

Pharmakotherapie in der Kinderanästhesie



Zusammenfassung

Im Laufe der Entwicklung des Kindes verändert sich vor allem die Pharmakokinetik und weniger die Pharmakodynamik. Leider gibt es keine verlässlichen, allgemein gültigen Regeln, wie sich die einzelnen Substanzen verhalten: ein auf klinischen Studien beruhendes Detailwissen ist daher unerlässlich. Viele Substanzen haben keine offizielle Zulassung für die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen. Bei den Inhalationsanästhetika kann die alveoläre Konzentration gemessen und die Pharmakokinetik damit individuell beobachtet werden; die benötigten Konzentrationen nehmen ab dem Säuglingsalter ab. Bei den intravenösen Hypnotika ist die erforderliche Dosis stark von der Verteilung in periphere Kompartimente und damit von der Größe des Herzzeitvolumens abhängig. Außer Remifentanyl haben alle Opioide beim Neugeborenen und kleinen Säugling eine deutlich geringere Clearance. Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien werden in allen Altersklassen ähnlich dosiert. Rocuronium ist beim Neugeborenen und beim kleinen Säugling eine langwirkende Substanz. Wie beim Erwachsenen wird die Wirkung der Relaxanzien überwacht und bei Bedarf antagonisiert. Paracetamol ist ein schwaches Analgetikum, es hat das Potenzial zu Leberschädigung, und zudem werden andere Nebenwirkungen diskutiert; in vielen Fällen sind daher wahrscheinlich die besser wirksamen nichtsteroidalen Antirheumatika vorzuziehen. Lokalanästhetika haben beim Säugling ein große-

Pharmacotherapy in paediatric anaesthesia

M. Jöhr

res Verteilungsvolumen, eine geringere Proteinbindung und eine geringere Clearance; für eine Blockade reichen niedrigere Konzentrationen aus. Das Kapitel Pharmakotherapie zeigt, dass die Kinderanästhesie eine Kunst ist, dass es jedoch sehr viel Fachwissen braucht.

Summary

As the child develops, major changes in pharmacokinetics are to be seen, while pharmacodynamic changes are only modest. Unfortunately we have no reliable general rules on how the different drugs behave; detailed information from clinical studies is indispensable. In neonates and infants in particular off-label use is the rule, not the exception. In the case of inhalational agents the alveolar concentration can be measured and the pharmacokinetics thus observed in the individual patient. The clinically required concentration decreases with increasing age of the infant. The dosage of intravenous hypnotics is heavily dependent on the speed of distribution into the periphery, and thus on the cardiac output. In neonates and young infants all opioids, with the exception of remifentanyl, are associated with reduced clearance. The dosage of non-depolarising neuromuscular blocking agents is similar in all age groups, but rocuronium is a long-acting drug in neonates and young infants. As in the adult patient the effect is monitored and where necessary antagonized. Paracetamol is a weak analgesic with the potential to severely damage the liver, and potential side effects are under debate. In most cases, nonsteroidal



PIN-Nr. 140612

Schlüsselwörter

Kinderanästhesie – Pharmakodynamik – Pharmakokinetik – Anästhetika – Lokalanästhesie

Keywords

Paediatric Anaesthesia – Pharmacodynamics – Pharmacokinetic – Anaesthetics – Local Anaesthesia

analgesics are probably preferable. In the very young patient local anaesthetics have a larger volume of distribution, less protein binding and reduced clearance, and lower concentrations suffice to achieve a clinically successful block. The remark that "anaesthesia is an art, but based on knowledge" is particularly true of paediatric anaesthesia.

Einleitung

Allgemeines

Die Pharmakotherapie unterscheidet sich bei Kindern nicht grundlegend von der in der Erwachsenenanaesthesie. Es gibt aber Unterschiede in der Pharmakokinetik: Viele Eliminationswege sind zum Zeitpunkt der Geburt noch unreif und erreichen erst im Laufe des ersten Lebensjahres ihre volle Leistungsfähigkeit; darüber hinaus verändert sich auch die Körperzusammensetzung im Laufe der Säuglingszeit. Das Herzzeitvolumen (HZV) ist beim kleinen Kind - im Vergleich zum Körpergewicht - groß und begünstigt somit die rasche Verteilung

der Pharmaka im Körper. Viele Medikamente zeichnen sich zudem durch eine altersabhängige Pharmakodynamik aus (z.B. altersabhängige MAC-Werte).

Dosis und Körpergröße

Die Dosierung muss dem Alter und der Körpergröße des Kindes individuell angepasst werden. Eine Dosierung linear zum Körpergewicht (KG) ist einfach praktikabel und wird oft verwendet; sie führt regelmäßig zur Überdosierung bei großen und zur Underdosierung bei kleinen Individuen. Der wohl berühmteste Fehlschlag, eine Dosierung linear vom Körpergewicht abzuleiten, war im Jahr 1962 der Versuch, einem Elefanten LSD zu verabreichen, was zu einer letalen Überdosierung führte.

Eine nichtlineare Dosierung proportional zur Körperoberfläche wäre für viele Substanzen besser geeignet, sie hat sich aber im klinischen Alltag außerhalb der Kinderonkologie nicht durchgesetzt (Tab. 1).

Tabelle 1

Faustregeln für die Dosierung nach Körperoberfläche.

Alter	Teil der üblichen Erwachsenenendosis
1 Monat	1/8
1 Jahr	1/4
7 Jahre	1/2
12 Jahre	3/4

Die Metabolismusrate, z.B. der Sauerstoffverbrauch, verändert sich nicht linear zum KG, sondern verhält sich proportional zum $KG^{3/4}$ [1]. Auch andere biologische Variablen, z.B. die Clearance, lassen sich am besten mittels $KG^{3/4}$ normieren. Eine strukturbasierte Erklärung für dieses Phänomen wurde von McMahon 1974 in Science publiziert. Volumina hingegen verändern sich meist linear zum Körpergewicht, das heißt linear zu KG^1 . Dies trifft z.B. für Blutvolumen, Vitalkapazität, Atemzugvolumen oder auch für die Verteilungsvolumina vieler Medikamente im Gleichgewicht

zu. Eine Dosierung linear zum KG ist daher für die initiale Dosis oft adäquat, für die nachfolgenden Erhaltungsdosen, die von der Clearance abhängen, wäre es dann $KG^{3/4}$. Diese sog. allometrischen Modelle zur Dosisbestimmung sind theoretisch sehr interessant, trotzdem sind aber für jedes einzelne Medikament pharmakokinetische Untersuchungen auch bei Kindern nötig, um klare Dosierungsempfehlungen für die verschiedenen Altersklassen zu geben.

Der in der Kinderanästhesie wenig Erfahrene tut trotz dieser Unsicherheiten gut daran, die dem Kind verabreichten Dosen auf ein KG von 60-70 kg hochzurechnen und diese dann mit den ihm vertrauten Erwachsenen Dosen zu vergleichen. Grobe Irrtümer, z.B. Dezimalfehler, können so vermieden werden.

Off-label use

Viele Medikamente sind bei Kindern, besonders bei Neugeborenen, nicht oder nur ungenügend untersucht; Kinder sind „therapeutic orphans“, therapeutische Waisen. Nur für wenige Substanzen besteht eine Zulassung für die Anwendung bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen. Ein „off-label use“ ist hier eher die Regel als die Ausnahme. Der Anästhesist muss sich daher auf die kollektive Erfahrung stützen und die Fachliteratur gut kennen.

Es bewährt sich hier, kein therapeutisches Neuland zu betreten, sondern Dinge zu tun, mit denen andere Kinderanästhesisten ebenfalls Erfahrung haben („wenn man im Zentrum des Schwarms schwimmt, so ist das Risiko, gefressen zu werden, am geringsten“).

Die auf eine ausreichende Wirkung zielenden Dosierungsvorschläge der Experten weichen zudem oft erheblich von den stark von Sicherheitsbedenken geprägten Angaben in den Packungsbeilagen der Industrie ab.

Anästhetika

Inhalationsanästhetika

Stellenwert

Die inhalative Narkoseeinleitung spielt in der Kinderanästhesie eine große Rolle. Oft wird sie auch dann gewählt, wenn der Narkoseunterhalt später mittels intravenöser Substanzen erfolgen soll [2]. Weltweit betrachtet werden bei Neugeborenen und Säuglingen, aber auch bei größeren Kindern, für den Narkoseunterhalt vorwiegend Inhalationsanästhetika eingesetzt.

Pharmakodynamik

Die **MAC-Werte** (MAC = minimale alveoläre Konzentration) sind altersabhängig: Kinder benötigen höhere Konzentrationen als Erwachsene (Tab. 2). Die kardiovaskulären Auswirkungen sind aber oft erheblich und bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen viel stärker ausgeprägt als bei größeren Kindern („Das Gehirn ist resistent, das Herz jedoch nicht“). Bei Neugeborenen

hingegen scheint der Anästhetikabedarf in den ersten vier Wochen geringer zu sein, was allerdings nur für Isofluran mit Daten belegt ist. Die Anästhetikakonzentration (in MAC-Äquivalenten) bei Wiedererlangen des Bewusstseins scheint bei Kindern gleich wie bei Erwachsenen zu sein [3].

Pharmakokinetik

Die **inhalative Narkoseeinleitung** verläuft bei Kindern deutlich rascher als bei Erwachsenen, weil die alveoläre Ventilation im Vergleich zur funktionellen Residualkapazität sehr groß ist. Die alveoläre Konzentration steigt trotz des hohen HZV rasch an, denn ein großer Teil des HZV fließt zur Gruppe der stark durchbluteten Organe (Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere). Diese relativ kleine sog. „vessel-rich group“ wird schnell gesättigt (Tab. 3). Es ist zu beachten, dass – wie bei den intravenösen Anästhetika – die Konzentrationen am Wirkort verzögert ansteigen; die Halbwertszeit der Äquilibration liegt im Bereich von Minuten.

Tabelle 2

Inhalationsanästhetika im Vergleich.

Alter	Sevofluran	Desfluran	Isofluran
MAC			
Frühgeborene	-	-	1,3
Neugeborene	3,3	9,1	1,6
1 - 6 Monate	3,2	9,4	1,85
Kleinkinder	2,5	8,6	1,6
Erwachsene	2,0	6,0	1,16
Blut/Gas-Verteilungskoeffizient			
Neugeborene	-	-	1,2
Erwachsene	0,65	0,4	1,4
Hepatischer Metabolismus			
	2,0%	0,02%	<1%

Tabelle 3

Anteil bestimmter Gewebevolumina in verschiedenen Altersklassen.

Alter	„vessel-rich group“	Muskel	Fett
Neugeboren	22,0%	38,7%	13,2%
1 Jahr	17,3%	38,7%	25,4%
4 Jahre	16,6%	40,7%	23,4%
Erwachsene	10,2%	50,0%	22,3%

Klinischer Einsatz

Für die inhalative Einleitung ist Sevofluran besonders gut geeignet.

Bei vorheriger Zufuhr von Lachgas über 60-120 s, gefolgt von steigenden Konzentrationen Sevofluran [4], verläuft die inhalative Einleitung rascher und besser [5]. Unklar ist heute, ob ein langsames Steigern der Sevofluran-Konzentration oder eine Begrenzung der inspiratorischen Konzentration auf weniger als 8 Vol.% das Auftreten von exzitatorischen ZNS-Phänomenen verhindern können. Nach heutigem Wissensstand haben diese exzitatorischen EEG-Veränderungen keine anhaltenden Folgen und korrelieren auch nicht mit der Unruhe in der Aufwachphase.

Desfluran eignet sich für den Narkoseunterhalt bei intubierten und beatmeten Kindern; Vorteile sind hier die gute Steuerbarkeit und die wahrscheinlich geringere Inzidenz postoperativer Unruhe.

Nachteilig sind die sympathische Stimulation bei rascher Erhöhung der Dosis sowie die Induktion von Broncho- und Laryngospasmus. Desfluran ist für den pulmonalen Risikopatienten und auch für die Neurochirurgie nicht die erste Wahl. Es ist unklug, Desfluran bei Verwendung der Larynxmaske einzusetzen. Die Verwendung von Desfluran ist ein Risikofaktor für respiratorische Komplikationen.

Lachgas erleichtert nicht nur die Maskeneinleitung [5], sondern ermöglicht bei kooperativen Kindern auch Analgesie und Sedierung für mäßig schmerzhafte Interventionen [6]; schwere Komplikationen kommen bei alleiniger Verabreichung von Lachgas zur Sedierung kaum vor.

Spezifische Nebenwirkungen

Postoperative Unruhe gilt als ein Problem bei der Verwendung von Inhalationsanästhetika. Der Einsatz von Sevofluran scheint im Vergleich zu anderen Anästhetika häufiger mit einem Aufwachdelir einherzugehen [7]. Diese

Unruhezustände kommen auch bei schmerzfreien Kindern vor [8]. Opioide, α 2-Agonisten, Ketamin sowie Propofol oder Thiopental können prophylaktisch eingesetzt werden, Benzodiazepine wirken nicht [9].

Darüber hinaus ist auf **Interaktionen mit trockenem Absorberkalk** zu achten. Falls Sevofluran versehentlich einen völlig trockenen Absorber durchströmt, kann es zu einer akuten exothermen Reaktion mit Atemwegsreizung, Aufwachen und sehr heißem Absorber kommen. Bei der Verwendung von Desfluran in fast geschlossenen Systemen ist die Bildung von Kohlenstoffmonoxid (CO) zu beachten [10].

Intravenöse Anästhetika

Stellenwert

Intravenöse Anästhetika werden zur Narkoseeinleitung und bei der total intravenösen Anästhesie (TIVA) verwendet.

Pharmakodynamik

Vermutlich bestehen auch für die intravenösen Anästhetika – wie bei den MAC-Werten – altersabhängige pharmakodynamische Unterschiede. Neugeborene benötigen kleinere Dosen als Säuglinge und Kleinkinder [11]; bei größeren Kindern hingegen scheinen die für einen BIS von 50 (BIS = Bispectral-Index) notwendigen Effektkonzentrationen mit denen von Erwachsenen identisch zu sein [12].

Die Pharmakokinetik ändert sich vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter gewaltig, die Pharmakodynamik aber nur geringfügig.

Pharmakokinetik

Kleine Kinder haben einen sehr aktiven Metabolismus, der Sauerstoffverbrauch ist hoch und beträgt pro Minute 10 ml \times (KG)^{3/4}, d.h. 6-8 ml/kg/min beim Neugeborenen, das sind 2-3 x mehr als beim Erwachsenen. Der Transport des Sauerstoffs erfordert ein hohes HZV; beim Säugling beträgt es 250 ml/kg/min, so dass das Blutvolumen dreimal pro Minute zirkuliert. Beim Erwachsenen beträgt es dagegen 70 ml/kg/min, das Blutvolumen zirkuliert pro Minute einmal.

Substanzen, die in die Blutbahn injiziert werden, werden sehr schnell verteilt, und die Plasmaspiegel fallen rasch ab. Bei identischer Dosis werden beim Kind daher niedrigere Konzentrationen am Effekortort erreicht; respektive sind höhere Dosen nötig, um gleich hohe Effekortorkonzentrationen zu erreichen.

Kinder brauchen daher relativ höhere Dosen der Einleitungshypnotika als Erwachsene (Tab. 4).

Tabelle 4

Übliche körperegewichtbezogene Einleitungs-dosen bei Kindern.

Medikament	Dosis
Propofol	3-5 mg/kg
Thiopental	5-7 mg/kg
Etomidat	0,3 mg/kg
Ketamin	1-2 mg/kg

Der maximale klinische Effekt wird oft später als vermutet erreicht. Bei der Bolusapplikation kann die „Time-to-Peak“ (d.h. die Zeit bis zur maximalen Wirkung nach einer Bolusinjektion) Hinweise geben; sie ist unabhängig von der verabreichten Dosis und hängt sowohl von ke0 (Konstante für die Äquilibration mit dem Effekortort) als auch vom Verlauf des Plasmaspiegels ab (Tab. 5). Die „Time-to-Peak“ für Propofol ist bei kleinen Kindern kürzer [13].

Auch bei kontinuierlicher Zufuhr von Propofol sind höhere Infusionsraten nötig. Dies beruht bei kleinen Kindern nicht auf einer höheren Clearance, sondern vielmehr auf einer anhaltenden Verteilung in periphere Kompartimente. Das bedeutet, dass bei Kindern die kontext-sensitive Halbwertszeit mehr zunimmt als bei Erwachsenen [14]. Die TIVA mit Propofol ist daher beim Kind kein sehr gut steuerbares Verfahren. Für die Dosierung werden im klinischen Alltag Formeln verwendet: Die für Erwachsene oft verwendete Formel „10-8-6 mg/kg/h“ gilt jedoch für Kinder nicht; hier sind höhere Infusionsraten

Tabelle 5

Time-to-Peak (Zeit bis zur maximalen Wirkung nach einer Bolusinjektion) und Halbwertszeit k_{e0} verschiedener Anästhetika.

Medikament	Time-to-Peak	Halbwertszeit k_{e0}
Thiopental	1,4 min	1,2 min
Propofol	3,5 min	2,6 min
Midazolam	13,5 min	5,8 min

Tabelle 6

Dosierungsschema für die TIVA mit Propofol bei Klein- und Schulkindern mit der Zielkonzentration 3 µg/ml. Die Schätzung beruht auf Daten des Kataria-Modells (siehe Text).

Initialer Bolus	2,5 mg/kg*
Zeitraum	Infusionsrate
0-15 min	15 mg/kg/h
15-30 min	13 mg/kg/h
30-60 min	11 mg/kg/h
1-2 h	10 mg/kg/h
2-4 h	9 mg/kg/h

* Im klinischen Alltag sind 1 mg/kg adäquat, wenn nach inhalativer Einleitung auf eine TIVA umgestellt wird.

erforderlich (Tab. 6). Im klinischen Alltag werden allerdings oft niedrigere Infusionsraten als in Tabelle 6 verwendet, was niedrigere Plasmaspiegel und damit eine gelegentlich ungenügende Anästhesietiefe erklären kann.

Zunehmend kommen auch computergesteuerte Pumpen, sog. TCI-Systeme („target controlled infusion“) zur Anwendung. Für Kinder stehen die Modelle Paedfusor® und das nach Kataria zur Verfügung. Für eine adäquate Hypnosetiefe ist z.B. ein Effekortspiegel von 3 µg/ml Propofol erforderlich. Unabhängig vom Verabreichungsmodus muss aber die Dosierung der Reaktion des Patienten angepasst werden; ein EEG-basiertes Neuromonitoring (z.B. BIS) ist zu empfehlen.

Nebenwirkungen

An erster Stelle steht im Alltag der **Injektionsschmerz**, der nicht immer zu vermeiden ist, gefolgt von Bradykardie und Hypotension vor allem bei der Kombination mit Opioiden. Bei längerdauernder Propofol-Gabe besteht die Gefahr des **Propofol-Infusionssyndroms (PRIS)** mit

Laktatazidose, Rhabdomyolyse und Kreislaufversagen [15]. Ursächlich wird eine Störung der mitochondrialen Fettsäureoxydation vermutet. Das PRIS wurde auf Intensivstationen bei Kindern [16] und Erwachsenen [17] beschrieben, es kommt aber auch während Anästhesien vor [18]. Propofol ist kontraindiziert zur Langzeitsedierung bei Kindern; die Frage „Wie lange ist lang?“ ist aber ungeklärt.

Opioide

Allgemeines

Stellenwert

Akute schwere Schmerzen werden auch bei Neugeborenen und Säuglingen mit Opioiden behandelt - dies ist heute unumstritten.

Der zentrale Punkt ist die optimale Dosierung: Die Beurteilung von Schmerzen ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter oft schwierig, was die zuverlässige Titration des Opioids erschwert. Dies dürfte der Hauptgrund sein, weshalb eine klinisch relevante Atemdepression bei der sog. „nurse-controlled analgesia“ bei kleinen Kindern relativ häufig vorkommt.

Probleme

Hyperalgesie und Analgesie gehen bei jeder Beeinflussung des endogenen Opiatsystems Hand in Hand.

Es bestehen kaum Zweifel daran, dass die intraoperative Verabreichung hoher Opioiddosen den postoperativen Schmerzmittelbedarf erhöht. Andererseits können intraoperative Opioide von

Vorteil sein, da sie die negativen Auswirkungen einer ungebremsten Stressantwort reduzieren [19].

Eine **Toleranzentwicklung** mit nachfolgenden Entzugssymptomen stellt sich bei Kindern viel schneller ein als bei Erwachsenen; dies ist in der Kinderintensivmedizin ein großes klinisches Problem [20]. Die folgenden Strategien können hilfreich sein: möglichst niedrige Dosen, Morphin anstelle von Fentanyl, langsame Dosisreduktion, Einsatz von Clonidin, Wechsel auf Methadon.

Remifentanyl

Remifentanyl ist ein Opioid mit raschem Wirkungseintritt. Es wird unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch unspezifische Esterasen abgebaut. Die Halbwertszeit bleibt mit 3-5 min über alle Lebensalter weitgehend unverändert. Kleine Kinder haben aber ein größeres Verteilungsvolumen und eine höhere Clearance [21]. Sie benötigen daher rund doppelt so hohe Infusionsraten (Infusionsrate = Clearance $\times C_{ss}$), um Plasmaspiegel (mit gleichen analgetischen [22] oder auch atemdepressiven [23] Effekten) zu erzielen, die mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind.

Remifentanyl ist aufgrund seiner optimalen Pharmakokinetik das ideale Opioid für die TIVA in Kombination mit Propofol. Remifentanyl wird als Infusion verabreicht, bei beatmeten Kindern sind 0,05-0,5 µg/kg/min üblich. Für eine erhaltene Spontanatmung sollen 0,05-0,15 µg/kg/min nicht überschritten werden. Bolusdosen (0,5-3 µg/kg) können Bradykardie und Rigor bewirken und sind daher mit Vorsicht zu verwenden; sie kommen zu Beginn einer Infusion, zur Intubation, vor schmerzhafter Stimulation oder zur willentlichen Induktion einer Apnoe zur Anwendung.

Fentanyl

Stellenwert

Fentanyl ist die Standardsubstanz für die intraoperative Analgesie und das bevorzugte Opioid beim kritisch kranken Kind oder bei hämodynamischer Instabilität.

Die übliche Einzeldosis beträgt 1-3 µg/kg. Ab einer Einzeldosis von 25 µg/kg ist unter oberflächlicher Inhalationsanästhesie mit einer weitgehend vollständigen Unterdrückung der Stressantwort zu rechnen [24].

Pharmakodynamik

Gleiche Plasmaspiegel scheinen in den verschiedenen Altersgruppen eine ähnliche Atemdepression zu bewirken.

Pharmakokinetik

Fentanyl hat beim Neugeborenen ein größeres Verteilungsvolumen und eine kleinere Clearance als beim größeren Kind. Das größere Verteilungsvolumen erklärt, weshalb eine Einzeldosis beim Neugeborenen weniger Atemdepression zu verursachen scheint als im späteren Lebensalter. Die kleinere Clearance erklärt die klinisch vermehrt beobachtete Atemdepression bei Dauerinfusion oder repetitiver Gabe [25]. Mit der raschen Reifung des Cytochrom-P-450-Systems nähert sich die Clearance nach einem

Monat den Erwachsenenwerten. Die **Pharmakogenetik** zeigt eine vererbare Variabilität von CYP3A4 mit der Fähigkeit zur schnellen oder einer langsamen Metabolisierung. Fentanyl hat ein großes Verteilungsvolumen und akkumuliert vor allem in lipidreichen Geweben: Die kontext-sensitive Halbwertszeit beträgt nach einer Stunde 20 min, nach acht Stunden sind es 270 min [26]. Die rasche initiale Verteilung erklärt die kurze Anschlagszeit und die kurze Wirkdauer einer Einzeldosis.

Das dem Fentanyl verwandte **Sufentanil** hat beim Neugeborenen ein größeres Verteilungsvolumen und eine kleinere Clearance als beim größeren Kind; die Halbwertszeit ist hier verlängert und sehr variabel.

Morphin

Stellenwert

Morphin ist die Standardsubstanz zur postoperativen Analgesie und ist

von allen Opioiden am besten untersucht.

In Deutschland und Österreich wird häufig auch **Piritramid** zur postoperativen Schmerztherapie verwendet. Das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich wie bei Morphin [27]. Piritramid ist in anderen Ländern weitgehend unbekannt.

Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik von Morphin scheint im Kindesalter weitgehend konstant zu sein: Die Atemdepression (z.B. gemessen mit der CO₂-Antwortkurve) bei bestimmten Plasmakonzentrationen verhält sich gleich bei Kindern im Alter von 2 bis 570 Tagen [28], das gleiche gilt nach intrathekaler Gabe für die Atemdepression und die Liquorkonzentration bei Kindern von 4 Monaten bis 15 Jahren [29]. Studien zur analgetischen Wirkung bei Säuglingen und Kleinkindern sind schwierig, und verlässliche Daten fehlen.

Pharmakokinetik

Die höhere Empfindlichkeit von Neugeborenen auf Morphin im Vergleich zu Kleinkindern ist eine Folge der anderen Pharmakokinetik. Die angeblich vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke konnte nicht belegt werden. Die Clearance von Morphin (in ml/kg/min) ist beim Neugeborenen und kleinen Säugling noch erheblich geringer als beim Kleinkind (Tab. 7). Eine niedrige Clearance bedingt eine geringe Infusionsrate im Steady state (Infusionsrate = Clearance \times C_{ss}). Eine Morphin-Infusion, aber auch Einzeldosen (Tab. 8) müssen daher sorgfältig dosiert und der Patient muss adäquat überwacht werden.

Nach Gabe von Piritramid beim Neugeborenen ist – analog zum Morphin – die Clearance geringer und die Halbwertszeit nach einer Bolusgabe erheblich verlängert [30], die Dosis ist entsprechend zu reduzieren (Tab. 9).

Muskelrelaxanzien

Physiologie

Die neuromuskuläre Übertragung ist beim Neugeborenen noch unreif. Die maximale Azetylcholin-Freisetzung ist eingeschränkt, und geringere Plasmakonzentrationen von nichtdepolarisierenden Relaxanzien reichen aus, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Bei Frühgeborenen kommt es bei einem 20 Hz-Tetanus schon ohne Relaxanzien-gabe zu einem Ermüdungsphänomen („Fading“), bis zu einem Alter von 3 Monaten bewirkt ein 50-100 Hz-Tetanus ein „Fading“. Strukturell hingegen scheint die motorische Endplatte zum Zeitpunkt der Geburt schon weitgehend ausgereift, der fetale Rezeptortyp ist normalerweise nach der 36. SSW nicht mehr nachweisbar.

Das hohe HZV und die kurzen Wege verkürzen die Anschlagszeit bei kleinen Kindern; das größere Extrazellulärvolumen korreliert mit einem größeren Verteilungsvolumen für Relaxanzien, d.h. bei gleicher Dosis in mg/kg resultieren niedrigere Plasmaspiegel.

Tabelle 7

Clearance und Dosierungsempfehlungen für Morphin.

Alter	Clearance	Literatur	Übliche Dosierung
Frühgeborene	2 ml/kg/min		
NG (< 1 W)	6,5 ml/kg/min	[47]	5-15 µg/kg/h
1 W - 2 M	9 ml/kg/min	[47]	
2 - 6 M	21 ml/kg/min	[47]	10-50 µg/kg/h
6 M - 2 ½ J	21,6 ml/kg/min	[48]	
Erwachsene	14,6 ml/kg/min	[49]	

W = Woche; M = Monat, J = Jahr.

Tabelle 8

Übliche Einzeldosen für Morphin [50].

Alter	Dosis
Neugeborene spontanatmend	20-50 µg/kg
Neugeborene intubiert	50-100 µg/kg
Säuglinge und Kinder	100 µg/kg

Kleine Kinder haben nur geringe respiratorische Reserven; eine residuelle Relaxierung wirkt sich in dieser Altersgruppe besonders fatal aus und muss vermieden werden.

Succinylcholin

Stellenwert

Succinylcholin ist das Muskelrelaxans mit dem raschesten Wirkungseintritt und der kürzesten Wirkdauer.

Wegen seiner zahlreichen Nebenwirkungen ist es ein Reservemedikament und kommt nur noch in speziellen Situationen – z.B. bei der Nachblutung nach Tonsillektomie oder einem lebensbedrohlichen Laryngospasmus – zum Einsatz.

Pharmakokinetik und Dosierung

Kinder benötigen relativ höhere Dosen Succinylcholin (Tab. 10). Pharmakokinetische Daten bei Kindern fehlen. Succinylcholin wird durch die Butyrylcholinesterase abgebaut, die einer **genetischen Variabilität** unterliegt. Bei Patienten, die heterozygot für eine der abnormen Genvarianten sind, ist die

Tabelle 9

Übliche Einzeldosis für Piritramid.

Alter	Dosis
Frühgeborene 24-29 SSW	25 µg/kg
Frühgeborene 30-36 SSW	25-50 µg/kg
Termingeborene	50-100 µg/kg
Säuglinge und Kleinkinder	100 µg/kg

SSW = Schwangerschaftswoche.

Wirkdauer um wenige Minuten verlängert; bei homozygoten Trägern dieser Varianten sind es 2-4 h. Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 6 Monaten ist die Konzentration der Butyrylcholinesterase zwar noch vermindert, die Wirkdauer von Succinylcholin ist aber nicht verlängert, was ggf. durch das größere Verteilungsvolumen erklärt werden kann.

Nebenwirkungen

Succinylcholin ist eine Triggersubstanz für die Entwicklung einer Malignen Hyperthermie (MH). Vor allem aber kann Succinylcholin bei Kindern mit Muskeldystrophie (z.B. Muskeldystrophie Typ Duchenne) eine isolierte Rhabdomyolyse bewirken, was von der eigentlichen MH-Reaktion mit Hypermetabolismus abzugrenzen ist [31]. Die Rhabdomyo-

Tabelle 10

Intubationsdosen für Succinylcholin.

Alter	Dosis
Neugeborene	2-3 mg/kg
Säuglinge	2 mg/kg
Kinder	1,5 mg/kg
Erwachsene	1-1,5 mg/kg

lyse bei Muskeldystrophie – gesund wirkende Kleinkinder erhalten Succinylcholin, entwickeln eine Rhabdomyolyse mit Hyperkaliämie und sterben – ist der Hauptgrund, weshalb Succinylcholin aus der Routineanästhesie verschwunden ist.

Succinylcholin bewirkt auch bei gesunden Kindern einen Anstieg des Serumkaliums um ca. 0,2 mmol/l. Bei Zuständen mit einer Rezeptor-„Upregulation“ an der motorischen Endplatte, z.B. einige Tage nach Verbrennung oder Paraplegie, kommt es zu einem exzessiven Anstieg mit den klinischen Zeichen einer Hyperkaliämie. Bei Kindern mit Myelomeningozele [32] oder Zerebralparese [33] ist dies, möglicherweise wegen der geringen Muskelmasse, keine Gefahr.

Nichtdepolarisierende Relaxanzien

Pharmakodynamik

Bei Neugeborenen und Säuglingen genügen niedrigere Konzentrationen für eine neuromuskuläre Blockade als bei größeren Kindern. Die Intubationsdosis in mg/kg ist jedoch in allen Altersklassen ähnlich (Tab. 11), weil das Verteilungsvolumen deutlich größer ist. Die Wirkung von Muskelrelaxanzien wird durch Inhalationsanästhetika verstärkt; der Bedarf wird um rund 2/3 reduziert, und diese Potenzierung erfolgt beim kleinen Kind deutlich rascher als im späteren Lebensalter.

Pharmakokinetik

Die organabhängig eliminierten Relaxanzien **Rocuronium**, **Vecuronium** und **Pancuronium** haben beim Neugeborenen und Säugling eine deutlich verlängerte Wirkung als beim größeren Kind.

Atracurium und Cisatracurium wirken in allen Altersklassen ähnlich lang und werden von vielen Kinderanästhesisten daher als besonders geeignet bewertet.

Eine Erhöhung der Dosis verkürzt bei allen Relaxanzien die Anschlagszeit. Nebenwirkungen wie eine Histamin-Freisetzung (z.B. nach Mivacurium oder Atracurium) und vor allem die lange Wirkdauer ermöglichen es im klinischen Alltag nur begrenzt, diese Möglichkeit zu nutzen (Tab. 12). Die Anschlagszeit ist bei Neugeborenen und Säuglingen aufgrund der kurzen Kreislaufzeit generell kürzer als bei größeren Kindern.

Tabelle 12

Dosierungsempfehlungen für Rocuronium beim nicht nüchternen Kind [50].

Situation	Dosis
Neugeborene und Säuglinge	0,6 mg/kg
Kinder über 1 Jahr	1 mg/kg
Bei geplanter Nachbeatmung	2 mg/kg

Mivacurium wirkt beim Säugling eher kürzer als beim Erwachsenen. Da die Substanz von der Butyryl-Cholinesterase abgebaut wird, die einer **genetischen Variabilität** unterliegt, ist eine sorgfältige neuromuskuläre Überwachung erforderlich. Eine unerwartet kurze Anschlagszeit lässt eine verlängerte Wirkung erwarten; anhand der Wirkdauer der Intubationsdosis lässt sich damit auch der Infusionsbedarf abschätzen. Eine durch Mivacurium induzierte Blockade lässt sich bei beginnender Spontanerho-

lung (1-2 Zuckungen im „Train-of-four“) mit Neostigmin antagonisieren, was aber nur bei verlangsamtem Abbau klinisch relevant wird. Neostigmin hemmt zwar zusätzlich die Butyryl-Cholinesterase, dies tritt aber erst bei sehr hohen, klinisch nie erreichten Konzentrationen auf. Zum Zeitpunkt der Antagonisierung sind die Plasmaspiegel auch schon sehr tief, und zudem findet bei atypischer Butyryl-Cholinesterase ohnehin kein Abbau von Mivacurium statt.

Antagonisierung

Die Erholung der neuromuskulären Funktion muss am Ende der Anästhesie möglichst vollständig sein. Dies soll relaxometrisch und klinisch geprüft werden (beim Säugling z.B. durch Anheben bzw. Wegziehen der Beinchen).

Eine vollständige Erholung wird durch die Verwendung kurzwirksamer Relaxanzien wie Mivacurium oder durch eine pharmakologische Antagonisierung erreicht.

- Am häufigsten wird **Neostigmin** in einer Dosis von 50 µg/kg verwendet. Es wird mit 20 µg/kg Atropin oder besser mit 10 µg/kg Glykopyrrolat kombiniert. Klinisch relevante Nebenwirkungen werden nicht gesehen.
- Zur Reversierung von Rocuronium ist **Sugammadex** verfügbar; die klinischen Erfahrungen bei Kindern sind allerdings noch relativ gering (Tab. 13). Mit Sugammadex können im Gegensatz zu Neostigmin auch sehr profunde Blockaden reversiert werden.

Tabelle 11

Dosierungsrichtlinien für nichtdepolarisierende Relaxanzien.

Medikament	Intubationsdosis (2-3 x ED95)	Repetitionsdosis	Infusionsrate
Atracurium	0,5 mg/kg	0,15 mg/kg	0,5 mg/kg/h
Cisatracurium	0,15 mg/kg	0,02 mg/kg	0,1 mg/kg/h
Mivacurium	0,25 mg/kg*	0,1 mg/kg	0,5-1 mg/kg/h
Rocuronium	0,6 mg/kg	0,1 mg/kg	0,5 mg/kg/h

* Dosen über 0,15 mg/kg müssen aufgeteilt verabreicht werden (0,15 mg/kg, nach 20 s 0,1 mg/kg).

Tabelle 13

Dosierung von Sugammadex.

Neuromuskuläre Blockade	Dosis
Moderat (1-3 Antworten im TOF)	2 mg/kg
Profund (1-2 Antworten im PTC)	4 mg/kg
Total (unmittelbar nach Intubationsdosis)	16 mg/kg

Nichtopioid-Analgetika

Allgemeine Aspekte

Nichtopioid-Analgetika werden in der Kindermedizin sehr häufig zur Behandlung von Schmerzen und zur Fiebersenkung eingesetzt.

Aktuell wird mit Emotion über ihre Indikation diskutiert – und ob Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zu bevorzugen seien. Realität ist, dass heute die meisten Kinder mit Kontakt zu Paracetamol und/oder Ibuprofen aufwachsen.

Paracetamol

Stellenwert

Der Autor empfiehlt, Paracetamol nur dann als Analgetikum zu verwenden, wenn die stärker wirksamen NSAR nicht in Frage kommen.

Paracetamol wirkt fraglos analgetisch, seine Wirksamkeit wird aber wahrscheinlich oft überschätzt. Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind bei akuten posttraumatischen oder postoperativen Schmerzen deutlich besser wirksam. Dies geht aus Metaanalysen bei Erwachsenen hervor und trifft mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf Kinder zu [34]. In Kombination mit Opioiden können NSAR – im Gegensatz zu Paracetamol – nicht nur den Opioidbedarf senken, sondern auch eine bessere Analgesie bei weniger Nebenwirkungen (wie Erbrechen oder Sedierung) bewirken [35]. Bei Säuglingen kann kein Vorteil gezeigt werden, wenn zusätzlich zu Morphin noch Paracetamol verabreicht wird [36]. Auch bei der Behandlung einer Migräneattacke ist Paracetamol den NSAR deutlich unterlegen. Aus all diesen Überlegungen sind im postoperativen Bereich beim Fehlen von Kontraindikationen die NSAR dem Paracetamol regelmäßig vorzuziehen. Die Nebenwirkungen scheinen insgesamt nicht sehr unterschiedlich zu sein.

Pharmakodynamik

Paracetamol ist ein schwaches Analgetikum mit einem zentralen Angriffspunkt; neben einer zentralen Hemmung der Zyklooxygenase (COX) werden ein serotoninerger Wirkmechanismus und eine Interaktion mit dem Endocannabinoid-System diskutiert. Das Wirkmaximum wird auch bei intravenöser Gabe nur langsam erreicht (Time-to-Peak 53 min). Leider gibt es nur wenige Daten über die analgetische Wirkung bei kleinen Kindern; Fiebersenkung und Pharmakokinetik sind weit besser erforscht. In hohen Dosen kann es zu einer peripheren COX-Hemmung ähnlich wie bei den NSAR mit einer Störung der Nieren- und Thrombozytenfunktion kommen; dies wurde allerdings bis heute nicht als klinisches Problem wahrgenommen.

Pharmakokinetik

Paracetamol wird nach rektaler Gabe sehr langsam resorbiert und in der Leber durch Konjugation mit Glukuronsäure und Sulfat metabolisiert. Analgetisch wirksame Konzentrationen liegen wahrscheinlich im Bereich einer Plasmakonzentration von 10-20 µg/ml; dazu sind bei rektaler Gabe eine Ladedosis von 35-45 mg/kg und Tagesdosen bis 100 mg/kg nötig. Bei intravenöser Gabe soll die erste Dosis 15-30 mg/kg betragen, gefolgt von 15 mg/kg alle 6-12 h. Diese Dosierungsvorschläge von Experten zielen auf eine genügende analgetische Wirkung und weichen erheblich von

den stark von Sicherheitsbedenken geprägten Angaben in den Packungsbeilagen ab (Tab. 14).

Nebenwirkungen

Paracetamol ist die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen bei Kindern und Erwachsenen. Ursache ist ein bei der Metabolisierung entstehendes lebertoxisches Abbauprodukt. Oft liegt eine unbeabsichtigte Überdosierung zugrunde. Die maximale Tagesdosis und die Verabreichungsdauer hoher Dosen müssen daher beschränkt werden. Allerdings kann es auch in üblicher Dosierung bei speziell empfindlichen Patienten zu schweren Leberschäden kommen, z.B. bei Nahrungskarenz oder Fieber.

Eine Studie von Beasley et al. [37] zeigte eine Korrelation von Paracetamol-Medikation in der Säuglingszeit und dem Auftreten von Asthma bronchiale im späteren Lebensalter auf. Asthma hat aber eine multifaktorielle Ätiologie: Die genetische Prädisposition, verschiedene Umwelteinflüsse und die Entwicklung des kindlichen Immunsystems spielen wichtige Rollen. Rezidivierende Infekte in der frühen Kindheit, die möglicherweise dann auch eine Indikation für Paracetamol sind, scheinen bahnend zu wirken. Wenn Paracetamol aber aus nichtrespiratorischen Gründen (z.B. bei Harnwegsinfekt) verabreicht wird, so ist die Inzidenz von Asthma nicht erhöht [38].

Tabelle 14

Paracetamol zur postoperativen Schmerztherapie. Dosierungsempfehlung von Experten, die das Ziel einer ausreichenden analgetischen Wirkung hat und von den Empfehlungen der Industrie abweicht.

Alter	Ladedosis (mg/kg)	Erhaltungsdosis (mg/kg)	Dosisintervall (h)	Maximale Tagesdosis (mg/kg)
Enteral				
Frühgeborene	20	20	12	40
NG und Säuglinge <3 M	20-30	15-20	8-12	60
>3 M	20-40	15-20	6-8	90
Intravenös				
Frühgeborene	15	15	12	30
NG und Säuglinge <3 M	15	15	8-12	60
>3 M	15-30	15	4-6	60

NG = Neugeborenes; M = Monat.

NSAR und Metamizol

NSAR hemmen nach gängiger Lehrmeinung die COX in peripheren Geweben und auch im Rückenmark. Der Wirkeintritt ist regelmäßig eher langsam. Die Analgesie ist besser als nach Gabe von Paracetamol. NSAR beeinträchtigen die Thrombozyten- und die Nierenfunktion. Bei Frühgeborenen werden oft Einzeldosen von Ibuprofen oder Indometacin verabreicht, um den Ductus Botalli zu verschließen. NSAR werden von vielen Kinderanästhesisten bei Säuglingen ab dem 3. Lebensmonat zur Analgesie verwendet (Tab. 15), auch wenn es sich damit meist um eine „off-label“-Anwendung handelt.

Auch **Metamizol** wird von vielen Kinderanästhesisten als gutes Analgetikum auch gegen viszerale Schmerzen geschätzt (Tab. 16), dies u.a. wegen des Fehlens von Atemdepression, Nausea und Pruritus – allerdings gibt es kaum Studien zum Einsatz von Metamizol bei Kindern. Vermutlich hat Metamizol wie andere NSAR das Potential, die Nieren- und Thrombozytenfunktion zu beeinträchtigen. Darüber hinaus ist die Gefahr des Schocks bei zu schneller intravenöser Applikation und selten – bei entsprechender Disposition – die Gefahr der Agranulozytose zu beachten.

Tabelle 16

Dosierung von Metamizol [50].

Einzeldosis	15 mg/kg
Dauerinfusion	50-75 mg/kg

Co-Analgetika

Das wichtigste Co-Analgetikum ist **Dexamethason**; es ist 25-mal stärker wirksam als Hydrocortison und muss langsam intravenös injiziert werden (Missempfindung, Weckreaktion).

Dexamethason wirkt analgetisch bei der Tonsillektomie [39] und wahrscheinlich bei fast allen Eingriffen [40]. Darüber hinaus wirkt es antiemetisch und ist Bestandteil aller Empfehlungen zur Prophylaxe des postoperativen Erbrechens. Die optimale Dosis ist hier noch unklar. In einer vieldiskutierten Dosisfindungsstudie von Czarnetzki et al. [41] wurde

Tabelle 15

Dosierung der NSAR.

Medikament	Dosis	Intervall	Tagesdosis
Diclofenac	1 mg/kg	6-8 h	3 mg/kg/d
Ibuprofen	5-10 mg/kg	6-8 h	40 mg/kg/d

mit zunehmender Dosis eine bessere antiemetische Wirkung gefunden, allerdings trat mit der höchsten Dosis von 0,5 mg/kg eine hohe Inzidenz von Blutungskomplikationen nach Tonsillektomie auf, so dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Vor allem aber lag die Inzidenz der Blutungskomplikationen weit über dem erwarteten Mittel von rund 5%. Diese hohen Blutungsraten wurden – auch mit noch höheren Dosen – von anderen Arbeitsgruppen jedoch nicht erreicht [42]. Der Autor empfiehlt daher, keinen grundlegenden Wandel in der Verordnungspraxis vorzunehmen.

Lokalanästhetika

Allgemeine Aspekte

Lokalanästhetika blockieren Natriumkanäle und verhindern die Propagierung des Aktionspotentials an peripheren Nerven; Natriumkanäle sind aber auch in anderen Organen wie Herz und Hirn vorhanden. Lokalanästhetika haben aber auch bei systemischer Gabe analgetische und antiinflammatorische Effekte; hier ist der genaue Wirkmechanismus nur zum Teil geklärt.

Lokalanästhesie spielt bei Kindern eine ganz besonders große Rolle in der Schmerztherapie, da sie risikoarm und vor allem prophylaktisch eingesetzt werden kann.

Bei Kindern ist eine lange Wirkdauer besonders wichtig, während die Anschlagszeit wegen der meist begleitenden Allgemeinanästhesie keine große Rolle spielt. Meist werden daher die langwirkenden Substanzen Ropivacain, Levobupivacain oder Bupivacain verwendet. Außer bei der Kaudalanästhesie liegen keine Daten über die optimalen Konzentrationen und Dosen für bestimmte Verfahren vor.

Pharmakodynamik

Bei Kindern sind die Nervenfasern dünner als beim Erwachsenen. Sie haben weniger Myelin, und die Ranvier'schen Schnürringe liegen näher beieinander. Daher muss das Lokalanästhetikum, um drei oder mehr Ranvier'sche Schnürringe und damit die saltatorische Erregungsleitung zu blockieren, nur ein kleineres Gebiet erreichen. Zudem sind die Nervenfasern empfindlicher, und es reichen niedrigere Konzentrationen für eine Blockade aus [43]. So bewirkt z.B. kaudales 0,2% Ropivacain beim kleinen Frühgeborenen eine totale motorische Blockade.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik weist bei kleinen Kindern drei Phänomene auf: Ein größeres Verteilungsvolumen, eine niedrigere Proteinbindung [44] und eine kleinere Clearance [45] (Tab. 17). Wegen der im Vergleich zum Kleinkind verminderten Clearance sollen Nachinjektionen oder Dauerinfusionen bei Neugeborenen und

Tabelle 17

Pharmakokinetische Besonderheiten bei der Verwendung von Lokalanästhetika bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen.

Pharmakokinetische Besonderheit	Klinische Relevanz
Größeres Verteilungsvolumen	Niedrigere Plasmaspiegel
Niedrigere Proteinbindung	Höheres Toxizitätspotential
Kleinere Clearance	Ansteigende Spiegel bei Dauerinfusion

Tabelle 18

Empfohlene Höchstdosen der Lokalanästhetika bei Kindern [50]. Bei topischer Anwendung, z.B. zur Bronchoskopie, sollen 3-4 mg/kg Lidocain nicht überschritten werden.

Lokalanästhetikum	Einzel-dosis	Dauerinfusion
Bupivacain	2,5 mg/kg	0,25 mg/kg/h
Levobupivacain	2,5 mg/kg	0,25 mg/kg/h
Ropivacain	3-4 mg/kg	0,4 mg/kg/h
Lidocain	7 mg/kg	2 mg/kg/h
Prilocain	7-10 mg/kg	kontraindiziert

Säuglingen vorsichtig erfolgen (Tab. 18). Nach dem ersten Lebenshalbjahr erfolgt die Metabolisierung sehr rasch, und es sind höhere Dosen möglich.

Toxizität

Vermutlich sind kleine Kinder nicht vermehrt empfindlich gegenüber den zentralnervösen oder kardialen toxischen Effekten als Erwachsene. Die meist begleitende Allgemeinanästhesie unterdrückt Krämpfe, verstärkt aber die kardiale Toxizität. Die myotoxische Wirkung ist hingegen möglicherweise bei kleinen Kindern stärker [46]; diese wird jedoch außerhalb der Augen Chirurgie nicht als Problem gesehen.

- **Bupivacain** ist international immer noch das bei Kindern am meisten verwendete Lokalanästhetikum. **Levobupivacain** und **Ropivacain** haben aber ein geringeres Toxizitätspotential und werden Bupivacain in Zukunft ersetzen. Ropivacain bietet vermutlich den Vorteil, dass im Fall einer Intoxikation die Reanimation leichter gelingt. Levobupivacain erlaubt höhere Dosen bis zum Eintreten schwerer Toxizitätszeichen und hat möglicherweise den Vorteil einer längeren Wirkdauer.
- **Prilocain** gilt in Bezug auf akute Toxizität als das sicherste Lokalanästhetikum überhaupt. Krämpfe oder kardiovaskuläre Toxizität kommen kaum vor. Eine klinisch relevante Bildung von Methämoglobin ist nach höheren Dosen (ab 5 mg/kg) möglich. Wegen der noch geringeren Aktivität der Methämoglobin-Reduktase kommt dies bei Säuglingen schon nach moderaten Dosen (ab 2,5 mg/kg) vor.

- **Lidocain** kann ebenfalls eine Methämoglobin-Bildung begünstigen, jedoch in weit geringerem Ausmaß.
- Eine **Creme** mit 2,5% Prilocain und 2,5% Lidocain (EMLA®) kann bei Beschränkung der Dosis auf 1-2 g auch bei kleinen Säuglingen problemlos verwendet werden. Die Creme wird in der Kindermedizin häufig zur Verringerung von Punktionsschmerzen verwendet.

Schlussfolgerungen

Jede Medikation bei Kindern erfordert die Kenntnis der altersabhängigen Pharmakodynamik und vor allem der Pharmakokinetik. Besonders Hypnotika wie Propofol oder Thiopental weisen einen sehr stark vom Lebensalter abhängigen Dosisbedarf auf. Bei der intravenösen Anästhesie werden in Zukunft vermehrt computergestützte Dosierungssysteme Anwendung finden. Die Aussage „Anaesthesia is an art, but based on knowledge“ trifft ganz besonders für die Kinderanästhesie zu.

Literatur

1. Anderson BJ, Meakin GH: Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr Anaesth* 2002;12:205-19
2. Lerman J, Jöhr M: Inhalational anaesthesia vs total intravenous anaesthesia (TIVA) for pediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2009;19:521-34
3. Davidson AJ, Wong A, Knottenbelt G, Sheppard S, Donath S, Frawley G: MAC-awake of sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth* 2008;18:702-7
4. Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J: Perioperative anxiety and

postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003;13:501-7

5. Dubois MC, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I: Comparison of three techniques for induction of anaesthesia with sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth* 1999;9:19-23
6. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I: Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics* 2000;105:E47
7. Jöhr M: Exzitation nach Sevofluran: Ein Problem in der Kinderanästhesie? *Anaesthesist* 1999;48:917-18.
8. Cravero J, Surgenor S, Whalen K: Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 2000;10:419-24
9. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al: Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth* 2010;104:216-23
10. Levy RJ, Nasr VG, Rivera O, Roberts R, Slack M, Kanter JP, et al: Detection of carbon monoxide during routine anaesthetics in infants and children. *Anesth Analg* 2010;110:747-53
11. Westrin P, Jonmarker C, Werner O: Thiopental requirements for induction of anaesthesia in neonates and in infants one to six months of age. *Anesthesiology* 1989;71:344-46
12. Muñoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Leon PJ: Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:882-87
13. Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, Ammon C, Schwilden H, Schüttler J, et al: Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth* 2008;100:509-16
14. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG: The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth* 1999;9:209-16
15. Motsch J, Roggenbach J: Popofol-Infusionssyndrom. *Anaesthesist* 2004;53:1009-24
16. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al: Metabolic

Continuing Medical Education

Review Articles

- acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-16
17. 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;357:117-18
 18. Kill C, Leonhardt MC, Wulf H: Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 2003;13:823-26
 19. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A: Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987;1:243-48
 20. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al: Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010;125:e1208-25
 21. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al: Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393-401
 22. Muñoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR: Remifentanyl requirements during propofol administration to block the somatic response to skin incision in children and adults. *Anesth Analg* 2007;104:77-80
 23. Barker N, Lim J, Amari E, Malherbe S, Ansermino JM: Relationship between age and spontaneous ventilation during intravenous anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:948-55
 24. Duncan HP, Cloote A, Weir PM, Jenkins I, Murphy PJ, Pawade AK, et al: Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl doses. *Br J Anaesth* 2000;84:556-64
 25. Santeiro ML, Christie J, Stromquist C, Torres BA, Markowsky SJ: Pharmacokinetics of continuous infusion fentanyl in newborns. *J Perinatol* 1997;17:135-39
 26. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-41
 27. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M: Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth* 2003;91:218-23
 28. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT: Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;77:695-701
 29. Nichols DG, Yaster M, Lynn AM, Helfaer MA, Deshpande JK, Manson PN, et al: Disposition and respiratory effects of intrathecal morphine in children. *Anesthesiology* 1993;79:733-38
 30. Muller C, Kremer W, Harlfinger S, Doroshenko O, Jetter A, Hering F, et al: Pharmacokinetics of piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units. *Eur J Pediatr* 2006;165:229-39
 31. Gurnaney H, Brown A, Litman RS: Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043-48
 32. Dierdorf SF, McNiece WL, Rao CC, Wolfe TM, Means LJ: Failure of succinylcholine to alter plasma potassium in children with myelomeningocele. *Anesthesiology* 1986;64:272-73
 33. Dierdorf SF, McNiece WL, Rao CC, Wolfe TM, Krishna G, Means LJ, et al: Effect of succinylcholine on plasma potassium in children with cerebral palsy. *Anesthesiology* 1985;62:88-90
 34. Morton NS, O'Brien K: Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 1999;82:715-17
 35. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-304
 36. van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, Jacqz-Aigrain E, van den Anker JN, Tibboel D: Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth* 2007;98:372-79
 37. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al: Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48
 38. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al: Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4616
 39. Afman CE, Welge JA, Steward DL: Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:181-86
 40. Hong JY, Han SW, Kim WO, Kim EJ, Kil HK: Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *Br J Anaesth* 2010;105:506-10
 41. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, et al: Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2621-30
 42. Brigger MT, Cunningham MJ, Hartnick CJ: Dexamethasone administration and postoperative bleeding risk in children undergoing tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:766-72
 43. Benzon HT, Strichartz GR, Gissen AJ, Shanks CA, Covino BG, Datta S: Developmental neurophysiology of mammalian peripheral nerves and age-related differential sensitivity to local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1988;61:754-60
 44. Mazoit JX, Denson DD, Samii K: Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants. *Anesthesiology* 1988;68:387-91
 45. Luz G, Innerhofer P, Bachmann B, Frischhut B, Menardi G, Benzer A: Bupivacaine plasma concentrations during continuous epidural anesthesia in infants and children. *Anesth Analg* 1996;82:231-34
 46. Nouette-Gaulain K, Dadure C, Morau D, Pertuiset C, Galbes O, Hayot M, et al: Age-dependent bupivacaine-induced muscle toxicity during continuous peripheral nerve block in rats. *Anesthesiology* 2009;111:1120-27
 47. Pokela ML, Olkkola KT, Seppala T, Koivisto M: Age-related morphine kinetics in infants. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:26-34
 48. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT: The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child* 1992;146:972-76
 49. Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:52-59
 50. Jöhr M: *Kinderanästhesie. 7. Auflage.* München: Elsevier 2009.

**Korrespondenz-
adresse****Dr. med.
Martin Jöhr**

Institut für Anästhesie, Chirurgische
Intensivmedizin, Rettungsmedizin
und Schmerztherapie (IFAIRS)
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16, Schweiz
Tel.: +41 41 2054908
Fax: +41 41 3705427
E-Mail: joehrmartin@bluewin.ch

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **140612**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: 01.06.2013

Weitere Informationen:

E-Mail: atanasovska@dgai-ev.de, Tel.: 0911 933780.

www.my-bda.com

**MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN****CME 6/2012**

1. Die Pharmakotherapie in der Kinderanästhesie erfordert die Beachtung einiger Grundregeln. Welche der folgenden Aussagen zu diesen Grundregeln trifft zu?

- Eine gewichtsadaptierte Dosierung linear zum Körpergewicht ist immer richtig
- Das relativ große Herzzeitvolumen bei Kindern begünstigt eine rasche Verteilung und kürzere Anschlagszeit intravenös verabreichter Medikamente
- Die Dosisbestimmung mittels mathematischer Berechnungen macht klinische Studien bei Kindern überflüssig
- Nicht zugelassene Medikamente („off-label use“) müssen heute bei Kindern kaum noch verwendet werden
- Der Sauerstoffverbrauch verändert sich linear zum Körpergewicht

2. Bei Kindern werden häufig Inhalationsanästhetika eingesetzt. Welche der folgenden Aussagen zu Inhalationsanästhetika trifft zu?

- Neugeborene benötigen höhere Konzentrationen (MAC-Werte) Isofluran als Säuglinge
- Die Konzentration am Wirkort steigt im Vergleich zur Konzentration im Blut oder in der Alveole verzögert an
- Postoperative Unruhe lässt sich durch eine Prämedikation mit Midazolam vermeiden
- Inhalationsanästhetika bewirken bei Neugeborenen nur eine geringe Kardiodepression
- Beim Einsatz moderner Inhalationsanästhetika ist keine CO₂-Bildung zu befürchten

3. Bei Kindern werden auch intravenöse Anästhetika häufig verwendet. Welche der folgenden Aussagen zu intravenösen Anästhetika trifft zu?

- Eine TIVA ist für Säuglinge stets das Verfahren der ersten Wahl
- Propofol wirkt nach einer Bolusinjektion schneller als Thiopental
- Das Propofol-Infusionssyndrom kann auch während einer Anästhesie induziert werden
- Der Injektionsschmerz durch Propofol lässt sich zuverlässig vermeiden
- Für eine adäquate Hypnosetiefe sind Effekortspiegel von ca. 1,0 µg/ml Propofol ausreichend

4. Opiode haben bei Kindern einen hohen Stellenwert. Welche der folgenden Aussagen zu Opioiden trifft nicht zu?

- Kleine Säuglinge benötigen höhere Infusionsraten von Remifentanyl (in µg/kg/min) als Schulkinder
- Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik können bei Kindern zum Problem werden

- c. Morphin hat bei Neugeborenen eine kleinere Clearance (in ml/kg/min) als bei Schulkindern
- d. Piritramid hat bei Neugeborenen eine kleinere Clearance (in ml/kg/min) als bei Schulkindern
- e. Piritramid verursacht viel seltener Erbrechen als Morphin
- 5. Die Anwendung von Muskelrelaxanzien bei Kindern erfordert besonderes Wissen. Welche der folgenden Aussagen zu Muskelrelaxanzien trifft zu?**
- a. Das Hauptrisiko beim Einsatz von Succinylcholin bei Kindern mit Muskeldystrophie Typ Duchenne ist die Maligne Hyperthermie
- b. Die Wirkung von Mivacurium kann durch Neostigmin nicht antagonisiert werden
- c. Mivacurium wird wie Succinylcholin durch die Plasma-Cholinesterase abgebaut
- d. Sugammadex wird zum Reversieren immer mit Atropin kombiniert
- e. Rocuronium wirkt beim Säugling nicht länger als beim größeren Kind
- 6. Der Einsatz von Paracetamol bei Kindern wird derzeit breit diskutiert. Welche der folgenden Aussagen zu Paracetamol trifft zu?**
- a. Paracetamol ist bei Kindern von besonderer Wirkstärke
- b. Bei korrekter Dosierung kommt Toxizität nie vor
- c. Es ist bewiesen, dass Paracetamol zu Asthma bronchiale führen kann
- d. Paracetamol wird bei rektaler Gabe sehr langsam resorbiert
- e. Paracetamol wirkt besser analgetisch als Ibuprofen
- 7. Auch Metamizol wird häufig bei Kindern verwendet. Welche der folgenden Aussagen zu Metamizol trifft zu?**
- a. Metamizol führt nicht zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion
- b. Die übliche Dosis bei Kindern beträgt 5 mg/kg
- c. Es gibt viele Studien zum Einsatz von Metamizol bei Kindern
- d. Metamizol wirkt gut auch gegen viszerale Schmerzen
- e. Metamizol bewirkt Atemdepression, Nausea und Pruritus
- 8. Dexamethason wird bei Kindern häufig als Co-Analgetikum und Antiemetikum verwendet. Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?**
- a. Dexamethason soll möglichst rasch intravenös injiziert werden
- b. In einer Studie wurde bei einer Dosis von 0,5 mg/kg eine erhöhte Blutungsrate nach Tonsillektomie gefunden
- c. Die schmerzlindernde Wirkung von Dexamethason nach der Tonsillektomie ist gesichert
- d. 1 mg Dexamethason ist 25 x stärker wirksam als 1 mg Hydrocortison
- e. Es wurde ein dosisabhängiger Effekt gegen postoperatives Erbrechen gezeigt
- 9. Bei Kindern werden Lokalanästhetika häufig topisch eingesetzt. Welche der folgenden Aussagen trifft in diesem Zusammenhang zu?**
- a. Wegen der geringen Aktivität der Methämoglobinreduktase können beim kleinen Säugling schon geringe Mengen Prilocain zur Methämoglobinämie führen
- b. Prilocain bewirkt als einziges Lokalanästhetikum eine Methämoglobinämie
- c. Es gibt keine Höchstdosen für die topische Anwendung von Lokalanästhetika
- d. 1-2 g EMLA® sind für einen kleinen Säugling viel zu viel
- e. Prilocain gilt in Bezug auf akute Toxizität als das gefährlichste Lokalanästhetikum überhaupt
- 10. Lokalanästhetika spielen eine große Rolle in der Schmerztherapie bei Kindern. Welche der folgenden Aussagen trifft in diesem Zusammenhang zu?**
- a. Beim Neugeborenen und kleinen Säugling ist die Clearance (in ml/kg/min) größer als beim Kleinkind
- b. Levobupivacain und Ropivacain haben ein größeres Toxizitätspotential als Bupivacain
- c. Die systemische Gabe von Lidocain hat keine positiven Effekte
- d. Myotoxizität kommt bei Kindern mit Sicherheit nicht vor
- e. Beim Kind reichen für eine Blockade niedrigere Konzentrationen als beim Erwachsenen aus.

Antworten CME

Heft 6/2011

FRAGE				
1 e	2 d	3 c	4 b	5 a
6 d	7 c	8 c	9 c	10 d