

Das Propofol-Infusions-Syndrom

- Ein Fallbericht -

Propofol infusion syndrome - a case report

S. Hein, I. Benken, M. Quintel und D. Kettler

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Georg-August-Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. D. Kettler)

Zusammenfassung: Das Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) ist eine sehr seltene, gehäuft bei Kindern auftretende, unerwünschte Nebenwirkung einer Sedierung mit Propofol. Trotz einer Reihe von dokumentierten Fällen mit unmittelbarer Todesfolge ist dieses Syndrom nach wie vor relativ unbekannt.

Wir beschreiben den Fall eines zweijährigen Jungen, der nach operativer Resektion eines spinalen Astrozytoms für 22 Stunden mit Propofol sediert wurde und schlussendlich an den Folgen einer akuten Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung, der Entwicklung einer ausgeprägten metabolischen Azidose und eines akuten Nierenversagens verstarb. Die Genese des PRIS ist sehr wahrscheinlich multifaktoriell, verschiedene Auslöser und Risikofaktoren sind in unterschiedlichem Umfang an der Entstehung beteiligt. Als ursächlich gesichert gilt eine durch Propofol verursachte Störung des Abbaus freier Fettsäuren, woraus ein akuter Energiemangel auf zellulärer Ebene resultiert. Darüber hinaus scheinen sowohl exogene als auch endogene Steroide und/oder Katecholamine eine Rolle zu spielen.

Summary: The propofol infusion syndrome (PRIS) is a very rare, undesired adverse effect of sedation with propofol that

occurs most frequently in children. Despite the fact that a number of fatal cases documented, the syndrome is still relatively unknown.

We report the case of a two-year-old boy who was sedated with propofol for 22 hours after surgical resection of a spinal astrocytoma and ultimately died after developing acute rhabdomyolysis with cardiac involvement, severe metabolic acidosis, and acute renal failure.

The pathogenesis of PRIS is very probably multifactorial; with various triggering and risk factors being involved to differing extents. A disturbance by propofol of the degradation of free fatty acids resulting in an acute energy deficiency at the cellular level, is considered to be the established cause. In addition, both exogenous and endogenous steroids and/or catecholamines appear to play a role.

Schlüsselwörter: Propofol – Sedierung – Herzversagen – Rhabdomyolyse – Kinder

Keywords: Propofol – Sedation – Congestive Heart Failure – Rhabdomyolysis – Children.

Einleitung

Propofol ist aufgrund seiner guten Steuerbarkeit eines der am weitesten verbreiteten Medikamente für Narkosen, aber auch für extendierte Sedierungen in den westlichen Industrieländern. Das American College of Critical Care Medicine (ACCM) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) empfehlen den Gebrauch von Propofol für Patienten, bei denen ein rasches Erwachen nach Beendigung der Sedierung gewünscht ist [1]. Nebenwirkungen wie Kreislaufdepression oder lokale Schmerzen bei der Injektion der Substanz sind bekannt und werden entsprechend beachtet und therapiert. Demgegenüber ist das Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) als mögliche schwerwiegende, potenziell tödliche Nebenwirkung vielen Anwendern unbekannt.

In der gesichteten Literatur wurden bisher 21 pädiatrische [2, 3, 4] und 14 Fälle bei erwachsenen Patienten [4, 5, 6] beschrieben. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die Dunkelziffer weitaus höher liegt, insbesondere weil klinisch subakute Verläufe möglicherweise nicht erkannt, sicher aber nicht publiziert werden.

Unter dem Namen PRIS werden klinische Symptome wie akute Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung, eine metabolische Azidose und das akute Nierenversagen nach der

Gabe von Propofol subsumiert. Die Pathogenese dieses Syndroms ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird eine multifaktorielle Genese vermutet, die besonders bei Kindern tödliche Verläufe induzieren kann [4, 7].

Fallbericht

Ein 2-jähriger, 12,3 kg schwerer Junge ohne bekannte Vorerkrankungen wurde postoperativ nach Teilentfernung eines spinalen Astrozytoms (Ausdehnung Th10-L5, Laminotomie und Tumorsektion L1-L5) intubiert und beatmet auf unsere Intensivstation übernommen.

Zwei zurückliegende, kurze Narkosen wurden als unauffällig beschrieben. Die Narkose zum geschilderten Eingriff wurde für ca. 8 Stunden in balancierter Anästhesie mit Propofol zur Einleitung sowie Alfentanil und Sevofluran zur Narkoseaufrechterhaltung durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Relaxierung mit Rocuronium.

Die ca. 8-stündige Operation gestaltete sich ohne Besonderheiten. Intraoperativ wurde als Standardprozedur mit einem 24-stündigen Methylprednisolonschema (30 mg/kgKG über 1h, danach 5,4 mg/kgKG über 23 h i.v.) begonnen. Als perioperative Antibiotikaprophylaxe wurde Cefotaxim appliziert.

Bei Aufnahme auf Station zeigte sich ein kardiopulmonal stabiles Kind mit gezielter Schmerzabwehr, beginnender Spontanmotorik, einem unauffälligen Pupillenstatus und einer ausreichenden Diurese. Aufgrund der Ausdehnung des Eingriffs, der vom Operateur bereits im OP-Verlauf beschriebenen Ödembildung und einer (abhängig vom postoperativen Bildgebungsbefund) möglicherweise erforderlichen Nachresektion wurde der Patient bis zur für den nächsten Morgen geplanten Kontroll-MRT-Untersuchung mit Propofol 2% sediert. Damit die postoperativ gewünschte Bauchlage toleriert wurde, war bereits initial eine hohe Propofoldosierung erforderlich, die sukzessive, trotz intermittierender Bolusapplikationen von Dipidolor 1,5 mg, gesteigert werden musste. Schließlich wurde Propofol mit 200 mg/h (16 mg/kg/h) infundiert, um eine klinisch ausreichende Sedierungstiefe zu erzielen.

Der weitere postoperative Verlauf war zunächst unauffällig. Der Verlauf der Vitalparameter, die Diurese, der Gasaustausch und der Pupillenstatus wiesen keine Besonderheiten auf. Das postoperative Routinelabor ergab Normalwerte, es wurde eine CK von 359 U/l bestimmt. Die perioperative Antibiose mit Cefotaxim wurde weitergeführt. Zur Volumensubstitution wurden 50 ml/h Sterofundin 1/3 BG5 infundiert.

Aufgrund des MRT-Befundes am Folgetag wurde die Sedierung nach 22 Stunden beendet. Nachfolgend war der Junge zu keinem Zeitpunkt erweckbar und zeigte keinerlei Spontanmotorik. Bei druckunterstützter Beatmung mit einem Pressure support von 5 mmHg bestand eine adäquate Ventilation sowie ein kräftiger Hustenreiz beim Absaugen. Der Patient war dabei weiterhin kardiopulmonal stabil, reagierte wechselhaft auf gezielte Schmerzreize. Zu keinem Zeitpunkt ließen sich pathologische Reflexe auslösen. Die Pupillen waren immer isokor, reagibel und mittelweit. Die Diurese wurde zweimal mit je 2 mg Lasix unterstützt, die Farbe des Urins war dabei stets klar und hell.

Bei einem Hb von 7,1 g/dl wurde ein halbes EK verabreicht. Bei ansonsten unauffälligem Labor und BGA-Befund wurde die fehlende Vigilanzzunahme als verzögertes Aufwachverhalten gedeutet und zunächst auf weiterführende Diagnostik verzichtet.

36 Stunden nach Beendigung der Operation und damit 11 Stunden nach Abstellen der Sedierung trat eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer HF bis 180 Schlägen pro Minute auf. Weder die Gabe von Dipidolor noch von zusätzlichem Volumen führten zu einer Frequenzsenkung. Bei gleichzeitig aufgetretenen EKG-Veränderungen im Sinne einer QRS-Verbreiterung wurde der Patient auf die kardiologische Kinderintensivstation verlegt (Abb. 1 +2).

Die Rhythmusstörungen erwiesen sich in der Folge als therapierefraktär. Weder medikamentös unter Einsatz von Adenosin, Amiodaron und Xylocain noch durch transösophageale Überstimulation konnte die Herzfrequenz dauerhaft gesenkt werden. Im EKG zeigte sich eine ventrikuläre Tachykardie mit immer breiter werdenden QRS-Komplexen.

Gleichzeitig trat eine Oligurie mit schwarz-flockigem Urin auf, im weiteren Verlauf wurde das Kind trotz hoher Lasixdosierungen anurisch. Ein Kontroll-cCT konnte eine zerebrale Ursache für das Geschehen definitiv ausschließen.

Im Labor fielen jetzt eine CK von 37.700 U/l, CK-MB 1.120 U/l, AST 770 U/l, ALT 298 U/l, LDH 1.350 U/l auf, die

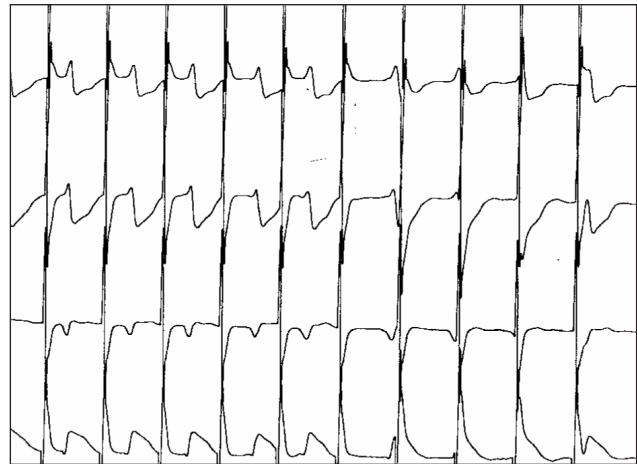


Abbildung 1: EKG bei Aufnahme in die Kinderklinik: Herzfrequenz um 170 bpm.

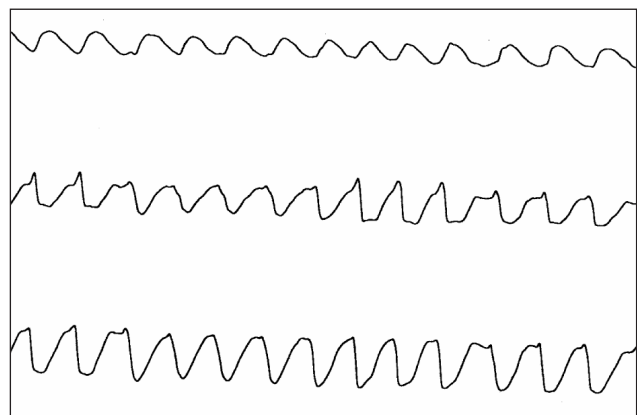


Abbildung 2: EKG im Verlauf: zunehmend breitere Kammerkomplexe, Herzfrequenz um 150 bpm.

Gerinnungsparameter, das Blutbild und das Kreatinin blieben dabei im Normbereich. Die Blutgasanalysen ergaben eine durch ansteigende Laktatwerte (bis 7,4 mg/ml art.) induzierte zunehmende Azidose und eine Hyperkaliämie. Auch unter massiver Pufferung mit Tris-Puffer und Natriumbikarbonat konnten die pH-Werte nicht dauerhaft normalisiert werden (Tab. 1).

Im TEE wurde eine zunehmende Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion beobachtet. Gleichzeitig fiel ein extrem schlechtes Ansprechen auf die Gabe von Katecholaminen auf.

46 Stunden postoperativ trat eine Bradykardie mit funktionellem Herzkreislaufstillstand ein, die Reanimationsbemühungen blieben frustan. Eine Obduktion wurde von den Eltern abgelehnt.

Diskussion

Das akute Propofol-Infusions-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine akute Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung, metabolischer Azidose und Nierenversagen, hervorgerufen durch Propofol [6, 8, 9, 10]

Im beschriebenen Fall bestand anhand der Klinik und der bestimmten Laborparameter kein Zweifel an der Diagnose "akute Rhabdomyolyse", auch wenn kein Troponin-I-

Tabelle 1: Laborwerte im Verlauf.

		Prä-OP	Post-OP	12 h Post-OP	24 h Post-OP	36 h Post-OP
Quick	70 - 130 %	115	90	89		75
aPTT	27 - 39 Sek.	22	30	37		21
TZ	15.0 - 22.0 Sek	13.3				17.7
Fibrinogen	170 - 400 mg/dl	734	273			336
D-Dimere	< = 50 mg/l	1.40				0.51
ATIII	80 - 130 %	135	88			103
Hb	11.0 - 14.7 g/dl		9.4	7.8		
Throm.	150 - 350 Tsd/ μ l		432	388		
Leuk.	6.0 - 17.0 Tsd/ μ l		8.0	10.4		
Krea	< 1.0 mg/dl		0.5			0.3
AST	< = 45	33	27			770
ALT	< = 49	15	9			298
CK	< = 229 U/l	44	359			37700
CK-MB	< = 12 U/l					1120
S-Troponin	< 0.04 μ g/l					0.07
CRP	< 2.8 mg/l	15.5	< 2.0			11.2
Na	136 - 145 mmol/l		137	139	141	146
K	3.5 - 4.8 mmol/l		4.31	3.2	3.3	5.2
pH			7.33	7.33	7.36	7.21
pCO ₂	mmHg		45.7	50	37.4	48
PO ₂	mmHg		45.8	49.7	52.2	46.4
BE	mmol/l		-1.0	1.1	-2.7	-8.0
SBC	mmol/l		23.3	25.2	22	17.0
Lactat	mg/ml		1.2		4.8	7.4

Spiegel bestimmt wurde und – bei fehlender Obduktions-erlaubnis – der finale pathologische Beweis fehlt. Differentialätiologisch käme aus unserer Sicht letztlich nur eine durch andere Medikamente induzierte Genese in Betracht. Nach sorgfältiger Durchsicht aller während des Verlaufs gegebenen Medikamente und kritischer Würdigung ihrer potenziellen Nebenwirkungen kann eigentlich nur der hochdosierten Gabe von Methylprednisolon eine eigenständige pro-paretische und myopathische Wirkung zugeordnet werden [11, 12]. Wahrscheinlich ist im vorliegenden Fall aber viel eher von einer Priming- und Triggerrolle des Methylprednisolons auszugehen. In einem Review von *Vasile et al.* [4] zum PRIS wird den Glucokortikoiden sogar eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Syndroms zugeschrieben.

Dabei wird der Aktivierung des zentralen Nervensystems einhergehend mit der Produktion von Katecholaminen und Steroiden sowie eine systemische Entzündungsreaktion mit Zytokinausschüttung als Primingfaktor für kardiale und periphere Muskeldysfunktion verstanden.

Diese These wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei den bisher publizierten Fallberichten überproportional häufig ein inflammatorisches Geschehen bestand, oft auf dem Boden eines Infekts der oberen Atemwege. [2, 3, 10]. Die als ein Teil der Stressantwort auf eine generalisierte Entzündungsreaktion ausgeschütteten oder aber exogen zugeführte Katecholamine scheinen bei der Ätiologie ebenfalls eine Rolle zu spielen [4, 13, 14]. Im vorliegenden Fall kann allerdings eine präoperativ bestehende Infektion mit generalisierter Entzündungsreaktion definitiv ausgeschlossen werden.

Initial wurden keine exogenen Katecholamine appliziert, es bleibt offen, ob die terminal applizierten hohen Katecho-

lamindosierungen (Adrenalin) den fulminanten Verlauf weiter akzentuiert haben.

Offen bleibt auch, warum der Patient zu keinem Zeitpunkt das Bewusstsein wiedererlangte. Hinweise für eine zerebrale Beteiligung sind bisher in der Literatur nicht beschrieben und aufgrund der postulierten Pathomechanismen des Syndroms schwer zu erklären.

Wolf et al. stellen die These auf, dass eine gesteigerte Glucosezufuhr möglicherweise präventiv gegen den (durch den gestörten Fettstoffwechsel hervorgerufenen) Energiemangel wirken könnte, und empfehlen eine Substitution mit 6 - 8 mg/kg/min [7]. In dem beschriebenen Fall bekam das Kind mit 3,5 mg/kg/min Glucose nur etwa die Hälfte der von *Wolf et al.* aufgrund theoretischer Überlegungen empfohlenen Menge.

Am Tag nach der Operation wurde im Rahmen des Routine-labors keine CK bestimmt. Ein deutlich erhöhter Wert wäre möglicherweise als subklinisches Symptom erkannt worden und hätte zu einer kritischen Reflektion der gesamten Medikation Anlass geben können. Klinisch auffällig wurde das Kind erst elf Stunden nach Abstellen der Sedierung und nicht, wie sonst in der Literatur beschrieben, unter laufender Propofolgabe.

Gesichert scheint bei der Ätiologie des PRIS die Rolle des Fettstoffwechsels zu sein: Propofol führt zu einer Steigerung des Malonyl Coenzym A-Spiegels [4, 7], in der Folge kommt es zu einer Hemmung der Carnitin-Palmytyl-Transferase. Damit ist der Transport langkettiger freier Fettsäuren (FFA) in die Mitochondrien behindert. Zusätzlich trennt Propofol auch direkt die β -Spiral-Oxidation vom Multienzymkomplex der Atmungskette, in der Konsequenz können auch kurz- und mittelkettige FFA, die frei durch die Mitochondrienmembran diffundieren, nicht oxidiert werden.

Konsekutiv kommt es zu einer gravierenden Verwertungsstörung von energiereichen Substraten. Zudem soll eine Erhöhung der FFA pro-arrhythmogen wirken [15].

Warum die Applikation von Fetten in der parenteralen Ernährung, die wie Propofol häufig einen hohen Anteil an Sojabohnenöl enthält, dieses Phänomen nicht auslöst, ist bisher ungeklärt. Ob möglicherweise durch eine andere Galenik das Auftreten eines PRIS verhindert werden kann, ist ebenfalls unbekannt.

Mit einer Dosierung von 8 - 16 mg/kg/h wurde dem beschriebenen Patienten zweifellos – wenngleich über einen relativ kurzen Zeitraum von 22 Stunden – eine ausgesprochen hohe Menge an Propofol 2% zugeführt. Wie zuvor beschrieben, gründete diese Dosierung auf der klinischen Notwendigkeit, die zur Tolerierung der Bauchlage erforderliche Sedierungstiefe zu erreichen.

Eine Sedierung mit Propofol 2% führt nachweislich zu niedrigeren Triglyzeridspiegeln als eine Anwendung von Propofol 1% [16]. Trotzdem empfehlen *Barrientos-Vega et al.* beim Einsatz bis zu 5 d Propofol 1% zu verwenden, da bei der Gabe von Propofol 2% eine höhere Menge zum Erreichen einer vergleichbaren Sedierungstiefe erforderlich sei als bei Anwendung der 1%igen Substanz [16]. Eine Erklärung für dieses Phänomen geben die Autoren nicht. Im Gegensatz dazu konnte in zwei weiteren Studien kein Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Konzentrationen festgestellt werden [17, 18].

Piper et al. beobachteten eine Erhöhung der Triglyzeride auch bei einer Sedierungsdauer < 10 Stunden [16], treffen aber keine Aussage über deren klinische Relevanz. *Barrientos-Vega et al.* dagegen postulieren, dass die potentiell höheren Triglyzeridspiegel bei Kurzzeitsedierung mit Propofol 1% vernachlässigbar seien [16]. Allerdings wurden diese Daten ausnahmslos bei Erwachsenen erhoben. Da ein Eingriff in den Fettstoffwechsel bei Kindern früher zu fatalen Konsequenzen führen kann, erscheint aufgrund theoretischer Überlegungen Propofol 2% – zumindest für pädiatrische Patienten – als die Substanz mit der günstigeren Galenik.

Der Gebrauch nicht zugelassener Medikamente stellt besonders in der Pädiatrie (und hier vor allem im stationären Bereich) ein großes Problem dar. Beim Gebrauch von bis zu 90% aller in Kinderkliniken verordneten Medikamente handelt es sich um sog. „Off label“-Gebrauch [20].

Propofol 1% ist zur Narkoseführung für Säuglinge älter als ein Monat, Propofol 2% für Kinder älter als drei Jahre zugelassen. Demgegenüber besteht für Propofol, unabhängig von der Konzentration, keine Zulassung für die Sedierung bei Kindern. Dies gilt aber auch für die häufig in der Literatur empfohlene Alternativsedierung mit Midazolam [4], für die keine Zulassung für Patienten unter achtzehn Jahre existiert. Propofol wird in verschiedenen Studien ausdrücklich für den Gebrauch auf Intensivstationen [21, 22, 23], von *Cornfield et al.* auch für die Sedierung von Kindern [24], empfohlen. Vor dem Hintergrund zunehmender Erkenntnisse über das PRIS und der steigenden Zahl publizierter, besonders bei pädiatrischen Patienten fataler Verläufe müssen diese Empfehlungen kritisch bewertet werden. In einem offenen Brief an den Editor lehnen *Felmet et al.* die Empfehlung von *Cornfield et al.* strikt ab und kritisieren, dass in dieser Untersuchung nicht die für das PRIS entscheidenden Parameter bestimmt wurden [25].

Konsequenzen für den klinischen Alltag:

Auf Propofol zur Sedierung gänzlich zu verzichten, ruft gerade in der Pädiatrie, wo viele Anwendungen zur Durchführung diagnostischer Prozeduren erfolgen, ein therapeutisches Dilemma hervor, da einerseits zugelassene Alternativen fehlen, andererseits beim Einsatz von Alternativen verlängerte Aufwach- und Überwachungszeiten zu erwarten sind, die nachhaltigen Einfluss auf die entstehenden Kosten haben.

Eine Dosis- und Applikationszeitbegrenzung ist aus unserer Sicht ein probater Weg, die Substanz auch mit der Indikation Sedierung risikoarm einsetzen zu können. In der Literatur besteht weitgehender Konsens, bei kritisch kranken Patienten Dosierungen über 4 - 5 mg/kg/h zu vermeiden [4, 26, 27]. Im Gegensatz dazu lassen sich aus der Literatur keine klaren Empfehlungen hinsichtlich der Risikominimierung durch Begrenzung der Applikationszeit ableiten. Aufgrund der eigenen Erfahrung und der Interpretation der Literaturdaten haben wir im Bereich der Intensivmedizin den Gebrauch von Propofol zur Sedierung bei Kindern eingestellt, die Substanz wird aber weiter zur Sedierung bei diagnostischen Prozeduren und zur Narkoseführung verwandt. Bei Anwendungszeiten > 6 Stunden wird der Einsatz kritisch erwogen. Die Terminierung auf 6 Stunden ist eine willkürliche Festlegung, um einen Kompromiss zwischen Praktikabilität und Risikominimierung zu schließen. Eine engmaschige Kontrolle entsprechender Laborparameter wie der CK erscheint – übrigens auch bei Erwachsenen – eine relativ einfache Maßnahme, die zu einem früheren Erkennen eines PRIS beitragen kann.

Welche weiteren Faktoren bei der Entstehung des PRIS eine entscheidende Rolle spielen ist derzeit ungeklärt. Es muss aber neben den erkannten und geschilderten, weitere Co- und Risikofaktoren geben, die als Trigger eines PRIS fungieren können. Bei einer Vielzahl von Patienten besteht eine weit reichende „Risikokonstellation“, ohne dass diese auch nach langer Expositionszeit und hoher Dosierung eine klinisch erfassbare Symptomatik entwickeln.

Die Beobachtung, dass Kinder bevorzugt und in der Regel schwerwiegender betroffen sind, wird über die bei Kindern im Verhältnis zum Erwachsenen deutlich geringeren Glukosespeicher und die in Relation zum Körpergewicht höheren applizierten Propofoldosierungen erklärt. Ob und inwieweit diese Tatsachen eine hinreichende Erklärung für dieses Phänomen liefern erscheint ebenfalls offen.

Der weit verbreitete und durch sinkende Kosten kontinuierlich steigende Gebrauch von Propofol zur Narkoseführung und Sedierung liefert eine nahezu imperative Forderung nach der Erforschung der Ursachen und der pathophysiologischen Mechanismen des Syndroms. In diesem Zusammenhang wäre die Untersuchung der Frage von besonderem Interesse, ob alle Patienten nach Langzeitsedierung mit Propofol Zeichen einer Imbalance des Fettstoffwechsels, wie z.B. eine Erhöhung des Malonyl Coenzym A-Spiegels, entwickeln bzw. ob es eine Dosischwelle gibt, ab der diese Veränderungen auftreten.

Literatur

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119-141.

2. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8(6):491-499.
3. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26(12): 2087-92.
4. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1417-25. Epub 2003 Aug 06.
5. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109(1):292.
6. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46(4):577-81.
7. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; Feb 24;357(9256):606-7.
8. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(3):316-9.
9. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50(1):301-3. Review
10. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854): 613-6.
11. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Groupe de Reflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Reanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859-67.
12. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr* 2003;13(2):149-52.
13. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. The effect of infusions of adrenaline, noradrenaline and dopamine on cerebral autoregulation under propofol anaesthesia in an ovine model. *Intensive Care Med* 2003;29(5):817-24. Epub 2003 Feb 21
14. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med* 2001;27(1):276-82.
15. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001 Aug 14;104(7):756-61.
16. Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Cuena-Boy R, Castellano-Hernandez M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med* 2001; 29:317-22.
17. Ewart MC, Yau KW, Morgan M. 2% propofol for sedation in the intensive care unit. A feasibility study. *Anaesthesia* 1992;47(2): 146-8.
18. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, Babl J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997;85(6):1399-403.
19. Piper SN, Kumle B, Maleck WH, Suttner SW, Fent MT, Boldt J. Effects of postoperative sedation with propofol and midazolam on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein. *Anaesthesia*. 2001;56(9):836-40.
20. Bucheler R, Schwab M, Morike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schroder H, et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 2002 Jun 1;324(7349): 1311-2.
21. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989 Sep 23;2(8665): 704-9.
22. Martin PH, Murthy BV, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997;79(3):276-9.
23. Newman LH, McDonald JC, Wallace PG, Ledingham IM. Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987;42(9):929-37.
24. Cornfield DN, Tegtmeier K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics* 2002;110(6):1177-81.
25. Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. Author's reply 1002-Pediatrics 2003;112(4):1002-3; 3.
26. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001 Jan 13;357(9250):117-8.
27. Strauss JM, Giest J. Totale intravenöse Anästhesie. *Anaesthesist* 2003;52(9):763-77.

Korrespondenzadresse:

Swantje Hein
 Zentrum für Anästhesiologie der
 Georg-August-Universität Göttingen
 Robert-Koch-Straße 40
 D-37075 Göttingen
 Tel.: 0551 / 392230
 Fax: 0551 / 398676
 E-Mail: Shein2@gwdg.de