kardialen Vitien haben (Aortenstenose, zyanotische Herzerkrankung) [3]. Die häufigste unerwünschte Wirkung von Propofol ist die schmerzhaft intravenöse Injektion, welche bei kleinen Venen bei 28,5% der Applikationen und bei großen Venen bei 6% vorkommt [100]. Dies kann u.a. durch die vorherige Gabe eines Opioids gelindert werden [93, 100]. In einer Studie, welche Sedativa zur tiefen Sedierung bei MRT-Untersuchungen bei Kindern verglich, kam es bei jeweils 1% der Fälle zu Aspiration, Arrhythmie und Hypotension. Am häufigsten wurde über Sättigungsabfälle berichtet (45,7%), gefolgt von Atemwegsobstruktion (37%), Hypersalivation (22%), Apnoe (11,4%) sowie Übelkeit und Erbrechen (3,8%) [158].

Eine gefürchtete, aber sehr seltene Komplikation bei Langzeitsedierungen mit hohen Dosen Propofol ist das Propofol-Infusionssyndrom. Hierbei kommt es zu einer ausgeprägten metabolischen Azidose und Kreislaufversagen durch die Abnahme des transmembranösen elektrischen Potentials und Veränderung des Elektronentransports durch die innere mitochondriale Membran. Diese Komplikation, welche in seltenen Fällen schon durch eine einmalige Bolusapplikation ausgelöst werden kann [54, 78, 106], wurde zuerst bei pädiatrischen Patienten beschrieben [102].

2.3 Hintergründe zu dieser Studie

Bei Herzkatheteruntersuchungen pädiatrischer Patienten ist eine Sedierung oder Anästhesie notwendig. Als bisheriger Standard an der Klinik für pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) wurde seit vielen Jahren eine tiefe Sedierung mit Propofol nach Prämedikation mit Midazolam mit einem gutem Ergebnis verwendet. Hierbei

traten jedoch einige meist leichte und mittelschwere, vor allem respiratorische Nebenwirkungen auf. Da bei kardial vorerkrankten Patienten Nebenwirkungen, u.a. respiratorischer oder kardiovaskulärer Art, besonders negative Auswirkungen haben, wurde eine Alternative mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil gesucht. Aufgrund guter Erfahrungen bei tiefen Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure im Rahmen anderer Untersuchungen an den Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin des UKS wurde diese Studie konzipiert. In dieser Studie wurden somit die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil der tiefen Sedierung mit Propofol und 4-Hydroxybutansäure miteinander verglichen.

2.4 4-Hydroxybutansäure

4-Hydroxybutansäure ist ein Neurotransmitter und ein Katabolit des im Körper physiologisch vorkommenden GABA, welcher unter anderem an GABA-Rezeptoren bindet. Im Gegensatz zu anderen Neurotransmittern wie GABA oder Glutamat kann es die Blut-Hirn-Schranke überwinden. 4-Hydroxybutansäure findet sich außerhalb des zentralen Nervensystems z.B. in der Niere, im Herzen und im Muskel. Die Metabolisierung von 4-Hydroxybutansäure findet ausschließlich hepatisch statt [81]. Eine Verabreichung großer Mengen von 4-Hydroxybutansäure (30-50mg/kg KG über 10min) führt zu einer Sedierung, in noch höheren Dosen zu Anästhesie (60-90mg/kg KG) [25, 153].

4-Hydroxybutansäure wird zurzeit vor allem zur Behandlung von Narkolepsie, zur Therapie des Alkoholentzuges oder zur Sedierung bei diagnostischen Eingriffen, bildgebenden Verfahren sowie in der Intensivmedizin verwendet [51, 112, 153].

Bereits vor 50 Jahren kam 4-Hydroxybutansäure als Sedativum zur Anwendung. Aufgrund der langen Wirkdauer und somit eingeschränkten Steuerbarkeit konnte es sich aber für die breite Verwendung nicht durchsetzen [81].

Positiv an einer Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure ist die hämodynamische und respiratorische Stabilität [88, 100, 165], die Spontanatmung bleibt unter sedierenden Dosierungen fast unverändert erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen von 4-Hydroxybutansäure sind Übelkeit (33%), Erbrechen (20%) und Myoklonien (20%) [82, 109]. Außerhalb der Medizin findet 4-Hydroxybutansäure vor allem Verwendung als Droge („liquid ecstasy“) aufgrund seiner sedierenden und euphorisierenden Wirkung [113, 156, 161].

2.5 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, prospektive Studie. Die Studie beinhaltet diagnostische und interventionelle Herzkatheteruntersuchungen, welche in der Klinik für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik des Saarlandes im Zeitraum vom April 2011 bis März 2012 durchgeführt wurden. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns erfolgt im nachfolgenden Kapitel.

3. Material und Methoden

3.1 Vorbereitung der Studie

Nach ausführlicher Literaturrecherche unter Zuhilfenahme medizinischer Datenbanken – wie z. B. MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), PubMed oder The Cochrane Library – wurde für diese Studie ein Studienprotokoll erstellt. Dieses Protokoll ist ausgearbeitet unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki bezüglich medizinischer Forschung am Menschen in ihrer revidierten Fassung vom Oktober 2008.

Weiterhin erfolgte die Antragsstellung auf Genehmigung einer klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter von zwei Monaten bis zum Ende des 18. Lebensjahres an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Der Titel der geplanten Studie lautete:

„Beeinflussung von echokardiographisch ermittelten Funktions- und kardiozirkulatorischen Parametern während Herzkatheter-Untersuchungen im Rahmen zweier unterschiedlicher, standardisierter Analgosedierungsverfahren – eine prospektive randomisierte Studie“. Die Hypothese für die Studie lautete: Kardiozirkulatorische und mittels Echokardiographie ermittelte Funktionsparameter werden im Rahmen einer Analgosedierung mit 4-Hydroxybutansäure weniger beeinflusst als durch Propofol.

Als kardiozirkulatorische Parameter wurden unter den primären Endpunkten genannt:

- Blutdruck nicht-invasiv und invasiv im Rahmen der üblichen Druckmessungen bei HKU
- Herzfrequenz
- Periphere Sauerstoffsättigung
- Druckmessungen im Rahmen der geplanten HKU

Aus den genannten Parametern und eventuellen Abweichungen sollte – wenn auch an dieser Stelle nicht explizit genannt – auf die Durchführbarkeit der Herzkatheteruntersuchungen und schwere Komplikationen geschlossen werden. Gerade höhergradige Abweichungen dieser Parameter sind ausschlaggebende Gründe für den Abbruch einer Analgosedierung und somit dann auch einer HKU. Weitere Parameter wurden unter dem primären Endpunkt ebenfalls benannt, bezogen sich aber ausschließlich auf echokardiographische Messungen.

Als sekundäre Endpunkte sollten folgende Parameter untersucht werden:

- Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen
- Suffizienzgrad der Analgosedierung
- Aufwachzeiten
- Sauerstoffsättigungsabfälle und Notwendigkeit von Sauerstoffapplikation
- Überwachungszeiträume
- Auftreten von anderen Komplikationen
- Notwendigkeit von Interventionen

Eine Fallzahlplanung wurde vor Antragstellung bei der Ethikkommission vom klinischen Leiter der Studie mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes besprochen und als nicht sinnvoll angesehen. Zum einen gab es bei Antragstellung bezüglich der echokardiographischen Funktionsparameter keinerlei Daten bezogen auf einen der beiden untersuchten Wirkstoffe. Des Weiteren lagen bezüglich der kardiozirkulatorischen Parameter keine vergleichbaren Daten vor, die eine Fallzahlberechnung ermöglicht hätten. Aufgrund der Anzahl an Herzkatheteruntersuchungen in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes sowie der geplanten Studiendauer schien absehbar, dass für diese Studie nur eine limitierte Zahl an Patienten zur Verfügung stehen würde.

Nach Prüfung des Antrags durch die Ethikkommission sowie Verteidigung des Studienvorhabens durch den ärztlichen Leiter der Studie sprach die Kommission am 07.04.2011 unter der Prüfnummer 44/11 ein positives Votum aus.

Die Registrierung der Studie erfolgte zum 02.07.2015 beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS0000526. Da die echokardiographischen Messungen separat ausgewertet werden sollten, wurden diese bei der Erfassung der Studie im DRKS nicht berücksichtigt, sodass der Titel zur Registrierung lautete: „Auswirkungen zweier unterschiedlicher Analgosedierungsregime für diagnostische und interventionelle Herzkatheteruntersuchungen bei pädiatrischen Patienten“. Als primäre Endpunkte wurden die Durchführbarkeit der HKU (als Zusammenfassung der höhergradigen Abweichungen von kardiozirkulatorischen Parametern, die zu einer vorzeitigen Beendigung der HKU führen könnten), sowie die Abbruchrate der Herzkatheteruntersuchungen bzw. die Notwendigkeit eines Wechsels des Sedierungsverfahrens erfasst.

Als sekundäre Endpunkte wurden genannt:

- Unterschiede von Laborparametern (pCO₂, Laktat)
- Sedierungsqualität anhand unterschiedlicher Parameter
- Auftreten von Komplikationen während und nach der Sedierung

Für die Einhaltung der GCP-Grundsätze (Grundsätze der Good Clinical Practice) orientierte sich das behandelnde Ärzteteam an einer Veröffentlichung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung aus dem Jahr 2011 mit dem Titel „Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien – die ICH-GCP Grundsätze der guten klinischen Praxis“ [31].

3.2 Patienten

Ab April 2011 erfolgte die Rekrutierung der Patienten für die Studie unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Studienprotokoll.

| Einschlusskriterien |
|---|
| Patienten im Alter vom vollendeten ersten Lebensmonat bis zum Ende des 18. Lebensjahres, die sich einer diagnostischen und/oder interventionellen HKU unterziehen müssen. |

Tab.4 Einschlusskriterien

| Ausschlusskriterien |
|--|
| Fehlende Einwilligung durch den/die Erziehungsberechtigte(n)/gesetzlichen Vertreter |
| Infektion zum Zeitpunkt der HKU oder innerhalb einer Woche vor HKU |
| Bekannte Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem der zur Anwendung kommenden Wirkstoffe |
| Fehlbildungen der Atemwege und/oder andere Erkrankungen, die im Rahmen von Analgosedierungen eine Intubation oder andere Komplikationen der Atemwege als wahrscheinlich auftreten lassen |
| Schwangerschaft |

Tab.5 Ausschlusskriterien

Die diagnostischen und/oder interventionellen Herzkatheteruntersuchungen fanden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie des UKS statt.

3.3 Studienmedikation

In dieser Studie wurde 4-Hydroxybutansäure als Somsanit® der Firma Dr. F. Köhler Chemie aus Bensheim verwendet. Die Anwendungsbereiche sind laut Fachinformation die Erzeugung eines Schlafzustandes während und nach Operationen, bei diagnostischen Eingriffen und bei bildgebenden Verfahren wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht durchführbar sind oder nicht erfolgreich waren.

Für das Propofol kamen die Präparate Propofol-Lipuro 0,5 % der Firma Braun sowie Propofol 1 % MCT der Firma Fresenius zur Anwendung. Die Indikationen sind laut Fachinformation die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, bei Erwachsenen und Kindern über einem Monat, die Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sowie die Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahren im Rahmen der Intensivbehandlung.

3.4 Einteilung und Gruppengleichheit

Alle Patienten wurden entsprechend ihres aktuellen Gesundheitszustandes bei der stationären Aufnahme und ihrer Grunderkrankung zur Risikoabschätzung gemäß der ASA Klassifikation der American Society of Anesthesiologists eingestuft.

| ASA Klassifikation | Allgemeinzustand |
|---------------------------|--|
| Klasse I | Gesunder Patient |
| Klasse II | Patient mit geringgradiger systemischer Erkrankung |
| Klasse III | Patient mit schwerwiegender systemischer Erkrankung |
| Klasse IV | Patient mit schwerwiegender systemischer Erkrankung, die eine konstante Lebensgefahr darstellt |
| Klasse V | Präfinaler Patient, der ohne Operation nicht überleben würde |
| Klasse VI | Hirntoter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden |

Tab.6 ASA Klassifikation (modifiziert nach American Academy of Pediatrics und ASA) [29, 135]

Die Einstufung der Patienten gemäß ASA-Klassifikation diene zusätzlich zur Vergleichbarkeit beider Studiengruppen in Bezug auf die Schweregrade der Grunderkrankung.

3.5. Durchführung der Studie

3.5.1 Aufnahmeroutine

Bei der Aufnahme wurde eine ausführliche Anamnese des Patienten erhoben; unter anderem wurde nach Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und der Geburt, der Entwicklung des Kindes, den Vorerkrankungen, den früheren Operationen, den Allergien inklusive Medikamentenunverträglichkeiten und der Medikamenteneinnahme gefragt. In der Familienanamnese wurde erfragt, ob schwerwiegende oder chronische Erkrankungen in der näheren Verwandtschaft bekannt sind. Zusätzlich erfasste die Anamneseerhebung speziell die Frage nach Komplikationen – unter anderem Allergien, Medikamentenunverträglichkeiten,

Herzrhythmusstörungen oder sonstige kardiozirkulatorische und pulmonale Komplikationen – im Rahmen bereits erfolgter Allgemeinanästhesien oder Analgosedierungen beim Patienten selbst oder in der Verwandtschaft.

Im Anschluss fand eine klinische Untersuchung mit Beurteilung des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge, des Abdomens, des Lymphknotenstatus, der Schleimhäute und des neurologischen Status statt.

Des Weiteren wurden folgende Laborparameter aus dem venösen Blut erhoben: Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Retentionsparameter, Transaminasen, Cholinesterase, Glucose, Eiweiß, LDH, CK, CK-MB, Alkalische Phosphatase, TSH, Entzündungswerte und Gerinnungsparameter.

3.5.2 Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand der in Tabelle 4 und Tabelle 5 genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde überprüft, ob der Patient für die Studie zugelassen werden konnte.

3.5.3 Aufklärung der Eltern

Die Aufklärung der Eltern und - falls möglich - des einsichtsfähigen Patienten (ca. ab dem 10. bis 12. Lebensjahr) fand sowohl schriftlich mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens (siehe Anhang) als auch mündlich statt.

Dabei wurden die Risiken und Komplikationen einer Herzkatheteruntersuchung und die Risiken und Komplikationen einer tiefen Analgosedierung im Allgemeinen sowie der verwendeten Sedativa und Analgetika im Speziellen erklärt. Des Weiteren wurde unter Hinweis auf die Studie ausführlich auf deren Hintergrund, inklusive Fragestellung und erhofften Zugewinn an Wissen verwiesen.

Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erteilten die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten und, bei einsichtsfähigen Patienten, auch der Patient selbst per Unterschrift.

3.5.4 Randomisierung der Studienteilnehmer

Die Randomisierung der Teilnehmer in die zwei Gruppen erfolgte über das Geburtsdatum. Patienten mit einem ungeraden Geburtstag (z.B. 01.xx.xxxx) wurden mit 4-Hydroxybutansäure sediert, diejenigen mit einem geraden Geburtstag (z.B. 02.xx.xxxx) erhielten eine Sedierung mit Propofol.

3.5.5 Nüchternphase

Für die Untersuchung mussten die Patienten bestimmte Zeiten für Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz einhalten. Diese sind in einem klinikinternen Standard festgehalten, der bei allen Sedierungen und Analgosedierungen – inkl. HKU – zur Anwendung kommt (siehe Tabelle 7.1 und 7.2).

| Alter | Milch/flüssige Milchprodukte | Feste Nahrung | Klare Flüssigkeiten |
|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| < 6 Monate | 4 Stunden | | 2 Stunden |
| 6 Monate bis 3 Jahre | 6 Stunden | 6 Stunden | 2 Stunden |
| > 3 Jahre | 6 Stunden | 8 Stunden | 2 Stunden |

Tab.7.1 Protokoll Nüchternheit vor OP [146]

| | |
|-------------|--|
| Cave | <ul style="list-style-type: none">- Bei Magenentleerungsstörungen jeglicher Art verlängert sich die Zeit der notwendigen Nahrungskarenz- Maximale Menge klarer Flüssigkeiten 0,1-0,2l |
|-------------|--|

Tab.7.2 Zusatz Nüchternheit vor OP [146]

3.5.6 Prämedikation mit Midazolam

Vor der Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten zur Anxiolyse bei Einleitung der Sedierung mit Midazolam prämediziert. Dabei wurde Midazolam nach klinischer Wirkung mit einer Dosis von 0,1-0,2mg/kg KG auftitriert bis zu einer Maximaldosis von 10,0 mg.

3.5.7 Infusionen während der Untersuchung

Während der Herzkatheteruntersuchung erhielten die Patienten eine Vollelektrolytlösung per infusionem. Die Infusionsrate richtete sich nach dem errechneten gewichtsadaptierten Basis-/Erhaltungsbedarf. Gegebenenfalls, etwa bei einem Blutdruckabfall, wurden außerdem Volumenboli verabreicht.

3.5.8 Einleitung und Dosierung der Analgosedierung

Die Einleitung der Analgosedierung wurde von Ärzten der Klinik für Pädiatrische Kardiologie vorgenommen, die zu dem Zeitpunkt mindestens auf Facharztniveau mit Zusatzbezeichnung in pädiatrischer Kardiologie und /oder pädiatrischer Intensivmedizin waren.

In der Propofol-Gruppe erfolgte die Einleitung mit einer Anfangsdosis von 10mg/kg KG/h; je nach Bedarf und klinischer Wirkung wurde die Sedierung durch Boli vertieft (erste Bolusgabe ca. 60 Sekunden nach Start der Dauerinfusion).

Anschließend wurde die Dosis der Dauerinfusion mit Propofol alle 5 - 10 Minuten nach Wirkung reduziert. Nach erfolgreicher Punktion der Leiste und Einbringen der Herzkatheterschleuse wurde jeweils um 1mg/kg KG/h reduziert, bis die erwartete Erhaltungsdosis von 5mg/kg KG/h erreicht war.

Bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe wurde mit einer Dosis von 50 mg/kg KG/h eingeleitet; zusätzlich erfolgte anschließend eine Vertiefung der Sedierung mittels Auftitration mit 1-2mg/kg KG Boli alle 30-60sec nach klinischer Wirkung, bis der Patient ausreichend tief sediert war. Nach erfolgreicher Punktion der Leiste und Einbringen der Herzkatheterschleuse wurde in 5 bis 10-minütigen Intervallen jeweils um 10 mg/kg KG/h reduziert, bis die geplante Erhaltungsdosis von 25 mg/kg KG/h erreicht war.

| | 4-Hydroxybutansäure | Propofol |
|--------------------------|--|---------------------------------------|
| Einleitungs-dosis | 50mg/kg KG/h + Boli 1-2mg/kg KG alle 30-60sec | 10mg/kg KG/h + bei Bedarf Boli |
| Erhaltungsdosis | 25mg/kg KG/h | 5mg/kg KG/h |

Tab.8 Einleitungs-dosis und geplante Erhaltungsdosis

Die ausreichende Tiefe der initialen Sedierung wurde mittels akustischer und taktiler Reize überprüft (siehe Tabelle 9). War diese erreicht, wurde in der Leiste an der Punktionsstelle eine Lokalanästhesie mit 1%iger Lidocain-Lösung durch subkutane Injektion und perivaskuläre Infiltration der Femoralgefäße durchgeführt. In beiden Studiengruppen erfolgte die oben beschriebene schrittweise Reduktion der initialen Infusionsgeschwindigkeit nach erfolgreicher Gefäßpunktion und Platzierung der Katheterschleuse.

| Leichte Sedierung | Tiefe Sedierung | Anästhesie |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| - Protektive Reflexe erhalten | - Teilverlust protektiver Reflexe | - Totalverlust protektiver Reflexe |
| - Volle Luftwegkontrolle ohne Hilfsmittel | - Teilweise fehlende Luftwegkontrolle | - Komplette fehlende Luftwegkontrolle |
| - Erweckbarkeit durch taktile und/oder akustische Reize | - Keine unmittelbare Erweckbarkeit | - Völlige Bewusstlosigkeit |

Tab.9 Tiefe der Analgosedierung [146]

3.5.9 Monitoring und Dokumentation während der Untersuchung

Die Überwachung der Patienten während der Herzkatheteruntersuchung erstreckte sich auf die Vitalparameter sowie auf die klinische Beurteilung der Analgosedierungstiefe.

Gemäß des klinikinternen Standards erfolgte das Monitoring mittels kontinuierlichen EKGs und kontinuierlicher Pulsoxymetrie. Die erhobenen Werte wurden auf einem standardisierten Protokoll dokumentiert (siehe 7.4). Außerdem wurden alle fünf Minuten der systolische und diastolische Druck nicht-invasiv mittels automatischer Blutdruckmessung ermittelt und protokolliert.

3.5.10 Blutgasanalyse am Ende der Analgosedierung

Im Rahmen einer venösen oder arteriellen Blutentnahme (bei Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchungen in der Regel arterielle Blutentnahmen) gegen Ende der Analgosedierung wurde eine erweiterte Blutgasanalyse durchgeführt. Das besondere Augenmerk lag gemäß Studienprotokoll auf folgenden Parametern: pH, Base Excess (BE), partieller Kohlendioxiddruck ($p\text{CO}_2$) und Laktat.

3.5.11 Monitoring auf Station

Nach der Rückkehr auf die kinderkardiologische Station wurden die Patienten für 24 Stunden überwacht. Das Monitoring erstreckte sich auf die Vitalparameter; Blutdruckmessungen erfolgten in 15- bis 30-minütigen Intervallen, Sättigung und Herzfrequenz wurden jeweils kontinuierlich bis zum vollständigen Aufwachen des Patienten mit kompletter Rückkehr der Schutzreflexe, mindestens aber für 4 Stunden überwacht. Im weiteren Verlauf bis 24 Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung wurden die Intervalle der erhobenen Parameter und deren Dokumentation je nach Bedarf verlängert. Ebenso erfolgte die Aufzeichnung der Zielgrößen Sauerstoffgabe, Unruhe, Übelkeit und Erbrechen, Gabe von Antiemetika, Schmerzmedikation und zusätzlicher Sedierungsbedarf.

3.6 Bearbeitung der gesammelten Daten

Für die Auswertungen wurden die Parameter der verblindeten Narkoseprotokolle zunächst in eine Excel-Tabelle übertragen, in einem zweiten Schritt wurden die entblindeten Protokolle bearbeitet und die Sedierung mit Propofol bzw. 4-Hydroxybutansäure einschließlich Dosierung zugeordnet, wodurch zwei Gruppen entstanden. Das Patientenkollektiv der Studie wurde zusätzlich altersabhängig in zwei verschiedene Gruppen unterteilt, die separat ausgewertet wurden. Zum einen wurden die Daten aller Patienten ausgewertet und statistisch bewertet, zum anderen erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr.

3.7 Auswertung der gesammelten Daten

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle protokolliert und mit dem IMB SPSS Statistics Programm Version 19 und Version 20 von SPSS Inc. ausgewertet.

Für kontinuierliche Variablen wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem unverbundenen t-Test bei Normalverteilung bzw. dem Mann-Whitney-U-Test bei Nicht-Normalverteilung auf statistische Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau (α -Level) lag bei einem p-Wert von kleiner als 0,05. Es erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni bei multiplem Testen.

Bei Häufigkeiten wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. (Dabei wurden meist der Maximal- und der Minimalwert, sowie der mittlere Wert und die Standardabweichung ermittelt. Die Signifikanz konnte - je nach Zahlenkollektiv - mittels Mann-Whitney-U-Test oder mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt werden.)

Bei diesen Berechnungen wurden alle Patienten der Gruppe Propofol mit der Gruppe 4-Hydroxybutansäure verglichen, zusätzlich fand ein solcher Vergleich für alle Patienten bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr statt.

Ein besonderes Augenmerk galt den primären und sekundären Endpunkten (siehe Tabelle 10 und 11).

| Primäre Endpunkte |
|--|
| Durchführbarkeit der HKU |
| Auftreten schwerwiegender Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit einer Intervention (Medikamenten- , Volumenbolusapplikation, Maskenbeatmung, Guedel- , Wendeltubus, Intubation, Reanimation) |

Tab.10 Primäre Endpunkte

| Sekundäre Endpunkte |
|---|
| Veränderung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) |
| Veränderung der Werte der Blutgasanalyse am Interventionsende |
| Komplikationen in der postsedativen Überwachungsphase (Übelkeit, Erbrechen, Unruhe) |

Tab.11 Sekundäre Endpunkte

3.8 Komplikationen

Als Komplikation galt jedes Ereignis, das als Komplikation auf dem Sedierungsprotokoll vermerkt war. Außerdem wurde als Komplikation gewertet, wenn Vitalparameter über ein bestimmtes Maß hinaus beeinträchtigt oder verändert waren. Hierzu gehörten Sättigungsabfälle um mehr als 10% vom Ausgangswert und Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen um mehr als 20% vom Ausgangswert [135].

Als schwerwiegende Komplikation wurde die Notwendigkeit einer Intervention wie die Applikation von Medikamenten- oder Volumenboli, eine Maskenbeatmung, die Anwendung eines Guedel- oder Wendeltubus, eine Intubation oder eine Reanimation gewertet. Wenn Veränderungen der kardiozirkulatorischen Parameter zu einem Abbruch der HKU oder zu einem Wechsel des Sedierungsverfahrens geführt hätten, wären diese ebenfalls als schwerwiegend gewertet worden

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten und Gruppenverteilungen

4.1.1 Alle Patienten

Von den 72 Patienten, die unter Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, konnten alle Patienten für die Auswertung berücksichtigt werden. Entsprechend der Randomisierung erhielten jeweils 36 Patienten eine (Analgo-) Sedierung mit Propofol bzw. mit 4-Hydroxybutansäure.

Im gesamten Patientenkollektiv reichte das Alter von 31 Tagen bis 16 Jahre und fünf Monate; es gab Patienten zwischen 4 kg und 75 kg und in der ASA-Klassifikation erfüllten die Patienten die Bedingungen für die Gruppen I-IV. Tabelle 12 gibt die Altersverteilung, Geschlechtsverhältnisse, Gewichte sowie ASA-Klassifizierung beider Gruppen wieder. Für die genannten Charakteristika ergaben sich unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Testes und des Exakten Tests nach Fisher keine signifikanten Unterschiede.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | |
| Alter bei HKU [in Jahren] | 6,28 ± 4,77 min 0,08 max 16,42 | 5,06 ± 5,06 min 0,17 max 14,92 | p = 0,217 ^a (n.s.) |
| Geschlecht | M:16 (44,4%) W:20 (55,6%) | M: 13 (36,1%) W: 23 (63,9%) | p = 0,631 ^b (n.s.) |
| Gewicht [kg] | 23 ± 15 min 4 max 59 | 21 ± 18 min 4 max 75 | p = 0,209 ^a (n.s.) |
| ASA Klasse | | | p = 0,720 ^b (n.s.) |
| ASA I | 8 (22,2%) | 9 (25%) | |
| ASA II | 17 (47,2%) | 13 (36,1%) | |
| ASA III | 11 (30,6%) | 13 (36,1%) | |
| ASA IV | 0 (0%) | 1 (2,8%) | |

Tab. 12 Patientencharakteristika

Signifikanzniveau p<0,05

a Mann-Whitney-U-Test b Exakter Test nach Fisher
n.s. nicht signifikant

4.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Von den 25 Patienten, die zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung das zweite Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, wurden entsprechend des Randomisierungsverfahrens neun der Propofol-Gruppe und 16 der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe zugeordnet.

Im Mittel waren die Patienten in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 11,5 Monate alt und in der Propofol-Gruppe 9,4 Monate alt. Die Patienten wogen im Mittel 8,1 kg in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe und 7,6 kg in der Propofol-Gruppe.

Keiner der Patienten entsprach der ASA-Klasse IV, mit einem Häufigkeitsgipfel in den ASA-Klassen II und III in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe und in der ASA-Klasse II in der Propofol-Gruppe. Dennoch ergaben sich unter Anwendung der statistischen Tests keine

signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlecht, Gewicht und Verteilung auf die ASA-Klassen zwischen den beiden Subgruppen.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Alter bei HKU [in Jahren] | 0,78 ± 0,64 | 0,96 ± 0,56 | p = 0,452 ^a (n.s.) |
| Geschlecht [in %] | M:4 (44,4%) W:5 (55,6%) | M: 6 (37,5%) W: 13 (62,5%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |
| Gewicht | 7,6 ± 3,0 | 8,1 ± 2,1 | p = 0,598 ^a (n.s.) |
| ASA Klasse | | | p = 1,000 ^b (n.s.) |
| ASA I | 2 (22,2%) | 3 (18,8%) | |
| ASA II | 4 (44,4%) | 6 (37,5%) | |
| ASA III | 3 (33,3%) | 7 (43,8%) | |
| ASA IV | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Tab.13 Patientencharakteristika der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

a Mann-Whitney-U-Test b Exakter Test nach Fisher

n.s. nicht signifikant

4.2 Verwendete Midazolam-Dosis

4.2.1 Alle Patienten

Die Prämedikation erfolgte unmittelbar vor Einleitung der eigentlichen Analgosedierung mittels Midazolam (intravenöse Applikation). Obwohl per Protokoll die Midazolam-Dosierung (siehe auch Punkt 3.4.6) für beide Gruppen identisch festgelegt war, ergab sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied. Tabelle 14 gibt diesen Sachverhalt differenziert wieder. Ein signifikanter Unterschied ließ sich dabei für die Dosierung bezogen auf das Körpergewicht der Patienten nachweisen, jedoch nicht in der absoluten Dosierung.

Dieser signifikante Unterschied in der Midazolam-Dosierung bezogen auf das Körpergewicht kam durch die unterschiedlich verabreichten Dosierungen von Midazolam in den zwei Gruppen Sedierung mit Propofol und Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure der zwei die Sedierungen durchführenden Studienärzte zustande (siehe Tabelle 15). Von beiden Studienärzten zusammen

durchgeführte Sedierungen wurden in Tabelle 15 nicht berücksichtigt (Propofol-Gruppe: 5 Sedierungen, 4-Hydroxybutansäure: 1 Sedierung).

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Midazolam [mg/kg KG] | 0,152 ± 0,031 | 0,181 ± 0,034 | p = 0,001 ^a (s.) |
| Midazolam absolut [mg] | 3,3 ± 1,9 | 3,5 ± 2,7 | p = 0,746 ^a (n.s) |

Tab. 14 Midazolam-Dosis in mg/kg KG und in mg absolut
a Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
n.s. nicht signifikant s. signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Studienarzt 1 | n = 12 | n = 7 | |
| Midazolam [mg/kg KG] | 0,14 ± 0,03 | 0,2 ± 0,04 | p = 0,007 ^a (s.) |
| Studienarzt 2 | n = 18 | n = 28 | |
| Midazolam [mg/kg KG] | 0,16 ± 0,03 | 0,18 ± 0,04 | p = 0,108 ^a (n.s.) |
| Signifikanz | p = 0,325 ^a (n.s.) | p = 0,171 ^a (n.s.) | |

Tab.15 Aufteilung der Midazolam-Dosis nach Studienarzt und Wirkstoffgruppe
a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben
n.s. nicht signifikant s. signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

4.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

In der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe wurde im Mittel eine Midazolam-Dosis von 0,195mg/kg KG verabreicht. Zwar lag auch in dieser Subgruppenanalyse die mittlere Midazolam-Dosierung mit 0,177mg/kg KG in der Propofol-Gruppe etwas unterhalb der Dosierung der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, doch die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied. Tabelle 16 spiegelt dies entsprechend wieder.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|-----------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Midazolam [mg/kg KG] | 0,177 ± 0,031 | 0,195 ± 0,038 | p = 0,388 ^a (n.s.) |
| Midazolam absolut[mg] | 1,4 ± 0,7 | 1,5 ± 0,4 | p = 0,452 ^a (n.s.) |

Tab. 16 Midazolam-Dosis in mg/kg KG und in mg absolut der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

a Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben

n.s. nicht signifikant s. signifikant

4.3 Propofolregime

4.3.1 Alle Patienten

Bei allen Patienten, die mit Propofol sediert wurden, betrug die additive Einleitungs-dosis zur Dauertropfapplikation im Mittel 0,84 mg/kg KG.

Die mittlere Erhaltungsdosis lag bei 5,88 mg/kg KG. In Tabelle 17 werden die verabreichten Propofol-Dosen - Einleitungs-dosis und Erhaltungsdosis sowie zusätzliche Bolusgaben - sowohl in Bezug auf das Körpergewicht als auch als absolut verabreichte Menge dargelegt.

13 Patienten benötigten Boli im Verlauf der Untersuchung aufgrund von Unruhe ohne erkennbare Ursache oder zum Zeitpunkt der Intervention. Im Mittel wurden 7 mg Propofol als Bolus verabreicht, bzw. 0,37 mg/kg KG.

| n = 36 | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Einleitungs-dosis absolut [mg] | 2,5 | 40 | 16 | 9 |
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | 0,17 | 1,90 | 0,84 | 0,42 |
| Erhaltungsdosis absolut [mg/h] | 15 | 450 | 140 | 104 |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | 3,37 | 7,89 | 5,88 | 1,07 |
| Bolus absolut [mg] | 0 | 80 | 7 | 17 |
| Bolus [mg/kg KG] | 0,00 | 3,07 | 0,37 | 0,70 |

Tab.17 Propofol-Regime

4.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Die mittlere Einleitungs-dosis mit Propofol betrug 1,13 mg/kg KG bzw. 9,4 mg absolut mit einer mittleren Erhaltungsdosis von 5,57 mg/kg KG/h oder 45 mg absolut.

Die mittlere Bolusdosis war 0,44 mg/kg KG bzw. 3,1 mg absolut. Fünf Patienten erhielten einen Bolus.

| n = 9 | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Einleitungs-dosis absolut [mg] | 2,5 | 15 | 9,4 | 5,8 |
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | 0,52 | 1,90 | 1,13 | 0,51 |
| Erhaltungsdosis absolut [mg/h] | 15 | 100 | 45 | 25 |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | 3,37 | 7,75 | 5,57 | 1,15 |
| Bolus absolut [mg] | 0 | 10 | 3,1 | 3,7 |
| Bolus [mg/kg KG] | 0,00 | 1,27 | 0,44 | 0,51 |

Tab.18 Propofol-Regime Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

4.3.3 Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter

Die Einleitungs-dosis betrug in der Gruppe Patienten unter einem Alter von zwei Jahren im Mittel 1,126 mg/kg KG und in der Gruppe Patienten über zwei Jahre im Mittel 0,749 mg/kg KG. Hier zeigte sich ein Trend zur Signifikanz bei einem p-Wert von 0,079.

Bei den Mittelwerten der Erhaltungsdosis ergab sich kein signifikanter Unterschied bei einer mittleren Erhaltungsdosis von 5,573 mg/kg KG/h in der Gruppe Patienten unter einem Alter von zwei Jahren und einer Erhaltungsdosis von 5,984 mg/kg KG/h in der Gruppe Patienten über zwei Jahre (p=0,450).

| | ≤ 2 Jahre n=9 | > 2 Jahre n=27 | Signifikanz |
|------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | | | |
| Mittelwert | 1,126 | 0,749 | p=0,079 ^a (Trend) |
| Minimum/Maximum | 0,517/1,899 | 0,168/1,667 | |
| Standardabweichung | 0,507 | 0,351 | |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | | | |
| Mittelwert | 5,573 | 5,984 | p=0,450 ^a (n.s.) |
| Minimum/Maximum | 3,37/7,75 | 4,41/7,89 | |
| Standardabweichung | 1,151 | 1,040 | |

Tab.19 Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter

Signifikanzniveau p<0,05

a Mann-Whitney-U-Test

n.s. nicht signifikant

Trend: Trend in Richtung Signifikanz

4.4 4-Hydroxybutansäure-Regime

4.4.1 Alle Patienten

Im Mittel erhielten die Patienten eine Einleitungs-dosis von 34,56 mg/kg KG oder 597 mg absolut. Die Sedierung wurde mit einer mittleren Dosis von 31,15 mg/kg KG/h bzw. 642 mg/h absolut aufrechterhalten. Zusätzliche Boli waren bei insgesamt 5 Patienten notwendig mit einer mittleren Bolusdosierung von 1,48 mg/kg KG oder 43 mg absolut.

| n = 36 | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Einleitungs-dosis absolut [mg] | 120 | 1920 | 597,36 | 424 |
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | 2,66 | 66,12 | 34,56 | 12,98 |
| Erhaltungsdosis absolut [mg/h] | 120 | 2240 | 642 | 559 |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | 24,83 | 48,00 | 31,15 | 4,53 |
| Bolus absolut [mg] | 0,00 | 1120 | 43 | 189 |
| Bolus [mg/kg KG] | 0,00 | 21,88 | 1,48 | 4,55 |

Tab.20 4-Hydroxybutansäure-Regime

4.4.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Die mittlere Einleitungs-dosis betrug 35,6 mg/kg KG oder 284 mg absolut bei einer mittleren Erhaltungsdosis von 31,83 mg/kg KG/h bzw. 261 mg/h absolut. Die mittlere Dosis bei Bolusgabe lag bei 1,40 mg/kg KG und 12,5 mg absolut – zusätzliche Boli waren bei 2 Patienten notwendig.

| n = 16 | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Einleitungs-dosis absolut [mg] | 120 | 600 | 284 | 118 |
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | 17,96 | 53,76 | 35,6 | 10,72 |
| Erhaltungsdosis absolut [mg/h] | 120 | 600 | 261 | 109 |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | 25,56 | 48,00 | 31,83 | 5,34 |
| Bolus absolut [mg] | 0 | 160 | 12,5 | 41 |
| Bolus [mg/kg KG] | 0,00 | 15,24 | 1,40 | 4,10 |

Tab.21 4-Hydroxybutansäure-Regime der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

4.4.3 Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter

Im Mittel betrug die Einleitungs-dosis in der Gruppe Patienten unter einem Alter von zwei Jahren 35,6 mg/kg KG und in der Gruppe Patienten über zwei Jahre 33,721 mg/kg KG. Der p-Wert zeigte sich nicht signifikant (0,694).

Bei den mittleren Erhaltungsdosen in der Gruppe Patienten unter einem Alter von zwei Jahren (31,827 mg/kg KG/h) und in der Gruppe Patienten über zwei Jahre (30,61 mg/kg KG/h) ergab sich bei einem p-Wert von 0,290 ebenfalls keine Signifikanz.

| | ≤ 2 Jahre n=16 | > 2 Jahre n=20 | Signifikanz |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|
| Einleitungs-dosis [mg/kg KG] | | | |
| Mittelwert | 35,6 | 33,721 | p=0,694 ^a (n.s.) |
| Minimum/Maximum | 17,96/53,76 | 2,66/66,12 | |
| Standardabweichung | 10,717 | 14,769 | |
| Erhaltungsdosis [mg/kg KG/h] | | | |
| Mittelwert | 31,827 | 30,61 | p=0,290 ^a (n.s.) |
| Minimum/Maximum | 25,56/48,0 | 24,83/40,00 | |
| Standardabweichung | 5,336 | 3,824 | |

Tab.22 Vergleich der Einleitungs- und Erhaltungsdosis nach Alter
a Mann-Whitney-U-Test
n.s. nicht signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

4.5 Bolusgaben

4.5.1 Alle Patienten

Von den 36 Patienten der Propofol-Gruppe erhielten 30 Patienten eine rein diagnostische und 6 Patienten eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung, Bolusgaben waren bei 13 Patienten notwendig. In der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe fanden 20 rein diagnostische im Vergleich zu 16 interventionellen Herzkatheteruntersuchungen mit insgesamt 5 Bolusgaben statt.

Bei der Bolusgabe zeigt sich ein Trend zur Signifikanz mit einem p-Wert von 0,055, bei der Verteilung von rein diagnostischen zu interventionellen Herzkatheteruntersuchungen besteht ein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,020) mit häufigeren interventionellen Herzkatheteruntersuchungen in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|----------------------------|----------|---------------------|--------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Bolusgaben | 13 | 5 | p = 0,055 ^b (Trend) |
| Herzkatheteruntersuchungen | 30 | 20 | p = 0,020 ^b (s.) |
| Interventionen | 6 | 16 | |

Tab.23 Bolusgaben
b Exakter Test nach Fisher
s. signifikant n.s. nicht signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

4.5.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

In der Gruppe der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren erhielten 5 der 9 Patienten der Propofol-Gruppe eine Bolusgabe, 8 der Patienten erhielten eine rein diagnostische und ein Patient erhielt eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung. In der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erfolgte eine Bolusgabe bei zwei der 16 Patienten mit 9 rein diagnostischen und 7 interventionellen Herzkatheteruntersuchungen.

Die Bolusgaben zwischen den Gruppen zeigten bei einem p-Wert von 0,058 einen Trend zur Signifikanz, während die Verteilung von diagnostischen zu interventionellen Herzkatheteruntersuchungen keinen signifikanten Unterschied aufwies.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|----------------------------|----------|---------------------|--------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Bolusgaben | 5 | 2 | p = 0,058 ^b (Trend) |
| Herzkatheteruntersuchungen | 8 | 9 | p = 0,182 ^b (n.s.) |
| Interventionen | 1 | 7 | |

Tab.24 Bolusgaben der Patienten unter einem Alter von 2 Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

^b Exakter Test nach Fisher

s. signifikant n.s. nicht signifikant

4.6 Erhobene Parameter im Rahmen der HKU

4.6.1 Dauer der Sedierung

4.6.1.1 Alle Patienten

Im Mittel dauerte die Sedierung der Propofol-Gruppe 97 Minuten, die Sedierung der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 92 Minuten. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Sedierungsdauer zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 25).

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Dauer der Sedierung [in min] | 97 ± 33 | 92 ± 28 | p = 0,740 ^a (n.s.) |

Tab.25 Dauer der Sedierung

Signifikanzniveau p<0,05

^a Mann-Whitney-U-Test

n.s. nicht signifikant

4.6.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Im Mittel dauerte die Sedierung bei Patienten der Propofol-Gruppe 86 Minuten und bei Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 93 Minuten.

Die Sedierungsdauer zeigte auch in der Subgruppenanalyse zwischen der Propofol-Gruppe und der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 26).

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Dauer der Sedierung [in min] | 86 ± 24 | 93 ± 32 | p = 0,559 ^a (n.s.) |

Tab.26 Dauer der Sedierung der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren
a Mann-Whitney-U-Test
n.s. nicht signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

4.6.2 Vitalparameter

4.6.2.1 Kardiozirkulatorische Parameter

4.6.2.1.1 Alle Patienten

Wie in Tabelle 27 dargelegt, ergaben sich für die meisten Blutdruckwerte – in die Auswertung gingen systolische und diastolische Blutdrücke vor Beginn der Analgosedierung, 10 Minuten nach Einleitung der Sedierung, 5 min nach Ausleitung der Sedierung sowie die während der Prozedur gemessenen niedrigsten Blutdruckwerte ein - keine signifikanten Unterschiede. Einen Trend zur Signifikanz ergab sich bei den Blutdruckwerten zwischen den Gruppen sowohl bei den systolischen Werten fünf Minuten nach Beendigung der Sedierung, als auch den diastolischen Werten fünf Minuten nach Sedierungsbeendigung. In der Propofol-Gruppe gab es im Mittel einen Wert von 97/55 mmHg, in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe lag der Mittelwert bei 107/60 mmHg.

Für die gemessenen und dokumentierten Herzfrequenzwerte ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| RR vor Einleitung syst. [mmHg] | 112 ± 15 | 114 ± 16 | p = 0,652 ^a (n.s.) |
| RR vor Einleitung diast. [mmHg] | 64 ± 14 | 64 ± 9 | p = 0,499 ^a (n.s.) |
| RR 10min nach Einleitung syst. [mmHg] | 92 ± 13 | 99 ± 16 | p = 0,064 ^a (n.s.) |
| RR 10min nach Einleitung diast. [mmHg] | 51 ± 9 | 54 ± 11 | p = 0,116 ^a (n.s.) |
| niedrigster RR syst. [mmHg] | 78 ± 9 | 82 ± 10 | p = 0,125 ^a (n.s.) |
| niedrigster RR diast. [mmHg] | 41 ± 6 | 42 ± 7 | p = 0,373 ^a (n.s.) |
| RR 5min nach Ausleitung syst. [mmHg] | 97 ± 15 | 107 ± 18 | p = 0,019 ^a (Trend) |
| RR 5min nach Ausleitung diast. [mmHg] | 55 ± 10 | 60 ± 12 | p = 0,029 ^a (Trend) |
| HF vor Einleitung [bpm] | 106 ± 22 | 109 ± 20 | p = 0,543 ^a (n.s.) |
| HF 10min nach Einleitung [bpm] | 99 ± 17 | 98 ± 18 | p = 0,685 ^a (n.s.) |
| tiefste HF [bpm] | 85 ± 17 | 80 ± 18 | p = 0,347 ^a (n.s.) |
| HF 10min nach Ausleitung [bpm] | 92 ± 16 | 91 ± 2 | p = 0,951 ^a (n.s.) |

Tab.27 Kardiozirkulatorische Parameter

Signifikanzniveau angepasst an multiples Testen p<0,0125

a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben

n.s. nicht signifikant s. signifikant Trend: Trend in Richtung Signifikanz

4.6.2.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten vor Einleitung, zehn Minuten nach Einleitung und bei dem niedrigsten Wert, ebenso wenig bei den Herzfrequenzwerten vor Einleitung, zehn Minuten nach Einleitung und fünf Minuten nach Ausleitung. Bei den Blutdruckwerten gab es einen Trend zur Signifikanz zwischen den Gruppen bei der Messung der diastolischen Werte fünf Minuten nach Ausleitung mit einem mittleren Wert von 46 mmHg in der Propofol-Gruppe und 55 mmHg in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

Einen Trend zur Signifikanz war bei den tiefsten Herzfrequenzwerten mit einem p-Wert von 0,037 zu sehen.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| RR vor Einleitung syst. [mmHg] | 103 ± 14 | 107 ± 17 | p = 0,760 ^a (n.s.) |
| RR vor Einleitung diast. [mmHg] | 58 ± 18 | 61 ± 7 | p = 0,152 ^a (n.s.) |
| RR 10min nach Einleitung syst. [mmHg] | 84 ± 13 | 91 ± 15 | p = 0,229 ^a (n.s.) |
| RR 10min nach Einleitung diast. [mmHg] | 45 ± 11 | 49 ± 11 | p = 0,357 ^a (n.s.) |
| niedrigster RR syst. [mmHg] | 74 ± 10 | 78 ± 10 | p = 0,251 ^a (n.s.) |
| niedrigster RR diast. [mmHg] | 37 ± 5 | 40 ± 8 | p = 0,276 ^a (n.s.) |
| RR 5min nach Ausleitung syst. [mmHg] | 89 ± 12 | 100 ± 16 | p = 0,096 ^a (n.s.) |
| RR 5min nach Ausleitung diast. [mmHg] | 46 ± 9 | 55 ± 10 | p = 0,032 ^a (Trend) |
| HF vor Einleitung [bpm] | 132 ± 11 | 122 ± 19 | p = 0,095 ^a (n.s.) |
| HF 10min nach Einleitung [bpm] | 120 ± 14 | 106 ± 18 | p = 0,065 ^a (n.s.) |
| tiefste HF [bpm] | 106 ± 11 | 95 ± 12 | p = 0,037 ^a (Trend) |
| HF 10min nach Ausleitung [bpm] | 111 ± 15 | 109 ± 15 | p = 0,978 ^a (n.s.) |

Tab.28 Kardiozirkulatorische Parameter der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau angepasst an multiples Testen $p < 0,0125$

a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben

n.s. nicht signifikant s. signifikant Trend: Trend in Richtung Signifikanz

4.6.2.2 Periphere Sauerstoffsättigungen

4.6.2.2.1 Alle Patienten

Die Sättigungswerte während und nach der Herzkatheteruntersuchung zeigten keine signifikanten Unterschiede.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|--|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Sättigung vor Sedierung [%] | 96 ± 6 | 96 ± 6 | p = 0,748 ^a (n.s.) |
| Sättigung 10min nach Einleitung [%] | 94 ± 5 | 95 ± 5 | p = 0,075 ^a (n.s.) |
| Tiefste Sättigung [%] | 91 ± 6 | 92 ± 6 | p = 0,184 ^a (n.s.) |
| Sättigung 10min nach Ausleitung [%] | 95 ± 5 | 96 ± 5 | p = 0,807 ^a (n.s.) |

Tab.29 Periphere Sauerstoffsättigung
a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben
n.s. nicht signifikant s. signifikant

Signifikanzniveau angepasst an multiples Testen p<0,0125

4.6.2.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Die Sättigungswerte zeigten während und nach der Sedierung keine signifikanten Unterschiede.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|--|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Sättigung vor Sedierung [%] | 93 ± 9 | 94 ± 7 | p = 0,803 ^a (n.s.) |
| Sättigung 10min nach Einleitung [%] | 91 ± 7 | 95 ± 5 | p = 0,095 ^a (n.s.) |
| Tiefste Sättigung [%] | 90 ± 8 | 91 ± 7 | p = 0,419 ^a (n.s.) |
| Sättigung 10min nach Ausleitung [%] | 93 ± 8 | 95 ± 6 | p = 0,803 ^a (n.s.) |

Tab.30 Periphere Sauerstoffsättigung der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau angepasst an multiples Testen p<0,0125

a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben
n.s. nicht signifikant s. signifikant

4.6.3 Sauerstoffgabe

4.6.3.1 Alle Patienten

Aufgrund von Abfällen der peripheren Sauerstoffsättigung im pulsoxymetrischen Monitoring um mehr als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert oder absolut unter 90 % (Ausnahme: Patienten mit Zyanose bei Einleitung aufgrund von Shuntvitien) wurde Sauerstoff über Nasenbrille oder mittels O₂-Vorhalt via Maske verabreicht. Dies war bei sechs Patienten (16,7%) der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe und bei acht Patienten (22,2 %) der Propofol-Gruppe der Fall. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Eine Sauerstoffgabe erfolgte bei einem Patienten der Propofol-Gruppe und bei zwei Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe aus diagnostischen Gründen.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 8 (22,2%) | 6 (16,7%) | p = 0,767 ^b (n.s.) |

Tab.31 Sauerstoffgabe

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

Die therapeutische Gabe von Sauerstoff wegen Sauerstoffabfalls erfolgte bei vier (11,1%) Patienten der Propofol-Gruppe und bei drei (8,3%) Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 4 (11,1%) | 3 (8,3%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.32 Sauerstoffgabe therapeutisch

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

Signifikanzniveau p<0,05

4.6.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Es erhielten jeweils drei (33,3% der Propofol-Gruppe, 18,8% der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe) Patienten in beiden Gruppen Sauerstoff aus den oben genannten Gründen verabreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 3 (33,3%) | 3 (18,8%) | p = 0,630 ^b (n.s.) |

Tab.33 Sauerstoffgabe der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

Bei einem Patienten (11,1%) der Propofol-Gruppe und bei zwei Patienten (12,5%) der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erfolgte eine therapeutische Gabe von Sauerstoff wegen Sauerstoffabfall. Der Unterschied war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 1 (11,1%) | 2 (12,5%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.34 therapeutische Sauerstoffgabe der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.7 Komplikationen

4.7.1 Alle Patienten

Bei der Sättigung und der mittleren Herzfrequenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Beim Blutdruck konnte man einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen sehen, mit Komplikation bei 26 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe und 14 Patienten der Propofol-Gruppe.

| | Propofol Patienten mit Komplikationen | 4-Hydroxybutansäure Patienten mit Komplikationen | Signifikanz |
|--------------|---|--|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Sättigung | 5 | 3 | p = 0,710 ^b (n.s.) |
| Herzfrequenz | 32 | 28 | p = 0,343 ^b (n.s.) |
| Blutdruck | 14 | 26 | p = 0,009 ^b (s.) |

Tab.35 Komplikationen

Signifikanzniveau p<0,05

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant s. signifikant

| Patienten- Nummer | Komplikation auf Sedierungsprotokoll und Sauerstoffgaben aus anderen Gründen |
|----------------------|---|
| 11 | prophylaktische Sauerstoffgabe bei niedriger Ausgangssättigung |
| 14 | Komplikation mit Sättigungsabfall auf 73 % |
| 15 | diagnostische Sauerstoffgabe |
| 22 | initial heftig schreiendes Kind, Sekretverhalt im Mund-Rachen-Raum. Sättigungsabfall bis 58%, unter kurzzeitiger O ₂ -Gabe und Absaugen sofortige Besserung, Sättigung bei Raumluft über 80%. Xylometazolin-Nasentropfen beidseits in die Nase da Blutung aus dem rechten Nasenloch nach Absaugen. |
| 26 | mehrmaliges Husten und Sättigungsabfall auf ca. 80%, Platzierung eines Wendel-Tubus über das rechte Nasenloch, mehrmaliges Absaugen von Speichel, teilweise O ₂ -Gabe, dreimaliges Erbrechen von teils galligem Sekret. Patient gab hinterher auf Befragung zu, gegen 7.00 Uhr eine Tafel Schokolade gegessen und eine kleine Trinkpackung Saft getrunken zu haben; zusätzlicher Risikofaktor: Adipositas per magna |
| 33 | diagnostische Sauerstoffgabe |

Tab.36 Komplikationen der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe

| Patienten-Nummer | Komplikation auf Sedierungsprotokoll und Sauerstoffgaben aus anderen Gründen |
|------------------|---|
| 43 | diagnostische Sauerstoffgabe |
| 47 | prophylaktische Sauerstoffgabe bei niedriger Ausgangssättigung |
| 55 | Sättigungsabfall bis auf 89 % (nicht dokumentiert), deswegen Sauerstoffgabe |
| 62 | Sauerstoffgabe therapeutisch bei Sättigungsabfall, im Verlauf prophylaktische Sauerstoffgabe nach Absaugen und Legen eines Guedel-Tubus |
| 64 | prophylaktische Sauerstoffgabe bei niedriger Ausgangssättigung |
| 65 | Initial Sättigungsabfall bis 72%, durch Esmarch-Handgriff, Wendel-Tubus und Sauerstoffgabe rascher Sättigungsanstieg |
| 69 | Sauerstoffgabe prophylaktisch und Notwendigkeit zum Absaugen von gelbem Sekret im Verlauf |
| 72 | prophylaktische Sauerstoffgabe bei Patientin mit einem Alter von unter 6 Monaten |

Tab.37 Komplikationen der Propofol-Gruppe

4.7.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Bei den Patienten unter einem Alter von zwei Jahren zeigten sich bei keinem der drei Parameter Sättigung, mittlere Herzfrequenz und Blutdruck signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

| | Propofol Patienten mit Komplikationen | 4-Hydroxybutansäure Patienten mit Komplikationen | Signifikanz |
|--------------|---|--|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Sättigung | 0 | 2 | p = 0,520 ^b (n.s.) |
| Herzfrequenz | 4 | 9 | p = 0,688 ^b (n.s.) |
| Blutdruck | 7 | 11 | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.38 Komplikationen der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant s. signifikant

4.8 BGA nach OP

Die Blutproben für die Blutgasanalysen wurden bei allen Patienten jeweils gegen Ende der Herzkatheteruntersuchung vor Entfernung der Katheterschleuse über diese entnommen.

4.8.1 Alle Patienten

Von den 36 Patienten der Propofol-Gruppe wurde bei 33 (91,7%) eine Blutgasuntersuchung durchgeführt. Die drei fehlenden Blutgasanalysen ergaben sich aus der fehlerhaften Bearbeitung einer Probe durch das Analysegerät sowie zweimal durch versehentliches zu frühes Ziehen der Schleuse vor Probenentnahme. Von den 33 Analysen waren 28 arteriell und 5 venös.

Die 36 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten alle eine Blutgasanalyse, 25 Patienten eine arterielle und 11 Patienten eine venöse.

In Tabelle 39 sind die untersuchten Parameter differenziert aufgelistet. Im Einzelnen ergab sich bezüglich der Aufteilung von arteriellen und venösen BGAs zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den pH-Werten, den pCO₂-Werten und den Laktat-Werten. Der mittlere pH-Wert betrug in der Propofol-Gruppe 7,292, in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 7,337; bei den pCO₂-Werten ergab sich ein Mittel von 46,4mmHg in der Propofol-Gruppe und 42,3mmHg in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe. Bei den Laktatwerten betrug der mittlere Wert der Propofol-Gruppe 0,73mmol/l und der der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 0,95mmol/l.

Bei der Unterteilung der pCO₂-Werte in < 45mmHg und > 45mmHg zeigte sich bei der Propofol-Gruppe eine Verteilung von 12:21 und bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe eine Verteilung von 26:10. In der Propofol-Gruppe gab es einen signifikant höheren Anteil von Patienten mit pCO₂-Werten über 45mmHg bei einem p-Wert von 0,004.

Keine Signifikanz, allerdings ein Trend, zeigte sich bei den Werten für den Base-Excess bei einem p-Wert von 0,073 mit mittleren Base Excess-Werten von -4,4mmol/l in der Propofol-Gruppe und -3,2mmol/l in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| n | 33 | 36 | p = |
| BGA [arteriell : venös] | 28:5 | 25:11 | p = 0,161 ^b (n.s.) |
| pH | 7,292 ± 0,032 | 7,337 ± 0,028 | p = 0,000 ^a (s.) |
| BE [mmol/l] | -4,4 ± 1,8 | -3,2 ± 2,8 | p = 0,073 ^a (Trend) |
| pCO ₂ [mmHg] | 46,4 ± 4,8 | 42,3 ± 6,7 | p = 0,001 ^a (s.) |
| Laktat [mmol/l] | 0,84 ± 0,48 | 0,95 ± 0,33 | p = 0,026 ^a (s.) |
| pCO ₂ < 45mmHg : pCO ₂ > 45mmHg | 12:21 | 26:10 | p = 0,004 ^b (s.) |

Tab.39 Blutgasanalyse

a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben
n.s. nicht signifikant s. signifikant

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz
Signifikanzniveau p<0,05

4.8.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Bei einem der neun Patienten der Propofol-Gruppe fehlte eine Blutgasuntersuchung. Es wurden sieben arterielle und eine venöse Blutgasuntersuchung durchgeführt. Bei den 16 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe wurden alle Untersuchungen durchgeführt mit 12 arteriellen und vier venösen Blutabnahmen.

Bezüglich des Verhältnisses von arteriellen und venösen BGAs ergaben sich - wie auch im gesamten Patientenkollektiv (siehe Punkt 4.8.1) - keine signifikanten Unterschiede.

Die mittleren pCO₂-Werten zeigten einen signifikanten Unterschied mit 44,2mmHg in der Propofol-Gruppe und 39,7mmHg in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe bei einem p-Wert von 0,011.

Bei mittleren pH-Werten von 7,294 in der Propofol-Gruppe und 7,296 in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied, ebenso wenig bei den mittleren Base Excess-Werten von -5mmol/l in der Propofol-Gruppe und -4,4mmol/l in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe und Laktat-Werten von 0,6mmol/l der Propofol-Gruppe und 0,8mmol/l der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

Auch bei dem Vergleich der pCO₂-Werte kleiner als 45mmHg und grösser als 45mmHg war bei der Propofol-Gruppe mit 5:3 und bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe mit 14:2 kein signifikanter Unterschied zu sehen.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|---|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 8 | 16 | p = |
| BGA arteriell:venös | 7:1 | 12:4 | p = 0,631 ^b (n.s.) |
| pH | 7,294 ± 0,034 | 7,296 ± 0,120 | p = 0,106 ^a (n.s.) |
| BE [mmol/l] | -5 ± 1,5 | -4,4 ± 2,5 | p = 0,834 ^a (n.s.) |
| pCO ₂ [mmHg] | 44,2 ± 3,8 | 39,7 ± 7,7 | p = 0,011 ^a (s.) |
| Laktat [mmol/l] | 0,6 ± 0,2 | 0,8 ± 0,3 | p = 0,106 ^a (n.s.) |
| pCO ₂ < 45mmHg : pCO ₂ > 45mmHg | 5:3 | 14:2 | p = 0,289 ^b (n.s.) |

Tab.40 Blutgasanalyse der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren Signifikanzniveau p<0,05
a Mann-Whitney-U-Test ungleicher Stichproben b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz
n.s. nicht signifikant s. signifikant

4.9 Beobachtungen auf Station

4.9.1 Unruhe

4.9.1.1 Alle Patienten

In der Propofol-Gruppe waren nach der Herzkatheteruntersuchung auf Station 13 (36,1%) Patienten unruhig, in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe waren es 16 (44,4%) Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|--------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Unruhe | 13 (36,1%) | 16 (44,4%) | p = 0,631 ^b (n.s.) |

Tab.41 Unruhe auf Station Signifikanzniveau p<0,05
b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz
n.s. nicht signifikant

4.9.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Von den neun Patienten der Propofol-Gruppe zeigten sechs (66,7%) auf Station Unruhe, bei den 16 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe waren es elf (68,8%). Es gab keinen signifikanten Unterschied.

| | Propofol MW ± SD | 4-Hydroxybutansäure MW ± SD | Signifikanz |
|--------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Unruhe | 6 (66,7%) | 11 (68,8%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.42 Unruhe auf Station der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.2 Zusätzliche Analgetika

4.9.2.1 Alle Patienten

Von den 36 Patienten der Propofol-Gruppe benötigten elf (30,6%) eine zusätzliche Analgesie auf Station, ebenso viele bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe. Bei gleicher Häufigkeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-----------|------------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Analgesie | 11 (30,6%) | 11 (30,6%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.43 Analgesie auf Station

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.2.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Keiner der Patienten der Propofol-Gruppe erhielt eine zusätzliche Analgesie, bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe waren es zwei (12,5%) Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-----------|----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Analgesie | 0 (0%) | 2 (12,5%) | p = 0,520 ^b (n.s.) |

Tab.44 Analgesie auf Station der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.3 PONV (postoperative nausea and vomiting)

Im Rahmen einer Zwischenanalyse nach 6 Monaten war aufgefallen, dass die Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe häufiger über Übelkeit und/oder Erbrechen auf Station klagten. Aus diesem Grund wurde in der zweiten Hälfte der Studienphase allen Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe prophylaktisch ca. 10 Minuten vor Ende der Analgosedierung Dimenhydrinat in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg KG, maximal 62 mg, intravenös verabreicht. Die Patienten beider Sedierungsgruppen sowie auch innerhalb der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe (mit und ohne Antiemetikum) wurden im Rahmen der Auswertung miteinander verglichen.

4.9.3.1 Übelkeit/Erbrechen ohne prophylaktische Antiemetika-Gabe

4.9.3.1.1 Alle Patienten

Von den 36 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten 21 kein Antiemetikum prophylaktisch verabreicht. Von den 21 Patienten litten anschließend 13 (61,9%) auf Station unter Übelkeit und/oder Erbrechen.

Keiner der Patienten der Propofol-Gruppe erhielt ein prophylaktisches Antiemetikum, auf Station trat Übelkeit und/oder Erbrechen bei vier (11,1%) Patienten dieser Gruppe auf.

Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe klagten signifikant häufiger über PONV als Patienten der Propofol-Gruppe (siehe Tabelle 45).

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|--------------------------------|-----------|---------------------|-----------------------------|
| n | 36 | 21 | p = |
| Erbrechen ohne Antiemetikum | 4 (11,1%) | 13 (61,9%) | p = 0,000 ^b (s.) |

Tab.45 Erbrechen ohne Antiemetikum

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

s. signifikant

4.9.3.1.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

In der Propofol-Gruppe litt keiner der Patienten unter PONV, während in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe 6 (54,6%) Patienten daran litten, was einen signifikanten Unterschied ergab.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|--------------------------------|----------|---------------------|-----------------------------|
| n | 9 | 11 | p = |
| Erbrechen ohne Antiemetikum | 0 (0%) | 6 (54,5 %) | p = 0,020 ^b (s.) |

Tab.46 Erbrechen ohne Antiemetikum der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

s. signifikant

b

4.9.3.2 Übelkeit/Erbrechen mit prophylaktischer Antiemetika-Gabe

4.9.3.2.1 Alle Patienten

Bei den 15 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, die prophylaktisch ein Antiemetikum bekamen, trat bei drei (20%) anschließend auf Station PONV auf.

Keiner der Patienten aus der Propofol-Gruppe erhielt ein prophylaktisches Antiemetikum, vier (11,1%) dieser Patienten klagten über PONV auf Station.

Zwischen den beiden Gruppen bestand hinsichtlich des Erbrechens kein signifikanter Unterschied bei prophylaktischer Antiemetikum-Gabe an die Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|----------------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 15 | p = |
| Erbrechen mit Antiemetikum | 4 (11,1%) | 3 (20%) | p = 0,406 ^b (n.s.) |

Tab.47 Erbrechen mit Antiemetikum

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Von den 16 Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten fünf ein Antiemetikum prophylaktisch verabreicht. Von diesen fünf Patienten litt keiner unter PONV. Keiner der neun Patienten der Propofol-Gruppe erhielt ein prophylaktisches Antiemetikum und es litt ebenfalls kein Patient auf Station unter PONV. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|----------------------------|----------|---------------------|------------------|
| n | 9 | 5 | p = |
| Erbrechen mit Antiemetikum | 0 (0%) | 0 (0%) | p = 1,000 (n.s.) |

Tab.48 Erbrechen mit Antiemetikum der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

n.s. nicht signifikant

4.9.3.3 4-Hydroxybutansäure mit Antiemetikum im Vergleich zu 4-Hydroxybutansäure ohne Antiemetikum

4.9.3.3.1 Alle Patienten

Von allen Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten 15 ein Antiemetikum zur Prophylaxe, drei (20%) dieser Patienten hatten PONV auf Station. Von den 21 Patienten, die kein Antiemetikum erhielten, hatten 13 (62%) Patienten PONV.

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens von PONV.

| | mit Antiemetikum | ohne Antiemetikum | Signifikanz |
|-----------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| n | 15 | 21 | p = |
| Erbrechen | 3 (20%) | 13 (61,9 %) | p = 0,019 ^b (s.) |

Tab.49 Erbrechen in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe mit und ohne Antiemetikum

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

s. signifikant

Von allen Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, die prophylaktisch ein Antiemetikum erhielten, bekam nur ein Patient (6,7%) ein zusätzliches Antiemetikum auf Station.

Es erhielten drei Patienten (14,9%) der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe ohne prophylaktisches Antiemetikum ein Antiemetikum auf Station.

4.9.3.3.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Von den fünf Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, die ein prophylaktisches Antiemetikum erhielten, litt keiner auf Station unter PONV. Bei den elf Patienten, die kein prophylaktisches Antiemetikum erhielten, wurde sechs Mal (54,5%) PONV auf Station beobachtet. Der Unterschied des Vorkommens von PONV auf Station war aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen nicht signifikant, zeigte aber einen Trend bei einem p-Wert von 0,093.

| | mit Antiemetikum | ohne Antiemetikum | Signifikanz |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------------------|
| n | 5 | 11 | p = |
| Erbrechen | 0 (0%) | 6 (54,5%) | p = 0,093 ^b (Trend) |

Tab.50 Erbrechen in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe mit und ohne Antiemetikum der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

^b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

Trend: Trend zur Signifikanz

Von allen Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr erhielten 5 prophylaktisch ein Antiemetikum, kein Patient aus dieser Gruppe erhielt auf Station erneut ein Antiemetikum.

In der Gruppe 4-Hydroxybutansäure mit Patienten bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr, die kein prophylaktisches Antiemetikum erhielten, wurde zwei Patienten (18,2%) ein Antiemetikum auf Station verabreicht.

4.9.4 Gabe von Antiemetika auf Station

4.9.4.1 Alle Patienten

In der Propofol-Gruppe erhielten drei (8,3%) Patienten ein Antiemetikum auf Station, in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe waren es vier (11,1%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-----------------------|----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Gabe von Antiemetikum | 3 (8,3%) | 4 (11,1%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.51 Gabe eines Antiemetikums auf Station

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.4.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gabe von Antiemetika in der Propofol-Gruppe (0 (0%)) gegenüber der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe (2 (12,5%)).

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-----------------------|----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Gabe von Antiemetikum | 0 (0%) | 2 (12,5%) | p = 0,520 ^b (n.s.) |

Tab.52 Gabe eines Antiemetikums auf Station an die Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.5 Sedativa

4.9.5.1 Alle Patienten

Von allen Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten acht (22,2%) ein Sedativum auf Station, bei den Patienten der Propofol-Gruppe waren es sechs (16,7%). Der Unterschied war nicht signifikant.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Gabe von Sedativa | 6 (16,7%) | 8 (22,2%) | p = 0,767 ^b (n.s.) |

Tab.53 Gabe von Sedativa auf Station

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.5.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Auch bei den Patienten im Alter von bis zu zwei Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verabreichung der Sedativa. Zwei (22,2%) Patienten der Propofol-Gruppe und fünf (31,3%) Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe erhielten Sedativa auf Station.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|-------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Gabe von Sedativa | 2 (22,2%) | 5 (31,3%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.54 Gabe von Sedativa auf Station an die Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau p<0,05

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.6 Sauerstoffgabe

4.9.6.1 Alle Patienten

Eine Sauerstoffgabe auf Station erfolgte bei drei (8,3%) Patienten der Propofol-Gruppe und bei sechs (16,7%) Patienten der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte keine Signifikanz.

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 36 | 36 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 3 (8,3%) | 6 (16,7%) | p = 0,478 ^b (n.s.) |

Tab.55 Gabe von Sauerstoff auf Station

Signifikanzniveau $p < 0,05$

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.9.6.2 Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte die Sauerstoffgabe auf Station zwischen der Propofol-Gruppe mit einer Gabe (11,1%) und der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe mit drei Gaben (18,8%).

| | Propofol | 4-Hydroxybutansäure | Signifikanz |
|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------------|
| n | 9 | 16 | p = |
| Gabe von Sauerstoff | 1 (11,1%) | 3 (18,8%) | p = 1,000 ^b (n.s.) |

Tab.56 Gabe von Sauerstoff auf Station an die Patienten unter einem Alter von zwei Jahren

Signifikanzniveau $p < 0,05$

b Exakter Test nach Fisher 2seitige Signifikanz

n.s. nicht signifikant

4.10. Vollständigkeit der Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte nahezu durchgehend mit Raten über 90%. Bei dem Parameter „Sedierungstiefe ausreichend“ fehlen in beiden Gruppen jeweils 9 Patienten. Hierbei gab es bei der Durchführung der Prozeduren keine Probleme, lediglich bei deren Dokumentation.

Die auf den Sedierungsprotokollen fehlenden ASA-Klassifikationen bei drei Patienten der Propofol-Gruppe konnte aus den Patientenakten ermittelt werden.

Die Komplikationen waren alle auf der Rückseite des Sedierungsprotokolls dokumentiert, als fehlend gelten hier die Markierungen bei „Komplikationen“ auf der Vorderseite.

| | 4-Hydroxybutansäure-Gruppe | Propofol-Gruppe |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|
| n | 36 | 36 |
| Einverständnis | 100% | 100% |
| ASA Klassifikation | 100% | 92% |
| Gewicht | 100% | 100% |
| Herzfrequenz | 100% | 100% |
| RR | 100% | 100% |
| Sättigung | 100% | 100% |
| Zeitabstände | 100% | 100% |
| Medikation | 100% | 100% |
| Leichte/tiefe Sedierung | 100% | 100% |
| Sedierung ausreichend | 75% | 75% |
| Sauerstoffgabe inkl. Flow/min | 100% | 100% |
| Anfang und Ende der Sedierung | 100% | 100% |
| Komplikationen | 97% | 94% |

Tab. 57 Dokumentation wichtiger Parameter [145]

5. Diskussion

Im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Studie wurden die Patienten gemäß eines hausinternen Standards für diagnostische und/oder interventionelle Herzkatheteruntersuchungen analgosediert.

Hierbei wurden 4-Hydroxybutansäure oder Propofol zur Sedierung verwendet. Das 4-Hydroxybutansäure wurde als Somsanit® der Dr. Franz Köhler Chemie GmbH verabreicht. In der zu Studienbeginn gültigen Fachinformation von 2005 wurde eine schwere Nierenfunktionsstörung, eine arterielle Hypertonie, eine Alkoholintoxikation, eine Eklampsie, eine Porphyrrie, eine Erregungsleitungsstörung, eine Hypernatriämie, ein Alter unter 12 Jahren sowie eine Epilepsie als Kontraindikationen aufgelistet [153]. Über die Anwendung der Medikation außerhalb der Zulassung bei Kindern unter 12 Jahren wurde vor Studienbeginn ausführlich mit der Ethikkommission diskutiert und über eine langjährige Erfahrung der Therapie in der eigenen Klinik auch bei Kindern unter 12 Jahren berichtet sowie mehrere Publikationen vorgestellt, die eine sichere Sedierungen mit 4-Hydroxybutansäure bis in das Neugeborenenalter beschrieben. Hierauf wird später genauer eingegangen. Eine Alkoholintoxikation wird als Kontraindikation aufgeführt, da Alkohol die Wirkung von 4-Hydroxybutansäure um das 2-3 fache verstärkt und so zu einer Atemdepression führen kann [112]. Im Rahmen von Überdosierungen wurden bei 4-Hydroxybutansäure epileptische Anfälle beobachtet [15, 48], im Mausmodell kann 4-Hydroxybutansäure Absenz-Epilepsie (absence seizures) verursachen [5, 71]. Entgegen dieser Publikationen und der Kontraindikation durch den Hersteller kann die Klinik für Pädiatrische Kardiologie auf eine lange Erfahrung und sichere Therapie mit 4-Hydroxybutansäure bei Patienten mit bekannter Epilepsie zurückblicken. Die eingeschränkte Nierenfunktion sowie die Hypernatriämie als Kontraindikationen beziehen sich auf den hohen Natriumanteil des Somsanit®, eine eingeschränkte Nierenfunktion kann hier zu einer Hypernatriämie sowie einer metabolischen Azidose führen [141, 161]. Im Rahmen von Intoxikationen wurden über EKG-Veränderungen, vor allem im Sinne von Erregungsleitungsstörung (AV-Block, Rechtsschenkelblock) berichtet [103].

Bei beiden verwendeten Propofolvarianten (Propofol-Lipuro 0,5%, Firma Braun; Propofol 1% MCT, Fresenius) wurden identische Kontraindikationen aufgelistet. Diese waren eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Propofol oder einen seiner Bestandteile (vor allem eine bekannte Erdnuss und Soja-Allergie) sowie ein Alter unter einem Monat und eine Schwangerschaft oder Stillzeit [21, 75]. Mehrere Publikationen sehen eine Kontraindikation einer Propofoltherapie

aufgrund einer Soja- und Erdnussallergie als nicht mehr gegeben und berichten über den sicheren Gebrauch des Mittels bei diesem Patientengut, auch bei Kindern [10, 57, 107, 171]. Zur Sedierung schwangerer Patientinnen mit Propofol gibt es Publikationen, welche Propofol als sicher in der Sedierung, Induktion der Narkose und der Narkoseaufrechterhaltung für Mutter und Fetus beschreiben, wobei eine geringe Datenlage für das erste Trimenon besteht [30, 50, 94]. Die amerikanische Gesellschaft für Gastroenterologie empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Endoskopie bei schwangeren und laktierenden Patientinnen das Fortführen des Stillens nach Propofolgabe bei einer Exposition des Kindes über die Muttermilch mit einer Konzentration von 0,015% der maternalen Dosis innerhalb von 24 Stunden [30, 123].

Eine Standardisierung der Analgosedierung/Sedierung für diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen bei pädiatrischen Patienten wird von Fachgesellschaften und Leitlinien empfohlen, wobei sich die Empfehlungen bezüglich der Durchführung teilweise unterscheiden [128, 145, 146].

Ein standardisiertes Vorgehen mit klar festgelegten Strukturen (Aufklärung, körperliche Untersuchung, Nüchternphasen, Überwachung u.a.), wie auch in dieser Studie, trägt zur Verbesserung der Patientensicherheit bei. Hoffmann et al zeigten in ihrer Publikation eine Verminderung der Komplikationen bei Einhalten von bestimmten Empfehlungen der American Academy of Pediatrics (AAP) und der American Society of Anesthesiologists (ASA) [64]. Hier setzten die Autoren unter anderem auf einen zusätzlichen, nur für die Sedierung verantwortlichen Arzt, auf eine präinterventionelle Risikobeurteilung des Patienten und ein kontinuierliches Monitoring. Auf diese Schwerpunkte wurde auch in dieser Studie Wert gelegt. Die Notwendigkeit eines standardisierten Vorgehens der Analgosedierung/Sedierung pädiatrischer Patienten wurde auch in anderen Studien gezeigt [31, 99] oder beschrieben [145, 146], wobei hier auch besonders auf die Notwendigkeit von geschultem Personal hingewiesen wurde. Der für die Sedierung verantwortliche Arzt sollte - v.a. bei Patienten mit kardialen Pathologien - mit dem Krankheitsbild vertraut sein, um mögliche Auswirkungen der Intervention, zum Beispiel Hypotension und Hypoxämie, antizipieren und adäquat reagieren zu können [14, 128].

Aufgrund der starken Zunahme von Interventionen, auch im pädiatrischen Bereich, welche einer Sedierung bedürfen, werden immer mehr Sedierungen durch Nicht-Anästhesisten durchgeführt. Dies wird kontrovers diskutiert. Mehrere internationale Gesellschaften für Anästhesie lehnen eine Sedierung mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten ab [132]. Im Gegensatz dazu gibt es mehrere Studien mit großen Patientenkollektiven, welche aufzeigten, dass eine Sedierung pädiatrischer Patienten durch Nicht-Anästhesisten mit einer nur geringen

Rate an Komplikationen verbunden ist [33, 97]. Zur Erhöhung der Patientensicherheit wird hier auf die oben bereits genannten Punkte wie z.B. die präinterventionelle Risikostratifizierung, geschultes Personal und einen Sedierungsstandard verwiesen [91, 122].

Wichtig für eine Auswertung der gesammelten Parameter zur Bewertung des Standards ist zweifellos eine vollständige Dokumentation. Hierfür sind nach einer anfänglichen Einweisung des Personals regelmäßige Schulungen zur Wiederholung notwendig.

In der Auswertung der Vollständigkeit der Dokumentation des hier verwendeten Standards konnten Sauer et al. zeigen, dass sich nach nur einmaliger Einweisung des Personals keine vollständige Dokumentation erzielen ließ. Dies besserte sich nach einer erneuten Schulung nach 4 Monaten und verschlechterte sich im Verlauf [145]. Diese im Verlauf wechselhaft vollständige Dokumentation zeigt die Notwendigkeit regelmäßiger personeller Schulungen. Das in dieser Studie die Dokumentation fast vollständig erfolgte, lässt sich u.a. auch dadurch erklären, dass die Analgosedierungen / Sedierungen in allen Fällen durch nur zwei Ärzte durchgeführt wurden.

Da es sich in dieser Untersuchung um eine randomisierte prospektive Studie handelt, müssen beide Gruppen hinsichtlich der wichtigsten Parameter vergleichbar sein. Dies war bei den Merkmalen Alter, Geschlecht, ASA-Gruppe und Gewicht gegeben.

Die ASA-Klassifikation wurde 1941 von Saklad zur statistischen Auswertung von Patientendaten entwickelt [144]. Studien zeigten im Verlauf eine deutliche Korrelation zwischen ASA-Klasse der revidierten Einteilung [36] und perioperativer Mortalität und Morbidität [28, 157, 173], sodass diese in der Anästhesiologie standardmäßig verwendet wird, um das Risiko der Patienten abzuschätzen. Ein großer Nachteil dieser Klassifikation ist ihre starke, vom beurteilenden Arzt abhängige Subjektivität [22, 129]. Um eine einheitliche Einteilung der Patienten nach ASA-Klassifikation zu gewährleisten, wurde diese nur durch die zwei die Sedierungen durchführenden Ärzte vorgenommen.

Bei der Auswertung der Midazolam-Dosis zur Einleitung zeigte sich im Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe eine höhere Dosis verabreicht wurde. Nach genauerer Untersuchung der Daten in Bezug auf den für die Sedierung zuständigen Arzt zeigte sich ein Unterschied bezüglich der Einleitungsdosen. Der Studienarzt, welcher den überwiegenden Teil der Patienten in der Propofol-Gruppe sedierte, benutzte insgesamt signifikant weniger Midazolam als der Studienarzt, der die Sedierungen in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe durchführte. Trotz Standard lässt sich dies am ehesten dadurch erklären, dass durch die längere Zeitdauer für die langsame 4-Hydroxybutansäure-Auftitrierung, die vom Hersteller empfohlen wird [153]

eher eine Midazolam-Dosis im oberen Bereich des im Standard festgelegten Dosisbereichs gewählt wurde. Beide Studienärzte verabreichten Midazolam-Dosen innerhalb der vom Standard vorgegebenen Dosierungen.

In Hinblick auf die verwendeten Dosierungen der Sedativa Propofol und 4-Hydroxybutansäure befanden sich diese weitestgehend in dem vom Hersteller empfohlenen Bereich. Die bei Propofol für Kinder mit einem Alter von über einem Monat empfohlene Einleitungs-dosis von 1 - 2mg/kg KG [21, 75] wurde in der durchschnittlich verwendeten Dosis unterschritten, die empfohlene Erhaltungsdosis von 1,5 – 9 mg/kg KG entsprach den verwendeten Dosierungen, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der Patienten unter einem Alter von zwei Jahren. Die niedrigere Einleitungs-dosis lässt sich unter anderem durch die Einleitung der Sedierung mit Midazolam erklären. Ein anderer Faktor ist die Tatsache, dass eine Bolusgabe erst ca. 60 Sekunden nach Start der Dauerinfusion mit Propofol erfolgte.

Die Einleitungs- und Erhaltungsdosis von Propofol ist bei Erwachsenen im Vergleich zu den Empfehlungen bei pädiatrischen Patienten niedriger (Einleitungs-dosis: 0,5-1mg/kg KG; Erhaltungsdosis: 1,5-4,5mg/kg KG [21, 75]). Gemäß der Empfehlungen wurde bei allen Patienten die Einleitungs-dosis titrierend nach Wirkung appliziert. Es zeigten sich höhere durchschnittliche Einleitungs-dosen für die Gruppe der jüngeren Patienten unter zwei Jahren mit Trend zur Signifikanz. Die bei jüngeren Kindern benötigte höhere Einleitungs-dosis wird auch in der Literatur beschrieben [68, 120, 131, 169]. Die mittlere Erhaltungsdosis wiederum war im Vergleich zu den älteren Kindern etwas niedriger.

Bei 4-Hydroxybutansäure wird eine Einleitungs-dosis von 30 – 50mg/kg KG, je nach Wirkung eine Auftitrierung bis zu 90mg/kg KG innerhalb von 10 Minuten, empfohlen [153].

Diese Werte wurden in unserer Studie eingehalten.

Als Erhaltungsdosis wird eine Dosierung von 10 – 20mg/kg KG empfohlen, welche in dieser Studie mit einer durchschnittlichen Dosis von 31,15mg/kg KG (bzw. 31,83mg/kg KG in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren) deutlich überschritten wurde. Hier entsprachen die langjährigen Erfahrungen der Untersucher mit 4-Hydroxybutansäure nicht den in anderen Studien verwendeten Dosierungen [111, 133]. Deswegen wurde in dieser Studie bereits initial eine höhere Erhaltungsdosis von 25mg/kg KG angestrebt. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis zeigte sich dennoch höher als zuvor kalkuliert. Da auch sowohl bei der Einleitung der Analgosedierung als auch im Verlauf die Sedationstiefe regelmäßig durch taktile Reize kontrolliert und die Dosis des Sedativums ggf. angepasst wurde, belegen unsere Daten den höheren Bedarf für die Einleitungs- und Erhaltungsdosis.

Um zu untersuchen, ob der Standard auch bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden kann und da sehr junge Patienten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben [99], erfolgte die zusätzliche Aufteilung in eine Altersgruppe bis einschließlich 2 Jahren. In dieser Gruppe herrschte für alle Parameter eine Gruppengleichheit.

Als primäre Endpunkte galten in dieser Studie die Durchführbarkeit der HKU sowie das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen.

Dies weicht insofern von dem an die Ethikkommission gestellten Antrag ab, als dass dort als primäre Endpunkte nur die Ermittlung der Vitalparameter und der Funktionsparameter genannt wurden. Die Durchführbarkeit der Herzkatheteruntersuchung wurde in dem Antrag nicht explizit als primärer Endpunkt aufgeführt, lässt sich allerdings durch die Tatsache ableiten, dass eine Durchführbarkeit einer HKU von der suffizienten Analgosedierung sowie von der Stabilität der Vitalparameter innerhalb eines gewissen Toleranzbereiches maßgeblich abhängig ist.

Die echokardiographischen Funktionsparameter werden oder wurden im Rahmen einer anderen Studie untersucht. Es wurde für beide Vorhaben nur ein Antrag an die Ethikkommission eingereicht, da es die gleiche Patientengruppe betrifft. Schwerwiegende Komplikationen (siehe Tabelle 10) leiten sich aus den als primäre Endpunkte genannten Daten ab (zum Beispiel Sättigungsabfälle durch Hypoventilation, Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen), sodass diese in dieser Studie auch als primäre Endpunkte aufgelistet wurden. Rückblickend wäre das explizite Benennen der Durchführbarkeit der HKU und der schwerwiegenden Komplikationen als primäre Endpunkte in den Antrag der Ethikkommission - wie auch im Deutschen Register klinischer Studien erfolgt – weniger missverständlich gewesen.

Das Medikament Somsanit® wurde trotz der bestehenden Kontraindikation bei Kindern unter 12 Jahren verwendet [153]. Dies wurde vor der Ethikkommission ausführlich diskutiert. Hierbei wurde auf die langjährige Erfahrung einer Sedierung durch Somsanit® auch bei Kindern bis in das Neugeborenenalter in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes verwiesen. Des Weiteren wurde sich auf Publikationen über die sichere Anwendung bei Patienten bis in das Neugeborenenalter berufen [110-112, 133]. Die Mitglieder der Kommission kamen nach Prüfung der damals vorliegenden Literaturdaten zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Somsanit® im Rahmen dieser Studie erfolgen kann.

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes befand im Rahmen der Prüfung, dass es sich bei dieser Studie nicht um eine klinische Prüfung und nicht um eine klassische Anwendungsbeobachtung handelte, sodass nach der Fassung des Arzneimittelgesetzes von

Dezember 2005, welches zum Zeitpunkt der Studie die gesetzlich gültige Version darstellte, keine Abschnitte zur Anwendung kamen.

Bei einer nicht ausreichenden Sedierung/Analosedierung bei einer HKU können Ergebnisse ggf. durch unscharfe Bilder nicht ausgewertet, Messwerte können verfälscht oder die Untersuchung bzw. Intervention kann aufgrund von Bewegungen des Patienten nicht durchgeführt werden. Der möglicherweise folgende Abbruch des Eingriffes kann zu einer erhöhten Strahlenbelastung durch weitere notwendige Eingriffe führen. Hinzu kommen die zusätzlichen psychischen und physischen Belastungen des Patienten und der Angehörigen [9]. Zur Reduktion der Abbruchrate ist ein gut ausgebildetes Team mit standardisiertem Vorgehen notwendig [99]. In bestimmten Fällen kann eine Allgemeinanästhesie als Alternative zur Sedierung erwogen werden, zum Beispiel bei Patienten mit starken neurologischen Defiziten, bei Patienten, bei denen bereits eine Sedierung abgebrochen werden musste [98] oder bei Patienten, bei denen aufgrund bestimmter Auffälligkeiten (Makroglossie, Mittelgesichtshypoplasie, ausgeprägte Retrognathie, etc.) oder Pathologien (Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches, kardiozirkulatorische Instabilität bei Sedierungen, etc.) eher mit Komplikationen gerechnet werden muss [98].

In dieser Studie konnten alle Untersuchungen bei einer ausreichenden Sedierung/Analosedierung erfolgreich abgeschlossen werden.

Als schwerwiegende Komplikationen galt die Notwendigkeit einer Intervention wie eine Medikamenten- und Volumenbolusapplikation, eine Maskenbeatmung, das Einsetzen eines Guedel- oder Wendeltubus, eine Intubation oder Reanimation.

Ein Bolus des Sedativums war in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe bei 5 Patienten notwendig (Altersgruppe bis einschließlich 2 Jahren: bei 2 von 16 Patienten), in der Propofol-Gruppe bei 13 Patienten (Altersgruppe bis einschließlich 2 Jahren: bei 5 von 9 Patienten). Der Bedarf einer häufigeren Bolusapplikation in der Propofol-Gruppe kann sich unter anderem durch die kürzere klinische Wirkdauer von Propofol mit 7-8 Minuten bei Einmalgabe [140] bei ungefähr gleicher Plasma-Halbwertszeit der beiden Agenzen [18, 74, 89] erklären. Da die Sedierungstiefe nur klinisch und nicht objektiv überprüft wurde, kann im Nachhinein nicht mehr ausgewertet werden, ob die Sedierungstiefe bei Propofol niedriger als in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe war. Obwohl bei der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe signifikant mehr interventionelle Herzkatheteruntersuchungen stattfanden, erfolgten hier weniger Bolusgaben. Dies kann auf eine bessere tiefe Sedierung durch 4-Hydroxybutansäure hinweisen, da trotz invasiverer Prozeduren weniger Bolusgaben erfolgten.

Die Gabe von Volumenboli war im Nachhinein nicht mehr in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Teils wurden diese aufgrund von Hypovolämie zur Erleichterung der Punktion, teils bei Hypotonie und teils zu diagnostischen Zwecken verabreicht. Dies stellt einen Mangel in der Dokumentation dar, da diese Maßnahme neben anderen zur Erfassung eines der primären Endpunkte – nämlich schwere Komplikationen – gehörte.

Kardiozirkulatorische Interventionen bei kritischen hämodynamischen Werten mussten jedoch nicht durchgeführt werden.

In der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe war die Anlage eines Wendel-Tubus einmalig notwendig. Postinterventionell stellte sich heraus, dass die Nüchternzeiten vom Patienten nicht eingehalten worden waren. In der Propofol-Gruppe erfolgte die Anlage eines Guedel- und eines Wendel-Tubus jeweils bei einem Patienten. Laut einigen Quellen wird bei tiefer Sedierung prophylaktisch generell ein Guedel-Tubus eingesetzt [85, 174], aufgrund der niedrigen Rate bezüglich dieser Komplikation in unserer Studie sehen wir dies nicht als grundsätzlich notwendig an.

Eine Reanimation oder Intubation war in dieser Studie nicht notwendig. Eine Intubation während einer tiefen Sedierung war – wie in vielen anderen Studien mit pädiatrischen Patienten beschrieben- ebenfalls nicht erforderlich [4, 99, 116, 160] und ist somit eine sehr seltene Komplikation; eine Maskenbeatmung aufgrund einer Hypoxie war meist ausreichend und ebenfalls selten [11, 168].

Eine Studie mit 472 pädiatrischen Patienten mit pulmonaler Hypertension, bei denen eine HKU durchgeführt wurde, zeigte eine Mortalität von 0,6%, wobei diese bei einer Anästhesie im Vergleich zur tiefen Sedierung signifikant erhöht war [13]. Eine weitere Studie zeigt mit einer Mortalität von 0,7% ähnliche Resultate [40]. Die Auswertung von 7289 Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern zeigte in 0,96% die Notwendigkeit zu einer Reanimation, hiervon verstarben 6% der Patienten. Ein signifikant erhöhtes Risiko ergab sich hier für interventionelle Eingriffe und bei Säuglingen [127].

Sekundäre Endpunkte waren in dieser Studie unter anderem mittel- und leichtgradige Komplikationen. Als mittelgradige Komplikationen galten Veränderungen der Vitalwerte wie ein Blutdruck- und Herzfrequenzabfall über 20% vom Ausgangswert sowie ein Sättigungsabfall über 10 %.

Bei HKU ist eine hämodynamische Stabilität wichtig, um eine Patientensicherheit bei kardial vorbelastetem Patienten zu gewährleisten. Entgegen der Erwartungen kam es in dieser Studie zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Blutdruckschwankungen über 20% des Ausgangswertes im Gesamtkollektiv der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, hierbei ist auch zu

beachten, dass bei der Aussage, eine Blutdruckveränderung von über 20% als Komplikation zu werten, die Grenze willkürlich gesetzt wurde.

4-Hydroxybutansäure wurde in früheren Studien als hämodynamisch stabiles Agens beschrieben [82], war teilweise auch mit einem Anstieg des Blutdruckes verbunden [20, 152]. Eine Erklärung der in den anderen Studien beschriebenen, im Vergleich zu Propofol höheren Blutdruckwerte kann die Notwendigkeit der langsameren Auftitrierung von 4-Hydroxybutansäure sein, welche vom Hersteller empfohlen wird [139]. Die Blutdruckschwankungen können durch das langsamere Auftitrieren mit initial stärkerem Stress und Aufregung und dadurch höheren Blutdruckwerten, welche dann nach erfolgreicher Sedierung im Vergleich stärker abfallen, erklärt werden.

Betrachtet man die Blutdruckwerte 5 Minuten nach Ausleitung, zeigt sich ein Trend zu höheren systolischen und diastolischen Blutdruckwerten in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe.

In dieser Studie zeigte sich bei initial vergleichbaren Blutdruckwerten im Verlauf ein deutlicher - wenn auch nicht signifikanter - niedrigerer systolischer Wert in der Propofol-Gruppe. Bei der Herzfrequenz ergaben sich unter den Gruppen keine Unterschiede.

Somit zeigen sich auch in dieser Studie hämodynamisch stabilere Werte für 4-Hydroxybutansäure im Vergleich zu Propofol. Dies ist besonders wichtig, da pädiatrische Patienten mit kardialen Pathologien im Vergleich zu gesunden Kindern besonders anfällig bezüglich hämodynamischen Veränderungen sind [14, 73]. So kann es bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern durch Änderungen des intravasalen Volumens oder der Nachlast sowie bei Hypotension zu einer Änderung der pathologischen Hämodynamik der Herzvitien kommen [14]. Besonders ist hier auf Patienten mit hochgradiger Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie zu achten, bei denen eine Nachlastsenkung zu vermeiden ist. Weiterhin kann eine Erniedrigung des Blutdruckes das Verhältnis von systemischem zu pulmonalem Gefäßwiderstand verändern, was bei zyanotischen Herzvitien die pulmonale Durchblutung vermindern, bzw. bei Shuntvitien zu Veränderungen des Shunts bis hin zur Shuntumkehr führen kann [108, 170].

In Zusammenschau der im Vergleich doch höheren Blutdruckwerte in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe bei signifikant häufigeren Schwankungen des Blutdruckes über 20% muss man diese willkürlich gesetzte Grenze kritisch sehen, da die höheren Blutdruckwerte eher für eine höhere kardiozirkulatorische Stabilität sprechen. Die Ergebnisse sollten in Zusammenhang mit medikamentösen und Volumenboli, sowie mit den anderen Veränderungen der Vitalparameter gesehen werden. Leider ist es in dieser Studie aufgrund mangelnder

Dokumentation nicht mehr möglich, die oben bereits diskutierten Volumenboli zeitlich mit den Blutdruckveränderungen in Zusammenhang zu bringen.

In dieser Studie ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Hinsicht der periinterventionellen Sauerstoffsättigung, es kam während der Sedierung zu einem geringen Abfall der Sauerstoffsättigung. Eine der am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen einer Propofolgabe ist ein Sättigungsabfall [62, 148, 151]. Diese Desaturierung tritt gehäuft bei Bolusgaben – insbesondere höheren Dosierungen – auf. Der Wirkungsmechanismus dieses Sättigungsabfalles ist erklärbar mit einer zentralen Atemdepression, die durch Propofol verursacht wird [77, 118, 134] und durch eine präinterventionelle Oxygenierung vermindert werden kann [12]. Auch 4-Hydroxybutansäure kann im Falle einer Überdosierung - vor allem im Rahmen von Substanzabusus - atemdepressiv wirken [67, 103, 115], jedoch ist hier das therapeutische Fenster größer als bei Propofol. In den meisten Fällen, wie auch in dieser Studie, kann der Sättigungsabfall durch eine (passagere) Sauerstoffgabe behoben werden, kann aber auch eine Maskenbeatmung erforderlich machen [61]. Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertension kommt es häufiger zu einer Hypoxie während einer tiefen Sedierung [7, 44, 172]. Zusätzlich kann eine Hypoxämie bei vorerkranktem Herzen zu einer Erhöhung des pulmonalen Druckes und Widerstandes führen [114, 143] und somit eine Verfälschung der Messwerte bewirken [44]. Weiterhin ist der Kompensationsmechanismus im Sinne einer vermehrten Atemfrequenz bei akuter Hypoxie in Patienten mit einem zyanotischen Vitium gestört, die Patienten reagieren hier unzureichend [37].

Unerwartet zeigte sich im Vergleich der pO_2 -Werte ein signifikanter Unterschied mit höheren pO_2 -Werten in der Propofol-Gruppe. Betrachtet man den Mittelwert und die Standardabweichung der pO_2 -Werte in der Propofol-Gruppe ($103,3\text{mmHg} \pm 74$), zeigt die Standardabweichung eine starke Divergenz. Dies ist am ehesten durch periinterventionelle Sauerstoffgaben zu erklären, die den pO_2 -Wert in der Propofol-Gruppe bei einigen Patienten auf Werte von über 200mmHg , bei einem Patienten sogar auf über 400mmHg ansteigen ließen. Die Patienten in der Propofol-Gruppe erhielten fast doppelt so häufig eine Sauerstoffgabe wie die in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, sodass sich der pO_2 -Wert für beide Gruppen schlecht vergleichen lässt, in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe ergibt sich so eine deutlich geringere Standardabweichung der Werte ($72,1\text{mmHg} \pm 28,1$).

In zukünftigen Studien könnte dies zum Beispiel durch häufigere Blutgasanalysen, vor allem vor einer Sauerstoffgabe, besser ausgewertet werden.

Im Gegensatz zu den pO₂-Werten waren die pCO₂-Werte in der Propofol-Gruppe signifikant höher und entsprechen so eher dem in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungsprofil von Propofol. Hierbei lagen die pCO₂-Werte im gesamten Patientenkollektiv nur leicht außerhalb des Normbereiches (35 – 45 mmHg), die pCO₂-Werte der Patienten unter 2 Jahren zeigten sich erhöht, waren allerdings noch im Rahmen der Referenzwerte. Da diese Werte jedoch erst nach Beendigung der Intervention mit einer durchschnittlichen Dauer von über 90 Minuten erhoben wurden, ist es nicht möglich anhand dieser Werte auf eine akute Hypoxie, Hyperkapnie oder Hypoventilation direkt zu reagieren. Hierfür wurde periinterventionell eine Pulsoxymetrie durchgeführt. Da ein Sättigungsabfall bei einer Hypoventilation oder Apnoe hierbei jedoch mit einer Zeitverzögerung von 60-90 Sekunden angezeigt wird [159], ist es wichtig, dass ein erfahrener Arzt die Sedierung durchführt, der gegebenenfalls schnell intervenieren kann. Weiterhin ist zu beachten, dass Pulsoxymeter bei Werten unter 75% nicht ausreichend kalibriert sind und die Genauigkeit der Werte nachlässt [117], was vor allem bei Patienten mit hypoxischen Vitiern eine Rolle spielen kann.

Eine weitere Möglichkeit der Überwachung der Atmung ist das expiratorische CO₂-Monitoring. Die Kapnometrie kann bei tiefer Sedierung über einen nasalen Tubus erfolgen und ist eine sichere und zuverlässige Methode zur Beurteilung der respiratorischen Situation [46, 101]. Zu beachten ist jedoch, dass einige Faktoren die Werte verfälschen können (Mundatmung, Atemwegsobstruktion, Sauerstoffgabe über das ipsilaterale Nasenloch oder zyanotische Herzvitien) [45]. Einige Autoren empfehlen bereits eine standardmäßige Kapnometrie während der tiefen Sedierung bei Kindern [8, 87, 95]. Hierbei ist es unter anderem möglich, respiratorische Nebenwirkungen aufgrund des Kurvenverlaufes schnell zu identifizieren [86]. In einer Studie mit sedierten Patienten unter Raumluft zeigten sich in der Kapnometrie respiratorische Veränderungen bei Hypoventilation erst später als bei der Pulsoxymetrie [150]. Zur zusätzlichen Verbesserung der Patientensicherheit erscheint eine Implementierung der Kapnometrie in den Sedierungsstandard dennoch sinnvoll.

Bei den Laktatwerten zeigte sich ein signifikant höherer Wert in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe. Die Werte beider Gruppen befanden sich hier jedoch im Normbereich. Unter anderem vor dem Hintergrund des Propofol-Infusionssyndroms (siehe Kapitel 2.2.5.1), bei dem eine Erhöhung des Laktatwertes als Prädiktor dienen kann [76], war ein höherer Laktatwert in der Propofol-Gruppe erwartet worden.

Die pH-Werte beider Gruppen befanden sich leicht im azidotischen Bereich, wobei in der Propofol-Gruppe ein signifikant niedrigerer pH-Wert bestand. Eine Azidose kann bei einer Überdosierung mit 4-Hydroxybutansäure auftreten [32], ebenso während einer Propofolgabe.

Hierbei kann es sich - wie auch bei einer Laktatwerterhöhung – um ein Warnzeichen für ein Propofol-Infusionssyndrom handeln [76]. Besondere Vorsicht ist geboten, da in der Literatur einige Fälle eines Propofol-Infusionssyndroms bereits nach einer kurzzeitigen Infusion von Propofol beschrieben wurden [54, 78, 84].

Schon in früheren Studien wurde die emetogene Wirkung von 4-Hydroxybutansäure beschrieben [82, 109, 110, 133]. Dies bestätigte sich auch in unserer Studie. Die emetogene Wirkung erklärt sich unter anderem durch den Anstieg von Serotonin und Dopamin im Gehirn nach 4-Hydroxybutansäure-Gabe, die in Tierversuchen nachgewiesen wurde [27, 49, 58, 155]. Auch bei Personen mit einer 4-Hydroxybutansäure-Überdosierung im Rahmen eines Substanzabusus wurde über Erbrechen als häufige Nebenwirkung berichtet [34, 163].

In einer Zwischenauswertung unserer Studie nach 6 Monaten zeigte sich ein signifikant höheres Auftreten von PONV in der 4-Hydroxybutansäure-Gruppe, sodass bei den darauf folgenden Patienten eine diesbezügliche Prophylaxe erfolgte. Daraufhin ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich PONV zwischen der 4-Hydroxybutansäure- und Propofol-Gruppe.

Dies zeigt, dass diese häufig beschriebene Nebenwirkung bei 4-Hydroxybutansäure, die dem für die Analgosedierung/Sedierung zuständigen Arzt bekannt sei muss, durch einfache Maßnahmen schon im Vorfeld unterbunden werden kann. Somit kann unter anderem eine Aspiration als schwerwiegende Komplikation verhindert werden.

Propofol ist hingegen für seine antiemetische Wirkung bekannt [17, 39, 79, 154], sodass die Differenz der PONV-Rate in beiden Gruppen im Rahmen der Zwischenauswertung zu erwarten war.

Abschließend soll nochmals auf die Beurteilung dieser Studie unter dem seit 2017 gültigen Arzneimittelgesetz (AMG) eingegangen werden.

Unter der aktuellen Fassung des Arzneimittelgesetzes von Juli 2017 würde es sich bei dieser Studie nach §4 Absatz 23 nun um eine klinische Prüfung handeln. Als klinische Prüfung wird in dieser Fassung unter anderem jede am Menschen durchgeführte Untersuchung mit dem Ziel, die Wirkung von Arzneimitteln zu erforschen, Nebenwirkungen nachzuweisen oder sich von der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit zu überzeugen definiert. Die Voraussetzungen umfassen neben einem Sponsor mit Sitz in der EU und der Leitung durch einen verantwortlichen Prüfer den Abschluss einer Versicherung, die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethikkommission, die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die Anzeige bei der jeweiligen Landesbehörde [1]. Da es sich bei dieser Studie um eine randomisierte Studie mit Prüfplan handelt, treffen die Kriterien einer nichtinterventionellen

Prüfung nicht zu. Laut Gesetz gilt hier, dass die „Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“ folgen soll (AMG §4 Absatz 23) [1]. Bei einer nichtinterventionellen Prüfung wären die oben genannten Voraussetzungen nicht zu erfüllen und somit diese Studie unter dem neuen Arzneimittelgesetz nicht durchführbar gewesen. Auch die Verwendung von 4-Hydroxybutansäure außerhalb der altersgemäßen Zulassung ist jetzt deutlich kritischer zu werten. Da es sich hier um eine Gabe außerhalb der Zulassung handelt, welche im Rahmen einer nichtinterventionellen Prüfung nicht zulässig wäre („[...] soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach §21a Abs. 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung“). Zusätzlich ist eine verspätete Meldung der Studienergebnisse nun nicht mehr möglich, da eine Weiterleitung der Ergebnisse an die zuständige Behörde innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Studie erfolgen muss. Eine Unterlassung der Weitergabe stellt einen Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz dar [1].

Eine Erfüllung aller Voraussetzungen, vor allem die Notwendigkeit eines Sponsors sowie einer kostenintensiven Versicherung hätten diese Studie zur jetzigen Zeit nicht möglich gemacht. Da diese Studie jedoch am 02.07.2015 beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00005262 registriert wurde, hätte das Arzneimittelgesetz von 2005 gegolten. Da es sich zu den dort aufgeführten Definitionen der verschiedenen Studientypen bei dieser Studie jedoch weder um eine klinische Prüfung noch um eine klassische Anwendungsbeobachtung handelte [2], kam das Arzneimittelgesetz damals nicht zur Anwendung.

Durch den technischen und medizinischen Fortschritt werden immer mehr und immer aufwendigere Interventionen, auch an pädiatrischen Patienten, durchgeführt [14], gleichzeitig dürfen in Bezug auf die Patientensicherheit keine Abstriche hingenommen werden.

Obwohl Propofol ein anerkanntes und weitläufig verwendetes Sedativum bei pädiatrischen Patienten ist, kann es unter anderem die hämodynamische Stabilität des Patienten während der Prozedur kompromittieren, sodass in dieser Studie eine möglicherweise hämodynamisch stabilere Alternative untersucht wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure einer Sedierung mit Propofol nicht unterlegen ist und somit eine sichere und praktikable Alternative zur häufig angewandten Propofolsedierung bei pädiatrischen Patienten darstellt. Der häufigen Nebenwirkung Erbrechen, die unter einer PONV-Prophylaxe nicht erhöht war, standen bei 4-

Hydroxybutansäure hämodynamisch stabile Vitalparameter und das Ausbleiben einer Atemdepression mit Hyperkapnie entgegen.

Zur weiteren Untersuchung einer Sedierung mit 4-Hydroxybutansäure bedarf es sicherlich weiterer Studien mit einer größeren Fallzahl. Im Studiendesign sollte die Gabe von Volumenboli und deren Auswirkung auf den Blutdruck nachvollziehbar sein, weiterhin sollten - wie bereits empfohlen – regelmäßige, wenn möglich arterielle Blutgasanalysen erfolgen, nicht nur vor Entfernen der Arbeitsschleuse wie in dieser Studie. Um die Sedierungstiefe objektiv beurteilen zu können, sollte ein Messverfahren, zum Beispiel durch Bispectral Index Monitoring verwendet werden [130]. Zur präinterventionellen Risikoabschätzung bei pädiatrischen Patienten kann in zukünftigen Studien zusätzlich der CRISP-Score verwendet werden. Dieser erfasst das Risiko einer HKU bei pädiatrischen Patienten unter anderem in Abhängigkeit der Grunderkrankung, der geplanten Prozedur sowie des Alters, Gewichts und Gesundheitsstatus und sagt das Risiko des Auftretens einer schwerwiegenden Komplikation für den individuellen Patienten zuverlässig voraus [126].

4-Hydroxybutansäure zeigt vielversprechende Eigenschaften in der Sedierung pädiatrischer Patienten, sodass es nach weiteren Studien möglicherweise in der Zukunft wieder einen festen Platz in der Sedierung einnehmen wird.

6. Literaturverzeichnis

1. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*. 2017.
2. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*. 2005.
3. Abbas, S.M., A. Rashid, and H. Latif, *Sedation for children undergoing cardiac catheterization: a review of literature*. J Pak Med Assoc, 2012. **62**(2): p. 159-63.
4. Abu-Shahwan, I. and D. Mack, *Propofol and remifentanyl for deep sedation in children undergoing gastrointestinal endoscopy*. Paediatr Anaesth, 2007. **17**(5): p. 460-3.
5. Aizawa, M., Y. Ito, and H. Fukuda, *Pharmacological profiles of generalized absence seizures in lethargic, stargazer and gamma-hydroxybutyrate-treated model mice*. Neurosci Res, 1997. **29**(1): p. 17-25.
6. Allen, H.D., et al., *Pediatric therapeutic cardiac catheterization: a statement for healthcare professionals from the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation, 1998. **97**(6): p. 609-25.
7. Alswang, M., R.H. Friesen, and P. Bangert, *Effect of preanesthetic medication on carbon dioxide tension in children with congenital heart disease*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1994. **8**(4): p. 415-9.
8. American Academy of P., et al., *Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update*. Paediatr Anaesth, 2008. **18**(1): p. 9-10.
9. Arlachov, Y. and R.H. Ganatra, *Sedation/anaesthesia in paediatric radiology*. Br J Radiol, 2012. **85**(1019): p. e1018-31.
10. Asserhoj, L.L., et al., *No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanutdagger*. Br J Anaesth, 2016. **116**(1): p. 77-82.
11. Barbi, E., et al., *Deep sedation with propofol by nonanesthesiologists: a prospective pediatric experience*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(11): p. 1097-103.
12. Bassett, K.E., et al., *Propofol for procedural sedation in children in the emergency department*. Ann Emerg Med, 2003. **42**(6): p. 773-82.
13. Beghetti, M., et al., *Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension)*. Int J Cardiol, 2015. **203**: p. 325-330.
14. Bernard, P.A., H. Ballard, and D. Schneider, *Current approaches to pediatric heart catheterizations*. Pediatr Rep, 2011. **3**(3): p. e23.
15. Bernasconi, R., et al., *Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential?* Trends Pharmacol Sci, 1999. **20**(4): p. 135-41.
16. Bob Rappaport, M.D., R. Daniel Mellon, Ph.D., Arthur Simone, M.D., Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Defining Safe Use of Anesthesia in Children*. N Engl J Med, 2011(364): p. 1387-1390.
17. Borgeat, A., *[Recovery from propofol and its antiemetic effect in pediatric anesthesia]*. Cah Anesthesiol, 1993. **41**(3): p. 231-4.
18. Borgen, L.A., et al., *The influence of gender and food on the pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution in healthy subjects*. J Clin Pharmacol, 2003. **43**(1): p. 59-65.
19. Bourassa, M.G., *The history of cardiac catheterization*. Can J Cardiol, 2005. **21**(12): p. 1011-4.

20. Boyd, A.J., I.A. Sherman, and F.G. Saibil, *The cardiovascular effects of gamma-hydroxybutyrate following hemorrhage*. Circ Shock, 1992. **38**(2): p. 115-21.
21. Braun, B., *Fachinformation Propofol-Lipuro 5mg/ml*. 2017.
22. Burgoyne, L.L., et al., *How well do pediatric anesthesiologists agree when assigning ASA physical status classifications to their patients?* Paediatr Anaesth, 2007. **17**(10): p. 956-62.
23. Campagna, J.A., K.W. Miller, and S.A. Forman, *Mechanisms of actions of inhaled anesthetics*. N Engl J Med, 2003. **348**(21): p. 2110-24.
24. Carcillo, J.A., *What's new in pediatric intensive care*. Crit Care Med, 2006. **34**(9 Suppl): p. S183-90.
25. Cash, C.D., *Gamma-hydroxybutyrate: an overview of the pros and cons for it being a neurotransmitter and/or a useful therapeutic agent*. Neurosci Biobehav Rev, 1994. **18**(2): p. 291-304.
26. Chaoxuan Dong, K.J.S.A., *Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use*. Toxicology Letters 2013. **220** p. 53– 60.
27. Cheramy, A., A. Nieoullon, and J. Glowinski, *Stimulating effects of gamma-hydroxybutyrate on dopamine release from the caudate nucleus and the substantia nigra of the cat*. J Pharmacol Exp Ther, 1977. **203**(2): p. 283-93.
28. Cohen, M.M., P.G. Duncan, and R.B. Tate, *Does anesthesia contribute to operative mortality?* JAMA, 1988. **260**(19): p. 2859-63.
29. Committee, A.H.o.D.E., *ASA Physical Status Classification System*. October 15, 2014 (original approval: October 15, 2014).
30. Committee, A.S.o.P., et al., *Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women*. Gastrointest Endosc, 2012. **76**(1): p. 18-24.
31. Cote, C.J., et al., *Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors*. Pediatrics, 2000. **105**(4 Pt 1): p. 805-14.
32. Couper, F.J., J.E. Thatcher, and B.K. Logan, *Suspected GHB overdoses in the emergency department*. J Anal Toxicol, 2004. **28**(6): p. 481-4.
33. Cravero, J.P., et al., *The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium*. Anesth Analg, 2009. **108**(3): p. 795-804.
34. Degenhardt, L., S. Darke, and P. Dillon, *GHB use among Australians: characteristics, use patterns and associated harm*. Drug Alcohol Depend, 2002. **67**(1): p. 89-94.
35. Dickinson, R., A.J. Singer, and W. Carrion, *Etomidate for pediatric sedation prior to fracture reduction*. Acad Emerg Med, 2001. **8**(1): p. 74-7.
36. Dripps, R.D., *New classification of physical status*. Anesthesiology, 1963(24): p. 111.
37. Edelman, N.H., et al., *The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease*. N Engl J Med, 1970. **282**(8): p. 405-11.
38. Erdoes, G., R.M. Basciani, and B. Eberle, *Etomidate--a review of robust evidence for its use in various clinical scenarios*. Acta Anaesthesiol Scand, 2014. **58**(4): p. 380-9.
39. Ewalenko, P., et al., *Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy*. Br J Anaesth, 1996. **77**(4): p. 463-7.
40. Fellows, K.E., et al., *Acute complications of catheter therapy for congenital heart disease*. Am J Cardiol, 1987. **60**(8): p. 679-83.
41. Feltes, T.F., et al., *Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(22): p. 2607-52.

42. Forster, A., et al., *Respiratory depression by midazolam and diazepam*. *Anesthesiology*, 1980. **53**(6): p. 494-7.
43. Friesen, R.H., *Anesthetic drugs in congenital heart disease*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014. **18**(4): p. 363-70.
44. Friesen, R.H. and M. Alswang, *Changes in carbon dioxide tension and oxygen saturation during deep sedation for paediatric cardiac catheterization*. *Paediatr Anaesth*, 1996. **6**(1): p. 15-20.
45. Friesen, R.H. and M. Alswang, *End-tidal PCO₂ monitoring via nasal cannulae in pediatric patients: accuracy and sources of error*. *J Clin Monit*, 1996. **12**(2): p. 155-9.
46. Fukuda, K., T. Ichinohe, and Y. Kaneko, *Is measurement of end-tidal CO₂ through a nasal cannula reliable?* *Anesth Prog*, 1997. **44**(1): p. 23-6.
47. Furukawa, S., et al., [*Catheter closure of patent ductus arteriosus without thoracotomy (Porstmann method)--report of 10 cases (author's transl)*]. *Kyobu Geka*, 1977. **30**(8): p. 673-7.
48. Galloway, G.P., et al., *Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence*. *Addiction*, 1997. **92**(1): p. 89-96.
49. Gessa, G.L., et al., *Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxybutyrate: study of the mechanism of action*. *J Neurochem*, 1968. **15**(5): p. 377-81.
50. Gin, T., *Propofol during pregnancy*. *Acta Anaesthesiol Sin*, 1994. **32**(2): p. 127-32.
51. Gowda, C.R. and L.P. Lundt, *Mechanism of action of narcolepsy medications*. *CNS Spectr*, 2014. **19 Suppl 1**: p. 25-34.
52. Gruntzig, A. and H. Hopff, [*Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1974. **99**(49): p. 2502-10, 2511.
53. Gruntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *N Engl J Med*, 1979. **301**(2): p. 61-8.
54. Haase, R., H. Sauer, and G. Eichler, *Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005. **17**(2): p. 122-3.
55. Hamid, A., *Anesthesia for cardiac catheterization procedures*. *Heart Lung Vessel*, 2014. **6**(4): p. 225-31.
56. Hamm, C.W., et al., [*Diagnostic heart catheterization*]. *Clin Res Cardiol*, 2008. **97**(8): p. 475-512.
57. Harper, N.J., *Propofol and food allergy*. *Br J Anaesth*, 2016. **116**(1): p. 11-3.
58. Hechler, V., et al., *Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study*. *J Neurochem*, 1991. **56**(3): p. 938-44.
59. Heizmann, P., M. Eckert, and W.H. Ziegler, *Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man*. *Br J Clin Pharmacol*, 1983. **16 Suppl 1**: p. 43S-49S.
60. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011.
61. Hertzog, J.H., et al., *Propofol anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children: experience in the pediatric intensive care unit*. *Pediatrics*, 1999. **103**(3): p. E30.
62. Hertzog, J.H., et al., *Prospective evaluation of propofol anesthesia in the pediatric intensive care unit for elective oncology procedures in ambulatory and hospitalized children*. *Pediatrics*, 2000. **106**(4): p. 742-7.
63. Hiraoka, H., et al., *Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain*. *Br J Clin Pharmacol*, 2005. **60**(2): p. 176-82.

64. Hoffman, G.M., et al., *Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model*. Pediatrics, 2002. **109**(2): p. 236-43.
65. Hohener, D., S. Blumenthal, and A. Borgeat, *Sedation and regional anaesthesia in the adult patient*. Br J Anaesth, 2008. **100**(1): p. 8-16.
66. Hollinger, I. and A. Mittnacht, *Cardiac catheterization laboratory: catheterization, interventional cardiology, and ablation techniques for children*. Int Anesthesiol Clin, 2009. **47**(3): p. 63-99.
67. Ingels, M., et al., *Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases*. J Emerg Med, 2000. **19**(1): p. 47-50.
68. Jasiak, K.D., et al., *Induction dose of propofol for pediatric patients undergoing procedural sedation in the emergency department*. Pediatr Emerg Care, 2012. **28**(5): p. 440-2.
69. Jayakar, S.S., et al., *Identification of propofol binding sites in a nicotinic acetylcholine receptor with a photoreactive propofol analog*. J Biol Chem, 2013. **288**(9): p. 6178-89.
70. Jennifer E. Lam, E.P.L., Ryan Alexy & Lori A. Aronson, *Anesthesia and the pediatric cardiac catheterization suite:*

a review. Pediatric Anesthesia 2014 Oct 21.

71. Jensen, K. and I. Mody, *GHB depresses fast excitatory and inhibitory synaptic transmission via GABA(B) receptors in mouse neocortical neurons*. Cereb Cortex, 2001. **11**(5): p. 424-9.
72. Jia Yan, Y.-r.L., Ying Zhang, Yi Lu and Hong Jiang, *Repeated Exposure to Anesthetic Ketamine Can Negatively Impact Neurodevelopment in Infants: A Prospective Preliminary Clinical Study*. Journal of Child Neurology, 2014.
73. Jobeir, A., et al., *Use of low-dose ketamine and/or midazolam for pediatric cardiac catheterization*. Pediatr Cardiol, 2003. **24**(3): p. 236-43.
74. Jones, A.W., A. Eklund, and R. Kronstrand, *Concentration-time profiles of gamma-hydroxybutyrate in blood after recreational doses are best described by zero-order rather than first-order kinetics*. J Anal Toxicol, 2009. **33**(6): p. 332-5.
75. Kabi, F., *Fachinformation Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius*. 2018.
76. Kam, P.C. and D. Cardone, *Propofol infusion syndrome*. Anaesthesia, 2007. **62**(7): p. 690-701.
77. Kashiwagi, M., et al., *Mechanism of propofol-induced central respiratory depression in neonatal rats anatomical sites and receptor types of action*. Adv Exp Med Biol, 2004. **551**: p. 221-6.
78. Kill, C., A. Leonhardt, and H. Wulf, *Lacticacidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta*. Paediatr Anaesth, 2003. **13**(9): p. 823-6.
79. Kim, E.G., et al., *Antiemetic effect of propofol administered at the end of surgery in laparoscopic assisted vaginal hysterectomy*. Korean J Anesthesiol, 2014. **66**(3): p. 210-5.
80. King, T.D. and N.L. Mills, *Nonoperative closure of atrial septal defects*. Surgery, 1974. **75**(3): p. 383-8.
81. Kleinschmidt, S. and F. Mertzlufft, *[Gamma-hydroxybutyric acid--significance for anesthesia and intensive care medicine?]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1995. **30**(7): p. 393-402.
82. Kleinschmidt, S., C. Schellhase, and F. Mertzlufft, *Continuous sedation during spinal anaesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. propofol*. Eur J Anaesthesiol, 1999. **16**(1): p. 23-30.

83. Klotz, U. and J. Kanto, *Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788)*. Clin Pharmacokinet, 1988. **14**(1): p. 1-12.
84. Koch, M., D. De Backer, and J.L. Vincent, *Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome?* Intensive Care Med, 2004. **30**(3): p. 522.
85. Kottkamp, H., et al., *Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(12): p. 1339-43.
86. Krauss, B. and D.R. Hess, *Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department*. Ann Emerg Med, 2007. **50**(2): p. 172-81.
87. Krauss, B.S., B.A. Krauss, and S.M. Green, *Procedural sedation and analgesia in children*. N Engl J Med, 2014. **371**(1): p. 91.
88. Laborit, H., *Sodium 4-Hydroxybutyrate*. Int J Neuropharmacol, 1964. **3**: p. 433-51.
89. Langley, M.S. and R.C. Heel, *Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic*. Drugs, 1988. **35**(4): p. 334-72.
90. Lebovic, S., et al., *Comparison of propofol versus ketamine for anesthesia in pediatric patients undergoing cardiac catheterization*. Anesth Analg, 1992. **74**(4): p. 490-4.
91. Leroy, P.L., D.M. Schipper, and H.J. Knape, *Professional skills and competence for safe and effective procedural sedation in children: recommendations based on a systematic review of the literature*. Int J Pediatr, 2010. **2010**: p. 934298.
92. Lori K. Rothermel, M., *Newer pharmacologic agents for procedural sedation of children in the emergency department—etomidate and propofol*. 2003.
93. Mackenzie, N. and I.S. Grant, *Propofol for intravenous sedation*. Anaesthesia, 1987. **42**(1): p. 3-6.
94. Mahadevan, U. and S. Kane, *American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy*. Gastroenterology, 2006. **131**(1): p. 283-311.
95. Mahajan, C. and H.H. Dash, *Procedural sedation and analgesia in pediatric patients*. J Pediatr Neurosci, 2014. **9**(1): p. 1-6.
96. Mahmoud, M. and K.P. Mason, *A forecast of relevant pediatric sedation trends*. Curr Opin Anaesthesiol, 2016. **29** Suppl 1: p. S56-67.
97. Mallory, M.D., et al., *Emergency physician-administered propofol sedation: a report on 25,433 sedations from the pediatric sedation research consortium*. Ann Emerg Med, 2011. **57**(5): p. 462-8 e1.
98. Malviya, S., et al., *Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes*. Br J Anaesth, 2000. **84**(6): p. 743-8.
99. Malviya, S., T. Voepel-Lewis, and A.R. Tait, *Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists*. Anesth Analg, 1997. **85**(6): p. 1207-13.
100. Mamelak, M., *Gammahydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism*. Neurosci Biobehav Rev, 1989. **13**(4): p. 187-98.
101. Manifold, C.A., et al., *Capnography for the nonintubated patient in the emergency setting*. J Emerg Med, 2013. **45**(4): p. 626-32.
102. Marik, P.E., *Propofol: therapeutic indications and side-effects*. Curr Pharm Des, 2004. **10**(29): p. 3639-49.
103. Mason, P.E. and W.P. Kerns, 2nd, *Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication*. Acad Emerg Med, 2002. **9**(7): p. 730-9.
104. Mathieu-Nolf, M., et al., *Flumazenil use in an emergency department: a survey*. J Toxicol Clin Toxicol, 2001. **39**(1): p. 15-20.

105. McDowall, R.H., C.S. Scher, and S.M. Barst, *Total intravenous anesthesia for children undergoing brief diagnostic or therapeutic procedures*. J Clin Anesth, 1995. **7**(4): p. 273-80.
106. Mehta, N., et al., *Short-term propofol infusions in children*. Lancet, 1999. **354**(9181): p. 866-7.
107. Mehta, P., et al., *Propofol Use in Pediatric Patients With Food Allergy and Eosinophilic Esophagitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(4): p. 546-549.
108. Menghraj, S.J., *Anaesthetic considerations in children with congenital heart disease undergoing non-cardiac surgery*. Indian J Anaesth, 2012. **56**(5): p. 491-5.
109. Meyer, S., et al., *Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies*. Klin Padiatr, 2003. **215**(2): p. 69-73.
110. Meyer, S., S. Gottschling, and L. Gortner, *Gamma-hydroxybutyrate for sedation in children*. J Pediatr (Rio J), 2007. **83**(4): p. 387; author reply 386-7.
111. Meyer, S., et al., *Sedation and analgesia for brief diagnostic and therapeutic procedures in children*. Eur J Pediatr, 2007. **166**(4): p. 291-302.
112. Meyer, S., et al., *[Gamma-hydroxy butyric acid: neurotransmitter, sedative and party drug]*. Wien Med Wochenschr, 2005. **155**(13-14): p. 315-22.
113. Miotto, K., et al., *Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal*. Am J Addict, 2001. **10**(3): p. 232-41.
114. Morray, J.P., A.M. Lynn, and P.B. Mansfield, *Effect of pH and PCO2 on pulmonary and systemic hemodynamics after surgery in children with congenital heart disease and pulmonary hypertension*. J Pediatr, 1988. **113**(3): p. 474-9.
115. Morse, B.L., N. Vijay, and M.E. Morris, *gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-induced respiratory depression: combined receptor-transporter inhibition therapy for treatment in GHB overdose*. Mol Pharmacol, 2012. **82**(2): p. 226-35.
116. Motas, D., et al., *Depth of consciousness and deep sedation attained in children as administered by nonanaesthesiologists in a children's hospital*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(3): p. 256-60.
117. Moyle, J.T., *Uses and abuses of pulse oximetry*. Arch Dis Child, 1996. **74**(1): p. 77-80.
118. Muir, W.W., 3rd and J.E. Gadawski, *Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs*. Am J Vet Res, 1998. **59**(2): p. 157-61.
119. Mullins, C.E., *History of pediatric interventional catheterization: pediatric therapeutic cardiac catheterizations*. Pediatr Cardiol, 1998. **19**(1): p. 3-7; discussion 8.
120. Murat, I., et al., *Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches*. Anesthesiology, 1996. **84**(3): p. 526-32.
121. Murayama, N., et al., *Involvement of human cytochrome P450 2B6 in the omega- and 4-hydroxylation of the anesthetic agent propofol*. Xenobiotica, 2007. **37**(7): p. 717-24.
122. Neuhauser, C., et al., *Analgesia and sedation for painful interventions in children and adolescents*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(14): p. 241-7, I-II, I.
123. Nitsun, M., et al., *Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **79**(6): p. 549-57.
124. Nordt, S.P. and R.F. Clark, *Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity*. J Emerg Med, 1997. **15**(3): p. 357-65.
125. Nossaman, B.D., et al., *History of right heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development*. Cardiol Rev, 2010. **18**(2): p. 94-101.
126. Nykanen, D.G., et al., *CRISP: Catheterization RISK score for Pediatrics: A Report from the Congenital Cardiac Interventional Study Consortium (CCISC)*. Catheter Cardiovasc Interv, 2016. **87**(2): p. 302-9.

127. Odegard, K.C., et al., *The frequency of cardiac arrests in patients with congenital heart disease undergoing cardiac catheterization*. *Anesth Analg*, 2014. **118**(1): p. 175-82.
128. Odegard, K.C., et al., *SCAI/CCAS/SPA Expert Consensus Statement for Anesthesia and Sedation Practice: Recommendations for Patients Undergoing Diagnostic and Therapeutic Procedures in the Pediatric and Congenital Cardiac Catheterization Laboratory*. *Anesth Analg*, 2016. **123**(5): p. 1201-1209.
129. Owens, W.D., J.A. Felts, and E.L. Spitznagel, Jr., *ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings*. *Anesthesiology*, 1978. **49**(4): p. 239-43.
130. Paspatis, G.A., et al., *Efficacy of bispectral index monitoring as an adjunct to propofol deep sedation for ERCP: a randomized controlled trial*. *Endoscopy*, 2009. **41**(12): p. 1046-51.
131. Patel, D.K., et al., *Induction dose of propofol in children*. *Anaesthesia*, 1988. **43**(11): p. 949-52.
132. Perel, A., *Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a Consensus Statement of 21 European National Societies of Anaesthesia*. *Eur J Anaesthesiol*, 2011. **28**(8): p. 580-4.
133. Poschl, J., et al., *Gamma-hydroxybutyric acid sedation in neonates and children undergoing MR imaging*. *Klin Padiatr*, 2007. **219**(4): p. 217-9.
134. Quandt, J.E., et al., *Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs*. *Am J Vet Res*, 1998. **59**(9): p. 1137-43.
135. Ramsay, M.A., et al., *Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone*. *Br Med J*, 1974. **2**(5920): p. 656-9.
136. Rao, C.C., et al., *Increased sensitivity of the isometric contraction of the neonatal isolated rat atria to halothane, isoflurane, and enflurane*. *Anesthesiology*, 1986. **64**(1): p. 13-8.
137. Raoof, A.A., et al., *Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996. **50**(1-2): p. 91-6.
138. Rashkind, W.J. and W.W. Miller, *Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries*. *JAMA*, 1966. **196**(11): p. 991-2.
139. Reves, J.G., et al., *Midazolam: pharmacology and uses*. *Anesthesiology*, 1985. **62**(3): p. 310-24.
140. Riphaut, A., et al., *Update S3-guideline: "sedation for gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF-register-no. 021/014)*. *Z Gastroenterol*, 2016. **54**(1): p. 58-95.
141. Rood, I.M., et al., *[Hyponatremia caused by treatment with GHB obtained via a doctor's prescription]*. *Tijdschr Psychiatr*, 2017. **59**(1): p. 47-51.
142. Rubio-Alvarez, V., R. Limon, and J. Soni, *[Intracardiac valvulotomy by means of a catheter]*. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1953. **23**(2): p. 183-92.
143. Rudolph, A.M. and S. Yuan, *Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H⁺ ion concentration changes*. *J Clin Invest*, 1966. **45**(3): p. 399-411.
144. Saklad, M., *Grading of patients for surgical procedures*. *Anesthesiology*, 1941(2): p. 281-4.
145. Sauer, H., et al., *Sedation and analgosedation performed by pediatricians-experience made with the implementation of an in-house sedation standard : Sedation and analgosedation-implemantation of an in-house standard*. *Wien Med Wochenschr*, 2015.
146. Sauer, H., et al., *[Preparation and monitoring of sedation and analgosedation carried out by pediatricians and pediatric training assistants]*. *Klin Padiatr*, 2008. **220**(3): p. 189-95.

147. Serruys, P.W., et al., *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II)*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 673-81.
148. Short, S.M. and C.S. Aun, *Haemodynamic effects of propofol in children*. Anaesthesia, 1991. **46**(9): p. 783-5.
149. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 701-6.
150. Sivilotti, M.L., et al., *A comparative evaluation of capnometry versus pulse oximetry during procedural sedation and analgesia on room air*. CJEM, 2010. **12**(5): p. 397-404.
151. Skokan, E.G., et al., *Use of propofol sedation in a pediatric emergency department: a prospective study*. Clin Pediatr (Phila), 2001. **40**(12): p. 663-71.
152. Solway, J. and M.S. Sadove, *4-Hydroxybutyrate: a clinical study*. Anesth Analg, 1965. **44**(5): p. 532-9.
153. Somsanit@Fachinformation, *Fachinformation Somsanit@*. http://www.koehler-chemie.de/cms/upload/Fachkreise/GIFI_Somsanit_Okt_10_.doc.pdf, 2005.
154. Soppitt, A.J., et al., *The use of propofol for its antiemetic effect: a survey of clinical practice in the United States*. J Clin Anesth, 2000. **12**(4): p. 265-9.
155. Spano, P.F., et al., *Stimulation of brain dopamine synthesis by gamma-hydroxybutyrate*. J Neurochem, 1971. **18**(10): p. 1831-6.
156. Tarabar, A.F. and L.S. Nelson, *The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome*. Toxicol Rev, 2004. **23**(1): p. 45-9.
157. Tiret, L., et al., *Prediction of outcome of anaesthesia in patients over 40 years: a multifactorial risk index*. Stat Med, 1988. **7**(9): p. 947-54.
158. Tith, S., K. Lalwani, and R. Fu, *Complications of three deep sedation methods for magnetic resonance imaging*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2012. **28**(2): p. 178-84.
159. Tobias, J.D. and M. Leder, *Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications*. Saudi J Anaesth, 2011. **5**(4): p. 395-410.
160. Tosun, Z., A. Esmoğlu, and A. Coruh, *Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes*. Paediatr Anaesth, 2008. **18**(1): p. 43-7.
161. Trendelenburg G1, S.A., *[Gamma-hydroxybutyrate--a neurotransmitter, medicine, and drug]*. Der Nervenarzt, 2005(76): p. 832-838.
162. Van Aerschot, I. and Y. Boudjemline, *[Interventional cardiac catheterization in children]*. Arch Pediatr, 2012. **19**(1): p. 96-102.
163. van Amsterdam, J.G., et al., *Risk assessment of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the Netherlands*. Regul Toxicol Pharmacol, 2012. **63**(1): p. 55-63.
164. van den Heuvel, I., et al., *Pros and cons of etomidate--more discussion than evidence?* Curr Opin Anaesthesiol, 2013. **26**(4): p. 404-8.
165. Vayer, P., P. Mandel, and M. Maitre, *Gamma-hydroxybutyrate, a possible neurotransmitter*. Life Sci, 1987. **41**(13): p. 1547-57.
166. Vitiello, R., et al., *Complications associated with pediatric cardiac catheterization*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1433-40.
167. Ward, C.G. and A.W. Loepke, *Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain?* Pharmacol Res, 2012. **65**(3): p. 271-4.
168. Wengrower, D., et al., *Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite*. Scand J Gastroenterol, 2004. **39**(3): p. 283-6.

169. Westrin, P., *The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 455-8.
170. Williams, G.D., et al., *The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(6): p. 1411-6.
171. Wiskin, A.E., et al., *Propofol anaesthesia is safe in children with food allergy undergoing endoscopy*. *Br J Anaesth*, 2015. **115**(1): p. 145-6.
172. Wolfe, R.R., et al., *Hemodynamic effects of ketamine, hypoxia and hyperoxia in children with surgically treated congenital heart disease residing greater than or equal to 1,200 meters above sea level*. *Am J Cardiol*, 1991. **67**(1): p. 84-7.
173. Wolters, U., et al., *ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome*. *Br J Anaesth*, 1996. **77**(2): p. 217-22.
174. Wutzler, A., et al., *Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012. **35**(1): p. 38-43.
175. Xiaowen Bai, M., PhD *Ketamine Enhances Human Neural Stem Cell Proliferation and Induces Neuronal Apoptosis Via Reactive Oxygen Species-Mediated Mitochondrial Pathway*. *Anesth Analg*, 2013 April. **116**(4): p. 869–880.
176. Yip, G.M., et al., *A propofol binding site on mammalian GABAA receptors identified by photolabeling*. *Nat Chem Biol*, 2013. **9**(11): p. 715-20.

7. Anhang

7.1 Diagnostik bei Aufnahme

| |
|---|
| Leisten- und Fußpulse |
| EKG, Echokardiographie |
| Labor: BB, Differentialblutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, Glucose, Eiweiß, LDH, CK, CK-MB, AP, CHE, TSH, Urin-Stix, Bestimmung der Blutgruppe, Gerinnungsstatus Virusserologie: CMV, EBV, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV |
| Mädchen >14 Jahre: Schwangerschaftstest |
| bei Trisomie 21: T3, T4, TSH |
| evtl. Medikamentenspiegel (z.B. Digoxin) |

Tab.58 Diagnostik bei Aufnahme

7.2 Standardwerte der arteriellen Blutgasanalyse

| Parameter [Einheit] | pH | pCO ₂ [mmHg] | pO ₂ [mmHg] | Laktat [mmol/l] | BE [mmol/l] |
|------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------|--------------------|----------------|
| Normwerte | 7,37-7,45 | 32-46 | 72-107 | 0,6-2,4 | -2 bis +2 |

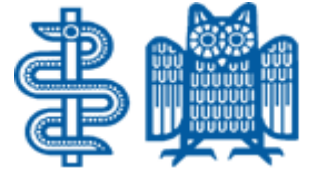
Tab.59 Standardwerte der arteriellen Blutgasanalyse [60]

7.3 Standardisierter Aufklärungsbogen

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. L. Gortner



Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. L. Gortner

Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. H. Abdul-Khaliq

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Direktor: Prof. Dr. N. Graf

Patientendaten

Name:

Vorname:

Geb.-Datum

Aufklärungsbogen über die Teilnahme an einer Studie der Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Titel der Studie:

Beeinflussung von echokardiographisch ermittelten Funktions- und kardio-zirkulatorischen Parametern während Herzkatheter-Untersuchungen im Rahmen zweier unterschiedlicher, standardisierter Analgosedierungsverfahren

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, Ihr Kind an der von uns vorgesehenen klinischen Studie teilnehmen zu lassen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Diese klinische Studie wird an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 150 Personen daran teilnehmen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie

teilnehmen möchten oder nach gegebener Einwilligung sich doch noch anders entscheiden, ist dies problemlos möglich; Ihrem Kind und Ihnen erwachsen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über die Teilnahme Ihres Kindes zu entscheiden.

I. Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?

Im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen werden Messungen durchgeführt, die unterschiedlichen Schwankungen unterliegen können, die unter anderem auch durch die Atmung beeinflusst werden. Da Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern üblicherweise in Sedierung durchgeführt werden, sollten die verwendeten Analgetika (Schmerzmedikamente) und Sedativa (schlafinduzierende Medikamente) nach Möglichkeit die Messungen und die Atmung so gering als möglich beeinflussen. Wir wollen zwei unterschiedliche Standardverfahren zur Sedierung während Herzkatheteruntersuchungen miteinander vergleichen, um heraus zu finden, ob eines der beiden Verfahren dem anderen überlegen ist. Die verwendeten Medikamente sind für die Sedierung bei Kindern zugelassen, jedoch gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studie, die sich mit den Auswirkungen dieser Medikamente auf echokardiographisch ermittelte Funktions- und kardiozirkulatorische Parameter beschäftigt.

II. Erhält Ihr Kind das Präparat auf jeden Fall?

Bei Ihrem Kind/Dir ist eine Herzkatheteruntersuchung geplant. Für die Untersuchung ist es notwendig, dass der Patient ruhig liegt und nach Möglichkeit keine Schmerzen oder Unannehmlichkeiten empfindet. Diese Schmerzen und Unannehmlichkeiten können durch verschiedene Betäubungsverfahren unterdrückt werden. Da es sich um einen Vergleich zwischen zwei standardisierten Verfahren handelt, bekommt Ihr Kind auf jeden Fall eines der beiden Medikamente – also entweder Propofol oder 4-Hydroxybutansäure. Welches der beiden Medikamente Ihr Kind bekommt, wird nach dem Zufallsprinzip ermittelt. Auch wenn Ihr Kind nicht an der klinischen Studie teilnehmen sollte, wird es im Rahmen der notwendigen Sedierung für die Herzkatheteruntersuchung eines der beiden Medikamente erhalten. Allerdings können die ermittelten Daten nicht in die Studie mit einbezogen werden.

III. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss Ihr Kind, bzw. was müssen Sie beachten?

Zum Aufklärungsgespräch, das in der Regel am Vortag des Eingriffs stattfindet, muss sich zumindest ein Elternteil bereithalten, das dem Arzt zusichert, dass es im vollen Einverständnis mit dem abwesenden Elternteil handelt.

Im Rahmen der Studie werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Am Tag vor der Herzkatheteruntersuchung erfolgt eine Blutentnahme gemäß Standard zur Vorbereitung von Herzkatheteruntersuchungen.
2. Am Tag vor der Herzkatheteruntersuchung wird eine Echokardiographie (Herz-Ultraschall-Untersuchung) vorgenommen, bei der verschiedene Funktionsparameter ermittelt werden. Diese Echokardiographie wird auch sonst üblicherweise vor Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt; im Rahmen der Studie werden zusätzliche Parameter bestimmt, was die Ultraschalluntersuchung lediglich um einige Minuten verlängert.

3. Nach Beendigung des Herzkatheters wird vor Aufwachen Ihres Kindes nochmals eine kurze Echokardiographie vorgenommen.
4. Am Tag nach der Herzkatheteruntersuchung erfolgt eine weitere echokardiographische Untersuchung. Diese Echokardiographie wird auch sonst üblicherweise nach Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt.

Für die Sedierung muss Ihr Kind, wie vor anderen Sedierungen oder Narkosen auch, nüchtern sein. Für Säuglinge mit einem Alter unter 6 Monaten und ausschließlicher Milchnahrung beträgt die Nüchternphase mindestens 4 Stunden, für alle anderen Patienten – unabhängig ob es sich um Flüssigkeiten oder feste Nahrung handelt – 6 Stunden.

Für die Sedierung werden über einen venösen Zugang (periphere Venenverweilkanüle) schlaffördernde Medikamente verabreicht, die zu einem mäßigen bis tiefen Schlaf führen. Zusätzlich erfolgt in der Leiste (Zugangsweg für die Herzkatheteruntersuchung) eine örtliche Betäubung mittels eines sogenannten Lokalanästhetikums. In der Regel ist der Patient bei den genannten Verfahren in der Lage selbst zu atmen. Im Folgenden werden die allgemeinen Risiken und Nebenwirkungen der erwähnten Medikamentengruppen beschrieben.

Medikamente für Sedierung/Analgesiedierung: Übelkeit, Erbrechen, evtl. Aspiration (Flüssigkeit/Nahrung gelangt in Atemwege), allergische Reaktionen, Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen, Schmerzen bei Beginn der Injektion, Beeinträchtigung der Atmung, eventuell Notwendigkeit einer Beatmung mit nachfolgendem Aufenthalt auf der Intensivstation.

Lokalanästhetika: Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen, Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen, Krampfanfälle, Infektion/Blutung (Einstichstelle).

Während der Untersuchung wird Ihr Kind von einem intensiv-medizinisch geschulten Arzt überwacht, der auch die Medikamente verabreichen wird. Zusätzlich werden medizinische Geräte zur Überwachung (z. B. EKG, automatische Blutdruckmessung, Sättigungsmessung) verwendet.

IV. Welchen persönlichen Nutzen hat Ihr Kind von der Teilnahme an der Studie?

Ihr Kind wird durch die Teilnahme an der Studie außer den zusätzlichen echokardiographischen Untersuchungen voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von Kindern bei Herzkatheteruntersuchungen zukünftig zu verbessern. Sollten bei Ihrem Kind in der Zukunft weitere Herzkatheteruntersuchungen notwendig sein, wie wir es bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern nicht selten erleben, könnte Ihr Kind sogar von den Untersuchungsergebnissen profitieren.

V. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Risiken und Nebenwirkungen der beiden Präparate sind oben beschrieben. Es sind die üblichen, bzw. möglichen Risiken und Nebenwirkungen wie sie bei Medikamenten für Sedierungen oder Narkosen im Allgemeinen, aber auch bei den beiden verwendeten Präparaten im Speziellen vorkommen.

VI. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Als Kontraindikation für die Teilnahme an dieser Studie gelten die üblichen Gründe, welche auch gegen die Durchführung einer Sedierung für eine Herzkatheteruntersuchung sprechen. Diese sind im Einzelnen:

- Fehlende Einwilligung durch den/die Erziehungsberechtigte(n)/ gesetzlichen Vertreter

- Infektion zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung oder innerhalb einer Woche vor Herzkatheteruntersuchung
- Bekannte Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem der zur Anwendung kommenden Wirkstoffe
- Fehlbildungen der Atemwege und/oder andere Erkrankungen, die im Rahmen von Analgosedierungen eine Intubation oder andere Komplikationen der Atemwege als wahrscheinlich auftreten lassen
- Schwangere (bei Bedarf wird ein Schwangerschaftstest – sogenannte Bestimmung von β -HCG aus dem Blut – vorgenommen).

VII. Entstehen für Sie Kosten durch die Teilnahme Ihres Kindes an klinischen Studie? Erhalten Sie oder Ihr Kind eine Aufwandsentschädigung?

Durch die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine Kosten. Für die Teilnahme an der Studie wird keine Aufwandsentschädigung erbracht.

VIII. Ist mein Kind während der klinischen Studie versichert?

Während der klinischen Studie greifen die üblichen Haftungsansprüche, wie sie für jeden Patienten, der/die am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wird, gelten.

VIII. Was geschieht mit den Daten Ihres Kindes?

Während der Studie werden verschiedene Parameter erhoben sowie Aufnahmen (Röntgen-Bilder, Röntgen-Film, Ultraschallbilder, etc.) gemacht. Sämtliche erhobene Daten werden gespeichert, wie es im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen üblich ist. Die Daten, die Eingang in die Auswertung der klinischen Studie finden, werden anonymisiert verarbeitet. Eine Publikation der Daten ist in einem medizinisch-wissenschaftlichen Journal vorgesehen; diese Publikation erfolgt nicht mit patientenbezogenen Daten.

IX. An wen können Sie sich mit weiteren Fragen wenden?

Für weitere Fragen stehen Ihnen der Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und der Leiter dieser klinischen Studie jederzeit gern zur Verfügung.

Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie:

Prof. Dr. H. Abdul-Khaliq

Kirrberger Straße, 66421 Homburg

Tel.: 06841 – 16 28305

Leiter der klinischen Studie:

Dr. med. Harald Sauer

Oberarzt der Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Kirrberger Straße, 66421 Homburg

Tel.: 06841 – 16 28333

Email: harald.sauer@uks.eu

| |
|---|
| <p>Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:</p> |
| |
| |
| |
| |
| <p>Ort, Datum, Uhrzeit _____</p> |
| <p>Unterschrift der Ärztin/des Arztes _____</p> |

- Über das geplante Betäubungsverfahren sowie evtl. erforderliche werdende Maßnahmen (z. B. Beatmung, Verlegung auf die Kinderintensivstation) hat mich/uns

Frau/Herr Dr. _____

in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich/konnten wir alle mir/uns wichtigen Fragen über das Betäubungsverfahren und die damit verbundenen möglichen Komplikationen sowie evtl. Alternativen stellen.

- Mit der Teilnahme unseres Kindes

an der klinischen Studie bin ich/sind wir einverstanden

- Ich/wir haben keine weiteren Fragen, fühle(n) mich/uns genügend informiert und willige(n) hiermit nach ausführlicher Bedenkzeit in die Teilnahme meines/unseres Kindes an der klinischen Studie ein.


Ort, Datum, Uhrzeit _____

Unterschrift beider Eltern/des Sorgeberechtigten

(Bei Unterschrift nur eines Elternteils versichert die/der Unterzeichnende zugleich, dass sie/er im Einverständnis mit dem anderen Elternteil handelt oder dass sie/er das alleinige Sorgerecht für das Kind hat.)

7.4 Protokoll Analgosedierung

7.4.1 Propofol Vorderseite

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|--|----|----|----|--|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------------|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | | Universitätsklinikum des Saarlandes Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. L. Gortner Direktor: Prof. Dr. L. Gortner Direktor: Prof. Dr. H. Abdul-Khalig Direktor: Prof. Dr. N. Graf Protokoll für Sedierung und Analgosedierung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name: | | Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Klinik für Pädiatrische Kardiologie Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vorname: | | Diagnosen: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Geb.-Datum: | | Untersuchung (z. B. KMP, HKU, CT): | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patienteneinheit | | Arzt für Sedierung (Name): | | | | Pflegekraft (Name): | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASA: | | Einverständnis zur Untersuchung liegt vor? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | | | | Einverständnis zur Sedierung liegt vor? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gewicht: _____ kg | | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Uhrzeit</td> <td style="width: 5%;">90</td><td>15</td><td>30</td><td>45</td><td>00</td><td>15</td><td>30</td><td>45</td><td>00</td><td>15</td><td>30</td><td>45</td><td>00</td><td>15</td><td>30</td><td>45</td> </tr> <tr> <td>Sedierung Anfang = A</td> <td colspan="16">160</td> </tr> <tr> <td>Sedierung Ende = Ω</td> <td colspan="16">140</td> </tr> <tr> <td>Puls = •</td> <td colspan="16">120</td> </tr> <tr> <td>systolischer RR = Y</td> <td colspan="16">100</td> </tr> <tr> <td>diastolischer RR = Λ</td> <td colspan="16">80</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="16">60</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="16">40</td> </tr> </table> | | | | | | | | | | | | Uhrzeit | 90 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | Sedierung Anfang = A | 160 | | | | | | | | | | | | | | | | Sedierung Ende = Ω | 140 | | | | | | | | | | | | | | | | Puls = • | 120 | | | | | | | | | | | | | | | | systolischer RR = Y | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | diastolischer RR = Λ | 80 | | | | | | | | | | | | | | | | | 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | 40 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Uhrzeit | 90 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | 00 | 15 | 30 | 45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sedierung Anfang = A | 160 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sedierung Ende = Ω | 140 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Puls = • | 120 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| systolischer RR = Y | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| diastolischer RR = Λ | 80 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sättigung (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sauerstoff (l/min) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medikamente und Infusionen | E päd OP (ml/h) | | | | | | | | | | | | | Gesamt: ml | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Midazolam (mg) | | | | | | | | | | | | | Gesamt: mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Propofol (mg) | | | | | | | | | | | | | Gesamt: mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Propofol % (ml/h) | | | | | | | | | | | | | Gesamt: ml | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Gesamt: ml | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Datum: | | Komplikationen: JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> | | | | Übergabe an Station: _____ Uhr | | | | Unterschrift Arzt: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leichte Sedierung <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | Unterschrift Pflegekraft: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tiefe Sedierung <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sedierung ausreichend: JA / NEIN (Bitte ankreuzen, bzw. Unzureichendes streichen) | | Kreislauf, Atmung, Schutzreflexe am Ende der Überwachung suffizient? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> | | | | Überwachung Ende: _____ Uhr | | | | Überwachung Pflegekraft: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

7.4.3 Rückseite

| Status | Definition | Beispiel |
|---------|--|---|
| ASA I | gesunder Patient | unauffällige Anamnese |
| ASA II | Patient mit geringfügiger, nicht anästhesierelevanter Erkrankung | mildes Asthma bronchiale; Diabetes mellitus, zerebrale Krampfanfälle – jeweils medikamentös gut eingestellt; leichte Anämie |
| ASA III | Patient mit gravierender Störung des Allgemeinzustandes | Pneumonie; moderate Adipositas; unbefriedigend eingestellte chronische Erkrankung wie Epilepsie, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale |
| ASA IV | Patient mit schwersten, potenziell lebensbedrohlichen Störungen des Allgemeinzustandes | schwere bronchopulmonale Dysplasie; Sepsis; fortgeschrittene chronische Erkrankung mit Anzeichen der pulmonalen, kardialen, hepatischen, renalen oder endokrinen Insuffizienz |
| ASA V | moribunder Patient | septischer Schock; schweres Trauma |

Patientenklassifizierung der American Society of Anesthesiologists, ASA

| Sedierung, Analgosedierung und Narkose nach AAP-Definition | | |
|--|---|---|
| leichte Sedierung („moderate sedation“) | tiefe Sedierung („deep sedation“) | Anästhesie („general anesthesia“) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Erhaltung protektiver Reflexe - volle Luftwegskontrolle ohne Hilfsmittel - Erweckbarkeit durch taktile und/oder akustische Reize | <ul style="list-style-type: none"> - Teilverlust protektiver Reflexe - teilweise fehlende Luftwegskontrolle - keine unmittelbare Erweckbarkeit | <ul style="list-style-type: none"> - totaler Verlust protektiver Reflexe - komplett fehlende Luftwegskontrolle - völlige Bewußtlosigkeit |

Definition der Sedationstiefe (American Academy of Pediatrics, AAP)

| Alter | Milch / flüssige Milchprodukte | feste Nahrung | klare Flüssigkeiten |
|------------|--------------------------------|---------------|---------------------|
| < 6 Monate | 4 Stunden | | 2 Stunden |
| < 3 Jahre | 6 Stunden | 6 Stunden | 2 Stunden |
| > 3 Jahre | 6 Stunden | 8 Stunden | 2 Stunden |

CAVE: - bei Magenentleerungsstörungen jeglicher Art verlängert sich die Zeit der notwendigen Nahrungskarenz

Empfehlungen zur **Nahrungskarenz** vor Sedierung gem. Dt. Gesellschaft für Anästhesiologie u. Intensivmedizin (DGAI) u. AAP

| Empfehlungen zum Management bei Sedierung/Analgosedierung entsprechend ASA-Klassifikation und Sedierungstiefe gemäß DGAI, ASA und AAP | | | |
|--|--|--|--|
| leichte Sedierung | | | |
| | ärztliche Qualifikation | Monitoring | personelle Voraussetzung |
| ASA I - II | Arzt, der Sedierung und Notfallmanagement inkl. Reanimation beherrscht | - Pulsoxymetrie - EKG (b. bek. Auffälligkeiten) - NIBP (Anfang und Ende) | - Untersucher - Arzt, der die Sedierung durchführt und überwacht - 1 Pflegekraft |
| ASA III | Arzt, der Sedierung und Notfallmanagement inkl. Reanimation beherrscht | - Pulsoxymetrie - EKG (b. bek. Auffälligkeiten) - NIBP (Anfang und Ende) | - Untersucher - Arzt, der die Sedierung durchführt und überwacht - 1 Pflegekraft |
| ASA IV - V | Facharzt für Anästhesie | entsprechend DGAI-Richtlinien | entsprechend DGAI-Richtlinien |
| tiefe Sedierung | | | |
| | ärztliche Qualifikation | Monitoring | personelle Voraussetzung |
| ASA I - II | Arzt, der Sedierung und Notfallmanagement inkl. Reanimation beherrscht | - Pulsoxymetrie - EKG - NIBP (5-minütig) | - Untersucher - Arzt, der die Sedierung durchführt und überwacht - 1 Pflegekraft |
| ASA III | Facharzt, der Sedierung und Notfallmanagement inkl. Reanimation beherrscht | - Pulsoxymetrie - EKG - NIBP (5-minütig) | - Untersucher - Arzt, der die Sedierung durchführt und überwacht - 1 Pflegekraft |
| ASA IV - V | Facharzt für Anästhesie | entsprechend DGAI-Richtlinien | entsprechend DGAI-Richtlinien |
| <p>CAVE: - die Überwachung nach Ende der Sedierung hat bis zum Aufwachen des Patienten mit kompletter Rückkehr der Schutzreflexe zu erfolgen, mindestens aber für 2 Stunden</p> <p>- nach Ende der Sedierung erfolgt die Überwachung mittels Pulsoxymetrie (kontinuierlich) und entsprechend ASA-Klassifikation mit EKG und NIBP (15 minütig) inkl. Dokumentation</p> <p>- bei Nutzung von Atropin immer EKG-Monitoring</p> | | | |

7.5 Antrag Ethikkommission

Homburg, 10. Februar 2011

Antrag auf Genehmigung einer klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis 18 Jahren an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes

1. Formales

1.1 Vorhaben:

Die Klinik für Pädiatrische Kardiologie plant die Durchführung einer Studie zur Evaluierung der Beeinflussung von kardiozirkulatorischen und echokardiographisch zu ermittelnden funktionellen Parametern während der Analgosedierung bei Herzkatheter-Untersuchungen (HKU) im Rahmen zweier unterschiedlicher standardisierter Analgosedierungsverfahren.

1.2 Name des verantwortlichen Leiters und seiner mitbetreuenden Ärzte

Projektleiter:

Dr. med. Harald Sauer

Oberarzt der Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes

Mitbetreuende Ärzte:

- Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq
Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
- Prof. Dr. med. A. Lindinger
Ltd. Oberärztin der Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
- Dr. med. J. Pfeifer
FA für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Intensivmedizin
Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
- Dr. T. Rädle-Hurst
FÄ für Innere Medizin

Kardiologie, EMAH

Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

1.2.1 Beruflicher/Wissenschaftlicher Werdegang des Projektleiters

- Facharztanerkennung
 - Facharzt für Kinder- Jugendmedizin – November 2004
 - **Facharzt für Anästhesiologie – Mai 2002**
- **Schwerpunkte/Zusatzbezeichnungen**
 - **Neonatologie – Januar 2006**
 - **Pädiatrischen Intensivmedizin – Juli 2006**
 - **Notfallmedizin – September 2006**
- Oberärztliche Tätigkeit an den Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätskliniken Halle-Wittenberg und Würzburg sowie am Klinikum Bayreuth – März 2006 – Juni 2009
- Clinical and Research Fellowship, Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Kanada –
Juli 2009 – Juni 2010
- seit Oktober 2010 Oberarzt an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie
- Dissertation - 17.10.1995: Lichtschäden am Auge – untersucht am Beispiel der Auswirkungen von blauem Licht auf die Katalase in Linsen und Glaskörpern von Kälberaugen, Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg

1.3 Art und Zahl der Prüfstellen und Namen der beteiligten Ärzte bei Multi-Zenterstudien
Nicht zutreffend.

1.4 Name und Anschrift des Sponsors

Das Anwerben von Drittmitteln ist für die Untersuchung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vorgesehen.

1.5 Wurde schon bei einer anderen Ethikkommission ein diesbezüglicher Antrag gestellt?
Nein.

2. Beschreibung und wissenschaftliche Begründung des Projektes

2.1 Erläuterung des Studienziels

- Bestandsaufnahme:

Die Klinik für Pädiatrische Kardiologie führt pro Jahr insgesamt ca. 200 interventionelle und nicht-interventionelle HKU durch. Alle Analgosedierungen werden durch die

Mitarbeiter der Klinik selbst durchgeführt. Das Ausbildungsniveau des für die Analgosedierung verantwortlichen Arztes liegt mindestens auf Facharztniveau mit Zusatzbezeichnung in Pädiatrischer Kardiologie und/oder Pädiatrischer Intensivmedizin.

Seit knapp 4 Jahren werden nahezu alle Analgosedierungen nach einer Sedierungsinduktion mit Midazolam (i. d. R. 0,1 mg/kg KG, max. 5 mg) sowie im weiteren Verlauf mit Propofol-Dauerinfusion (max. 12 mg/kg KG/h) und Lokalanästhesie (lokale Infiltration der Leiste mit Lidocain 1 %) durchgeführt. Einige wenige HKU erfolgten unter Verwendung von 4-Hydroxybutansäure. Das Monitoring wird kontinuierlich mittels nicht-invasiver RR-Messung in 5-minütigen Abständen sowie Pulsoxymetrie und EKG vorgenommen. Die Rückverlegung aus dem Herzkatheter-Labor erfolgt bei stabilen Vitalparametern, unter Pulsoxymetrie und Arztbegleitung. Sowohl im Herzkatheter-Labor als auch während der Transporte wird eine Ausrüstung zur Notfall-Versorgung vorgehalten. Die Dokumentation erfolgt mit Hilfe eines standardisierten Protokolls.

- Zur Anwendung kommende Analgosedierungsverfahren:
 - A. - Prämedikation mit Midazolam
0,1 mg/kg KG iv, max. 5 mg
 - Aufrechterhaltung der Sedierung mittels Propofol-Dauerinfusion
max. 12 mg/kg KG/h
 - Analgesie mittels Lokalanästhesie
Lidocain 1 %: subkutane + perivaskuläre Infiltration der Femoralgefäße
 - Prämedikation mit Midazolam (wie unter Pkt. 1)
 - Aufrechterhaltung der Sedierung mittels 4-Hydroxybutansäure (γ -Hydroxybuttersäure [GHB])
max. 50 mg/kg KG/h
 - Analgesie mittels Lokalanästhesie (wie unter Pkt. 1)

- Hintergrund der Studie:

Die im Rahmen von HKU durchgeführten Druckmessungen unterliegen Schwankungen, die unter anderem auch durch die respiratorische Situation beeinflusst werden. Da HKU bei Kindern üblicherweise in Sedierung durchgeführt werden, sollten die verwendeten Analgetika und Sedativa nach Möglichkeit die Druckmessungen und die Atmung so gering wie möglich beeinflussen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es zwar Untersuchungen über die Anwendung von Propofol und 4-Hydroxybutansäure bei Kindern, allerdings beschäftigt sich keine der Studien mit den Auswirkungen auf kardiozirkulatorische und echokardiographisch ermittelte funktionelle Parameter.

Während der knapp 4-jährigen Anwendung von Propofol zur Sedierung bei HKU in unserer Einrichtung traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf. Lediglich

ein Patient musste intubiert werden (problemlose Extubation 1 Stunde später auf der Kinderintensivstation), eine weiterer Patient bedurfte nach planmäßiger Beendigung der HKU für eine Dauer von weniger als 5 Minuten intermittierend atmungsunterstützende Maßnahmen im Sinne von Maskenbeatmung. Unter den wenigen Sedierungen mit 4-Hydroxybutansäure wurden von uns bislang keine Nebenwirkungen beobachtet.

Jedoch haben wir den Eindruck, dass die mit Propofol sedierten Patienten bei Erreichen des notwendigen Sedierungsgrades eine stärkere Beeinträchtigung von nicht-invasiv gemessenem Blutdruck und der Spontanatmung aufwiesen als Patienten, die 4-Hydroxybutansäure erhielten. Diese stärkere Beeinträchtigung könnte die während HKU erhobene Drücke beeinflussen.

- Titel der Studie:

Beeinflussung von echokardiographisch ermittelten Funktions- und kardiozirkulatorischen Parametern während Herzkatheter-Untersuchungen im Rahmen zweier unterschiedlicher, standardisierter Analgosedierungsverfahren – eine prospektive, randomisierte Studie

- Ziel der Studie:

B. Primary Outcome:

Hypothese:

Kardiozirkulatorische und mittels Echokardiographie ermittelte Funktionsparameter werden im Rahmen einer Analgosedierung mit 4-Hydroxybutansäure weniger beeinflusst als durch Propofol.

Folgende kardiozirkulatorische Parameter sollen ermittelt werden:

- RR: nicht-invasiv und invasiv im Rahmen der üblichen Druckmessungen bei HKU
- Herzfrequenz
- periphere Sättigung
- Druckmessungen im Rahmen der geplanten HKU; es werden nur die Parameter (z. B. Drücke in LA, LV, RA, RV) gemessen, die im Rahmen der geplanten Untersuchung indiziert sind, zusätzliche Parameter werden nicht erhoben

Folgende Funktionsparameter (Analyse von Einzelbildern und Loops mit Hilfe von Spezialsoftware) sollen echokardiographisch am Vortag der Untersuchung, nach Beginn der Analgosedierung vor HKU, nach HKU vor Beendigung der Analgosedierung und am Tag nach HKU ermittelt werden:

- Shortening fraction und Ejection fraction
- E/E' -Ratio (medialer und lateraler Mitralklappenring)

- TAPSE

- 2D-Strain-Imaging (Speckle-Tracking) i. apikal. 4-Kammerblick

Anmerkung: Die erst- und letztgenannte Echokardiographie werden im Rahmen unserer HKU routinemäßig durchgeführt. Die zweite Echokardiographie erfolgt während der Vorbereitung des Patienten und der HKU im Herzkatheter-Labor (Desinfektion, Abdecken, Befüllen der Schlauchsysteme, etc.), die Dritte Untersuchung während der mehrminütigen Kompression der Punktionsstelle nach HKU. Durch die zusätzlichen Echokardiographien kommt es somit nicht zu einer Verlängerung der Applikation von Sedativa.

C. Secondary Outcome:

- Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen
- Suffizienzgrad der Analgosedierung
- Aufwachzeiten
- Sättigungsabfälle + Notwendigkeit von Sauerstoffapplikation
- Überwachungszeiträume
- Auftreten von anderen Komplikationen
- Notwendigkeit von Interventionen

- Randomisierung:

Die Patienten werden anhand ihres Geburtsdatums randomisiert. Patienten mit einem ungeraden Geburtsdatum werden der Gruppe 1 zugeordnet und mit Propofol sediert. Patienten mit einem geraden Geburtsdatum werden der Gruppe 2 zugeordnet und mit 4-Hydroxybutansäure sediert.

2.2 Darstellung des bisherigen Wissensstandes (Literatur)

Sowohl Propofol, als auch 4-Hydroxybutansäure werden seit vielen Jahren erfolgreich im Rahmen von Allgemeinanästhesien, Sedierungen und Analgosedierungen für diagnostische Prozeduren sowie Sedierungen und Analgosedierungen auf Intensivstationen eingesetzt.

Beide Wirkstoffe sind im Rahmen der genannten Anwendungen zugelassen, wobei für Propofol gemäß Herstellerangaben die folgenden Einschränkungen gelten:

- A Die Anwendung von Propofol zur Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 1 Monat wird nicht empfohlen.
- B Bei Kindern unter 3 Jahren ist Propofol mit besonderer Vorsicht anzuwenden, obwohl nach den vorliegenden Daten die Sicherheit der Anwendung nicht anders zu beurteilen ist als bei Kindern über 3 Jahren.

C Bei der Verabreichung von Propofol zur Sedierung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren und jünger gab es Fälle von schweren Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichem Ausgang.

Ad A: In unsere Untersuchung werden nur Patienten mit einem Alter von 1 Monat bis 18 Jahren eingeschlossen.

Ad B: Diese Herstellerangaben beziehen sich auf die Durchführung von Allgemeinanästhesien mittels Propofol-Dauerinfusion im Rahmen sogenannter TIVA´s (Totale intravenöse Anästhesie).

Ad C: Diese Herstellerangaben beziehen sich auf Sedierungen von Intensivpatienten, also Sedierungen mit einer Dauer von über 24 Stunden.

Aufgrund langjähriger positiver Erfahrungen mit Propofol im Rahmen von TIVA´s und Sedierungen mit einer Dauer unter 24 Stunden – diesbezüglich existieren zahlreiche Publikationen und Buchbeiträge in der anästhesiologischen Literatur – sowie unserer eigenen knapp vierjährigen Erfahrung bei ca. 800 HKU (die Dauer unserer Sedierung liegt unter 2 Stunden), halten wir den Einsatz von Propofol unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sowie spezieller Vorsichtsmaßnahmen für unbedenklich.

Wie oben bereits erwähnt gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt zwar Untersuchungen über die Anwendung von Propofol und 4-Hydroxybutansäure bei Kindern, allerdings beschäftigt sich keine der Studien mit den Auswirkungen auf kardiozirkulatorische und echokardiographisch ermittelte funktionelle Parameter. Lediglich für Propofol existieren im pädiatrischen Patientengut einige Publikationen über die Auswirkungen der Anwendung auf Vitalparameter, wie z. B. Herzfrequenz oder Blutdruck.

2.3 Vorgesehene Gesamtdauer der Untersuchungen

März/April 2011 – Dezember 2011

2.4 Begründung der Notwendigkeit von Studien an Menschen

2.4.1 Studie an gesunden Probanden

Nicht zutreffend.

2.4.2 Studie an Patienten

Wie unter Pkt. 2.1 bereits erläutert, führen wir seit knapp vier Jahren nahezu alle Analgosedierungen für HKU mit einem standardisierten Sedierungsregime durch. Die Indikation für diese HKU wird gemäß des Patientengutes streng gestellt, nichtsdestotrotz bedürfen unsere Patienten – mit zum Teil komplexen kongenitalen Herzvitien – dieser Untersuchungen. Zum einen hängen weitere Therapien und OP-Planungen, zum anderen Interventionen davon ab. Aufgrund der nur spärlich existierenden Literatur zu Sedierungen/ Analgosedierungen bei pädiatrischen Patienten im Rahmen von HKU ist eine Studie zur Optimierung des Sedierungsverfahrens mit geringstmöglicher Beeinflussung der zu erhebenden Messbefunde überfällig.

2.4.3 Einschlusskriterien

Patienten im Alter vom vollendeten ersten Lebensmonat bis 18 Jahre, die sich einer diagnostischen und/oder interventionellen HKU unterziehen müssen.

2.4.4 Ausschlusskriterien

- Fehlende Einwilligung durch den/die Erziehungsberechtigte(n)/gesetzlichen Vertreter
- Infektion zum Zeitpunkt der HKU oder innerhalb einer Woche vor HKU
- Bekannte Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem der zur Anwendung kommenden Wirkstoffe
- Fehlbildungen der Atemwege und/oder andere Erkrankungen, die im Rahmen von Analgosedierungen eine Intubation oder andere Komplikationen der Atemwege als wahrscheinlich auftreten lassen
- Schwangere

2.4.5 Abbruchkriterien

- Schwerwiegende Komplikationen in einer der Sedierungsgruppen.
- Deutliche Überlegenheit einer Sedierungsgruppe – eine Zwischenanalyse ist nach ca. 4 – 5 Monaten vorgesehen.

3. Literaturangaben

Ausgewählte Publikationen aus dem Literaturverzeichnis:

- Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous Propofol Infusion in 142 Critically Ill Children. *Pediatrics*. 2002; 110: 1177-1181
- Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J, Cornfield DN, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M, Tegtmeyer K. The FDA Warning Against Prolonged Sedation With Propofol in Children Remains Warranted. *Pediatrics* 2003; 112: 1002-1003
- Hume-Smith HV, Sanatani S, Lim J, Chau A, Whyte SD. The Effect of Propofol Concentration on Dispersal of Myocardial Repolarization in Children. *Anesth Analg*. 2008; 107: 806-810
- Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The Hemodynamic Effects of Propofol in Children with Congenital Heart Disease. *Anesth Analg*. 1999; 89: 1411-1416
- Bartolomé SM, Cid JL-H, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)*; 2007; 83 (2 Suppl): S71-82
- Ozlü O, Ozkara HA, Eris S, Ocal T. Propofol anaesthesia and metabolic acidosis in children. *Paediatr. Anaesth*. 2003; 13(1): 53-57
- Darrouj J, Karma L, Arora R. Cardiovascular manifestations of sedatives and analgesics in the critical care unit. *Am J Ther*. 2009; 16(4): 339-353
- Neuhäuser C, Wagner B, Heckmann M, Weigand MA, Zimmer K-P. Analgosedierung für schmerzhaftes Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(14): 241-247
- Pöschl J, Kölker S, Brüssau J, Linderkamp O, Bettendorf M. Gamma-hydroxybutyric acid sedation in neonates and children undergoing MR imaging. *Klin Padiatr*. 2007; 219(4): 217-219

- Laub A, Theurer G, Bodensohn M, Bürger U. Sedierung von Kindern mit Gamma-Hydroxybuttersäure für MRT-Untersuchungen. pädiat prax. 1997/87; 53: 687-692
 - Sauer H, Haase R, Lieser U, Horneff G. Vorbereitung und Monitoring im Rahmen von Sedierung und Analgosedierung durch Fachärzte und Weiterbildungsassistenten in der Kinder- und Jugendmedizin. Klin Padiatr. 2008; 220(3): 189-195
4. Darlegung der voraussichtlichen Vorteile und der Bedeutung der Studie für den Menschen
- a + b: Entfällt.
- Allgemein:
- Ein Vorteil wird sein, dass zum ersten Mal überhaupt die Beeinflussung von mittels Echokardiographie erhobenen Funktionsparametern durch Sedierung/Analgosedierung bei pädiatrischen Patienten quantifiziert wird. Sollte die von uns aufgestellte Hypothese zutreffend sein, könnte eine Optimierung der Sedierungsverfahren bei HKU von Kindern und Jugendlichen vorgenommen werden.
- 4.1 Nicht zutreffend.
- 4.2 Nicht zutreffend.
5. Güterabwägung zwischen den Nachteilen und Risiken einerseits und dem voraussichtlichen Nutzen andererseits
- 5.1 Wird berücksichtigt.
- 5.2 Die Zahl der Studienteilnehmer soll auf 150 Patienten – je ca. 75 pro Sedierungsgruppe – beschränkt werden. Eine geringere Anzahl an Patienten würde uns aufgrund der Heterogenität der Gruppe, bedingt durch die unterschiedlichen kongenitalen Herzvitien, nicht sinnvoll erscheinen.
- 5.3 Nicht zutreffend.
6. Angaben über den Inhalt der Aufklärungsgespräche mit den Studienteilnehmern
- 6.1 a) Entfällt.
- b) Entfällt.
- c) Eine schriftliche und mündliche Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen von Sedierung/Analgosedierung mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens ist vorgesehen.
- d) Auf entsprechendes Verhalten wird im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Aufklärung explizit hingewiesen. Dies unterscheidet sich nicht von den standardisierten Verfahren vor und nach Allgemeinanästhesien.
- 6.2 Ist im Rahmen der Studienaufklärung vorgesehen.
- 6.3 Ist im Rahmen der Studienaufklärung vorgesehen.
- 6.4 Ist im Rahmen der Studienaufklärung vorgesehen.

- 6.5 Da es sich um eine prospektive, randomisierte Studie handelt, ist die entsprechende Aufklärung im Rahmen der Studienaufklärung vorgesehen.
- 6.6 Ist im Rahmen der Studienaufklärung vorgesehen.
- 6.7 Ist im Rahmen der allgemeinen Aufklärung für HKU vorgesehen; in der Regel stellt eine bestehende Schwangerschaft eine Kontraindikation zur Durchführung einer HKU dar.
7. Beifügung eines Musters des verwendeten Einwilligungensformulares
Aufklärungsformular beiliegend.
8. Nachweis einer ausreichenden Probandenversicherung
Während der klinischen Studie greifen die üblichen Haftungsansprüche, wie sie für jeden Patienten, der/die am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wird, gelten.
9. Darlegung der Erfüllung etwaiger sonstiger Voraussetzungen für die Durchführung der Studie
Nicht zutreffend.
10. Information des Hausarztes
Entfällt.
11. Ist berücksichtigt.
12. Eine Publikation der Studienergebnisse ist vorgesehen.

Prof. Dr. H. Abdul-Khaliq
Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Dr. H. Sauer
Oberarzt

7.6 Votum der Ethikkommission

Beeinflussung von echokardiographisch ermittelten Funktions- u. kardiozirkulatorischen Parametern während Herzkatheter-Untersuchungen im Rahmen zweier unterschiedlicher, standardisierter Analogsedierungsverfahren - eine prospektive, randomisierte Studie

Unsere Kenn-Nr.: 44/11

18. April 2011

Sehr geehrter Herr Abdul-Khaliq!

Die Ethik-Kommission hat sich in ihrer Sitzung am 07. April 2011 mit dem o. g. Antrag vom 10.02.2011, Eingang hier: 01.03.2011, befasst. Das Forschungsvorhaben wurde von Herrn Dr. Sauer vorgestellt und außerdem von einem unabhängigen Fachgutachter geprüft. Die Ethik-Kommission kommt demnach zu folgendem Beschluss:

Unter Bezugnahme auf §2 des Statuts der Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes bestehen gegen die Durchführung des beabsichtigten Forschungsvorhabens keine Bedenken.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abubrechen ist.

Wir wünschen Ihnen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären Ihnen zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Rettig-Stürmer', written in a cursive style.

Prof. Dr. Rettig-Stürmer
Stellv. Vorsitzender

8. Publikationen und Danksagungen

Koautor:

1. Sauer H, Grünzinger L, Pfeifer J, Lieser U, Abdul-Khaliq H (2016). Sedation and analgosedation performed by pediatricians - experience made with the implementation of an in-house sedation standard : Sedation and analgosedation-implemantation of an in-house standard; Wiener Medizinische Wochenschrift February 2016, Volume 166: 54-61
2. Sauer H, **Grünzinger L**, Pfeifer J, Gräber S, Abdul-Khaliq H. Sedierungen mit Propofol oder 4-Hydroxybutansäure für diagnostische und interventionelle Herzkatheteruntersuchungen: Eine prospektive, randomisierte Studie bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren; Monatsschr Kinderheilkunde 2016 [Supp2]: 164: S121-S230; DOI 10.1007/s00112-016-0091-1; Abstracts der 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), 2. bis 4. Juni 2016, Frankfurt a. M.
3. Sauer H, **Gruenzinger L**, Pfeifer J, Graeber S, Abdul-Khaliq H. Sedation with Propofol or 4-Hydroxybutyric Acid for Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterizations: A Prospective, Randomized Study in Pediatric Patients under 18 Years of Age; zur Zeit unter Review

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq und Herrn Dr. med. Sauer herzlichst für die gute Betreuung danken. Vielen Dank auch für die Beratung und Unterstützung sowie die Überlassung des Promotionsthemas durch Herrn Dr. med. Sauer.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber für die Unterstützung bei der Datenauswertung und meinem Mann für die moralische Unterstützung.