

**Aus dem Bereich der Kinder- und Jugendmedizin  
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Evaluierung der pro- und antikonvulsiven  
Eigenschaften von Propofol bei Kindern mit  
Epilepsie und solchen mit  
Entwicklungsverzögerungen ohne Epilepsie: Eine  
prospektive EEG-Studie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin*  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2008**

vorgelegt von: Britta Kegel  
geb. am 02. Juli 1977  
in Bielefeld

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>4</b>
2.1	Summary .....	5
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
3.1.1	Sedierungen im Kindesalter .....	6
3.1.2	Pharmakologie bei Sedierungen im Kindesalter .....	7
3.1.2.1	Propofol .....	9
<b>3.2</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
3.2.1	Hauptfragestellung .....	15
3.2.2	Nebenfragestellung: .....	15
<b>3.3</b>	<b>Ziel</b> .....	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>Studienablauf</b> .....	<b>16</b>
4.1.1	Einschlusskriterien .....	16
4.1.2	Ausschlusskriterien .....	17
4.1.3	Durchführung der Stillhaltenarkose.....	18
4.1.3.1	Monitoring .....	18
4.1.3.2	Anästhesie .....	19
4.1.4	Durchführung der Elektroencephalographie .....	21
4.1.4.1	Grundsätzliches zur Elektroencephalographie.....	21
4.1.4.2	Auswertung der Elektroencephalographie .....	23
4.1.4.3	Auswertung von Krampfanfällen (KA)/ Seizure-like phenomena (SLP).....	23
<b>4.2</b>	<b>Statistik</b> .....	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
<b>5.1</b>	<b>Biometrische Daten und Diagnosen der Patienten</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2</b>	<b>EEG- Veränderungen und KA/ SLP</b> .....	<b>30</b>
5.2.1	EEG- Veränderungen Epilepsiepatienten .....	30
5.2.2	EEG- Veränderungen der Kinder mit Entwicklungsretardierung .....	33
5.2.3	EEG- Veränderungen in beiden Gruppen .....	33
5.2.4	Krampfanfälle (KA)/ Seizure-like phenomena (SLP) .....	35
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse der Stillhaltenarkose mit Propofol</b> .....	<b>35</b>
5.3.1	Propofoldosis.....	35
5.3.2	Zeiten .....	36
5.3.3	Qualität .....	37
5.3.4	Unerwünschte Nebenwirkungen .....	37
5.3.4.1	Kardiorespiratorische Parameter während der Propofolstillhaltenarkose .....	38
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>

<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>PUBLIKATION/ DANK.....</b>	<b>65</b>
8.1	Publikation .....	65
8.2	Dank.....	66
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>67</b>

## 2 ZUSAMMENFASSUNG

Diese prospektive Studie wurde durchgeführt, um die möglichen pro- oder antikonvulsiven Eigenschaften von Propofol und die Auswirkungen auf das Elektroencephalogramm (EEG) bei Kindern mit einer Epilepsie und bei entwicklungsretardierten Kindern ohne Epilepsie zu untersuchen.

Es wurden 50 Kinder in die Studie eingeschlossen (25 Kinder mit einer Epilepsie, 25 Kinder ohne Epilepsie mit einer Entwicklungsretardierung). Bei allen 50 Patienten bestand die Indikation zur Durchführung einer Stillhaltenarkose mit Propofol für eine elektive Magnetresonanztomographie-Untersuchung (MRT). Vor der Propofolstillhaltenarkose, unmittelbar im Anschluss daran und 4 Stunden nach Beendigung der Propofolinfusion wurde ein EEG abgeleitet. Besonderheiten wie Krampfanfälle (KA), krampfanfall-ähnliche Phänomene (Seizure-like phenomena (SLP)) oder Myoklonien wurden dokumentiert. Des Weiteren erfolgte die Dokumentation anderer Nebenwirkungen verursacht durch die Gabe von Propofol sowie die Qualität der MRT-Untersuchung.

Es zeigten sich bei keinem Patient Krampfanfälle oder SLP während oder nach der Stillhaltenarkose mit Propofol. Im EEG fanden sich charakteristische Veränderungen in Form von vermehrter Beta-Wellen-Überlagerung bei 23 von 25 Kindern der Epilepsiegruppe und bei 25/25 Kindern ohne Epilepsie. Vorbestehende Theta-Rhythmen wurden in beiden Gruppen in den meisten Fällen durch die Stillhaltenarkose mit Propofol unterdrückt. Bei 16 von 18 Kindern mit einer Epilepsie und bekannten Spike-Slow-Wave-Komplexen (SSW) im EEG zeigte sich eine Unterdrückung dieser epileptogenen Aktivität im EEG unter Propofol. In keinem Fall trat eine Aktivierung oder Neuaufreten epileptogener Aktivität im EEG auf. Alle beobachteten EEG-Veränderungen waren vorübergehend und bereits 4 Stunden nach Beendigung der Propofolinfusion nicht mehr nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten daraufhin, dass Propofol antiepileptische Eigenschaften besitzt. Dies zeigt sich durch die Unterdrückung der SSW einerseits und die Tatsache, dass in keinem Fall eine prokonvulsive Aktivität unter Propofol in Form von epilepsietypischen EEG-Veränderungen oder Krampfanfällen/ SLP beobachtet werden konnte. Der genaue zugrundeliegende Wirkmechanismus dieser Eigenschaft von Propofol ist nicht geklärt, möglicherweise ist er auf eine Inhibition neuronaler Strukturen über eine Stimulation von GABA-Rezeptoren zurückzuführen.

## 2.1 Summary

This prospective study was done to evaluate the potential pro- or anticonvulsive qualities of propofol and to investigate the effect on the electroencephalogram in children with epilepsy and in children with learning difficulties.

50 children (25 with epilepsy and 25 with learning difficulties) were included in this study. Elective sedation for MRI studies of the brain was required in every child.

The EEG recording was performed prior to sedation, immediately after completion of propofol sedation and 4h after sedation.

The occurrence of seizures, seizure-like phenomena and myoclonic movements were documented as well the incidence of cardiorespiratory and other adverse effects as well as the quality of sedation and MRI study.

No child showed seizure-like phenomena of epileptic origin during or after propofol sedation. Characteristic EEG changes consisted of increased beta wave activity in 23 / 25 in the epilepsy group and 25 / 25 in the group with learning difficulties. The pre-existing theta rhythms were depressed in every child. 16/ 18 children with epilepsy and documented EEG seizure activity demonstrated suppression of spike-wave-patterns during propofol sedation. In no child of either group was an increase or primary occurrence in spike-wave-patterns seen following propofol administration. All changes in the EEG were transient and disappeared 4h after completion of propofol sedation.

The data of this study suggest that propofol possesses anticonvulsant properties as shown by depression of spike-wave-patterns in children with epilepsy and by the absence of seizures, seizure-like-phenomena or myoclonic movements. The precise underlying mechanism of the pro- or anticonvulsant effects of propofol remains to be elucidated. Possibly there is an inhibitory effect of propofol on neuronal structures by stimulation on GABA-receptors.

## **3 EINLEITUNG**

### **3.1 Hintergrund**

Radiologische Schnittbildverfahren als diagnostische Methoden zur Erkennung und Verlaufsbeobachtung neurologischer Erkrankungen im Kindesalter haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [Reinhold et al., 1999, Levati et al., 1996].

Die Magnetresonanztomographie (=MRT) gilt als Untersuchungsmethode der Wahl, wenn es um die Diagnostik des kindlichen zentralen Nervensystems (ZNS) geht, da sie gute diagnostische Aussagen erlaubt, nicht invasiv ist und keine Strahlenbelastung mit sich bringt [Reinhold et al., 1999]. Es ist jedoch eine Methode, die sehr anfällig auf Bewegungsartefakte reagiert. Daher ist ein ruhig liegender Patient zwingend erforderlich. [Vangerven et al., 1992; Reinhold et al., 1999; Levati et al., 1996].

Säuglinge, Kleinkinder und schwerbehinderte Patienten sind jedoch in der Regel nur durch eine medikamentös herbeigeführte Sedierung in der Lage, eine ausreichend lange Zeit absolut ruhig zu liegen und den Lärm und die Enge des MRT- Gerätes auszuhalten. [Vangerven et al., 1992; Reinhold et al., 1999; Kessler et al., 1996].

Die Notwendigkeit für MRT- Untersuchungen im Kindesalter ein geeignetes Sedierungsverfahren zu finden liegt also auf der Hand [Vangerven et al., 1992; Reinhold et al., 1999].

#### **3.1.1 Sedierungen im Kindesalter**

Die American Academy of Pediatrics formuliert als Ziele einer Sedierung bei einem pädiatrischen Patienten, „die Sicherheit und das Wohlergehen des Patienten zu wahren, physisches Unbehagen und Schmerzen zu minimieren, negative psychische Reaktionen auf die Behandlung zu minimieren, eine maximale Amnesie zu erzielen, das Verhalten zu kontrollieren und den Patient anschließend in einen Zustand zu bringen, in dem er sicher entlassen werden kann“ [American Academy of Pediatrics, 1992].

Krauss and Green [2000] sehen das Ziel eines Sedierungsverfahrens in einer sicheren und effektiven Unterdrückung von Schmerz, Angst und Bewegung, so dass

es möglich ist, den notwendigen Eingriff durchzuführen und dafür Sorge getragen wird, dass ein geeignetes Maß an Bewusstseinsverlust erzielt wird.

Die Sedierung von Kindern sollte in Anlehnung an die Leitlinien der American Academy of Pediatrics von 1992 erfolgen, sowie der aktualisierten Version der American Society of Anesthesiologists von 2002 [Meyer and Kleinschmidt, 2005; Krauss and Green 2006]. Dabei werden fünf Sedierungstiefen definiert: Minimale Sedierung (Anxiolyse), moderate Sedierung (früher: Sedierung mit Bewusstseinsverlust), dissoziative Sedierung, tiefe Sedierung und Allgemeinnarkose. Um eine MRT-Untersuchung bei nicht-kooperativen Kindern erfolgreich durchzuführen, ist in der Regel eine tiefe Sedierung erforderlich.

### **3.1.2 Pharmakologie bei Sedierungen im Kindesalter**

Krauss and Green [2006], sowie Meyer and Kleinschmidt [2005] vergleichen die verschiedenen Substanzen, die im Kindesalter für Sedierung und Analgesie eingesetzt werden, und stellen folgenden Anspruch an ein ideales Pharmakon zur Sedierung im Kindesalter:

Es sollte eine gute Steuerbarkeit bestehen, d.h. die Sedierungstiefe muss rasch und zuverlässig verändert werden können; ebenso sollte das Verfahren ohne relevanten Nachschlaf problemlos verlängert werden können.

Die kontextsensitive Halbwertszeit, also die Zeit, in der die Plasmakonzentration einer Substanz nach Unterbrechung der kontinuierlichen Infusion um 50% abfällt, sollte bei längerer Anwendung möglichst konstant bleiben. Bei den meisten intravenösen Anästhetika verlängert sie sich nach repetitiver Gabe oder Dauerinfusion jedoch erheblich.

Die am häufigsten eingesetzten Substanzen sind Sedativa und Hypnotika (Chloralhydrat, Benzodiazepine, Etomidat, Barbiturate, Propofol). Diese müssen aber aufgrund der fehlenden analgetischen Eigenschaften für schmerzhaft Eingriffe mit Analgetika (z. B. Opioiden) kombiniert werden. Weitere eingesetzte Substanzen sind dissoziative Sedativa (Ketamin) und Inhalationsanästhetika (Distickstoffmonoxid/Lachgas). Im folgenden Abschnitt erfolgt eine kurze Darstellung der wichtigsten und am häufigsten verwendeten Substanzen im Kindesalter.

**Chloralhydrat** [Krauss and Green, 2006] wirkt, oral verabreicht, nach 15- 30 min für eine Dauer von 60-120 min und wird für nicht schmerzhaft Eingriffe wie Computertomografie (CT)- oder MRT- Untersuchungen eingesetzt. In höheren Dosierungen kann es durch Hypersalivation zur Beeinträchtigung der respiratorischen Funktionen führen. Weitere Nebenwirkungen können paradoxe Reaktionen, Erbrechen und extrem verlängerte Wirkungszeiten sein.

Die Steuerbarkeit ist eingeschränkt. Die Applikation sollte per os erfolgen, da die Wirkung nach rektaler Gabe unzuverlässig ist.

**Benzodiazepine** [Krauss and Green, 2006] wirken über eine Bindung an zentrale Benzodiazepinrezeptoren anxiolytisch, amnestisch, sedierend, muskelrelaxierend, antikonvulsiv und können mit Flumazenil antagonisiert werden. Sie wirken jedoch nicht analgetisch und sollten für schmerzhaft Eingriffe mit Analgetika (z. B. Opiode) kombiniert werden.

*Midazolam* [Krauss and Green, 2006] ist das am häufigsten verwendete Benzodiazepin für Sedierungen, da es aufgrund seiner kurzen Wirkdauer besonders gut steuerbar ist. Es wirkt nach 2-3 min für 45-60 min und kann intravenös, oral, intramuskulär, rektal und intranasal verabreicht werden.

Insgesamt treten Nebenwirkungen relativ selten auf. Beobachtet werden Atemdepression, arterielle Hypotonie und paradoxe Reaktionen (Agitiertheit, Desorientiertheit, Ruhelosigkeit). Wird es von erfahrenen Ärzten unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Sedierung verabreicht, gilt es jedoch als ein sicheres Medikament.

**Barbiturate** [Krauss and Green, 2006]

*Methohexital* und *Thiopental* können beide intravenös und rektal gegeben werden und wirken nach wenigen Minuten für 1-2 Stunden.

Sie wirken sedativ, hypnotisch oder narkotisch und sind gut wirksam für die Sedierung für CT- oder MRT- Untersuchungen. Bereits bei normaler Dosierung kann eine Atemdepression als Nebenwirkung auftreten.

*Pentobarbital* [Krauss and Green, 2006] wirkt sedierend, hypnotisch, amnestisch und antikonvulsiv. Intravenös wirkt es nach 3-5 min für 15-45 min. Es kann auch rektal, oral oder intramuskulär verabreicht werden. Mögliche Nebenwirkungen bestehen in einer Atemdepression und arteriellen Hypotension. In manchen Zentren wird es zur

Sedierung für CT- oder MRT- Untersuchungen gegeben und als vorteilhafter gegenüber Midazolam und Chloralhydrat angesehen.

**Etomidat** [Krauss and Green, 2006] zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungsbeginn, eine kurze Wirkdauer, sowie durch eine große therapeutische Breite mit gering ausgeprägten respiratorischen und kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen aus. Es wirkt, intravenös verabreicht, schon nach weniger als 1 min, für eine Dauer von 5-15 min. Nebenwirkungen sind Atemdepression, Myoklonien, Übelkeit und Erbrechen, wodurch es insgesamt weniger empfehlenswert ist als Propofol.

### **3.1.2.1 Propofol**

#### **Anwendungsgebiete/ Indikationen**

Propofol ist ein kurzwirksames, nicht analgetisch wirksames, intravenöses Hypnotikum und wird seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts für die Einleitung und Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien, sowie für Sedierungen auf Intensivstationen und für diagnostische und chirurgische Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie genutzt. [Rossetti et al., 2004, Rote Liste /Fachinformation Propofol]

Obwohl Propofol in Deutschland zur Sedierung von Kindern unter 16 Jahren und zur Narkose von Kindern unter 3 Jahren (2%ige Lösung) bzw. unter 1 Monat (1%ige Lösung) nicht zugelassen ist [Rote Liste /Fachinformation Propofol Disoprivan 1%®], wird es wegen seiner vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften vielfach eingesetzt [Prins et al., 2005; Kessler et al., 1996; Reinhold et al., 1998].

Der schnelle Wirkungseintritt und die erhebliche Wirkstärke führen zu einer effektiven Sedierung, die extrem kurze Aufwachphase von 5-15 min, die antiemetischen und euphorischen Eigenschaften zu einer hohen Patientenzufriedenheit. [Krauss and Green, 2006]

Aus pharmakokinetischen und –dynamischen Überlegungen scheint Propofol in Spontanatmung unter O<sub>2</sub>- Gabe ein sehr geeignetes Verfahren für eine Stillhaltenarkose im Rahmen einer MRT- Untersuchung im Kindesalter zu sein. Sicherheit und Effizienz dieses Verfahrens, sofern von Anästhesisten oder Intensivmedizinern unter Intubationsbereitschaft und ständigem Monitoring

verabreicht, wurde mehrfach publiziert. [Gottschling et al., 2005; Reinhold et al., 1998; Strauß and Giest., 2003; Kessler et al., 1996; Levati et al., 1996; Hertzog et al., 1999; Martin et al., 1993]

### **Pharmakodynamik/ -kinetik**

Propofol (Disoprivan®) als 1%ige oder 2%ige Lösung ist ein intravenöses Hypnotikum; seine chemische Grundstruktur erinnert an ein Desinfektionsmittel vom Phenol- Typ, gelöst in einer 10%igen Sojaöl- in- Wasser- Emulsion.

Nach intravenöser Gabe tritt aufgrund der starken Lipophilie rasch eine hypnotische Wirkung ein, da die Blut- Hirn- Schranke leicht passiert wird und somit schnell wirksame Konzentrationen im ZNS erreicht werden. Die Einleitungszeit ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit und beträgt in der Regel 30- 40sek., die Wirkdauer ist infolge rascher Metabolisierung kurz (4- 6min).

Die Pharmakokinetik von Propofol folgt einem 3 – Kompartiment- Modell:

Nach intravenöser Gabe ist der initiale Blutspiegelverlauf (alpha-Phase) wegen der schnellen Verteilung im Organismus durch einen starken Abfall gekennzeichnet, mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 1,8- 4,1min. In dieser Phase erlangen Organe, die stark durchblutet sind, wie zum Beispiel das ZNS, schnell eine hohe Wirkstoffkonzentration, was zum Einschlafen des Patienten führt. Wenn anschließend eine Umverteilung in geringer perfundierte Gewebe, wie die Muskular erfolgt, endet die Wirkung und der Patient erwacht. Bestimmend für die Wirkungsdauer ist also die Verteilungsphase.

In der Eliminationsphase (beta-Phase) erfolgt der Blutspiegelabfall langsamer, mit einer HWZ von 34- 64min. In dieser Phase erfolgt die metabolische Clearance, überwiegend in der Leber, wobei im ersten Abbauschritt die vorhandene phenolische OH-Gruppe an Glukuron- und Schwefelsäure gekoppelt und dann durch Hydroxylierung eine neue OH- Gruppe mit anschließender Kopplung eingefügt wird. Die Kopplungsprodukte werden dann renal ausgeschieden.

40% der verabreichten Dosis liegen in Form des Glukuronids von Propofol vor. Alle Metabolite sind inaktiv. Ca. 88% des applizierten Propofols werden in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt initial bei 22- 76l, das gesamte Verteilungsvolumen aufgrund der hohen Lipophilie und der hohen (98%)

Plasmaeiweißbindung bei 387- 1587l. Die Eliminationshalbwertszeit ist daher wesentlich länger als die Narkosedauer.

Diese Phase wird im Fall einer Nachinjektion interessant, weil dann die nachgeschalteten Kompartimente, wie Muskulatur und Fettgewebe, bereits Propofol gespeichert haben und die Rückverteilung aus dem ZNS langsamer erfolgt. Die HWZ für diese Phase (gamma-Phase) liegt bei 184- 382min. [Fachinfo Disoprivan 1%® ; Karow/ Roth, 2005; Smith et al., 1994 ; McFarlan et al., 1999 ; Jones et a., 1990 ; Lüllmann/ Mohr, 1999].

Die Clearance ist bei Kindern höher, weshalb die Dosis für Kinder - sowohl für die Einleitung als auch für die Aufrechterhaltung der Sedierung - relativ höher (pro kg/ Körpergewicht) sein muss als bei Erwachsenen. Dies gilt vor allem für kleine Kinder, mit einem Gewicht von < 10 kg bzw. unter 3 Jahren. [Levati et al., 1996; Fachinfo Disoprivan®, Smith et al., 1994; Saint-Maurice et al., 1989]

Die kontextsensitive Halbwertszeit von Propofol ist bei Kindern länger als bei Erwachsenen, vermutlich aufgrund veränderter/ anderer Volumenverteilung in den Kompartimenten. Es verbleibt bei Kindern ein höherer Anteil (länger) im Körper, so dass Kinder regelrecht später erwachen als Erwachsene. Die Propofol-Konzentration im Blut ist beim Aufwachen ähnlich wie bei Erwachsenen. [McFarlan et al., 1999]

Der genaue Wirkmechanismus von Propofol ist bis heute nicht restlos geklärt. Die depressorische Wirkung von Propofol auf das ZNS erfolgt möglicherweise durch die Verstärkung der GABA- vermittelten prä- und postsynaptischen Inhibition, durch verlängerten Einstrom von Chlorid über den GABA-A-Chlorid-Kanal und über eine Verminderung des Abbaus der exzitatorischen Transmitter Glutamat und Aspartat [Borgeat, 1997].

### **Nebenwirkungen**

Häufige Nebenwirkungen von Propofol sind Blutdruckabfälle aufgrund des negativ-inotropen Effekts und einer vasodilatierenden Wirkung, sowie Atemwegsobstruktionen, Atemdepression bis hin zur Apnoe. [Fachinfo, Krauss and Green, 2006]. Häufig wird über Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet, die sich jedoch durch die Zugabe eines Lokalanästhetikums (z. B. Lidocain) mindern lassen [Kessler et al., 1996; Krauss and Green, 2006; Strauß und Giest, 2003].

Selten tritt das Propofolinfusionssyndrom auf, ein meist tödlich verlaufendes Syndrom, welches bei kritisch kranken Kindern, die über einen längeren Zeitraum (>48h) hohe Propofoldosen (>4mg/kg/h) erhielten, beobachtet wurde. Es ist charakterisiert durch eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Nierenversagen und myokardiales Pumpversagen. Die Symptome des Propofolinfusionssyndroms wurden nur bei schwer kranken Patienten beobachtet, die zusätzliche Triggerfaktoren, wie Katecholamine, Steroide oder hohe Propofoldosen aufwiesen. Vor der Verwendung von Propofol > 5mg/kg/h über einen Zeitraum von >48h, vor allem bei Patienten mit akuten neurologischen oder infektiösen Erkrankungen, wird ausdrücklich gewarnt [Vasile et al., 2003; Bray et al., 1998].

### **Pro- und antikonvulsive Eigenschaften von Propofol:**

Als weitere häufige Nebenwirkungen von Propofol sind Spontanbewegungen und Muskelzuckungen beschrieben, sowie selten epileptiforme Anfälle einschließlich Opisthotonus, vereinzelt um Stunden bis Tage verzögert auftretend. Bei Epileptikern wurde in Einzelfällen auch über die Provokation von Krampfanfällen durch Propofol berichtet [Fachinfo].

Dies führte zu einer Diskussion über die Verwendung von Propofol für die Sedierung von Patienten mit Epilepsie. Einige in der Literatur beschriebene Fallberichte legen einen möglichen prokonvulsiven Effekt von Propofol nahe, nachdem verschiedene krampfanfall-ähnliche (Seizure-like phenomena= SLP) Phänomene wie Opisthotonus, Hyperreflexie, ruckartige unkontrollierte Bewegungen, sowie Streckbewegungen bis zu Grand-mal Anfällen nach der Gabe von Propofol beschrieben wurden. (Hickey et al., 2005; Saunders and Harris, 1990; Sutherland et al., 1994; Hodkinson et al., 1987; Cameron, 1987; Haynes and Best, 1992; DeFriez and Wong, 1992; Borgeat et al, 1993; Jones et al., 1988].

Walder et al., 2002, fassten diese Fälle systematisch zusammen und konnten zeigen, dass Krampfanfälle und krampfähnliche Phänomene (SLP) sowohl bei Patienten mit Epilepsie als auch bei Patienten ohne Epilepsie auftraten, wenn sie Propofol erhielten. Der Zeitpunkt des Auftretens dieser motorischen Phänomene betraf vor allem die Einleitung und Aufwachphase. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass vor allem eine Änderung der Propofolkonzentration im Plasma diese Phänomene bewirkt. Da es sich um einzelne Fallberichte handelte, forderten die Autoren Daten

von besserer Qualität, um bestimmen zu können, ob Propofol stärkere prokonvulsive Eigenschaften hat als andere Hypnotika.

Dagegen gibt es zahlreiche wissenschaftliche, insbesondere tierexperimentelle Studien, die Propofol antikonvulsive Eigenschaften zuschreiben [Peduto et al., 1991; Martella et al., 2005; Ohmori et al., 2004; Rasmussen et al., 1996; Soar et al., 1992; Borgeat, 1997]. Die Wirkung von Propofol auf die epileptogene Aktivität und Krampfaktivität ist möglicherweise bedingt durch dessen insgesamt dämpfende Wirkung auf das ZNS, durch die Verstärkung der GABA- vermittelten prä- und postsynaptischen Inhibition, durch verlängerten Einstrom von Chlorid über den GABA-A-Chlorid-Kanal und über eine Verminderung des Abbaus der exzitatorischen Transmitter Glutamat und Aspartat, sowie einen vermutlich subkortikalen Glycinantagonismus. Auch im erfolgreichen Einsatz von Propofol im refraktären Status epilepticus zeigten sich mögliche antikonvulsive Eigenschaften von Propofol [Borgeat et al., 1993; Yanny and Christmas, 1988; Stecker et al., 1998]. Die Tatsache, dass beim Einsatz von Propofol zur Narkose im Rahmen elektrokonvulsiver Therapien (= ECT) unter Propofol die Dauer der induzierten Krämpfe signifikant verkürzt wurde [Simpson et al., 1988] ist ein weiterer Hinweis auf das mögliche antikonvulsive Potenzial von Propofol.

### **Einfluss von Propofol auf das Electroencephalogramm (= EEG) :**

Das typische EEG- Muster unter einer Propofolsedierung bei gesunden Patienten ohne Epilepsie ist biphasisch und besteht aus einem initialen Anstieg der Frequenzen von alpha- zu beta- Wellen, gefolgt vom Auftreten langsamer Delta-Wellen [Borgeat et al., 1991]. Es liegen nur sehr wenige Daten zu propofolinduzierten EEG- Veränderungen bei erwachsenen Epilepsiepatienten vor. Dabei bleibt unklar, ob Propofol die epilepsietypischen Potenziale im EEG bei dieser Patientengruppe erhöht oder unterdrückt [Hufnagel et al., 1990; Oei-Lim et al., 1992]. Bei Kindern mit Epilepsie gibt es derzeit keine Studien, die das Auftreten von Krampfanfällen und propofolinduzierte Veränderungen im EEG systematisch untersuchen.

Bis heute wird die Problematik der möglichen pro- oder antikonvulsiven Eigenschaften von Propofol kontrovers diskutiert. Die Frage, ob Propofol bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft/ erniedrigter Krampfschwelle eingesetzt

werden kann, ist weiterhin unbeantwortet [Borgeat et al., 1994; Walder et al., 2002; Smith et al., 1994; Lee et al.], und dies spiegelt sich auch in unterschiedlichen Empfehlungen über den Einsatz von Propofol bei Patienten mit Epilepsie wider [Borgeat et al., 1994; Committee ADRA, 1993, Datapharm Publications, 1998].

## 3.2 Fragestellung

Die oben geschilderte Kontroverse um den Einsatz von Propofol bei Patienten mit einer Epilepsie führt damit zu folgender Fragestellung:

### 3.2.1 Hauptfragestellung

- a) **Treten Veränderungen der EEG- Aktivität in Zusammenhang mit einer Stillhaltenarkose mit Propofol bei Kindern mit Epilepsie bzw. Kindern mit einer Entwicklungsverzögerung ohne Epilepsie auf?**

**Sind Unterschiede bei Kindern mit und ohne Epilepsie hinsichtlich Propofol induzierter EEG- Veränderungen feststellbar?**

Objektivierbare Parameter dafür sind charakteristische EEG- Veränderungen und deren zeitlicher Verlauf

- b) **Kommt es im Rahmen der Propofol Anwendung (Beobachtungsintervall 24h) zum Auftreten von Krampfanfällen/ SLP?** Hierfür wurden zusätzlich zum normalen Anästhesieüberwachungsbogen spezielle Überwachungsbögen über jeden Studienteilnehmer geführt, um unerwünschte Ereignisse, insbesondere das Auftreten von Krampfanfällen/ SLP gezielt zu erfassen, sowohl unter der Stillhaltenarkose, als auch in der Aufwachphase.

### 3.2.2 Nebenfragestellung:

**Treten andere unerwünschte Ereignisse, außer KA/ SLP, in Zusammenhang mit einer Stillhaltenarkose mit Propofol auf?**

**Wie ist die Qualität der Stillhaltenarkose mit Propofol, die Erfolgsquote der Sedierung, das Aufwachverhalten und die Qualität der MRT?**

## 3.3 Ziel

Die in dieser Studie erhobenen Daten (Veränderung des EEGs sowie Auftreten von KA/ SLP), sollen eine Aussage über mögliche pro- und antikonvulsive Eigenschaften von Propofol ermöglichen und somit den Einsatz von Propofol bei Patienten mit Epilepsien auf eine rationale Basis stellen.

## **4 PATIENTEN UND METHODEN**

Es handelt sich um eine prospektive Studie, die nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes durchgeführt wurde.

### **4.1 Studienablauf**

50 Kinder, mit Epilepsie oder Entwicklungsverzögerung, die zur stationären Diagnostik aufgenommen wurden und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, sowie den Ausschlusskriterien nicht unterlagen, wurden entsprechend dem Prüfplan in die Studie eingeschlossen.

Unmittelbar nach stationärer Aufnahme wurden die Kinder klinisch und laborchemisch untersucht und ein EEG wurde abgeleitet.

Die bei der Anamnese und Eingangsuntersuchung festgestellten Befunde dienten als Kriterium für den Ein- und Ausschluss der Patienten in die Studie. Die Diagnose Epilepsie galt als gesichert, wenn die Patienten die klinischen Kriterien einer Epilepsie erfüllten und dies in der EEG- Ableitung bestätigt werden konnte.

Die biometrischen Daten der Patienten wurden systematisch erfasst, ebenso Nebendiagnosen und die aktuelle medikamentöse Therapie. [siehe Anhang Erfassungsbogen].

Eltern bzw. Sorgeberechtigte der Kinder, die zur Aufnahme in die Studie als geeignet erschienen, wurden nach der Eingangsuntersuchung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie informiert und aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

#### **4.1.1 Einschlusskriterien**

##### **Kinder mit Epilepsien:**

Kinder im Alter von 1-17 Jahren mit Epilepsien, bei denen eine Propofol-Stillhaltenarkose im Rahmen einer MRT- Untersuchung indiziert war und bei denen die Diagnose Epilepsie klinisch als gesichert galt.

Aufgrund des in der Literatur vereinzelt beschriebenen Auftretens von Krampfanfällen im zeitlichen Zusammenhang nach Propofol-Stillhaltenarkosen

wurden Kinder mit Epilepsien nur dann in Studie eingeschlossen, wenn die medikamentöse antikonvulsive Therapie bereits eingeleitet war.

### **Kinder mit Entwicklungsverzögerungen ohne Epilepsie:**

Kinder im Alter von 1-17 Jahren mit Entwicklungsverzögerungen, ohne Epilepsien, bei denen eine Propofol-Stillhaltenarkose für eine MRT- Untersuchung im Rahmen einer initialen diagnostischen Abklärung erforderlich war.

#### **4.1.2 Ausschlusskriterien**

- ASA- (American Society of Anesthesiologists) Klassifizierung III-V [siehe Tabelle 1]
- Alter < 1 Jahr oder > 18 Jahre
- Fehlendes Einverständnis der Eltern/ Sorgeberechtigten
- Kontraindikationen oder Überempfindlichkeiten gegen Propofol, wie unkontrollierbare Krampfaktivität, hämodynamische Instabilität, Erkrankungen der Lunge oder der Atemwege, bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Propofol oder einen der Bestandteile der Infusionslösung, früher aufgetretene Überempfindlichkeitsreaktionen auf Anästhetika.
- Bestehende Schwangerschaft

Tabelle 1, ASA- (American Society of Anesthesiologists) Klassifizierung

---

<i><b>Klassifizierung</b></i>	<i><b>Beschreibung</b></i>
I	Normaler gesunder Patient
II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
IV	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die lebensbedrohlich ist
V	Moribunder Patient, mit geringer Überlebenschance trotz Operation

---

### 4.1.3 Durchführung der Stillhaltenarkose

Am Tag der geplanten MRT- Untersuchung des Schädels erhielten alle Patienten einen intravenösen Zugang mit NaCl 0,9% als Infusionslösung, der für die Dauer der Stillhaltenarkose und Aufwachphase bis zur ersten oralen Nahrungsaufnahme belassen wurde. Alle Kinder waren unprämediziert. Die empfohlenen Nüchternzeiten wurden eingehalten [siehe Tabelle 2].

Tabelle 2, Nüchternzeiten

<i>Nahrungsmittel</i>	<i>Minimale Nüchternzeit</i>
Klare Flüssigkeiten (Tee, Saft, Wasser, kohlenensäurehaltige Getränke, schwarzer Kaffee)	2h
Muttermilch	4h
Industrielle Säuglingsmilch	6h
Kuhmilch	6h
Leichte Kost	6h

Die MRT- Untersuchung erfolgte in einem 1,5 Tesla MRI Scanner mit einer Standard Kopfspule (Siemens Magnetom Sonata, maestro class, Erlangen, Deutschland).

#### 4.1.3.1 Monitoring

Alle Patienten wurden für die Dauer der Stillhaltenarkose und Aufwachphase kontinuierlich per Monitor überwacht. Während der MRT- Untersuchung erfolgte dies mit dem Monitor Maglife C Plus (Schiller AG, Baar, Switzerland), während der Aufwachphase mit dem Pulsoxymeter (Nellcor NPB 40 Handheld Pulse Oximeter, Nellcor Puritan Bennett Inc., Pleasanton, USA).

Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und endtidales CO<sub>2</sub> wurden bei allen Patienten kontinuierlich registriert, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden in 5 minütigen Abständen gemessen. Die erhobenen Vitalzeichen wurden während der Stillhaltenarkose und Aufwachphase in 5 minütigen Abständen dokumentiert.

[ siehe Anhang Überwachungsprotokoll].

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse, die Intensität und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse durch das Anästhesieteam beobachtet und erfasst. Der

hierfür konzipierte Überwachungsbogen [siehe Anhang Unerwünschte Ereignisse] enthielt folgende Parameter:

- Injektionsschmerz,
- Myoklonien,
- spontane Bewegungen,
- Krampfanfälle/Krampfäquivalente,
- Singultus,
- Husten,
- Atemanhalten,
- Laryngospasmus,
- Brochospasmus,
- Erythem,
- Exanthem,
- Abbruch des MRT

Im Anschluss an die Stillhaltenarkose erfolgte die Überwachung auf der neuropädiatrischen Station für 24 h entsprechend den hausinternen Richtlinien nach Kurznarkosen.

### **4.1.3.2 Anästhesie**

Die Stillhaltenarkose erfolgte nach den aktuellen Leitlinien der American Academy of Pediatrics [1992] und der American Society of Anesthesiologists [2002].

Die Stillhaltenarkose wurde von einem erfahrenen Anästhesisten und einer Fachpflegekraft für Anästhesie- und Intensivmedizin durchgeführt.

Initial wurde ein Propofol- Bolus in einer Dosierung von 1-2mg/kg verabreicht, wenn erforderlich additivi Boli von 0,5-1mg/kg. Darauf erfolgte die kontinuierliche Gabe von Propofol, angepasst an Alter und Körpergewicht der Probanden:

< 2 Jahre: 6-8mg/kg/h

≥ 2 Jahre: 4- 6mg/kg/h

Verwendet wurde Propofol 1% (MCT Fresenius, der Firma Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland).

Alle Kinder blieben während der Stillhaltenarkose unter Spontanatmung und erhielten kontinuierlich 4l/min Sauerstoff über eine nasale Sonde.

Der Sedierungstiefe wurde nach der modifizierten Ramsay Scale überwacht [Ramsay et al, 1974] [siehe Tabelle 3].

Im unmittelbaren Anschluss an die MRT- Untersuchung wurde die Propofolinfusion gestoppt. Es erfolgte kein langsames Ausschleichen der Propofolmedikation.

Tabelle 3, modifizierte Ramsay Scale

---

<i>Sedierungslevel</i>	<i>klinischer Status</i>
1	Völlig wach, ängstlich
2	ruhig, adäquate Kooperation
3	erweckbar auf Ansprache
4	erweckbar durch leichte Stimulation/ heftige Reaktion auf Schmerzreiz
5	Langsame/inkomplette Reaktion auf Schmerzreiz
6	Keine Reaktion auf Schmerzreiz

---

Das Anästhesieteam dokumentierte neben den oben erwähnten Parametern:

- Die verabreichte Dosis Propofol als Bolus, sowie als Dauerinfusion
- die Zeitspanne zwischen der Propofolinjektion und dem Erreichen der gewünschten Narkosetiefe
- die Zeitspanne zwischen der Propofolinjektion und dem Beginn der MRT- Untersuchung
- die Zeitdauer der MRT- Untersuchung
- die Qualität der MRT- Untersuchung
- die eventuelle Notwendigkeit der Wiederholung von Sequenzen
- die Zeitspanne vom Abstellen der Propofolinfusion bis zum spontanen Augenöffnen auf Ansprache

#### **4.1.4 Durchführung der Elektroencephalographie**

Das erste EEG wurde vor der Propofol-Stillhaltenarkose abgeleitet, das zweite unmittelbar im Anschluss an die Propofol-Stillhaltenarkose und ein drittes 4 Stunden später. Im Falle eventueller Besonderheiten oder weiterhin bestehender EEG-Veränderungen sah das Studienprotokoll eine weitere Ableitung 24 Stunden nach Ende der Propofol-Stillhaltenarkose vor.

Die EEG-Elektroden wurden angelegt und es erfolgte unmittelbar die Ableitung des EEG. Die EEG- Ableitung erfolgte mit einem IT med ® (IT med® von IT Med, Usingen, Deutschland) einem transportablem EEG Neurofile NT/XP Gerät, welches 12 Kanäle für die Ableitung nutzt. Zwanzig Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20 System [nach Jasper 1958] platziert. Dieses System benutzt für die Ortsangaben der Elektroden international einheitliche Bezeichnungen, die sich an den darunter liegenden Hirnarealen orientieren. Die Position der Elektroden wird festgelegt, indem die sagittale Entfernung vom Nasion zum Inion gemessen wird, sowie für die Querabstände die Entfernung zwischen den beiden präaurikulären Bezugspunkten (vor dem Tragus). Die zwischen diesen Punkten liegende Entfernung wird als 100% angenommen und in Zehner- bzw- Zwanzigerschritte prozentual unterteilt [Klinische Elektroenzephalographie, Zschocke].

Es folgte die Impedanzmessung, die für eine korrekte Ableitung kleiner 5kOhm sein sollte. Der Hochfrequenzkanal wurde auf 70 Hz eingestellt; für die Ableitung wurden bipolare longitudinale und transversale Ableitungen, sowie Referenz- Ableitungen verwendet. Bei den Referenz- Ableitungen wurden Referenzen nach Goldmann benutzt. Die Zeitdauer der EEG- Ableitung betrug 15-20 min.

##### **4.1.4.1 Grundsätzliches zur Elektroencephalographie**

Das EEG stellt die Hirnaktivität dar, indem es die elektrische Aktivität von Neuronenverbänden an der Schädeloberfläche registriert. Die elektrophysiologische Grundlage des EEG sind synaptische Aktivierungen in kortikalen Neuronen und die damit verbundenen Ionenströme im Intra- und Extrazellulärraum. Der extrazelluläre Strom produziert am Widerstand des Extrazellulärraumes einen Spannungsabfall, ein Feldpotenzial. Die Summe der Feldpotenziale, die an der Schädeloberfläche registriert wird, stellt das EEG dar. [Lehrbuch der Physiologie, Klinke/ Silbernagel].

Mit dem auf der Kopfhautoberfläche ableitbaren EEG lassen sich Potenzienschwankungen mit Frequenzen zwischen 0,5- 40 Hz und Amplituden bis zu 150  $\mu$ V erfassen.

Die registrierten Wellen unterscheiden sich nach Frequenz, Amplitude, Form, Verteilung und Häufigkeit.

**Alpha- Wellen** haben eine Frequenz von 7,5-12,5 Hz und zeigen bei geschlossenen Augen den physiologischen Grundrhythmus des ruhenden Gehirns beim Erwachsenen. Bei Kindern setzt der Alpha- Rhythmus erst nach dem 3. Lebensjahr ein. Der Alpha- Rhythmus wird beim Augenöffnen normalerweise blockiert. Ihr Maximum haben die Alpha- Wellen gewöhnlich über der Okkzipitalregion. [Lehrbuch der Neurologie, Poeck/ Hacke].

**Beta- Wellen** haben eine Frequenz von 12,5- 30 Hz und treten bei mentaler Aktivität und Aufmerksamkeit auf. Sie kommen im normalen Ruhe-EEG hauptsächlich fronto- zentral vor.

**Theta- Wellen** haben eine Frequenz von 3,5- 7,5 Hz und zeigen sich bei Schläfrigkeit.

**Delta- Wellen** haben eine Frequenz von 0,5- 3,5 Hz und treten physiologisch im Tiefschlaf auf. [Lehrbuch der Neurologie, Poeck/ Hacke].

Wichtige Pathologien im EEG sind epilepsietypische Potenziale (ETP), Herdbefunde, sowie Allgemeinveränderungen. ETP treten generalisiert oder fokal auf, können im Intervall zwischen den Krampfanfällen auch nicht sichtbar und nur durch Provokation, wie Hyperventilation, Schlafentzug oder Photostimulation deutlich werden. Charakteristische ETPs kommen in Form von Spikes (spitze, kurze Potenziale < 80 ms), sharp Waves (steil ansteigende, langsam abfallende Kurven mit 80-250 ms), Spike-Wave-Komplexen und abnormen EEG- Elementen, wie fokale oder intermittierende dysrhythmische Gruppen vor. Diese Potenziale treten typischerweise im Rahmen epileptischer Erkrankungen auf. Herdbefunde machen sich durch eine Verlangsamung der Frequenz über einem bestimmten Areal bemerkbar. Als Allgemeinveränderungen bezeichnet man diffuse Veränderungen und Unregelmässigkeiten im EEG [Lehrbuch der Neurologie, Poeck/ Hacke].

#### **4.1.4.2 Auswertung der Electroencephalographie**

Alle EEGs wurden durch denselben erfahrenen Neuropädiater ausgewertet. Die Klassifizierung, Einteilung und Auswertung der EEGs erfolgte nach folgenden Kriterien, definiert von Walder et al., 2002:

Die EEG- Veränderungen wurden eingeteilt in 4 Kategorien:

- 1) Auftreten von Beta- Wellen (>25%, >50%, >75% der initialen Aktivität)
- 2) Auftreten/ Unterdrücken des Theta- Rhythmus (>25%, >50%, >75%, >90% der initialen Aktivität)
- 3) Grundsätzliches Auftreten/ Unterdrücken von epilepsietypischen Potenzialen (Spike- Slow –Wave- Komplexen) (>25%, >50, >75%, >90% zur Grundaktivität)
- 4) Unterdrückung/ Zunahme der EEG- Amplituden (> oder < 25%).

#### **4.1.4.3 Auswertung von Krampfanfällen (KA)/ Seizure-like phenomena (SLP)**

Die Einteilung der KA/ SLP erfolgte nach der Definition von Walder et al., 2002, in 5 Kategorien:

- 1) Generalisierte tonisch- klonische Anfälle (GTCS)
- 2) Fokal motorische Anfälle
- 3) Ereignisse mit erhöhtem Tonus, einhergehend mit Zuckungen und rhythmischen Bewegungen, welche nicht als GTCS wahrgenommen wurden
- 4) Opisthotonus
- 5) Unwillkürliche Bewegungen

Für Kategorie 1-3 wurde ein epileptogener Ursprung angenommen, 4 und 5 wurden als nicht epileptogen eingeschätzt.

Die Zeitdauer der KA/SLP wurde genau erfasst.

## **4.2 Statistik**

Die Erfassung der Daten erfolgte über den Zeitraum der Studie in oben aufgeführten Überwachungsbögen. Diese Ergebnisse wurden anonymisiert zunächst in Microsoft Office Excel 2003 gesammelt.

## **4.3 Statistische Analyse**

Nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik wurde die notwendige Fallzahl festgelegt. 50 Kinder (25 pro Gruppe; Alter: 1-17 Jahren) wurden in die Studie aufgenommen.

Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgte mittels SPSS [SPSS 15.0. SPSS Inc., Chicago, IL]

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung wiedergegeben. Biometrische Daten wurden mittels des Chi- Quadrat- Tests verglichen. Korrelationen wurden mit dem Spearman's- Korrelations- Koeffizienten berechnet. Der T-Test wurde für die normal verteilten Daten verwendet. Für den statistischen Vergleich von nicht normal verteilten Werten wurde der Mann- Whitney- U- Test verwendet.

$P < 0,05$  wurde als signifikant festgelegt.

**Anhang Erfassungsbogen**

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Alter (Monate): \_\_\_\_\_

Geschlecht (w/m): \_\_\_\_\_

ASA-Score: \_\_\_\_\_

Körpergröße (cm): \_\_\_\_\_

Körpergewicht (kg): \_\_\_\_\_

Diagnose: Epilepsie: ja/nein:\_\_\_ Entwicklungsverzögerung ohne Epilepsie: ja/nein: \_\_\_\_\_

Begleiterkrankungen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dauer- oder Bedarfsmedikation: Zeitpunkt, Dosis, Applikationsart (i.v., i.m., oral): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum der MRT- Untersuchung: \_\_\_\_\_

**Anhang Überwachungsprotokoll:**

Zeitpunkt	Start	Nach 5 Min	Nach 10 Min	Nach 15 Min	Nach 20 Min	Nach 25 Min
HF						
RRsys						
RRdia						
Sa O2						
EtCO2						
Propofol Bolus mg/kg						
Propofol Infusion mg/kg/h						
Zeitpunkt	Nach 30 Min	Nach 35 Min	Nach 40 Min	Nach 45 Min	Nach 50 Min	Nach 55 Min
HF						
RRsys						
RRdia						
Sa O2						
EtCO2						
Propofol Bolus mg/kg						
Propofol Infusion mg/kg/h						
Zeitpunkt	Nach 60 Min	Nach 65 Min	Nach 70 Min	Nach 75 Min	Nach 80 Min	Nach 85 Min
HF						
RRsys						
RRdia						
Sa O2						
EtCO2						
Propofol Bolus mg/kg						
Propofol Infusion mg/kg/h						
Zeitpunkt	Nach 90 Min	Nach 95 Min	Nach 100 Min	Nach 105 Min	Nach 110 Min	Nach 115 Min
HF						
RRsys						
RRdia						
Sa O2						
EtCO2						
Propofol Bolus mg/kg						
Propofol Infusion mg/kg/h						

Zeitspanne Propofolinjektion bis Erreichen der gewünschten Narkosetiefe (sec): \_\_\_\_\_

Zeitspanne Propofolinjektion bis MRT- Beginn (sec): \_\_\_\_\_

Zeitdauer MRT- Untersuchung (min): \_\_\_\_\_

Zeitspanne Propofol- Ende bis Augenöffnen auf Ansprache (sec): \_\_\_\_\_

Qualität MRT: sehr gut: \_\_\_\_\_ gut: \_\_\_\_\_ schlecht: \_\_\_\_\_

Wiederholung von Sequenzen: \_\_\_\_\_

**Anhang Unerwünschte Ereignisse:**

Ereignis	Ja/Nein	Zeitpunkt	Intensität	Häufigkeit
			1= leicht 2= moderat 3= schwer	1= einmal 2= intermittierend 3= dauernd
<b>Injektionsschmerz</b>				
<b>Myoklonien</b>				
<b>Singultus</b>				
<b>Husten</b>				
<b>Atemanhalten</b>				
<b>Laryngospasmus</b>				
<b>Bronchospasmus</b>				
<b>Erythem/Exanthem</b>				
<b>Bewegung</b>				
<b>Abbruch MRT</b>				
<b>Krampfanfall/ Krampfäquivalent</b>				

Krampfanfall/ Krampfäquivalent:

Medikation: < 15kg KG 5 mg Diazepam, > 15kg KG 10 mg Diazepam

Freitextbeschreibung (Pupillenweite, Blickdeviation, Muskeltonus, fokal/generalisiert, Dauer,

Medikation:

---



---



---



---

Sonstige unerwünschte Ereignisse: \_\_\_\_\_

---

## **5 ERGEBNISSE**

### **5.1 Biometrische Daten und Diagnosen der Patienten**

Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen Juli 2004 und Februar 2006.

Insgesamt konnten 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden; 25 in die Gruppe mit einer Epilepsie und 25 Patienten in die Gruppe ohne Epilepsie mit Entwicklungsretardierung.

Insgesamt wurden 52 Patienten für die Studie aufgeklärt; zwei Kinder, in jeder Gruppe einer, mussten ausgeschlossen werden, weil die EEGs dieser Kinder aufgrund ihrer Unruhe bei der EEG- Ableitung nicht auswertbar waren.

## Ergebnisse

---

Tabelle 4, Biometrie

<b><i>Patientengruppen</i></b>	<b><i>Epilepsie</i></b>	<b><i>Entwicklungsverzögerung</i></b>
Jungen/Mädchen	19/6	15/10
Alter (Monate)	101±49 (24-204)	52±40 (13-165)*
Körpergewicht (kg)	28,8±12,1 (13,7-56,5)	18,6±13 (7-53)*
Körpergröße (cm)	122,4±19,17 (87-162)	102,2±21,9 (71-142)
<b>Ätiologie der Grunderkrankung</b>	Idiopathische fokale Epilepsie (9) Symptomatische/mutmaßlich symptomatische fokale Epilepsie (14) Idiopathisch generalisierte Epilepsie (2)	Genetisch oder vermutlich genetisch bedingt (12) Angeborene Malformation des ZNS (3) Frühgeburtlichkeit, einschließlich intrauteriner Wachstumsretardierung und perinatale Asphyxie (6) Posttraumatisch (3) Unklarer Genese (1)
<b>Medikation</b>	Keine Medikation (5) Ein AED* (12) Zwei AEDs (6) Drei AEDs (2)	Keine spezielle Medikation (25)

---

AED (Antiepileptic drugs) bestehend aus Brom, Clobazam, Ethosuximid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Sultiam, Topiramamat und Valproat.

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite

## 5.2 EEG- Veränderungen und KA/ SLP

### 5.2.1 EEG- Veränderungen Epilepsiepatienten

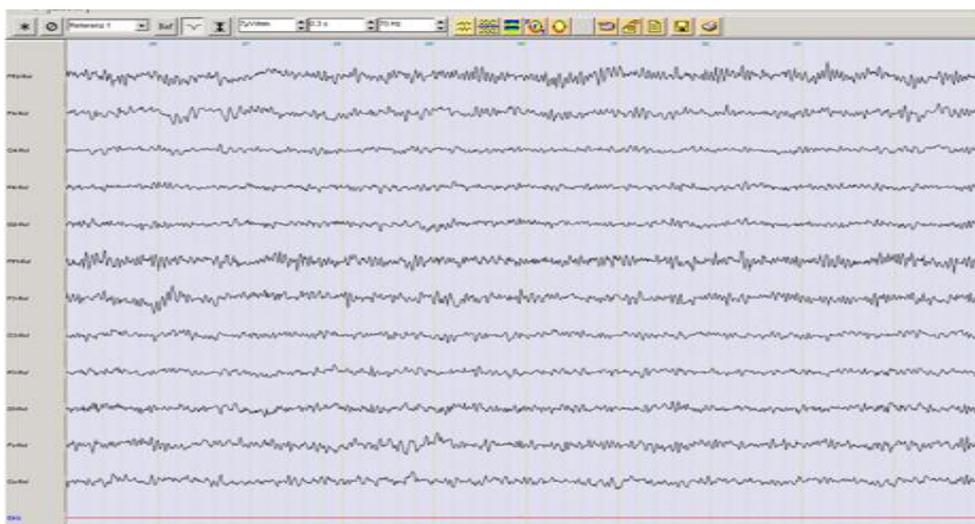
Tabelle 5 EEG-Veränderungen in der Epilepsiegruppe

<i>Zeitpunkt</i>	<i>Vor Beginn der Stillhaltenarkose</i>	<i>Stillhaltenarkoseende</i>	<i>4h nach Ende der Stillhaltenarkose</i>
<b>Beta-Wellen Überlagerung</b>	1 von 25	23 von 25	0 von 25
<b>Theta- Rhythmisierung</b>	16 von 25	6 von 25	6 von 25
<b>Amplitudenabflachung</b>	1 von 25	0 von 25	0 von 25
<b>SSW- Komplexe</b>	18 von 25	2 von 18	11 von 18

SSW = Spike- Slow- Wave- Komplexe

Die EEGs, die unmittelbar nach Beendigung der Propofolinfusion abgeleitet wurden, zeigten in der Epilepsiegruppe bei 23 von 25 Kindern charakteristische Veränderungen in Form von verstärkter Beta- Wellen- Akitivität (> 50% der initialen Akitivität). [siehe Abb.1]

Abbildung 1:  
Beispielhafter EEG- Ausschnitt mit verstärkter beta- Wellen- Überlagerung unmittelbar nach Propofolsedierung



Des Weiteren zeigte sich in den Ableitungen unmittelbar nach Beendigung der Propofolinfusion bei 11 von 16 Kindern eine Unterdrückung der vorbestehenden

## Ergebnisse

---

Theta- Rhythmen (>75% der initialen Aktivität). Ein Patient in dieser Gruppe entwickelte Theta- Rhythmen erst durch die Gabe von Propofol. Diese Erscheinung war jedoch vorübergehend und wahrscheinlich zurückzuführen auf die Schläfrigkeit im Anschluss an die Stillhaltenarkose.

Bei 16 von 18 Patienten der Epilepsiegruppe, welche vor der Stillhaltenarkose Spike-Slow –Wave- Komplexe (SSW) im EEG zeigten [siehe Abb.2], wurden diese durch Propofol unterdrückt (auf > 90% der vorherigen Aktivität) [siehe Abb.3] und waren im EEG 4h nach der Stillhaltenarkose wieder nachweisbar [siehe Abb.4].

Abbildung 2: Beispiel typischer EEG- Ausschnitt SSW vor Propofol

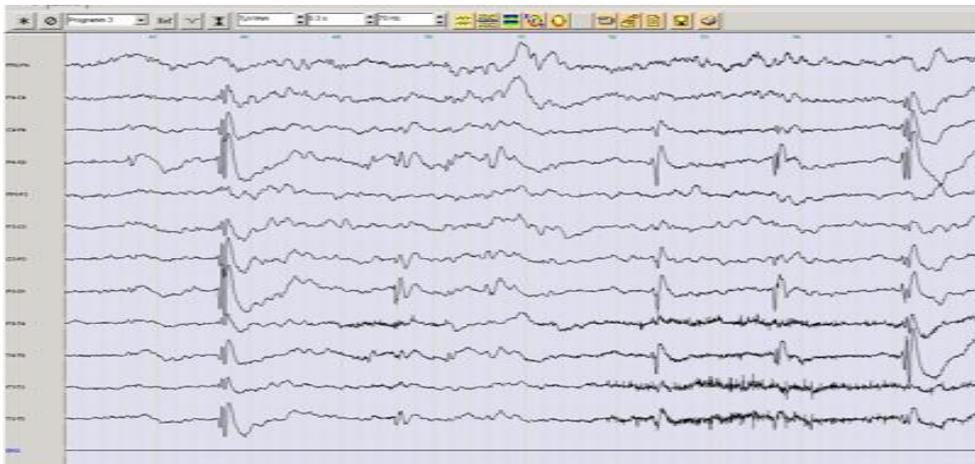


Abbildung 3: Beispiel typischer EEG- Ausschnitt unterdrückte SSW unter Propofol

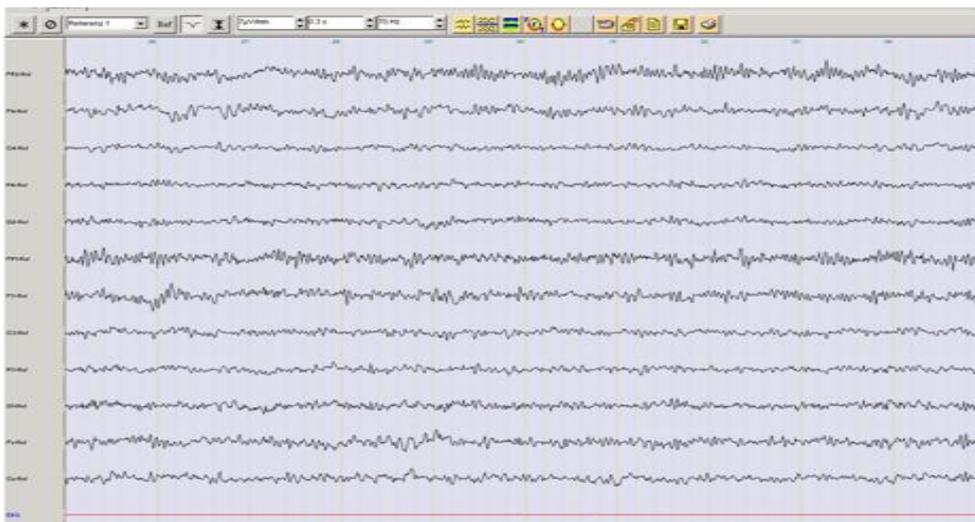
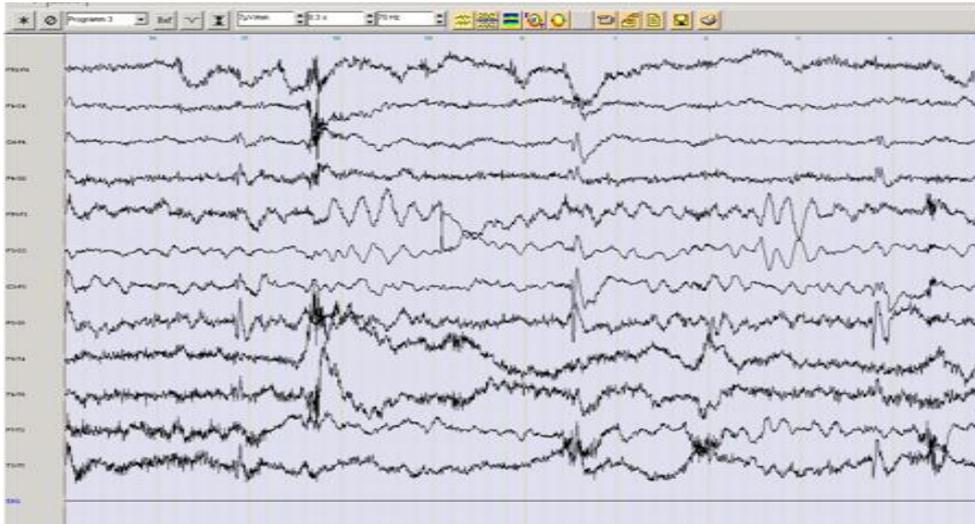


Abbildung 4: Beispiel typischer EEG- Ausschnitt wieder nachweisbare SSW 4h nach Propofol



Es zeigten nur 18 von 25 Kindern mit einer Epilepsie typische Spike- Slow- Wave-Komplexe, bei den anderen 7 Patienten lagen entweder andere Pathologien im EEG vor oder sie waren zum Zeitpunkt der Ableitung nicht nachweisbar.

Bei 3 der 16 Patienten, bei denen die SSW unmittelbar nach der Propofolsedierung unterdrückt waren, konnte man in diesem EEG beobachten wie mit nachlassender Propofolwirkung, also je wacher die Kinder wurden, die SSW wieder auftraten.

Nur 11 von 25 der Kinder mit Epilepsien zeigten im EEG 4h nach der Stillhaltenarkose SSW-Komplexe. Dies hängt damit zusammen, dass das EEG 4h danach kein Schlaf- EEG war und diese Patienten die Veränderungen im Vor- EEG nur im Schlaf-EEG als Provokationsmethode gezeigt hatten. Bei allen diesen 11 Kindern waren die SSW in der EEG- Ableitung vor der Propofol- Infusion bekannt, d.h. bei keinem Patienten traten die SSW erstmalig nach der Propofol-Stillhaltenarkose auf.

## 5.2.2 EEG- Veränderungen der Kinder mit Entwicklungsretardierung

Tabelle 6 EEG- Veränderungen in der Nicht- Epilepsiegruppe

<i>Zeitpunkt</i>	<i>Vor Beginn der Stillhaltenarkose</i>	<i>Stillhaltenarkoseende</i>	<i>4h nach Ende der Stillhaltenarkose</i>
<b>Beta-Wellen -Überlagerung</b>	0 von 25	25 von 25	0 von 25
<b>Theta- Rhythmisierung</b>	12 von 25	3 von 25	5 von 25
<b>Amplitudenabflachung</b>	0 von 25	0 von 25	0 von 25
<b>SSW- Komplexe</b>	5 von 25	1 von 5	2 von 5

SSW = Spike- Slow- Wave- Komplexe

Bei allen 25 Kindern der Gruppe mit Entwicklungsretardierung ohne Epilepsie konnte unter Propofol ein Anstieg der Beta- Wellen- Aktivität beobachtet werden (> 50% der initialen Aktivität).

Eine Unterdrückung des Theta- Rhythmus (> 75% der vorherigen Aktivität) zeigte sich hier bei 9 von 12 Kindern in den Ableitungen unmittelbar nach Beendigung der Propofolinfusion.

Zwei Kinder entwickelten vorübergehende Theta- Rhythmen erst durch die Gabe von Propofol, was vermutlich durch eine vermehrte Schläfrigkeit im Anschluss an die Stillhaltenarkose zu erklären ist.

SSW- Komplexe zeigten sich in dieser Gruppe bei 5 von 25 Patienten, obwohl bei diesen Patienten keine Epilepsie diagnostiziert wurde. Bei 4 von diesen 5 Patienten wurden die SSW- Komplexe durch Propofol unterdrückt und zeigten sich erst wieder im EEG 4h nach Ende der Stillhaltenarkose. Wie bei den Epilepsiepatienten wurde auch hier das EEG 4h nach Ende der Propofolgabe als Wach- EEG durchgeführt, so dass sich nur bei 2 von 5 in diesem EEG die gleichen Komplexe wie im Vor- EEG zeigten; bei den anderen 3 Patienten waren sie zuvor nur im Schlaf nachweisbar gewesen.

## 5.2.3 EEG- Veränderungen in beiden Gruppen

Die Beta- Wellen- Überlagerung war in allen Fällen (n=50) temporär unmittelbar nach Beendigung der Propofolgabe nachweisbar [siehe Abb. 5]. In allen EEG-

## Ergebnisse

Ableitungen 4h nach Beendigung der Propofolgabe war keine vermehrte Beta-Wellen- Aktivität mehr nachweisbar [siehe Abb. 6].

Abbildung 5: Beispiel typischer EEG- Ausschnitt unmittelbar nach Propofolsedierung

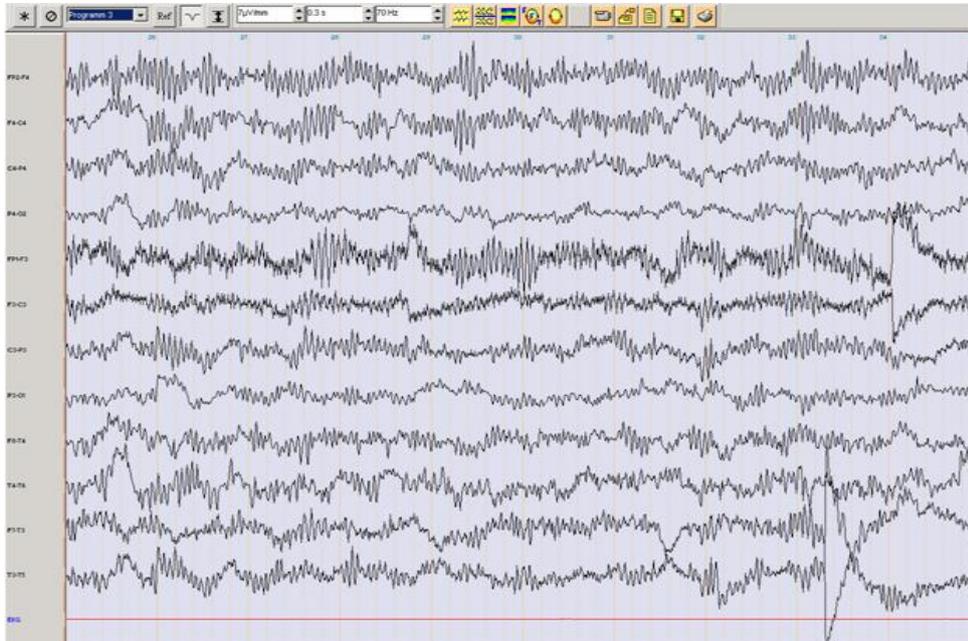
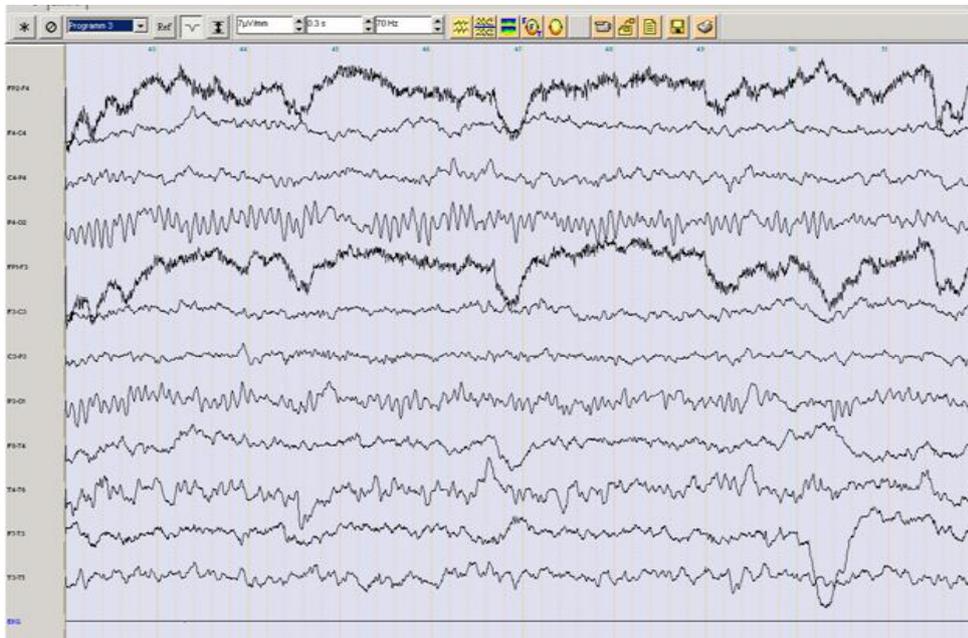


Abbildung 6: Beispiel typischer EEG- Ausschnitt 4h nach Propofolsedierung



In keiner der beiden Gruppen zeigte sich eine Unterdrückung oder Zunahme der EEG- Amplituden.

Ebenfalls zeigte sich in keinem Fall ein erstmaliges Auftreten oder die Zunahme von SSW-Komplexen durch die Gabe von Propofol.

Da alle EEG-Veränderungen, die im Anschluss an die Propofolgabe auftraten, bereits 4h später nicht mehr nachweisbar waren und kein Kind verspätete krampfanfall-ähnliche Erscheinungen nach Beendigung der Propofolinfusion (in einem Gesamtbeobachtungszeitraum von 24h) entwickelte, war es bei keinem der Patienten erforderlich nach 24h ein weiteres EEG abzuleiten, wie es das Studienprotokoll für solche Fälle vorgesehen hatte.

### 5.2.4 Krampfanfälle (KA)/ Seizure-like phenomena (SLP)

In beiden Gruppen kam es nicht zum Auftreten von KA/SLP gemäß den von Walder definierten Kategorien 1-3 [Walder et al, 2002], weder während der Propofol-Stillhaltenarkose, noch in einem Beobachtungszeitraum von 24h nach der Stillhaltenarkose.

Jeweils ein Patient in beiden Gruppen zeigte eine kurze (< 30 s) und selbst limitierend verlaufende Episode unwillkürlicher Bewegungen des Unterarms während der Injektion von Propofol in den liegenden Venenkatheter im Unterarm. (siehe auch 3.3.4. unerwünschte Nebenwirkungen). Diese Episoden wurden als Injektionsschmerz gewertet. Eine Intervention war in keinem der beiden Fälle erforderlich.

## 5.3 Ergebnisse der Stillhaltenarkose mit Propofol

### 5.3.1 Propofoldosis

Tabelle 7 Propofoldosen

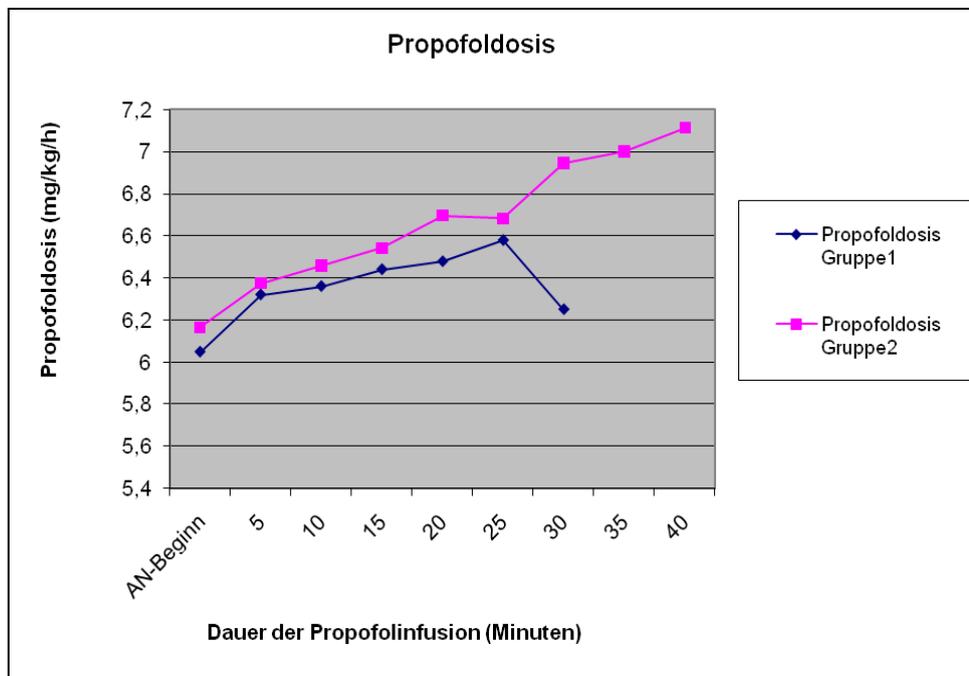
<i>Patientengruppe</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Mentale Retardierung</i>	
Propofolbolus (mg/kg)	2,3±2,6	2,6±1,8	(n.s.)
Kontinuierliche Propofolinfusion (mg/kg/h)	6,4±1,8	6,7± 1,6	(n.s.)

Durchschnittlich erhielten die Patienten der Gruppe mit Epilepsie 2,3 mg/kg Propofol i.v.. als Bolus zur Einleitung der Stillhaltenarkose, gegenüber der Gruppe ohne Epilepsie mit 2,6 mg/kg. Die kontinuierliche Dosis Propofol zur Aufrechterhaltung der

Stillhaltenarkose betrug 6,4 mg/kg/h in Gruppe mit Epilepsie und 6,7 mg/kg/h in der Gruppe mit Entwicklungsretardierung; dieser Unterschied war nicht signifikant.

Der Vergleich der Daten wird aufgrund der unterschiedlichen individuellen Sedierungsdauer im zeitlichen Verlauf bei dann geringer werdender Patientenzahl beeinflusst und erschwert. Bei vergleichbarer Patientenzahl ist ein Vergleich der Propofoldosis der beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt 30 min sinnvoll. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Daten bezüglich der Induktionsdauer, der MRT-Dauer sowie der Aufwachzeit sind in Tabelle 5.5 wiedergegeben.

Abbildung 7: Propofoldosis



### 5.3.2 Zeiten

Tabelle 8 Zeiten

<i>Patientengruppe</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Mentale Retardierung</i>	
Anzahl (n)	25	25	
Zeit bis Einschlafen (min)	1,2±1,3	1,3±2,9	(n.s.)
Dauer MRT (min)	31,2±10,3	40,4±16,3	(n.s.)
Zeit bis Augenöffnen (min)	9,5±7,2	12,3±12,4	(n.s.)

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

### 5.3.3 Qualität

Alle Stillhaltenarkosen konnten zufriedenstellend durchgeführt werden. Die Qualität der MRT- Untersuchung war bei 19 von 25 Kindern in der Gruppe mit Epilepsie sehr gut; in 6 Fällen erfolgte keine Dokumentation. Sequenzwiederholungen waren bei keinem Kind erforderlich. Bewegungen unter der Stillhaltenarkose traten in der Gruppe mit Epilepsie bei einem Kind auf, erforderten aber keine Wiederholung von Sequenzen.

In der Gruppe ohne Epilepsie war die Qualität in 13 von 25 Fällen sehr gut; sie wurde jedoch in 10 Fällen nicht dokumentiert. Insgesamt traten in dieser Gruppe spontane Bewegungen unter der Stillhaltenarkose bei 5 von 25 Kindern auf, in 3 Fällen führten sie jedoch nicht zur Beeinträchtigung der MRT. Bei 2 Kindern mussten einzelne Sequenzen wiederholt werden.

### 5.3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 9 Unerwünschte Ereignisse

<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	<i>Epilepsie (n=25)</i>	<i>Entwicklungsretardierung (n=25)</i>
Injektionsschmerz	13	15
Myoklonie	1	1
Singultus	-	-
Husten	2	1
Atmenanhalten	1	1
Laryngospasmus	-	-
Bronchospasmus	-	-
Erythem	-	-
Exanthem	-	-
Krampf	-	-
Abbruch MRT	-	-

Häufigste unerwünschte Nebenwirkung war der Injektionsschmerz; 13 Patienten mit Epilepsie und 15 Patienten mit mentaler Entwicklungsretardierung zeigten dieses Symptom.

Myoklonien traten bei jeweils einem Kind pro Gruppe auf, in beiden Fällen in Zusammenhang mit dem Injektionsschmerz, weshalb diese als Abwehrreaktion gewertet wurden.

Das Auftreten von Apnoen bei 2 Kindern, einem in jeder Gruppe, waren kurz (wenige Sekunden) und selbstlimitierend. In keinem Fall war eine Intervention notwendig. Der Patient mit Apnoen aus der Epilepsiegruppe zeigte auch ohne Sedierung im normalen Schlaf häufig Atempausen.

Die Sauerstoffsättigung aller Kinder lag zu allen Zeiten bei  $\geq 92\%$  und das endtidale  $\text{CO}_2$  war stets  $< 50$  mmHg, bei einer Sauerstoffzufuhr von 4 l/min per Nasensonde.

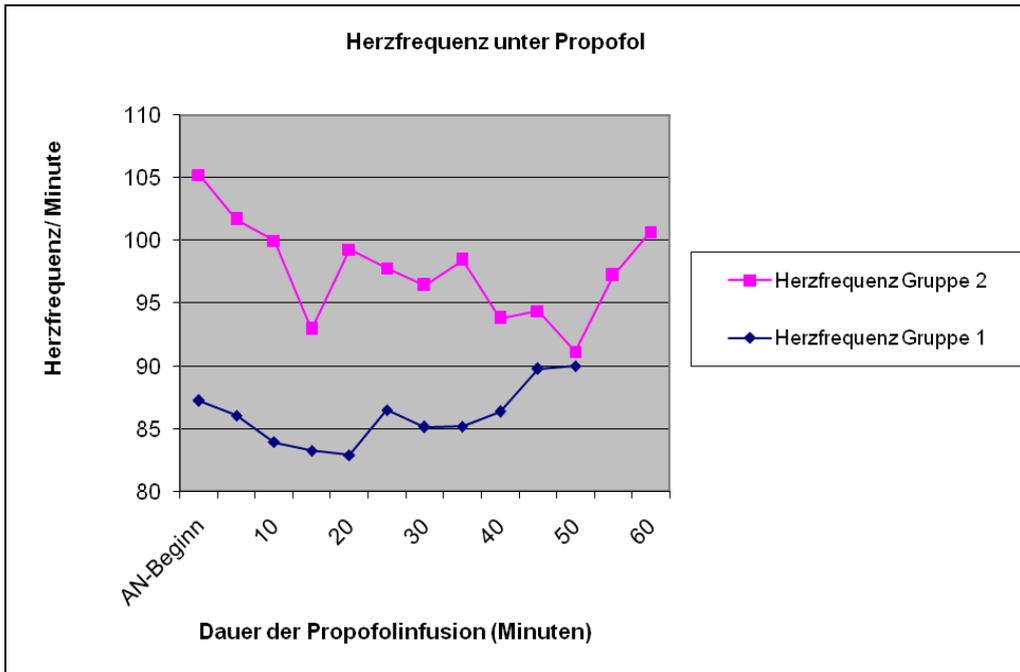
Auch bei diesen Daten muss beachtet werden, dass über den Verlauf der Stillhaltenarkose ein Vergleich der Daten zunehmend durch die kleiner werdende Fallzahl und das sehr unterschiedliche Gewicht und Alter der Kinder beeinflusst ist, d.h. gut vergleichbar sind die Daten nur bis ungefähr zu 30 Minuten in Gruppe 1 und bis zu 40 Minuten in Gruppe 2.

### 5.3.4.1 Kardiorespiratorische Parameter während der Propofolstillhaltenarkose

Tabelle 10 kardiorespiratorische Parameter

<i>Gruppe</i>	<i>Parameter</i>	<i>Beginn Propofol</i>	<i>Unter Propofol Nach 15 min</i>	<i>Ende Propofol</i>	<i>Nach Propofol Nach 20 min</i>
<b>Epilepsie</b>	RR syst (mmHg)	100,4 $\pm$ 11,1	96,4 $\pm$ 12,3	95,3 $\pm$ 10,4	nicht erfasst
	RR dia (mmHg)	53,1 $\pm$ 11	46,3 $\pm$ 8	49,1 $\pm$ 8,5	nicht erfasst
	HF (min)	87,2 $\pm$ 13,4	83,2 $\pm$ 12,	83,2 $\pm$ 12,2	83,7 $\pm$ 10,2
	Sa O2 (%)	98,3 $\pm$ 1,31	98 $\pm$ 1,3	97,8 $\pm$ 1,6	98,3 $\pm$ 1
	Et Co2 (mmHg)	36,9 $\pm$ 5,9	37,8 $\pm$ 6,7	37,9 $\pm$ 6,6	nicht erfasst
<b>Entwicklungs- retardierung</b>	RR syst (mmHg)	92,9 $\pm$ 15,9	90,3 $\pm$ 12,2	87, 5 $\pm$ 14,,4	nicht erfasst
	RR dia (mmHg)	47 $\pm$ 9,2	43,8 $\pm$ 8,3	42,6 $\pm$ 10,1	nicht erfasst
	HF (min)	105,2 $\pm$ 18,2	92,9 $\pm$ 21	94,8 $\pm$ 14,2	87,8 $\pm$ 10,1
	Sa O2 (%)	98 $\pm$ 1,4	97,4 $\pm$ 1,7	97,6 $\pm$ 1,5	97,5 $\pm$ 0,9
	Et Co2 (mmHg)	41,6 $\pm$ 4	40,8 $\pm$ 4,3	43,7 $\pm$ 13,8	nicht erfasst

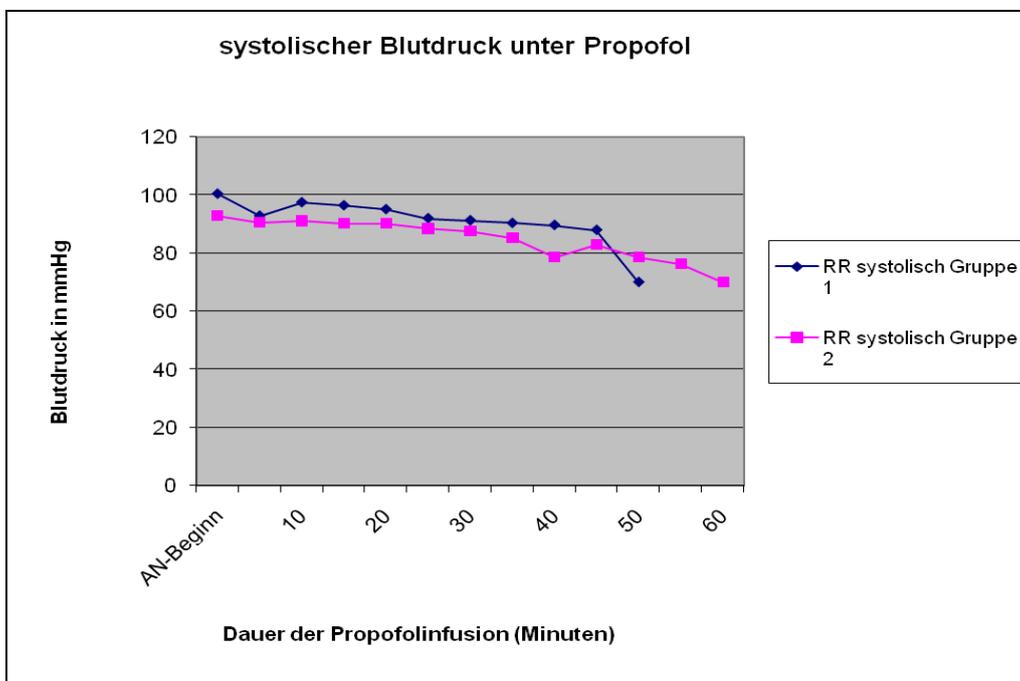
Abbildung 8: Herzfrequenz unter Propofol beide Gruppen



Gruppe 1: Kinder mit Epilepsie

Gruppe 2: Kinder ohne Epilepsie mit Entwicklungsretardierung

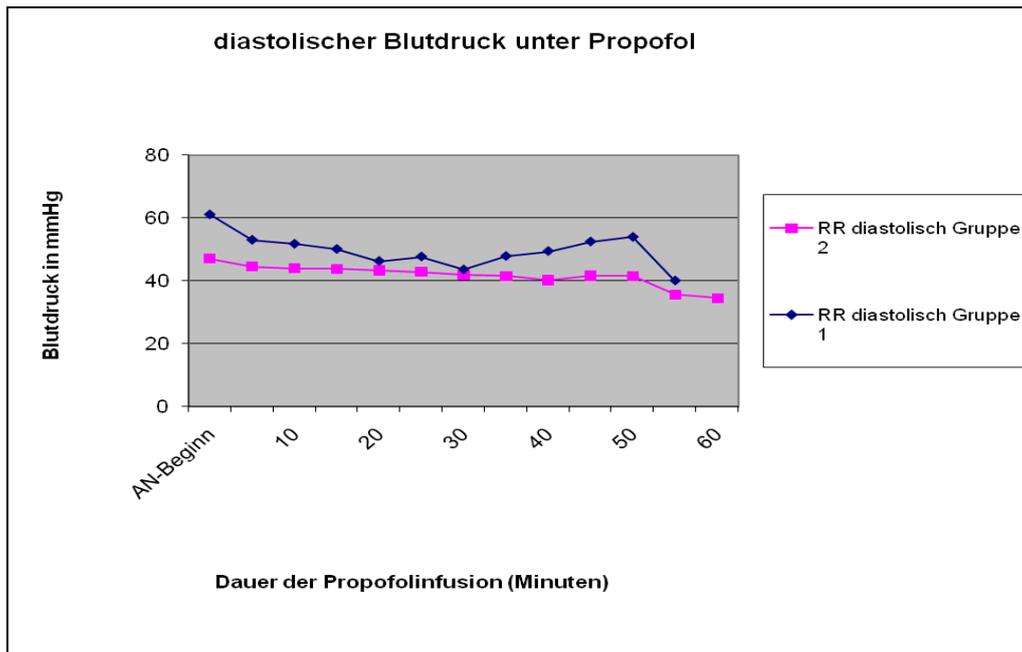
Abbildung 9: systolischer Blutdruck unter Propofol beide Gruppen



Gruppe 1: Kinder mit Epilepsie

Gruppe 2: Kinder ohne Epilepsie mit Entwicklungsretardierung

Abbildung 10: Blutdruck unter Propofol Patienten mit Entwicklungsretardierung



Gruppe 1: Kinder mit Epilepsie

Gruppe 2: Kinder ohne Epilepsie mit Entwicklungsretardierung

Ein leichter Abfall der Herzfrequenz, sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigte sich nach Gabe von Propofol. Es war jedoch in keinem Fall eine Intervention in Form von Volumengabe oder der Verabreichung von inotropen Substanzen erforderlich.

### 5.4 Zusammenfassung Ergebnisse

Im Hinblick auf die Fragestellung unserer Arbeit lässt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Es traten charakteristische EEG-Veränderungen in Zusammenhang mit einer Stillhaltenarkose mit Propofol auf. Dabei zeigte sich interessanterweise eine Unterdrückung vorhandener epilepsietypischer Potentiale. Es traten in Zusammenhang mit Propofol keine neuen epilepsietypischen Potentiale auf, sowohl bei Epilepsiepatienten als auch in der Kontrollgruppe. Eine weitere Veränderung bestand in einer vermehrten Beta-Wellen-Überlagerung in beiden Gruppen. Diese Veränderung war transient und meist nach 4h nicht mehr nachweisbar. Keine der

aufgetretenen EEG- Veränderungen korrelierte mit Alter, Geschlecht oder einer bestimmten Epilepsiesubgruppe.

Außerdem haben wir nach klinischen Auffälligkeiten, insbesondere in Form von Krampfanfällen unter der Propofol-Stillhaltenarkose und in der Aufwach- und Erholungsphase bei Kindern mit und ohne Epilepsie gesucht. Es zeigten sich bei keinem Kind KA/ SLP bei einem Gesamtbeobachtungszeitraum von 24h. Lediglich in 2 Fällen traten kurze Myoklonien in Zusammenhang mit einem Injektionsschmerz auf.

Als Nebenfragestellung betrachteten wir ferner das Auftreten anderer unerwünschter Ereignisse außer KA/ SLP sowie die Qualität der Stillhaltenarkose, die Erfolgsquote der Sedierung, das Aufwachverhalten und die Qualität der MRT- Untersuchung.

Häufigste unerwünschte Nebenwirkung war der Injektionsschmerz, bei insgesamt 28 von 50 Kindern. 2 Kinder zeigten eine kurze selbstlimitierende Apnoe. Es waren in keinem Fall therapeutische Interventionen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen erforderlich.

Die Stillhaltenarkose war in allen Fällen erfolgreich, die Qualität des MRT insgesamt sehr gut, in 2 Fällen mussten wegen spontaner Bewegung Sequenzen wiederholt werden.

Das Aufwachverhalten war ohne besondere Vorkommnisse, der postsedative Verlauf verlief ebenfalls ohne Besonderheiten.

## 6 DISKUSSION

### **EEG und Krampfanfälle (KA)/ Seizure-like phenomena (SLP)**

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung radiologischer Diagnostik im Kindesalter und der dafür häufig erforderlichen Sedierung/Stillhaltenarkose ist es notwendig ein Verfahren zur Verfügung zu haben, das auch für Kinder mit einer Epilepsie eingesetzt werden kann. Stillhaltenarkosen unter Verwendung von Propofol gelten diesbezüglich als ein sicheres und gut praktikables Verfahren, jedoch besteht eine anhaltende Diskussion über die möglichen pro- oder antikonvulsiven Eigenschaften von Propofol. Wir haben diese prospektive Studie durchgeführt, um die Auswirkungen einer Propofolstillhaltenarkose auf das EEG bei Kindern mit und ohne Epilepsie näher zu untersuchen. Des Weiteren wurde insbesondere das Auftreten von KA/SLP bei dieser Patientengruppe untersucht.

Wir konnten zeigen, dass eine Propofolstillhaltenarkose charakteristische EEG-Veränderungen bei Kindern mit Epilepsie und bei Kindern mit Entwicklungsretardierung auslöst, ohne dass KA/SLP auftreten. Die bemerkenswerteste Veränderung durch Propofol im EEG ist die Unterdrückung der Spike- and- Wave- Komplexe in der Gruppe der Epilepsiepatienten, wobei diese Veränderung sich als nicht typisch für eine bestimmte Subgruppe der Epilepsieformen herausstellte.

Diese Daten entsprechen bereits veröffentlichten Daten von Erwachsenen, bei denen eine Sedierung mit Propofol erfolgte. Oei-Lim et al., 1992, zeigte in einer Studie mit 11 geistig behinderten erwachsenen Epilepsiepatienten, dass durch Propofol die epilepsietypischen Potenziale (=ETP) im EEG bei 3 Patienten abnahmen und bei 2 Patienten vollständig verschwanden, bei den restlichen 6 Patienten blieb das EEG unbeeinflusst. In einem Vergleich der Wirkung von Propofol gegenüber Thiopental auf die epileptiforme Aktivität im EEG bei 20 Epilepsiepatienten, bei denen eine Temporallobektomie indiziert war, zeigte Propofol keine größeren prokonvulsiven Effekte als Thiopental [Hewitt et al., 1999]. Soriano et al., 2000, konnten ebenfalls keine vermehrte epileptiforme Aktivität unter den Kindern mit einer Epilepsie beobachten, bei denen eine intraoperative Elektrocorticographie (=ECoG) unter Propofol durchgeführt worden war.

Propofol wurde bereits mehrfach erfolgreich im refraktären Status epilepticus beim Menschen eingesetzt [Rossetti et al., 2004; Borgeat et al., 1993; Mackenzie et al., 1990; Shorvon, 2001; Yanny and Christmas, 1988; Smith et al., 1994; Borgeat et al., 1994; Stecker et al., 1998]. Van Gestel et al., 2004, verglichen retrospektiv Propofol und Thiopental bezüglich Sicherheit und Effizienz im refraktären Status epilepticus. Dabei konnte in 14 von 22 Fällen der refraktäre Status epilepticus unterbrochen werden, so dass Propofol somit als effektiv für diese Indikation angesehen werden kann. Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass die Dosis nicht über 5 mg/kg KG/h liegen sollte und bei ersten Anzeichen von ernsten Nebenwirkungen, wie dem Auftreten von Triglyceridanstieg, Kreatininkinaseanstieg oder klinischen Zeichen einer Rhabdomyolyse, also Zeichen eines Propofolinfusionssyndroms, die Propofolgabe sofort abgebrochen werden sollte.

Des Weiteren setzten De Riu et al., 1992, Propofol erfolgreich im Tiermodell zur Therapie des Status epilepticus ein und beschrieben es als mögliche Therapiealternative bei Versagen anderer Antiepileptika.

Niermeijer et al., 2002, dagegen überprüften alle Daten über den Nutzen von Propofol im Status epilepticus bezüglich Sicherheit und Effektivität und erhoben Zweifel am sicheren Einsatz von Propofol im Status epilepticus, auch wenn Propofol möglicherweise antiepileptisches Potenzial besitzt. Sie begründeten ihre Zweifel damit, dass die Daten welche die Effektivität und Sicherheit von Propofol im Status epilepticus betreffen, sich nur auf Daten von geringer Anzahl und nicht ausreichender Qualität beziehen. Sie verlangen Daten von höherer Qualität über den Nutzen und die Risiken von Propofol im Status epilepticus bevor die Verwendung in den Leitlinien empfohlen werden kann.

Ferner wurde Propofol zur Sedierung im Rahmen elektrokonvulsiver Therapien (=ECT) verwendet. Hierbei zeigte sich, dass Propofol die Dauer der unter ECT auftretenden Krämpfe signifikant reduzierte [Simpson et al., 1988; Bailine et al., 2003].

Propofol wirkt jedoch nicht einheitlich auf die epileptogene Aktivität. So konnten Hufnagel et al., 1990, bei 20 Patienten mit medikamentös nicht einstellbarer Epilepsie im präoperativ abgeleiteten ECoG beobachten, dass die Auswirkungen von Propofol auf den epileptischen Fokus zum einen dosisabhängig waren und nicht bei allen Patienten gleichsinnige Veränderungen auftraten. ECoG-Veränderungen im epileptischen Fokus konnten in dieser Studie von Hufnagel et al. bei 18 von 20

Fällen beobachtet werden, wobei es bei der Hälfte der Patienten zu einer Unterdrückung der zuvor bestehenden epilepsietypischen Aktivität kam, während bei einem kleinen Teil (n=5) der Patienten die epilepsietypische Aktivität unter Propofol aktiviert wurde und es in einem Fall zum Auftreten eines klinischen Krampfanfalls kam. Die häufigste zu beobachtende Veränderung war ein Verschwinden oder eine Abnahme von Beta-Wellen über dem epileptischen Fokus. Propofol konnte nicht oder nur vermindert Beta-Wellen über dem Fokus erzeugen.

Bei 14 Patienten mit einer medikamentös nicht behandelbaren Partialepilepsie, bei denen eine Temporallobektomie unter einer Anästhesie mit Propofol durchgeführt wurde, zeigte das abgeleitete Elektroencelogramm keine einheitlichen Veränderungen der EEG-Aktivität, jedoch traten auch keine neuen epilepsietypischen Potenziale auf und keiner der Patienten erlitt unter Propofol einen Anfall [Samra et al., 1993 und 1995]. Sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der epilepsietypischen Potentiale konnte in dieser Studie beobachtet werden, diese Veränderungen waren jedoch nicht einheitlich, variierten zudem noch abhängig davon, ob die Elektroden im Hippocampus oder temporalen Neokortex platziert waren. So zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt auf einer Seite der Elektroden oder in einer bestimmten Dosis.

Im Gegensatz zu unserer Studie, in der kein EEG während der Einleitung abgeleitet werden konnte, untersuchten Borgeat et al., 1991, die EEG-Aktivität während einer Narkoseeinleitung. Sie verabreichten 3 mg/kg bzw 5 mg/kg Propofol in Einzelgaben, gefolgt von einer kontinuierlichen Dauerinfusion von 0,1 mg/kg/min sowie 5-7 mg/kg Thiopental in Einzelgaben bei 21 Kindern ohne Epilepsie. Charakteristische EEG-Muster waren in allen 3 Gruppen vergleichbar und bestanden aus biphasischen EEG-Veränderungen: unmittelbar nach Propofolgabe zeigte sich ein Anstieg der Frequenz von Alpha- zu Beta-Wellen, gefolgt von Delta-Wellen, die für 1-2 min bestehen blieben. Im weiteren Verlauf erschienen erneut Beta-Wellen zusammen mit inkompletten Delta-Wellen für die nächsten 5 Minuten. In dieser Studie wurden weder Spikes, Spike-Slow-Wave-Komplexe, rhythmische Theta-Wellen noch burst suppressions (periodisch rhythmische Entladungen mit nachfolgenden Kurvenabflachungen) beobachtet. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Veränderungen, die wir beobachten konnten.

In einer vergleichenden Studie an 30 neurochirurgischen erwachsenen Patienten mit und ohne Anfallsanamnese, zeigten sich dosisabhängige Effekte von Propofol auf

das EEG [Wang et al., 1997]. Nach niedrigeren Propofoldosen (0,5-1mg/kg) kam es zu einer Zunahme der Beta- Wellen, während Alpha- und Theta- Wellen signifikant weniger wurden. Bei höheren Propofoldosen (Totaldosis 2-2,5mg/kg) kam es zu einer Abnahme der Beta- Wellen (jedoch nicht unter den Ausgangswert) und Delta-Wellen erschienen. Spike oder sharp Waves traten nach der Gabe von 0,5 mg/kg Körpergewicht bei 33% der Kontrollgruppe und bei 40% der Epilepsiegruppe auf, nach der Gabe von 1,5 mg/kg bei 73% der Kontrollgruppe und 67% der Patienten mit Epilepsie. In der Kontrollgruppe waren zuvor ohne Propofol bei keinem Patienten Spike oder Sharp Waves abgeleitet worden, in der Epilepsiegruppe nur bei einem Patient. Bei der Mehrzahl der Patienten verschwanden die Spike- Slow- Wave-Komplexe wieder, wenn ein zusätzlicher Bolus Propofol verabreicht wurde. Ein Patient in der Epilepsiegruppe zeigte einen im EEG registrierten und klinisch eindeutigen Grand-mal-Anfall nach der Gabe von Propofol (1mg/kg). Dieser Krampfanfall ließ sich jedoch durch eine Bolusgabe (0,5mg/kg) Propofol beenden.

Diese Daten sind übereinstimmend mit früheren Berichten, die andeuteten, dass Propofol prokonvulsive Effekte im epileptogenen Focus ausüben kann, wenn es in subanästhetischen Dosen verabreicht wird, während höhere Dosen eher eine Unterdrückung der Aktivität im Focus auslösen [Nadstawek et al, 1993].

Dagegen konnte jedoch im Tiermodell gezeigt werden, dass Propofol in subanästhetischen Dosen einen resistenten Status epilepticus beendet, sowohl, wenn es zu einem frühen, als auch zu einem späten Zeitpunkt verabreicht wurde [Holtkamp et al, 2001].

Die Wirkung von Propofol, wie auch die der Benzodiazepine und Barbiturate, steigert die durch GABA vermittelte prä- und postsynaptische Inhibition und reduziert somit, Membranpotenzial/ -leitfähigkeit und Erregbarkeit im ZNS [Borgeat et al, 1994]. Benzodiazepine wirken indem sie allosterisch die Wirkung des inhibitorischen Überträgerstoffes GABA am GABA-A-Rezeptor verstärken. Dies erfolgt indem sie den transmembranalen Einstrom von Chloridionen durch den im Rezeptorprotein befindlichen Chloridkanal fördern und damit das Membranpotenzial der Nervenzelle ansteigen lassen, was über eine Hyperpolarisation zur Auslösung eines IPSP (=inhibitorischen postsynaptischen Potenzials) und damit zu einer verringerten Erregbarkeit der Nervenzelle führt. Während die Benzodiazepine diese Reaktion am Chloridkanal des GABA- Rezeptors über eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit bewirken, erzielen die Barbiturate denselben Effekt an diesem Chloridkanal, jedoch

über eine Verlängerung der Öffnungszeit [Pharmakologie und Toxikologie, Lüllmann/Mohr, Lehrbuch der Physiologie, Klinke/ Slibernagel]. Barbiturate bewirken desweiteren in subanästhetischer Dosis eine Hemmung exzitatorischer Glutamatrezeptoren [Pharmakologie und Toxikologie, Karow/Roth].

Propofol unterdrückt, wie auch andere Hypnotika, in geringer Dosis die inhibitorischen Neurone, was zu einem exzitatorischen Effekt führt, während in höheren Dosen der inhibitorische Effekt überwiegt und es somit insgesamt zu einer neuronalen Dämpfung kommt [Borgeat et al, 1994]. Hertzog et al, [1999] konnten bei Kindern, die auf der Intensivstation Propofol für invasive Eingriffe erhielten beobachten, dass Myoklonien, die unter Propofol als Nebenwirkung auftraten, dosisabhängig waren. Bei 9 von 251 Eingriffen unter Propofol, traten Myoklonien auf und konnten in allen Fällen durch tiefere Sedierungslevel oder Aufwachen durchbrochen werden. Diese Myoklonien traten hier jedoch nicht im Zusammenhang mit der Einleitung auf. Auch Smith et al, [1994] berichteten über vermehrte prokonvulsive Aktivität von Propofol in subanästhetischen Dosen.

Obwohl in unserer Studie bei keinem Kind mit einer Epilepsie Anfälle oder SLP auftraten wenn weniger als 1,5 mg/kg Propofol (n=2) verabreicht wurde, ist der direkte Vergleich der Daten bezüglich der Studie von Wang et al, 1997, dadurch eingeschränkt, dass bei unseren Patienten das EEG nicht direkt während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Stillhaltenarkose abgeleitet wurde. Darüber hinaus muss bedacht werden, dass die Unterdrückung der Spike- Slow- Wave-Komplexe, die sich bei den Patienten in unserer Epilepsiegruppe zeigte, auch mit der kontinuierlichen Gabe von Propofol, zusammenhängen kann, da experimentelle Daten darauf hindeuten, dass die kontinuierliche Gabe von Propofol eine anhaltende Unterdrückung der neuronalen Aktivität verursacht [Peduto et al., 1991].

Auch in der systematischen Zusammenfassung von Walder et al., [2002] bezüglich KA/SLP unter Propofol zeigte sich ein hauptsächliches Auftreten von KA/SLP während der Einleitung, der Ausleitung oder verzögert nach einer Anästhesie oder Sedierung mit Propofol. Nur einige wenige dieser Ereignisse traten während der Aufrechterhaltung der Sedierung auf. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Propofolplasmakonzentrationen in der Phase der Aufrechterhaltung einer Sedierung/Narkose stabil bleiben, was darauf schließen lässt, dass KA/SLP gehäuft während größeren Veränderungen der Blut- und Gehirngewebkonzentration von Propofol auftreten. Weiterhin postulierten die Autoren, dass in dieser Phase der

Aufrechterhaltung gewöhnlich keine Veränderungen des Bewusstseinszustandes auftreten und somit weniger cerebrale Erregung stattfindet, die die KA/SLP triggern könnte.

Obwohl in der vorliegenden Untersuchung während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Propofolstillhaltenarkose kein EEG abgeleitet wurde und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass in dieser Zeit epilepsietypische Potentiale im EEG aufgetreten sind, blieben klinisch manifeste Krampfanfälle in Form von SLP (Kategorie 1-3) aus. Die Rate von spontanen Bewegungen war sehr gering und nur ein Patient in jeder Gruppe zeigte kurze, selbstlimitierende Myoklonien direkt nach der Gabe der Einleitungs-dosis von Propofol, die in Zusammenhang mit dem Injektionsschmerz eingestuft wurden.

Borgeat et al., 1991, beobachteten deutlich häufiger spontane Bewegungen unter Propofol. Gleichzeitig mit dem Auftreten von Delta-Wellen im EEG, traten dystonische, choreiforme, spontane Bewegungen mit Beugung, Streckung oder Verdrehung aller Extremitäten während der Einleitungsphase der Sedierung auf. Das Auftreten spontaner Bewegungen korrelierte negativ mit höheren Einleitungs-dosen von Propofol (3mg/kg vs 5mg/kg : 7 vs 1 betroffener Patient), die in dieser Studie in Einzelgaben verabreicht wurden. Die Autoren gingen davon aus, dass aufgrund ihrer dystonischen Natur und der fehlenden EEG-Veränderungen, die spontanen Bewegungen wahrscheinlich subkortikalen Ursprungs sind wobei ein kortikaler Ursprung letztendlich aber auch nicht sicher auszuschließen ist.

Peduto et al., 1991 untersuchten biochemische und elektrophysiologische Einflüsse von Propofol auf die GABAergen Effekte tierexperimentell im Rattenhirn und stellten fest, dass eine Infusion von Propofol eine kurze, dosisabhängige Inhibition nicht-dopaminerg Neurone in der Pars reticulata in der Substantia nigra hervorruft. Diese hielt bei diskontinuierlicher Gabe weniger als 5 Minuten an, bei kontinuierlicher Gabe dauerhaft. Diese Erkenntnisse der neuronalen Hemmung von Propofol lassen vermuten, dass Propofol eine Verstärkung des GABAergen Effekts an den Neuronen der Pars reticulata ausübt, indem es die GABA-vermittelte Chloridkanal-Leitfähigkeit erhöht sowie die GABA-Rezeptor-Interaktion fördert und damit zu einer Hyperpolarisation und geringeren Erregbarkeit der Nervenzellen führt. Es scheint jedoch an anderer Stelle als die Benzodiazepine zu interagieren; dadurch könnte der inhibitorische Effekt bei gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente möglicherweise verstärkt werden. Die dopaminergen Neurone der Pars compacta wurden ebenfalls

von Peduto et al. untersucht. Diese dopaminergen Neurone werden verstärkt von den Neuronen der Pars reticulata gehemmt, unterliegen jedoch auch den inhibitorischen Einflüssen striatonigraler GABAerger Neurone. Möglicherweise übt Propofol seine GABAerge- Inhibition direkt über diese dopaminergen Neurone aus, während Benzodiazepine eher über die Neurone der Pars reticulata eine GABAerge Inhibition wirken, so dass deren verstärkter inhibitorischer Einfluss über die dopaminergen Neurone verschwindet. Diese von Propofol über den GABA- Rezeptor vermittelte Inhibition der neuronalen Erregbarkeit auf dopaminerge Neurone in der Pars compacta und nichtdopaminerge Neurone in der Pars reticulata der Substantia nigra sind vereinbar mit der Vorstellung, dass Propofol eine GABA-mimetische Wirkung ausübt; es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt nur durch das Nachlassen der neuronalen Erregbarkeit unter Propofol zustande kommt und nicht mit einer GABAergen Aktivierung einhergeht [Peduto et al, 1991]. [siehe Abb. 11].

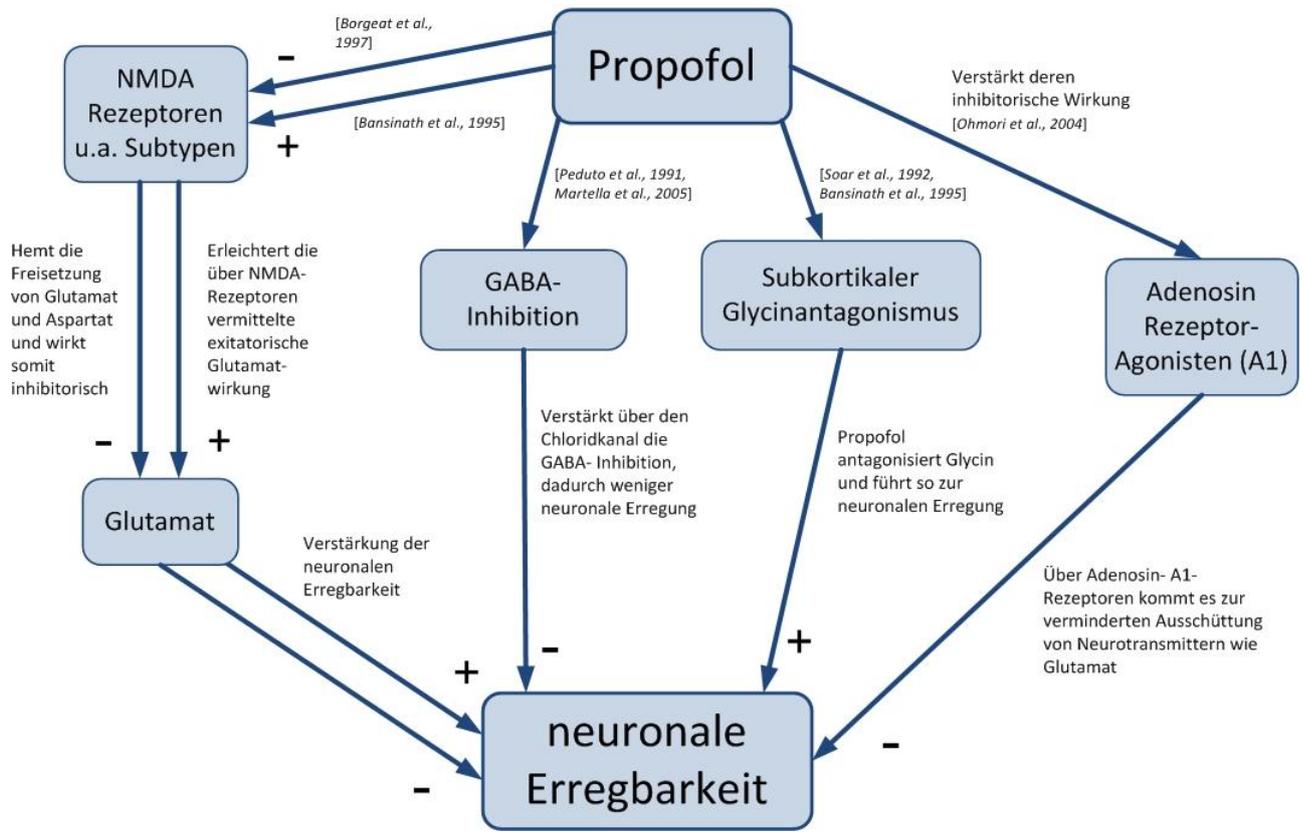
Auch Martella et al., 2005, untersuchten die elektrophysiologischen Effekte von Propofol auf die epileptogene Aktivität in vitro im Tierexperiment. Ihre Ergebnisse wiesen darauf hin, dass Propofol die neuronale Erregbarkeit über selektive Unterdrückung von Natriumkanälen und die Leitfähigkeit von L-type HVA (high-voltage- activated) Calciumkanälen in kortikalen Neuronen moduliert. Diese Effekte hängen möglicherweise mit der Öffnung von GABA-A-abhängigen Chlorid-Kanälen zusammen, über die es dann durch einen vermehrten Chlorideinstrom zur Hyperpolarisation der Nervenzellen kommt, so dass die kortikale Aktivität während einer Anästhesie oder eines Status epilepticus unterdrückt wird [siehe Abb. 11]. Des Weiteren fanden auch Ohmori et al., 2004, die die antikonvulsive Aktivität von Propofol im Tierexperiment untersuchten, eine Unterdrückung epileptiformer Aktivität. Sie konnten in ihrer Studie zeigen, dass Adenosin- A1-Rezeptoragonisten in den inhibitorischen Effekt von Propofol auf erregende synaptische Überleitungen involviert sind [siehe Abb. 11]. Die inhibitorischen Effekte von Adenosin werden hauptsächlich über die Aktivierung des Adenosin- A1- Rezeptors vermittelt, diese Wirkung erfolgt über inhibitorische G- Proteine, welche die Adenylatcyclase hemmen, sowie die Kaliumpermeabilität erhöhen, den Calciumeinstrom in die Zelle hemmen und die Phospholipase C aktivieren. Durch diese Effekte kommt es zur verminderten Freisetzung von Neurotransmittern, vor allem dem exzitativ wirkenden Glutamat.

Pharmakologisch eingesetztes Adenosin und Adenosinagonisten wirken antikonvulsiv und neuroprotektiv [Boison, 2007].

Die Tatsache, dass Propofol tierexperimentell in vitro signifikante antiepileptische Effekte auslöst, wurde auch von Rasmussen et al., 1996, bestätigt. Sie fanden eine geringere Effektivität von Propofol in Anwesenheit von GABA-A-Antagonisten, was sie vermuten lässt, dass Propofol über den GABA-A-Rezeptorkomplex wirkt.

Der vorteilhafte Effekt von Propofol auf epilepsietypische Potenziale ist also möglicherweise bedingt durch dessen insgesamt dämpfende Wirkung auf das ZNS, sowohl durch die Verstärkung der GABA- vermittelten Inhibition über einen verlängerten Einstrom von Chlorid über den GABA-A-Chlorid-Kanal und die damit verbundene Hyperpolarisation der Nervenzellmembran, als auch über eine verminderte Freisetzung der exzitatorischen Transmitter Glutamat und Aspartat [Borgeat, 1997 und 1994]. [siehe Abb. 11]. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS, die Freisetzung erfolgt in Abhängigkeit von Calcium, die Beendigung der synaptischen Prozesse über eine Wiederaufnahme des Transmitters, seine Wirkung erfolgt über NMDA- Rezeptoren [Lehrbuch der Physiologie, Klinker/ Silbernagel].

Abbildung 11 Übersicht der möglichen Wirkmechanismen von Propofol



Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein möglicher Mechanismus der prokonvulsiven Eigenschaften von Propofol durch einen intrinsischen subkortikalen Glycinantagonismus bedingt sein kann [Soar et al., 1992] [siehe Abb. 11]. Die Autoren verabreichten Mäusen Propofol und beobachteten darunter keine Krampfanfälle, aber krampfähnliche exzitatorische Phänomene und Verhaltensänderungen, vor allem in der Aufwachphase sowie SSW-Komplexe im EEG. Durch die Gabe des Glycinantagonisten Strychnin verstärkten sich diese Phänomene. Glycin wirkt als Transmitter an inhibitorischen Synapsen im ZNS, indem es zur Öffnung eines Chloridkanals und damit zur Auslösung eines IPSP (=inhibitorischen postsynaptischen Potenzials) führt, außerdem wirkt es als Neuromodulator über eine Beeinflussung von NMDA- Rezeptoren [Lehrbuch der Physiologie, Klinke/ Silbernagel].

Bansinath et al., 1995, untersuchten in einer Studie am Mausmodell in vivo die Wirkungen von Propofol an GABAergen-, glycinergen und Glutamat-Rezeptor-Subtypen. Sie verabreichten Mäusen Propofolinfusionen und untersuchten die über

verschiedene Wege induzierten epilepsietypischen Potenziale, indem sie Picrotoxin und Bicuculline verabreichten, um den GABAergen inhibitorischen Effekt zu vermindern, Strychnin, um die glycinerge Inhibition zu blockieren und N-methyl-D-aspartat, Kainat und Quisqualint, um die glutamatvermittelten erregenden Effekte zu steigern. Es zeigte sich insgesamt eine Abnahme der über den GABAergen- Weg ausgelösten konvulsiven Mechanismen und eine Verstärkung der über erregende glycinerge und glutamtvermittelte Rezeptoren und Wege ausgelösten paroxysmalen motorischen Phänomene. Aus diesen Ergebnissen, die zeigten, dass Propofol die paroxysmalen motorischen Phänomene, ausgelöst durch Kainat, Quisqualint und Strychnin, verstärkt, folgerten die Autoren, dass dies verantwortlich ist für die motorischen Phänomene, die unter Propofol beobachtet wurden. [siehe Abb. 11].

Darüber hinaus sollte bei Einschätzung der pro- und antikonvulsiven Effekte von Propofol eine mögliche Interaktion zwischen Antiepileptika und Propofol in Betracht gezogen werden. Tierexperimentelle Daten weisen jedoch darauf hin, dass Propofol mit den meisten konventionellen Antiepileptika (wie Carbamazepin, Valproat, Phenobarbital, Diphenylhydantoin) nicht interagiert [Borowicz and Czuczwar, 2003].

Ein Defizit unserer Studie, neben der Tatsache, dass wir kein EEG während Einleitung und Aufrechterhaltung der Propofolstillhaltenarkose ableiten konnten, ist das insgesamt kleine Patientenkollektiv (n= 50, 25 Kinder in jeder Gruppe). Somit kann, auf der Basis unserer Daten, eine mögliche prokonvulsive Aktivität von Propofol bei Patienten mit Anfallsneigung nicht sicher ausgeschlossen und somit keine definitive Empfehlungen bezüglich der Verwendung von Propofol bei Kindern mit einer Epilepsie getroffen werden.

Die Daten unserer Untersuchung können jedoch die Grundlage für weitere klinische Studien bilden, um differenziertere Daten bezüglich der Sicherheit von Propofol bei Kindern mit Epilepsie zu erarbeiten. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei einer voraussichtlich niedrigen Häufigkeit von propofolinduzierten Krampfanfällen eine sehr große Zahl von Patienten erforderlich ist, um eine ausreichende Aussagekraft zu erreichen.

### **Unerwünschte Nebenwirkungen unter Propofol**

Außer KA/SLP wurden im Rahmen einer Nebenfragestellung andere unerwünschte Nebenwirkungen von Propofol im Einsatz für eine Stillhaltenarkose betrachtet, sowie die Qualität einer Stillhaltenarkose mit Propofol, die Erfolgsquote der Stillhaltenarkose, das Aufwachverhalten und die Qualität der MRT.

Es zeigte sich hier als häufigste Nebenwirkung ein Injektionsschmerz (bei 28 von 50 Kindern) bei der intravenösen Gabe von Propofol. Dieses Phänomen ist bekannt und häufig in der Literatur beschrieben. So fanden Kessler et al, 1996 in ihrer Studie, in der sie Methohexital und Propofol zur Sedierung von Säuglingen und Kleinkindern für MRT- Untersuchungen verglichen, als Nebenwirkungen Injektionsschmerzen bei der Erstinjektion bei 12 von 60 Kindern. Dertwinkel und Nolte, [1988] verglichen Propofol und Midazolam und berichteten ebenfalls über häufige Injektionsschmerzen bei der Bolusgabe von Propofol. Strauß and Giest, 2003 führten eine Studie über die Vor- und Nachteile einer totalen intravenösen Anästhesie im Kindesalter durch und fanden bei 5-24% der Kinder einen Injektionsschmerz, der sich jedoch durch die gleichzeitige Gabe von Lidocain beheben ließ. Auch Krauss und Green, 2006, sowie Picard und Tramèr, 1999 berichteten, dass die Zugabe von Lidocain den Injektionsschmerz vermindert.

Als weitere unerwünschte Nebenwirkung zeigte sich nach der einleitenden Gabe von Propofol insgesamt ein leichter Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck. Diese kardiovaskulären Nebenwirkungen beobachteten Nimmo et al., 1994, bei schwer kranken erwachsenen Patienten unter Propofolinfusionen und begründeten sie mit einer reduzierten kardialen Auswurfleistung sowie einem verminderten systemischen Gefäßwiderstand, was jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf Hämodynamik und Sauerstofftransport hatte. Smith et al., 1994 konnten dieselben Effekte bei pädiatrischen Patienten beobachten, wobei der Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck umso ausgeprägter war, umso jünger die Kinder waren. Short und Aun, 1991, untersuchten die hämodynamischen Effekte von Propofol bei 216 Kindern und zeigten, dass die Effekte, im Vergleich zu erwachsenen Patienten, nicht dosisabhängig waren. Strauß and Giest, 2003, postulierten, dass hohe Plasmaspitzenkonzentrationen durch rasche Bolusinjektion von Propofol die Ursache für kurzzeitige Abfälle des Herzminutenvolumens und somit auch des systolischen Blutdrucks sind und eine kontinuierliche Infusion stabilere Kreislaufverhältnisse

gewährleistet als intermittierende Bolusgaben. Krauss and Green, 2006, schreiben in ihrer Publikation über Sedierungs- und Narkoseverfahren im Kindesalter, dass Propofol durch seine negativ inotrope Wirkung und sowohl arterielle als auch venöse Gefäßdilatation Blutdruckabfälle hervorruft, dieser Effekt jedoch typischerweise vorübergehend sei und wenig klinische Bedeutung habe.

Sie sehen als ernsthafteste Nebenwirkung von Propofol die Atemdepression und das plötzliche Auftreten von Apnoen. Die Häufigkeit von Atemdepressionen schwankt zwischen 8-30%.

In unsere Studie kam es in 3 Fällen zu einer kurzen, keine Intervention erfordernden Apnoe; Sauerstoffsättigung und endtidales CO<sub>2</sub> waren stets unauffällig.

Zu respiratorischen Nebenwirkungen beschrieben Kessler et al., 1996, die in ihrer Studie Methohexital und Propofol zur Sedierung von Säuglingen und Kleinkindern für MRT- Untersuchungen verglichen, bei 2 von 60 Kindern eine kurze Apnoe, nicht signifikante bis maximal 86% gehende leichte Sättigungsabfälle nach der Erstinjektion und einen Fall einer nicht signifikanten Hypoventilation. Insgesamt postulierten die Autoren, dass die Sedierung mit Propofol unter Spontanatmung, Sauerstoffgabe, Oximetrie und Kapnometrie als gut geeignet für Kinder anzusehen ist. Dies entspricht auch unseren Erfahrungen. Levati et al., 1996 führten eine Studie mit Propofol zur Sedierung von 84 spontan atmenden pädiatrischen Patienten für MRT- Untersuchungen durch. Es zeigten sich keine Apnoen, Hypoventilation trat in 3 Fällen, Sättigungsabfälle in einem Fall auf. Gottschling et al., 2005 beschrieben in ihrer Studie, in der Propofol mit einer Kombination von Midazolam und Ketamin zur Sedierung für Eingriffe in der pädiatrischen Onkologie verglichen wurde, Sättigungsabfälle bei 9 von 25 Kindern, die sich alle spontan unter O<sub>2</sub>- Gabe erholten und keine Maskenbeatmung oder Intubation notwendig machten. Wegen der Gefahr von Blutdruckabfällen, Hypoventilation und Atemwegsobstruktionen empfahlen sie die Gabe von Propofol nur von erfahrenen Intensivmedizinern oder Anästhesisten. Hertzog et al., 1999, überprüften retrospektiv die Daten von 115 Kindern bei denen 251 invasive Procedures unter Propofol auf der Intensivstation durchgeführt wurden und fanden als respiratorische Nebenwirkungen Atemdepressionen bei 15 Patienten, wovon 2 Patienten intubiert werden mussten. Vardi et al., 2002, verglichen die Sicherheit von Propofol gegenüber Ketamin in Kombination mit Midazolam und Fentanyl für Sedierungen im Kindesalter. Bei 12 von 57 Patienten musste die

Kopfposition verändert werden, um die Atemwege freizuhalten, Apnoen, die eine Maskenbeatmung erforderlich machten, traten bei 10 Patienten auf.

### **Qualität der Sedierung und der MRT- Untersuchung**

Die Qualität der Sedierung und der MRT war in unserer Untersuchung insgesamt sehr gut. Propofol gilt für die Sedierung/ Stillhaltenarkose als ein sehr gut geeignetes, sicheres Verfahren, beschrieben bereits durch Levati et al., 1996. Die Autoren setzten Propofol zur Sedierung von spontan atmenden pädiatrischen Patienten für MRT- Untersuchungen ein und erreichten in allen Fällen eine effektive Sedierung. Des Weiteren untersuchten auch Reinhold et al., 1999, die Effekte von Propofol zur Sedierung von Kindern für MRT- Untersuchungen bezeichnen Propofol als sicher und effektiv.

Das Aufwachverhalten nach einer Stillhaltenarkose erwies sich in allen Fällen als völlig unproblematisch, alle Kinder waren wenige Minuten nach Ende der Propofolgabe wieder ansprechbar und reagierten altersentsprechend; in keinem Fall klagten die Patienten über Erbrechen oder Übelkeit oder zeigten im Anschluss an die Sedierung unerwünschten Nebenwirkungen. Die gute Verträglichkeit einer Stillhaltenarkose mit Propofol wurde mehrfach beschrieben und kann nach unseren Erfahrungen nur bestätigt werden. So beschreiben Hertzog et al., 1999, ihre Erfahrungen mit Propofol als ein sicheres und effektives Verfahren zur Sedierung von Kindern für invasive Eingriffe, mit schnellem Sedierungsbeginn und raschem Aufwachen, ohne anschließende Benommenheit, Verwirrtheit oder Erbrechen. Kessler et al., 1996, hatten ebenfalls keinen Fall von Übelkeit oder Erbrechen in ihrer Studie, in der sie Methohexital und Propofol zur Sedierung von 60 Säuglingen und Kleinkindern für MRT- Untersuchungen verglichen.

Strauß and Giest, 2003, bezeichnen in ihrer Studie, über die Vor- und Nachteile einer totalen intravenösen Anästhesie (=TIVA) im Kindesalter, Propofol von allen intravenösen Hypnotika als am besten geeignet für Einleitung und Aufrechterhaltung einer Kindernarkose. Postoperative Übelkeit und Erbrechen traten bei einer TIVA mit Propofol deutlich seltener auf als bei einer Inhalationsnarkose, die Kinder wachen aus Propofolnarkosen rasch und ohne Agitation auf. Dahingegen verglichen Dertwinkel und Nolte, 1988, Propofol und Midazolam für die Sedierung bei Regionalanästhesien und fanden postoperatives Erbrechen und Übelkeit vor allem unter Propofol, wobei die Übelkeit möglicherweise mit der Prämedikation mit

Morphinderivaten zusammenhängen kann. Das Aufwachverhalten und die Steuerbarkeit waren unter Propofol deutlich besser als unter Midazolam und insgesamt ist Propofol Midazolam für die Sedierung bei Regionalanästhesien vorzuziehen.

Abschließend lässt sich sagen, dass dies die erste prospektive Studie über den Einsatz von Propofol bei Kindern mit Epilepsie und Entwicklungsretardierung ist und neue Einblicke in die Effekte von Propofol auf das EEG liefert. Unsere Ergebnisse deuten daraufhin, dass Propofol antiepileptische Eigenschaften besitzt, dies zeigt sich in der Unterdrückung der Spike- Slow- Wave- Komplexe in der Mehrzahl der Kinder mit einer Epilepsie. Ferner zeigt Propofol keine prokonvulsive Aktivität bei Kindern mit Entwicklungsretardierung.

Die EEG- Veränderungen waren vorübergehender Natur, was mit der schnellen metabolischen Clearance von Propofol erklärt werden kann.

Obwohl einige Fallberichte andeuten, dass KA/SLP bei empfindlichen Personen noch einige Tage nach der Sedierung mit Propofol auftreten können [Thomas and Boheimer, 1991], konnten wir, bei einem sich über 24h erstreckenden postsedativen Beobachtungszeitraum, das verzögerte Auftreten von KA/SLP bei unseren Patienten weitestgehend ausschließen und somit die These von Propofol als ein sedativ-hypnotisches Medikament mit antikonvulsiven Eigenschaften unterstützen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 1991-1992 (1992) Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 89 (6):1110-1115
- (2) American Society of Anesthesiologists, Inc. (2002) Practice guidelines for sedation and analgesia by non- anesthesiologists. *Anesthesiology* 96:1004-1017
- (3) Bailine SH, Petrides G, Doft M, Lui G (2003) Indications for the use of propofol in electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT* 19:129-132
- (4) Bansinath M, Shukla VK, Turndorf H (1995) Propofol modulates the effects of chemoconvulsant acting at GABAergic, glycinergic, and glutamate receptor subtypes. *Anesthesiology* 83:809-815
- (5) Boison D (2007) Adenosine-based cell therapy approaches for pharmaco-resistant epilepsies. *Neurodegenerative diseases* 4:28-33
- (6) Borgeat A (1997) Propofol: pro- or anticonvulsant? *European Journal of Anaesthesiology Supplement* 15:17-20
- (7) Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D (1991) Propofol and spontaneous movements: an EEG Study. *Anesthesiology* 74:24-27
- (8) Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Jallon P, Suter PM (1993) Propofol in the management of refractory status epilepticus. *Intensive Care Medicine* 20:148-149
- (9) Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM (1994) The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 80:642-653

- (10) Borowicz KK, Czuczwar SJ (2003) Effects of etomidate, ketamine or propofol, and their combinations with conventional antiepileptic drugs on amygdala-kindled convulsions in rats. *Neuropharmacology* 45:315-324
- (11) Bray RJ (1998) Propofol infusion syndrom in children. *Paediatric Anaesthesia* 8:491-499
- (12) Cameron AE (1987) Opisthotonus again. *Anaesthesia* 42:1124
- (13) Committee ADRA (1993) Propofol Convulsions. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*
- (14) Datapharm Publications. Anonymous (1998) Disoprivan 1%. Walker G, ed. *ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics 1998-1999*
- (15) De Riu PL, Petruzzi V, Testa C, Mulas M, Melis F, Caria MA, Mamei O (1992) Propofol anticonvulsant activity in experimental epileptic status. *British Journal of Anaesthesia* 69:177-181
- (16) DeFriez CB, Wong HC (1992) Seizures and opisthotonos after propofol anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 75:630-632
- (17) Dertwinkel R, Nolte H (1988) Kontinuierliche Sedierung zur Regionalanästhesie mit Propofol (Disoprivan) und Midazolam (Dormicum). *Regional-Anaesthesia* 11:84-91
- (18) Drummond JC, Iragui-Madoz J, Alksne JF, Kalkman CJ (1992) Masking of epileptiform activity by propofol during seizure surgery. *Anesthesiology* 76:652-654

- (19) Gottschling S, Meyer S, Krenn T, Kleinschmidt S, Reinhard H, Graf N, Shamdeen GM (2005) Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. *Anaesthesia* 60:660-663
  
- (20) Gottschling S, Meyer S, Krenn T, Reinhard H, Lothschuetz D, Nunold H, Graf N (2005) Propofol versus midazolam/ ketamine for procedural sedation in pediatric oncology. *Pediatric Hematology and Oncology* 27(9):471-476
  
- (21) Haynes SR, Best CJ (1992) Opisthotonos and propofol. *Anaesthesia* 47:442
  
- (22) Hertzog JH, Campell JK, Dalton HJ, Hauser GJ (1999) Propofol anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children: experience in the pediatric care unit. *Pediatrics* 103(3):E30
  
- (23) Hewitt PB, Chu DLK, Polkey CE, Binnie CD (1999) Effect of propofol on the electrocortigram in epileptic patients undergoing cortical resection. *British Journal of Anaesthesia* 82:199-202
  
- (24) Hickey KS, Martin DF, Chuidian FX (2005) Propofol-induced seizure-like phenomena. *The Journal of Emergency Medicine* 29:447-449
  
- (25) Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW (1987) Propofol and the electroencephalogram. *Lancet* 26:1518
  
- (26) Holtkamp M, Tong X, Walker MC (2001) Propofol in subanaesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. *Annals of Neurology* 49:206-263
  
- (27) Hufnagel A, Elger CE, Nadstawek J, Stoeckel H, Boecker DK (1990) Specific response of the epileptic focus to anaesthesia with propofol. *Journal of Epilepsy* 3:37-45

- (28) Jones GW, Boykett MH, Klok M (1988) Propofol, opisthotonus and epilepsy. *Anaesthesia* 43:905
- (29) Jones MD, Chan K, Andrew LJ (1990) Pharmacokinetics of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* 65:661-667
- (30) Karow T, Lang- Roth R (2004) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12th ed.
- (31) Kessler P, Alemdag Y, Hill M, Dietz S, Vettermann J (1996) Intravenöse Sedierung von spontanatmenden Säuglingen und Kleinkindern während der Magnetresonanztomographie. *Anaesthesist* 45:1158-1166
- (32) Klinke R , Silbernagel S (2001) *Lehrbuch der Physiologie* 3rd ed. Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- (33) Krauss B, Green SM (2006) Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 367:766-780
- (34) Krauss B, Green SM (2000) Sedation and analgesia for procedures in children. *The New England Journal of Medicine* 342:938-945
- (35) Lee VC, Moscicki JC, DiFazio CA (1998) Propofol sedation produces dose-dependent suppression of lidocaine-induced seizures in rats. *Anesthesia and Analgesia* 86:652-657
- (36) Levati A, Colombo N, Arosio EM, Savola G, Tomassio C, Scialfia G, Boselli L (1996) Propofol anaesthesia in spontaneously breathing paediatric patients during magnetic resonance imaging. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 40:561-565
- (37) Lüllmann H, Mohr K (1999) *Pharmakologie und Toxikologie*, 14th ed. Thieme Verlag, Stuttgart New York

- (38) Mackenzie SJ, Kapadia F, Grant IS (1990) Propofol infusion for control of status epilepticus. *Anaesthesia* 45:1043-1045
- (39) Martella G, De Persis C, Bonsi P, et al (2005) Inhibition of persistent sodium current fraction and voltage-gated 1-type calcium current by propofol in cortical neurons: Implications for its antiepileptic activity. *Epilepsia* 46:624-635
- (40) Martin TM, Nicolson SC, Bargas MS (1993) Propofol anesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients. *Ambulatory Anesthesia* 76:144-148
- (41) McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG (1999) The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatric Anaesthesia* 9:206-216
- (42) Meyer S, Kleinschmidt S (2005) Diagnostische und therapeutische Prozeduren: Sedierung und Analgesie im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 153:291-303
- (43) Nadstawek J, Hufnagel A, Elger CE, Stoeckel H (1993) Does propofol activate the seizure focus of epileptic patients? *Anesthesiology* 79:A171
- (44) Niermeijer JM, Uiterwaal C, van Donselaar CA (2003) Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *Journal of neurology* 250:1237-1240
- (45) Nimmo GR, Mackenzie SJ, Grant IS (1994) Haemodynamic and oxygen transport effects of propofol infusion in critically ill adults. *Anaesthesia* 4:485-489
- (46) Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Bouvy-Berends EC (1992) Comparison of the effects of propofol and nitrous oxide on the electroencephalogram in epileptic patients during conscious sedation for dental procedures. *Anesthesia and Analgesia* 75:708-714

- (47) Ohmori H, Sato Y, Namiki A (2004) The anticonvulsant action of propofol on epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Anesthesia and Analgesia* 99:1095-1101
- (48) Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C (1992) Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *British Medical Journal* 305:613-616
- (49) Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggio G, Gessa GL (1991) Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 75:1000-1009
- (50) Picard P, Tramèr M (2000) Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 90:963-969
- (51) Poeck K, Hacke W (2006) *Neurologie*. 12th ed. Springer Verlag, Heidelberg
- (52) Prins SA, Peeters MYM, Houmes RJ, van Dijk M, Knibbe CAJ, Danhof M, Tibboeol D (2005) Propofol 6% as sedative in children under 2 years of age following major craniofacial surgery. *British Journal of Anaesthesia* 94:630-635
- (53) Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R (1974) Controlled sedation with alphaxalone- alphadolone. *British Medical Journal* 2:656-659
- (54) Rasmussen PA, Yang Y, Rutecki PA (1996) Propofol inhibits epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Epilepsy Research* 25:169-175
- (55) Reinhold P, Graichen B (1999) Propofol zur Sedierung bei pädiatrischen Kernspintomographie-Untersuchungen. *Klinische Pädiatrie* 211:40-43
- (56) Reinhold P, Kraus G, Schlüter E (1998) Propofol zur Narkose und Kurzzeitsedierung. *Der Anaesthesist* 47:229-237

- (57) Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J (2004) Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 45:757-763
- (58) Saint-Maurice C, Cockshott ID, Douglas EJ, Richard MO, Harmey JL (1989) Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. *British Journal of Anaesthesia* 63:667-670
- (59) Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, Henry TR (1993) Effect of propofol on the electrocortigram of epileptic patients. *Anesthesiology* 79:A172
- (60) Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, Henry TR (1995) Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology* 82:843-851
- (61) Saunders PRI, Harris MNE (1990) Opisthotonus and other unusual neurological sequelae after outpatient anaesthesia. *Anaesthesia* 45:552-557
- (62) Short SM, Aun CST (1991) Haemodynamic effects of propofol in children. *Anaesthesia* 46:783-785
- (63) Shorvon S (2001) The management of status epilepticus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 70:ii22-ii27
- (64) Simpson KH, Halsall PJ, Carr CME, Stewart KG (1988) Propofol reduces seizure duration in patients having anaesthesia for electroconvulsive therapy. *British Journal of Anaesthesia* 61:343-344
- (65) Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R (1994) Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology* 81:1005-1043

- (66) Soar SJ, Smith MB, Soar J, Morris PJ (1992) Does glycine antagonism underlie the excitatory effects of propofol and methohexitone? *British Journal of Anaesthesia* 68:523-526
- (67) Soriano SG, Eldredge EA, Wang FK, Kull L, Madsen JR, Black PM, Riviello JJ, Rockoff MA (2000) The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children. *Paediatric Anaesthesia* 10:29
- (68) Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ (1998) Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 39(1):18-26
- (69) Strauß JM, Giest J (2003) Total intravenöse Anästhesie:auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern. *Der Anaesthesist* 52(9):763-777
- (70) Sutherland MJ, Burt P (1994) Propofol and seizures. *Anaesthesia and Intensive Care* 22:733-737
- (71) Thomas JS, Boheimer NO (1991) An isolated grand mal seizure 5 days after propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 46:508
- (72) van Gestel JPJ, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FFT, Braun KPJ, van Nieuwenhuizen O (2006) Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591-592
- (73) Vangerven M, Van Hemelrijck J, Wouters P, Vandermeersch E, Van Aken H (1992) Light anaesthesia with propofol for paediatric MRI. *Anaesthesia* 47:706-707
- (74) Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z (2002) Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical use. *Critical Care Medicine* 30:1231-1236

- (75) Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N (2003) The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine* 29:1417-1425
- (76) Walder B, Tramèr MR, Phil D, Seeck M (2002) Seizure-like phenomena and propofol. *Neurology* 58:1327-1332
- (77) Wang B, Bai Q, Jiao W, Wang E, White PF (1997) Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the EEG activity of patients with or without a history of seizure disorders. *Anesthesiology* 9:335-340
- (78) Wood PR, Browne GPR, Pugh S (1988) Propofol infusion for the treatment of status epilepticus. *Lancet* 1:480-481
- (79) Yanny HF, Christmas D (1988) Propofol infusions for status epilepticus. *Anaesthesia* 43:514
- (80) Zschocke S (1995) *Klinische Electroencephalographie*. Springer Verlag, Heidelberg
- (81) (2005) Fachinformation Disoprivan® 1% , AstraZeneca, Zug, Schweiz
- (82) (2006) Rote Liste®, Schwarzeck-Verlag GmbH, Ottobrunn

## 8 PUBLIKATION/ DANK

### 8.1 Publikation

#### *Originalarbeit*

Meyer S, Shamdeen MG, **Kegel B**, Mencke T, Gottschling S, Gortner L, Grundmann U. Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs children with learning difficulties. **Anaesthesia**. 2006 Nov;61(11):1040-7.

#### *Korrespondenz/Letters*

Meyer S, Shamdeen MG, **Kegel B**, Mencke T, Gottschling S, Gortner L, Grundmann U. Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs children with learning difficulties. **Anaesthesia**. 2006 Nov;11,Anaesthesia

<http://www.anaesthesiacorrespondence.com/Correspond3.asp?articleid=4782&archive=>

S. Meyer, G. Shamdeen, S. Gottschling, L. Gortner, U. Grundmann (2007) Propofol on interictal epileptic activity. **Anesthesia and Analgesia**.105; 1509-1510

#### **Publizierte Abstracts:**

S. Meyer, U. Grundmann, **B. Kegel**, S. Gottschling, L. Gortner. Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs. children with developmental retardation. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. 103. Jahrestagung 13.-16. September 2007 Nürnberg. Poster 6; **Abstractband**; S. 30-31

L. Gortner, S. Meyer, M.G. Shamdeen, **B. Kegel**, T. Mencke, S. Gottschling, U. Grundmann. Effect of propofol on seizure like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs. children with learning difficulties. *Europediatrics* 2006, Barcelona. Publiziert in: **European Journal of Pediatrics** (2006) 165 Supplement 1: 14

## 8.2 Dank

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M.G. Shamdeen für die Überlassung des Themas, die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der wissenschaftlichen und praktischen Arbeit und der Erstellung der Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Gortner für seinen Beistand und die Möglichkeit, die Dissertation in seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Dr. Sascha Meyer danke ich für die stets freundschaftliche und kompetente Betreuung während der gesamten Entstehung der Dissertation.

Herrn PD Dr. U. Grundmann und den in der neuroradiologischen Abteilung tätigen Anästhesisten und Fachpflegekräften für die fachlich kompetente Unterstützung und praktische Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Ich danke allen Mitarbeitern der neuropädiatrischen Ambulanz, die mich in die Techniken der EEG- Ableitung eingeführt und bei meiner Arbeit unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Im Besonderen danke ich den Ärzten und Schwestern der Station KK04 der Kinderklinik für ihre stets freundliche Hilfsbereitschaft bei der organisatorischen Durchführung der Studie und den Patienten und ihren Eltern, die an der Studie teilgenommen haben.

Ganz herzlichen Dank an meine Freunde und an meine Familie, besonders an Andreas, Anna, Margitta, Mirko und Sebastian, die alle ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## 9 LEBENS LAUF

### **Persönliche Daten:**

Britta Kegel  
geboren am 02. Juli 1977  
in Bielefeld

### **Schulbildung:**

08/1984 - 06/1997      Rudolf- Steiner- Schule, Bielefeld

### **Berufsausbildung:**

10/1997 – 09/2000      Ausbildung zur Kinderkrankenschwester  
an den Städtischen Kliniken Oldenburg gGmbH

### **Berufliche Beschäftigung:**

10/2000 – 09/2001      Tätigkeit als Kinderkrankenschwester  
an der Kinder- und Rheumakinderklinik  
Garmisch- Partenkirchen

### **Hochschulbildung:**

seit 10/2001      Studium der Humanmedizin an der  
Universität des Saarlandes  
  
08/2003      Erste Ärztliche Prüfung  
  
04/2008      voraussichtlich Zweite Ärztliche Prüfung

### **Dissertation:**

Seit 07/2004      Klinische Studie mit dem Thema:  
*Evaluierung der pro- und antikonvulsiven  
Eigenschaften von Propofol bei Kindern mit Epilepsie  
und solchen mit Entwicklungsverzögerungen ohne  
Epilepsie: Eine prospektive EEG-Studie*  
In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in  
Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie an der  
medizinischen Fakultät der Universität des  
Saarlandes.

Homburg, April 2008