

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PHYSOSTIGMIN UND POSTOPERATIVES DELIR BEI
VORSCHULKINDERN: EINE RANDOMISIERTE DOPPELBLINDSTUDIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Maria Häusler (geb. Geroldinger)

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Wolfgang Funk
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hugo Segerer
Tag der mündlichen Prüfung:	16. Oktober 2012

INHALT

INHALT	3
I EINFÜHRUNG, STUDIENAUFBAU UND ERGEBNISSE	6
1 EINFÜHRUNG	6
2 STUDIENAUFBAU / PATIENTEN UND METHODEN	10
2.1 STUDIENDESIGN	10
2.2 PATIENTENAUSWAHL	10
2.3 AUFNAHME UND RANDOMISIERUNG	11
2.4 STUDIENMEDIKATION	12
2.5 RISIKO–NUTZEN ABWÄGUNG	12
2.6 STUDIENABLAUF UND STUDIENPROTOKOLLE	13
2.7 ABBRUCHKRITERIEN	16
2.8 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	16
2.9 HARD-, SOFTWARE SOWIE DATENMANAGEMENT	17
2.10 STATISTISCHE METHODEN	18
2.11 ETHISCHE GRUNDLAGEN	19
2.12 GESETZLICHE REGELUNGEN	20
3 ERGEBNISSE	22
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	22
3.2 OP-INDIKATION UND NARKOSE	23
3.3 BEOBACHTUNG IM AUFWACHRAUM	24
3.4 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	28
3.5 ELTERNINTERVIEWS	31
3.6 STUDIENABBRÜCHE	37
II DISKUSSION	40
1 DAS ANTICHOLINERGE SYNDROM	40

1.1 DEFINITION	40
1.2 URSACHEN	44
1.3 DIAGNOSTIK	52
1.4 THERAPIE	53
2 PHYSOSTIGMIN	55
2.1 GESCHICHTE UND STRUKTUR.....	55
2.2 PHARMAKODYNAMIK	57
2.3 PHARMAKOKINETIK.....	61
2.4 WECHSELWIRKUNG MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN	61
2.5 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	62
2.6 INDIKATION.....	65
3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	69
3.1 PRÄMEDIKATION	69
3.2 BEURTEILUNG IM AUFWACHRAUM	70
3.3 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	73
3.4 ELTERNINTERVIEWS.....	75
4 ZUSAMMENFASSUNG	78
III ANHANG.....	81
1 LITERATURVERZEICHNIS	81
2 ROHDATEN ZUR ERSTELLUNG DER EINZELNEN ABBILDUNGEN (soweit nicht im Text anders erwähnt).....	90
3 ERHEBUNGSBÖGEN.....	97
3.1 MUSTER DER PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	97
3.2 MUSTER DER DOKUMENTATIONSBÖGEN (CRF).....	100
3.6 FORMBLATT PATIENTENIDENTIFIKATIONSLISTE.....	114
3.7 ARBEITSVORSCHRIFTEN	115
4. ALDRETE SCORE.....	116

5. PUBLIKATION	117
6. DANKSAGUNG	123
7. LEBENSLAUF	124

I EINFÜHRUNG, STUDIENAUFBAU UND ERGEBNISSE

1 EINFÜHRUNG

Der Aufwachraum, in dem Patienten postoperativ betreut werden, sollte ein Raum der Ruhe und der Erholung sein, in dem schreiende und weinende Kinder die Ausnahme und nicht die Regel sind.

Nicht selten sind Vorschulkinder jedoch nach operativen und diagnostischen Eingriffen in Narkose oder Sedierung im Aufwachraum unruhig, weinerlich, desorientiert oder agitiert. Selbst bei gesicherter, ausreichender Analgesie und Anwesenheit vertrauter Personen bleiben einige dieser Patienten untröstbar in einem Zustand mit reduziertem Bewusstsein, verringerter Konzentration, kognitivem Defizit, psychomotorischer Störung, Störung des Schlaf-Wach Rhythmus, Alpträumen, Reizbarkeit, Angst und Apathie. Dieser Zustand wird nach ICD10 als „Delir“ (F05.x) diagnostiziert.

Die Inzidenz postoperativer Agitationen bei Kindern wird in der Literatur mit 9-73% ^{1, 2} angegeben, wobei vor allem ein Alter zwischen 3-5 Jahren, präanarkotische Excitation und Angst, sowie schnelles Aufwachen aus der Narkose als Risikofaktoren ^{3, 4, 5} gelten. Moderne, schnell abflutende Anästhetika wie Sevofluran und Desfluran erhöhen möglicherweise die Inzidenz ^{6, 7, 8}. Aber auch unter Narkosen mit Barbituraten ³, Midazolam ⁹, Halothan ¹⁰ und Propofol ¹ wurden postoperativ delirante Zustandsbilder beschrieben. Pädiatrisch tätige Anästhesisten behandeln die Symptome gewöhnlich mit Sedativa, Hypnotika und Opioidanalgetika. Die Therapie beunruhigt aber die Eltern, die ein waches Kind erwarten, und verzögert die Verlegung. Bei einer Dauer der Symptomatik von 10-20 min ⁹ wäre auch Abwarten möglich, wenn nicht zusätzlich zur Beunruhigung

von Eltern und Personal häufig eine Selbstgefährdung vorläge, wie zum Beispiel Verletzung und Verlust von Verband und Venenzugang.

J. Holzki (Chefarzt Anästhesie, Kinderklinik Köln) hatte im Vorfeld auf einer Tagung des Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI von einer seit Jahren geübten Therapie mit dem zentral wirksamen Cholinergikum Physostigmin berichtet, die bei 50% der Kinder erfolgreich sei. Eine Literatursuche zu den Stichwörtern Kinder, Anästhesie, Excitation, Physostigmin ergab jedoch nur drei Fallberichte in 30 Jahren. Zwei davon berichteten von der Behandlung komatöser Zustände ^{11, 12,13}.

Ähnliche Symptome sind in der Erwachsenen-anästhesie bereits erstmals 1966 von Longo ¹⁴ unter dem Begriff zentrales anticholinerges Syndrom zusammengefasst worden, welches durch Blockierung der zentralen acetylcholinergen Neurotransmission ¹⁵ entsteht. Neben dem gehäuften Auftreten nach Prämedikation vor operativen Eingriffen zeigt sich vor allem postoperativ in der Aufwachphase nach Allgemein- oder Regionalanästhesie, vermutlich durch Anästhetika verursacht ^{14,8}, ein klinisches „Erscheinungsbild mit Symptomen, die von psychomotorischer Unruhe und Agitation bis zu Zeichen eines reduzierten Vigilanzniveaus mit neurologischen Ausfällen führen“ ¹⁵.

Bei Erwachsenen gilt der Erfolg einer Physostigmingabe als Bestätigung der Verdachtsdiagnose postoperatives zentrales anticholinerges Syndrom (ZAS) ¹⁶. Delirante Zustände lassen sich dabei ebenso gut therapieren wie komatöse. Bedeutende Nebenwirkungen wie Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, sowie Hypersalivation sind selten und können mit Atropin behandelt werden.

Physostigmin wurde bei Kindern bisher erfolgreich zur Therapie von Vergiftungen mit Korallenbäumchen (*solanum pseudocapsium*), Stechapfel (*datura*), Phenytoin, Imipramin, Diphenhydramin, Chlorprotixen, Scopolamin und Atropin eingesetzt. Gemeinsam ist allen diesen Toxinen eine zentrale anticholinerge

Wirkung, die auch verschiedenen Anästhetika und Analgetika zugeschrieben wird¹⁷. Die übliche Dosis liegt bei 0,03 mg/kg, falls nötig einmal wiederholt nach zehn Minuten, entsprechend der Erwachsenenendosis von 2-4 mg.

Aufgrund der zum Teil sehr unspezifischen Symptomatik eines postoperativen Delirs wird dieses vor allem bei Kindern häufig nicht erkannt und die Symptomatik falsch eingeordnet. Agitierte Zustandsbilder werden vor allem bei Kleinkindern mit Schmerzen, Hunger, Durst und der Angst in Zusammenhang mit der fremden Umgebung, den fremden Menschen und dem Fehlen einer vertrauten Bezugsperson in Verbindung gebracht. Komatöse Zustandsbilder hingegen werden nicht selten als verlängerte Medikamentenwirkung durch Schmerz- oder Narkosemittel diagnostiziert und dementsprechend nicht behandelt. Dabei gestaltet sich vor allem die Behandlung von Kleinstkindern als problematisch, welche sich noch nicht adäquat artikulieren können und kognitiv noch nicht dazu in der Lage sind die ungewohnte Situation richtig einzuordnen. Alles in allem zeigt sich jedoch in der Praxis, dass auch unter Optimierung der Bedingungen für die Bedürfnisse von Kleinkindern ein Teil der kleinen Patienten postoperativ zunächst entweder verzögert oder agitiert, schreiend und zunächst nicht zu beruhigen aus der Narkose aufwacht. Naheliegender scheint bei dieser Patientengruppe ein Zusammenhang mit dem bereits bei Erwachsenen beschriebenen postoperativen Delir zu sein, bei welchem zur Diagnosesicherung und zur Behandlung Physostigmin eingesetzt wird¹⁸.

Vor diesem Hintergrund und angesichts der bis dahin kaum vorhandenen Studienlage Kleinkinder betreffend beschäftigt sich die nachfolgende Arbeit mit einer diesbezüglichen prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie. Sie soll überprüfen, ob Physostigmin postoperative delirante Zustände bei Vorschulkindern mildern kann und somit ein zentrales anticholinerges Syndrom bei diesen Kindern vorliegt. Primäres Studienziel war die Reduktion der mit einem verbreiteten Score nach Cole⁹ erfassten deliranten Zustände. Zudem

sollten Häufigkeit und Dauer eines Delirs, Auftreten unerwünschter Ereignisse und Verhaltensänderungen innerhalb der ersten vier Wochen nach Narkose erfasst werden. Daneben wurden die Verweildauer im Aufwachraum, die Dauer vom Injektionsende bis zum Therapieerfolg und der Zeitpunkt des Auftretens deliranter Zustände nach Beendigung der Narkose festgehalten.

2 STUDIENAUFBAU / PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Die prospektive, randomisierte und doppelblinde Phase IV Studie wurde in drei Zentren mit einer Rekrutierungsphase von Oktober 2003 bis Juli 2005 durchgeführt. Es wurde jeweils eine Kontroll- und eine Prüfgruppe gebildet. Ausgehend von der konservativen Annahme, dass 20% der Vorschulkinder eine postoperative Agitation zeigen, wurde geschätzt, dass zum Erreichen der nötigen 40 randomisierten Patienten circa 200 Kinder in die Studie aufgenommen werden müssen (vgl. 2.10). Entsprechend dem Patientenaufkommen sollten in den Zentren Klinikum Amberg und Uniklinikum Regensburg jeweils zehn Kinder mit postoperativer Agitation, in der Klinik St. Hedwig in Regensburg 20 kleine Patienten getrennt randomisiert werden. Kinder, die nach standardisierter Sevoflurannarkose bei Untersuchung mit der Exzitationsskala nach COLE (vgl. Anhang) beim Aufwachen einen Scorewert von vier oder fünf erhielten, wurden einer Therapie mit Physostigmin oder Placebo unterzogen und weiter untersucht. Für die Kontrollgruppe, bestehend aus allen Kindern mit einem Scorewert von kleiner oder gleich drei, endete die Untersuchung nach der Aufwachphase.

2.2 PATIENTENAUSWAHL

2.2.1 Einschlusskriterien

Um in die Studie aufgenommen werden zu können musste jeder Patient alle folgenden Kriterien erfüllen:

- schriftliche Einverständniserklärung der Eltern nach Aufklärung über die Studie
- Alter zwischen ein und fünf Jahren
- Eingriff von über 15-minütiger Dauer

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ein Ausschluss aus der Studie wurde bei Vorliegen der folgenden Kriterien zwingend:

- fehlendes Einverständnis der Eltern
- vorbestehendes neurologisches Defizit
- anamnestische Unverträglichkeit von Midazolam, Sevofluran und/oder Physostigmin
- bekanntes Risiko einer malignen Hyperthermie
- Asthma bei Sulfitüberempfindlichkeit

2.3 AUFNAHME UND RANDOMISIERUNG

Den Kindern, welche schließlich in die Studie aufgenommen wurden, wurde eine fortlaufende Patientennummer zugeteilt.

Amberg	Nummern	001 - 100
Uniklinik	Nummern	101 - 200
Kinderklinik	Nummern	201 - 400

Alle Patienten bei denen eine postoperative Agitation diagnostiziert wurde erhielten entsprechend der jeweiligen Randomisierungsliste eine fortlaufende Nummer mittels Zufallszahlen aus EXCEL auf die Physostigmin oder Placebo als Prüfsubstanz verteilt war. Der Umschlag mit der Liste durfte nur durch eine Person des Vertrauens geöffnet werden, welche auch die Substanz vorschriftsmäßig aufzog. Jede Nummer wurde nur einmal vergeben. Die Gabe der Prüfmedikation und die Untersuchung verliefen immer blind. Auch die anwesenden Bezugspersonen und der Patient selbst wurden nicht über die Art der Prüfmedikation informiert.

Amberg	Nummern	A1 - A10
--------	---------	----------

Uniklinik	Nummern	U1 - U10
Kinderklinik	Nummern	K1 - K20

2.4 STUDIENMEDIKATION

Das Physostigminsalicylat (Anticholium ®) wurde durch den Hersteller Köhler Chemie GmbH in handelsüblicher Form zur Verfügung gestellt. Es handelt sich hierbei um Ampullen mit 2 mg in 5 ml. Als Hilfsstoffe sind enthalten Natriummetabisulfit (max. 2,5 mg), Dinatriumedetat und Wasser für Injektionszwecke. Die Verdünnung erfolgte mit 15 ml 0,9 %er Natriumchlorid-Lösung (NaCl) auf 0,1 mg/ml. Das Placebo bestand aus reinem NaCl 0,9% und war in der gleichen Spritzengröße aufgezogen wie das Physostigmin. Bei aufgetretener Agitation eines Patienten wurde gemäß der Randomisierungsliste die Prüfsubstanz durch eine Vertrauensperson aufgezogen und von einem Arzt, dem deliranten Kind langsam 0,3 ml/kg in zwei Minuten i.v. injiziert. Bei Bedarf sollte eine zweite Injektion nach zehn Minuten erfolgen. Übrig gebliebene Substanz wurde nach Beendigung der Agitation wieder verworfen.

2.5 RISIKO–NUTZEN ABWÄGUNG

Physostigmin ist ein auch für Kinder zugelassenes Medikament, welches keinen relevanten Zulassungsbeschränkungen unterliegt und seit Jahren erfolgreich zur Behandlung diverser Vergiftungen eingesetzt wird. Kinder, die in die Studie aufgenommen wurden, genossen eine individuelle Beobachtung und eine intensivierete Therapie postoperativer Befindlichkeitsstörungen durch das Personal. Außerdem ging man von einem möglicherweise verkürzten Aufenthalt im Aufwachraum nach einer postoperativen Agitation aus, da zur Behandlung keine Sedativa, Hypnotika und Opioidanalgetika benutzt wurden. Zudem war

bekannt, dass bedeutende Nebenwirkungen selten sind und bei Bedarf mit Atropin behandelt werden können.

Zu bedenken war jedoch, dass es bisher nur Einzelberichte zum Einsatz von Physostigmin bei postoperativem Delir gab. In der Kinderklinik Köln wird das Medikament jedoch schon seit Jahren in obiger Dosis unter dieser Indikation komplikationslos eingesetzt. Außerdem bestand die Möglichkeit, dass die Kinder, die auf die Therapie nicht ansprechen oder Placebo erhalten, verzögert behandelt wurden. Bei ausreichender Analgesie ist eine spezifische Therapie der postoperativen Agitation bei Vorschulkindern jedoch nicht zwingend indiziert.

2.6 STUDIENABLAUF UND STUDIENPROTOKOLLE

2.6.1 Rekrutierung

Alle Patienten die für die Studie in Frage kamen wurden ausführlich anamnestisch und klinisch untersucht. Wenn alle Ein- und Ausschlusskriterien der Eignung für die Studie nicht entgegenstanden, wurden die Eltern im Rahmen des Anästhesiegesprächs umfassend über Sinn, Zweck und Durchführung der Studie aufgeklärt (vgl. Anhang). Hatten die Eltern ihr Einverständnis (vgl. Anhang) zur Beteiligung ihres Kindes an der Studie sowohl schriftlich als auch mündlich erteilt wurde die nächstniedrige, freie Patientenummer vergeben. Zusätzlich wurden Gewicht, Alter und Geschlecht des Kindes sowie die OP-Indikation dokumentiert.

2.6.2 Prämedikation und Narkoseverfahren

Etwa eine halbe Stunde vor dem geplanten Eingriff wurden die Kinder mit Midazolam 0,5 mg/kg oral prämediziert. Um möglichst vergleichbare Bedingungen zu erhalten, wurde auch das Narkoseverfahren standardisiert. Jede

Anästhesie wurde inhalativ mit Sevofluran ($F_i=6-8\text{vol}\%$) in Sauerstoff oder intravenöser Propofol - Einleitung (2-4 mg/kg) durchgeführt. Zur weiteren Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevofluran in einer Dosis von 1-1.5 Minimalanästhetischer Konzentration (MAC) über eine Larynxmaske für mindestens 15 Minuten zugeführt. Auf eine ausreichende Analgesie wurde großer Wert gelegt. Intraoperativ wurde je nach Operation Alfentanil i.v. (20 µg/kg) oder Piritramid i.v. (0,05 mg/kg), Bupivacain oder Naropin zur Lokal- oder Regionalanästhesie und bei längeren Eingriffen auch Sufentanyl zur Schmerzbekämpfung eingesetzt. Außerdem erhielt jedes Kind rektal 1-2 mg/kg Diclofenac. Bei Bedarf wurden Antibiotika, Muskelrelaxantien (Mivacron und Nimbox) sowie Glucokorticoide und andere Medikamente intraoperativ eingesetzt. Die Kinder erhielten keine antiemetische Prophylaxe. Die Narkosedauer wurde als Zeit zwischen In- und Extubation definiert und festgehalten.

2.6.3 Beobachtung im Aufwachraum

Nach Beendigung der Operation wurden die kleinen Patienten zügig in den Aufwachraum verlegt und sobald als möglich die anwesenden Elternteile oder Bezugspersonen mit dazu geholt. Je Kind wurde dann ab dem Aufnahmezeitpunkt alle fünf Minuten über mindestens 60 Minuten ein Excitationsscore nach COLE⁹ (vgl. Anhang) erhoben. Bei einem Scorewert von vier oder fünf, dem Ausschluss von Schmerzen und dem Versagen alternativer Beruhigungsversuche durch Bezugspersonen oder Schwestern, wurde eine Randomisierung und die Gabe der Prüfsubstanz wie oben beschrieben durchgeführt. Danach wurde für weitere 30 Minuten ein Scoring nach COLE durchgeführt, um die Wirksamkeit der Substanz (Scorewert kleiner/gleich drei) überprüfen zu können. Außerdem wurden Nebenwirkungen, unerwünschte Ereignisse und, anhand eines separat erhobenen Aldrete-Scores (vgl. Anhang),

der frühestmögliche Verlegungszeitpunkt auf die Normalstation ermittelt. Die Aufnahme in den Aufwachraum, sowie die Gabe der Prüfsubstanz wurden zeitlich dokumentiert. Bei fehlendem Behandlungserfolg sollte nach 30 Minuten 0,5 mg/kg Propofol gegeben werden, um die Agitation zu beenden.

2.6.4 Elterninterviews

Bei allen agitierten Kindern wurde am nächsten Morgen sowie je einmal am 7.-9. und 25.-30. postoperativem Tag telefonisch oder stationär ein strukturiertes Elterninterview vom Beobachter durchgeführt (vgl. Tabelle 1 und 2). Dabei wurde nach Schlaf, Traum, Kontinenz, Erinnerung, Schmerzen und Agitation gefragt. Beim ersten Interview interessierten noch aufgetretene Übelkeit und Erbrechen. Beim zweiten- und drittenmal wurde stattdessen nach Essverhalten und Entwicklung gefragt.

Das Auftreten möglicher Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse wurde jeweils zusätzlich erschlossen. Nach dem dritten Elterninterview war die Studie für den Patienten spätestens beendet.

Tabelle 1: Umfang Elterninterviews Teil 1

Schlaf	Traum	Kontinenz	Erinnerung	Schmerzen	Agitation
wacht oft auf unruhiger wie vorher besser	Alptraum negativ keine positiv	neue Enkopresis neue Enuresis Unverändert Besser	negativ gleichgültig keine positiv	stark leicht keine	mit Therapie kurzfristig keine schläfrig mehrmals

Tabelle 2: Umfang Elterninterviews Teil 2

Übelkeit	Erbrechen	Entwicklung	Essen
mehrfach einmalig keine	mehrfach einmalig keine	Regression Unverändert neues Verhalten	Verweigerung geänderte Gewohnheit unverändert neues Verhalten

2.7 ABBRUCHKRITERIEN

Beim vorzeitigen Abbruch der Studie wurde unterschieden zwischen Patienten, welche durch ein neues Kind komplett ersetzt werden mussten, den sogenannten „protocol violators“, und denjenigen, welche trotz eines nötigen Studienabbruches nicht ersetzt werden mussten, den „drop outs“. Es wurde sowohl das Datum des Abbruchs, als auch falls erforderlich die genaue Beschreibung des Abbruchgrundes dokumentiert.

Gründe für das Ausscheiden als *protocol violator*:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die eine Reintubation oder Reoperation erforderlich machten oder ein unerwünschtes Ereignis ohne Zusammenhang mit der Prüfsubstanz
- Abbruch bei Wunsch der Eltern noch vor dem ersten postoperativen Tag
- Abbruch wegen signifikanter Protokollverletzung, speziell unzureichender Schmerztherapie

Gründe für das Ausscheiden als *drop out*:

- Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit möglichem oder gesichertem Zusammenhang mit der Prüfsubstanz
- Abbruch aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Prüfsubstanz
- Abbruch bei Wunsch der Eltern nach dem ersten postoperativen Tag

2.8 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Kindes in die Studie neu eintreten oder sich verschlechtern mussten unabhängig davon, ob sie zum Abbruch der Studie führten oder nicht auf extra dafür

vorgesehenen Formblättern genau dokumentiert werden. Erfasst wurden die Art des unerwünschten Ereignisses, das Datum des Auftretens und des Verschwindens, die Häufigkeit und Dauer sowie eventuell eingeleitete Gegenmaßnahmen. Zusätzlich wurde immer der Schweregrad des Vorkommnisses, sowie der Zusammenhang mit Physostigmin ermittelt. Abschließend wurde festgehalten, wie der Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung zu beurteilen ist. Dabei wurde unterschieden zwischen „wiederhergestellt“, „noch nicht wiederhergestellt“, „bleibender Schaden“, „unbekannt“ und „andere“.

Unterschieden wurden sogenannte „unerwartete unerwünschte Ereignisse“, welche in der Fachliteratur im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz noch nicht beschrieben waren und schon bekannte Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit, Bradykardie und Hypersalivation. Im Falle eines lebensbedrohlichen, tödlichen, zur Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung sowie zur Verlängerung des stationären Aufenthalts führenden Ereignisses musste die vollständige Dokumentation des Falles umgehend an den Studienleiter, die Ethikkommission, die BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie an die Dr. Franz Köhler Chemie GmbH erfolgen. Dies galt auch für Verdachtsfälle. Falls möglich sollten die Vorkommnisse zu einer einzigen Krankheit zusammengefasst werden und bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung beobachtet werden. Noch nicht bekannte mögliche Nebenwirkungen des Physostigmins mussten den Studienteilnehmern in Zukunft zusätzlich mitgeteilt werden.

2.9 HARD-, SOFTWARE SOWIE DATENMANAGEMENT

Die mit Hilfe des Prüfbogens erfassten Daten wurden durch die jeweilige Patientenummer und die Anfangsbuchstaben der Initialen des Kindes anonymisiert. In einer vertraulichen Patientenliste wurden die Kenndaten mit dem

Patientennamen verbunden. Bleistifteintragungen in die „case reports“ waren nicht erlaubt. Ein falscher Eintrag musste noch lesbar durchgestrichen werden und vom Prüfarzt mit Datum und eventuell der Angabe eines Grundes abgezeichnet werden. Leere Datenfelder mussten kommentiert werden. Alle Bögen waren auf jeder Seite vom Prüfarzt zu unterschreiben. Nach Studienende wurden alle Daten mit Hilfe einer Excel – Datei (Excel 2007) erfasst und soweit nötig mithilfe des Statistikprogramms SPSS 11 für Windows ausgewertet. Die Computerdateien wurden nach Ende der Eintragungen mit einem Passwort schreibgeschützt. Die Originale aller Studiendokumente werden vollständig beim Studienleiter für mindestens 15 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichts aufbewahrt.

2.10 STATISTISCHE METHODEN

Die Nullhypothese lautete: Physostigmin führt nicht häufiger zum Erfolg als Placebo bei der Behandlung postoperativer Delirien.

Es wurde, orientierend an Expertenmeinung, davon ausgegangen, dass die Prüfsubstanz in circa 50% der Fälle wirksam sein wird. Da nach Ergebnissen von Cole und Mitarbeitern davon auszugehen ist, dass postoperative Delirien nach zehn bis 20 Minuten selbstlimitierend sind⁹, wurde mit einem therapeutischen Erfolg bei Gabe des Placebos von 25 % gerechnet. Eine Erhöhung der Erfolgsrate durch das Verum von 25 % auf 50 % wäre klinisch relevant.

Hauptzielgröße der Studie ist demnach die dichotome Variable Erfolg oder Misserfolg. Ermittelt wurde diese anhand des COLE–Scores, wobei Erfolg definiert wurde als ein Score von kleiner/gleich drei mindestens fünf Minuten nach Gabe der Prüfsubstanz. Musste weiterhin eine Score von vier oder fünf vergeben werden, so wurde dies als Misserfolg gewertet.

Um die Stichprobengröße zu schätzen, nahmen wir – ausgehend von früherem nicht verblindetem Einsatz von Physostigmin – eine 70% Erfolgsrate für Physostigmin, sowie eine 20%ige für Placebo nach fünf Minuten an. Wir benutzten den chi-quadrat Test mit Yates Korrektur für die abhängige Variable. Um eine power von 0,8 und einen alpha-Fehler von 0,05 zu erreichen, war das Minimum der Probiengröße 19 pro Gruppe (SigmaStat Programm, Systat Software inc., 2004).

Kontinuierliche Variablen wie Alter, Narkosedauer oder Zeit bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum wurden statistisch analysiert durch Prüfung der Varianzhomogenität und der Verteilung mittels Student's t-Test oder Wilcoxon Vorzeichenrangtest. Rangdaten wie der Cole Score wurden mit dem Chi-Quadratstest auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Dasselbe galt für den Therapieerfolg. Für die statistische Evaluation wandten wir den Fischer exact-Test für die Hauptvariable und für die Daten bezüglich Erbrechen und Übelkeit innerhalb der ersten 24 Stunden an. Bei allen geeigneten Daten wurden deskriptive statistische Verfahren verwendet. Die einzelnen Tests werden bei den Tabellen im Ergebnissteil nicht noch einmal extra erwähnt.

2.11 ETHISCHE GRUNDLAGEN

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (1996) erstellt. Eine Einwilligung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg liegt vor. Die Bearbeitungsnummer lautet 03/087. Die Studie wurde erst nach offizieller Zustimmung der Ethikkommission begonnen. Über vorgenommene Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen könnten, über schwerwiegende, (unerwartete) unerwünschte Ereignisse sowie über das

reguläre oder vorzeitige Ende der Studie musste die Kommission unverzüglich unterrichtet werden.

Die Sorgeberechtigten der Patienten wurden umfassend über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie sowohl schriftlich als auch mündlich aufgeklärt. Den Eltern wurde ausreichend Zeit für die Entscheidung und zur Klärung offener Fragen gewährt. Es wurde darüber informiert, dass alle krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden würden. Die Patienten bzw. die Eltern haben das Recht gespeicherte Daten einzusehen. Erst wenn, falls möglich beide Elternteile die Aufklärungspapiere (vgl. Anhang) unterschrieben hatten und eine ärztliche Gegenzeichnung vorlag, durfte das Kind in die Studie aufgenommen werden. Die Patientenaufklärung (vgl. Anhang) verblieb bei den Eltern. Die Einwilligungserklärung wurde den Originalunterlagen beigelegt.

2.12 GESETZLICHE REGELUNGEN

Die Empfehlung der guten klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation), gültig seit dem 17.01.1997 wurden berücksichtigt. Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG 1976, zuletzt geändert 1998) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) wurden eingehalten.

Der Leiter der klinischen Prüfung kann eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorweisen. Das Protokoll wurde dem BfArM nach Genehmigung der Ethikkommission vorgelegt. Die Anzeige der Studie bei der Bezirksregierung der Oberpfalz wurde vom Studienleiter vorgenommen. Für die vorliegende klinische Untersuchung bestand Versicherungsschutz bei der Victoria Versicherung AG, Viktoriaplatz1, 40198 Düsseldorf

(Versicherungsscheinnummer H 6888 334.2-2455). Die Kosten der Patientenversicherung übernahm die Firma Köhler Chemie GmbH.

Die Finanzierung aller mit der Studie verbundenen Kosten erfolgte über ein Drittmittelkonto aus den gesponserten Fallpauschalen von je 100 Euro pro korrekt ausgefüllten Prüfbogen. Ein Honorar für Patienten oder Prüfarzte war nicht vorgesehen.

Abweichungen, Änderungen oder Ergänzungen des Prüfprotokolls durften nur vom Studienleiter veranlasst und autorisiert werden. Das Protokoll war genau einzuhalten. Die Veröffentlichung der Prüfergebnisse erfolgte unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfielen.

3 ERGEBNISSE

3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN

Zwischen Oktober 2003 und Juli 2005, rekrutierten wir 211 Kinder für die Studie, bis 40 Patienten im Aufwachraum einen Cole Wert von 4 oder 5 erreichten. Die Rate eines schweren Deliriums lag demnach bei 19%. Tabelle 3 zeigt Charakteristika für alle Kinder und die zwei Studiengruppen.

Alle Gruppen waren vergleichbar in Bezug auf Alter, Gewicht und Verteilung der Geschlechter.

Tabelle 3: Demographische Daten der Studiengruppen

	Placebo	Physostigmin	Alle
N	20	20	211
weiblich/männlich	13 / 7	12 / 8	143 / 68
Gewicht (kg±sd)	16,9 ± 3,8	15,9 ± 3,9	16,4 ± 3,8
Alter (y, range)	3,0 (1-5)	2,9 (1-5)	2,9 (1-5)

Anmerkung: demographische Daten in absoluten Zahlen; Prozentteil bzw. Standardabweichung in Klammern

Um die vorgegebene Prüfgruppe zu erreichen mussten in Amberg 58 Kinder untersucht werden, wobei 43 der Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten und 15 entsprechend der Randomisierungsliste therapiert wurden. In der Klinik St. Hedwig konnten bei einer Kontrollgruppengröße von 126 Patienten 22 Kinder randomisiert werden. Die Untersuchung an der Uniklinik Regensburg musste aufgrund des zu geringen Patientenaufkommens und logistischer Schwierigkeiten nach drei Randomisierungen und insgesamt fünf Rekrutierungen wie oben ersichtlich von den beiden anderen Zentren übernommen werden. Durch enge

Abstrachen konnte die Randomisierungsliste des Uniklinikums vorschriftsmäßig fortgeführt werden.

(vgl. Tabelle 4)

Tabelle 4: Demographische Daten der drei Studienzentren

	Beobachtet	Ruhig	Delir	Agitiert [%]
Uni	5	2	3	60,0
Amberg	58	43	15	25,9
Hedwig	148	126	22	14,9
Summe	211	171	40	19,0

3.2 OP-INDIKATION UND NARKOSE

Bei der Art der Eingriffe überwog der Anteil der Kinder mit HNO-ärztlichen Eingriffen, wie Tonsillektomien und Adenektomien, sowie Urologischen Eingriffen, dabei vor allem Phimosen. Unter Sonstiges sind zum Beispiel vereinzelte dermatologische und augenärztliche Eingriffe mit eingeschlossen. Bei zwei Patienten wurde die OP-Indikation nicht protokolliert.

Eine Übersicht stellt Tabelle 5 dar.

Tabelle 5: Verteilung Operationsindikationen auf Studiengruppen

	Alle	Kein Delir	Delir
HNO	118	89 (75,4)	29 (24,6)
Urologie	54	50 (92,6)	4 (7,4)
Hernien	4	4 (100)	0

Metallentfernung	6	6 (100)	0
Zahn	11	8 (72,7)	3 (27,3)
Sonstiges	17	13 (76,5)	4 (23,5)

Anmerkung: Verteilung der Eingriffe (in absoluten Zahlen); Prozentteil in Klammern

Das Medikament zur Narkoseeinleitung war bei 27 Patienten Propofol und bei 13 Sevofluran. 47 der 63 urologischen Eingriffe und Hernienoperationen erhielten zusätzlich lokale oder regionale Anästhesie mit Bupivacain. Insgesamt wurde bei sechs Kindern aus der Studiengruppe eine Regionalanästhesie durchgeführt.

3.3 BEOBACHTUNG IM AUFWACHRAUM

Nach Abschluss der Operation wurden die Zeitpunkte „Narkoseende“, „Extubation“ sowie „Ankunft im Aufwachraum“ notiert. Zusammen mit den Narkoseprotokollen konnte so die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum ermittelt werden. Die mittlere Zeit für eine mögliche Verlegung (ALDRETE Score 9 und 10) lag bei 30 Minuten (*range* 10-90) für Kinder ohne Agitation, 20 Minuten (10-80) in der Physostigmingruppe und 40 Minuten (10-70) in der Placebogruppe (nicht signifikant, alles: vgl. Abbildung 1).

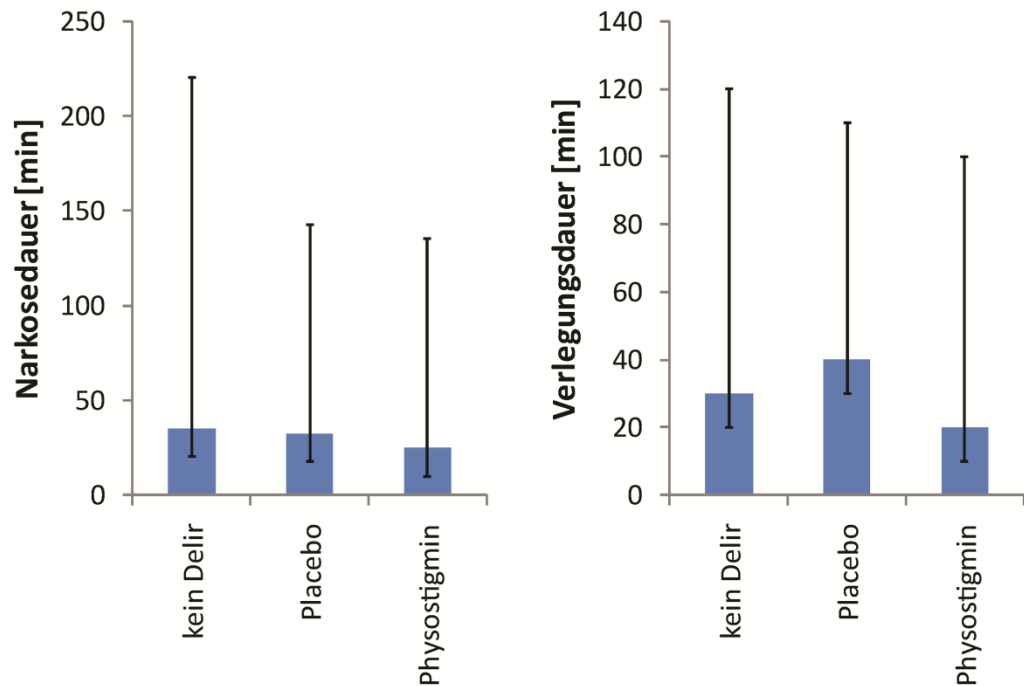


Abbildung 1: Narkosedauer (Zeit zwischen In- und Extubation), Verlegung (nötiger Mindestaufenthalt im Aufwachraum); Fehlerbalken entsprechen *range*. (Rohdaten im Anhang)

Die ersten 14 Patienten wurden zunächst mit Aufnahme in den Wachsaal nur 30 Minuten lang in fünf Minutenintervallen beobachtet. Da die meisten Kinder innerhalb dieser Zeit jedoch noch nicht aus der Narkose erwacht waren wurde die postoperative Beobachtungszeit auf 60 Minuten erhöht.

Ein hoch signifikanter Zusammenhang ließ sich auch zwischen der Aufwachdauer nach Narkoseende und der Entwicklung eines Delirs feststellen. Je schneller die Kinder nach Beendigung der Narkose erwacht waren, desto wahrscheinlicher war das Auftreten eines postoperativen Delirs (s. Abbildung 2). Für das Erwachen aus der Narkose gab es in unserer Studie keine definierten Kriterien. Als wach wurden jedoch die Kinder eingestuft, welche selbstständig atmeten, die Augen öffneten, sich bewegten und sich in irgendeiner Form verbal äußerten (schreien, weinen, sprechen).

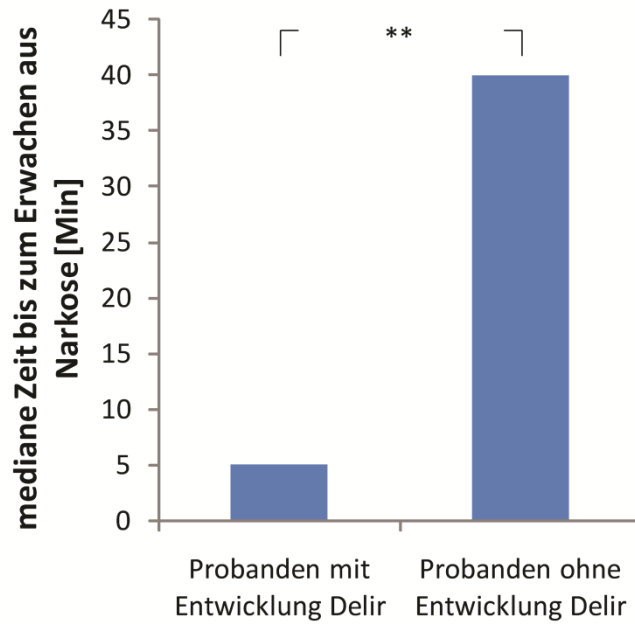


Abbildung 2: Zusammenhang Entwicklung Delir und Aufwachdauer post Narkoseende

Die Vigilanz aller Kinder wurde mithilfe eines Cole-Scores festgehalten (siehe Abbildung 3 und 4).

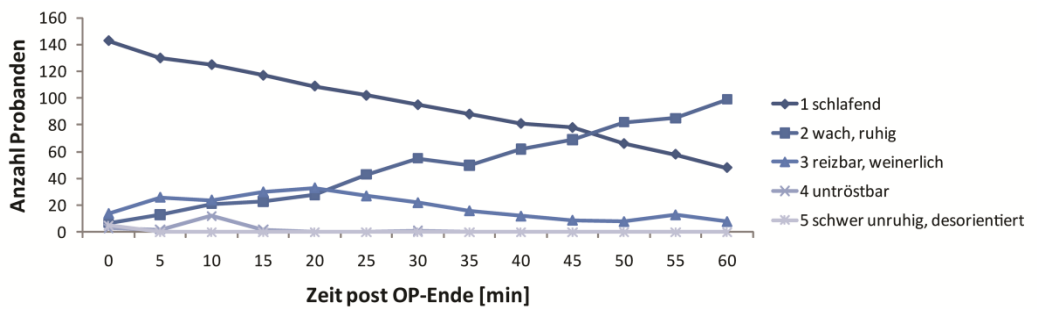


Abbildung 3: Cole-Score im Aufwachraum für 60 Minuten bei Patienten ohne Delir

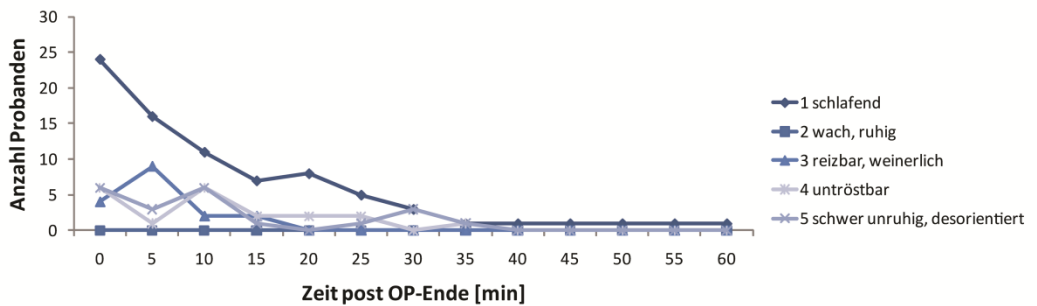


Abbildung 4: Cole-Score im Aufwachraum für 60 Minuten bei Patienten mit Delir

Die Dokumentation des Cole Scores nach Ankunft im Aufwachsraum wurde bei den agitierten Kindern jeweils nach Gabe der Prüfsubstanz beendet. Der dann folgende Verlauf des Cole-Scores für Physostigminapplikation kann Abbildung 5 (A), für Placebo Abbildung 5 (B) entnommen werden. Eines der Kinder erwachte erst nach 70 Minuten delirant und wurde daraufhin noch mit der Prüfsubstanz behandelt.

Nach fünf Minuten Beobachtungszeit im Anschluss an die Gabe von jeweils Physostigmin oder Placebo erhielten 10/20 Kinder in der behandelnden Gruppe drei oder weniger Punkte entsprechend dem Cole Score, jedoch nur 4/20 in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant bei der definierten Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Nach zehn und 15 Minuten blieb der Unterschied klinisch, jedoch nicht statistisch signifikant.

(Alles: vgl. Abbildung 5 (C))

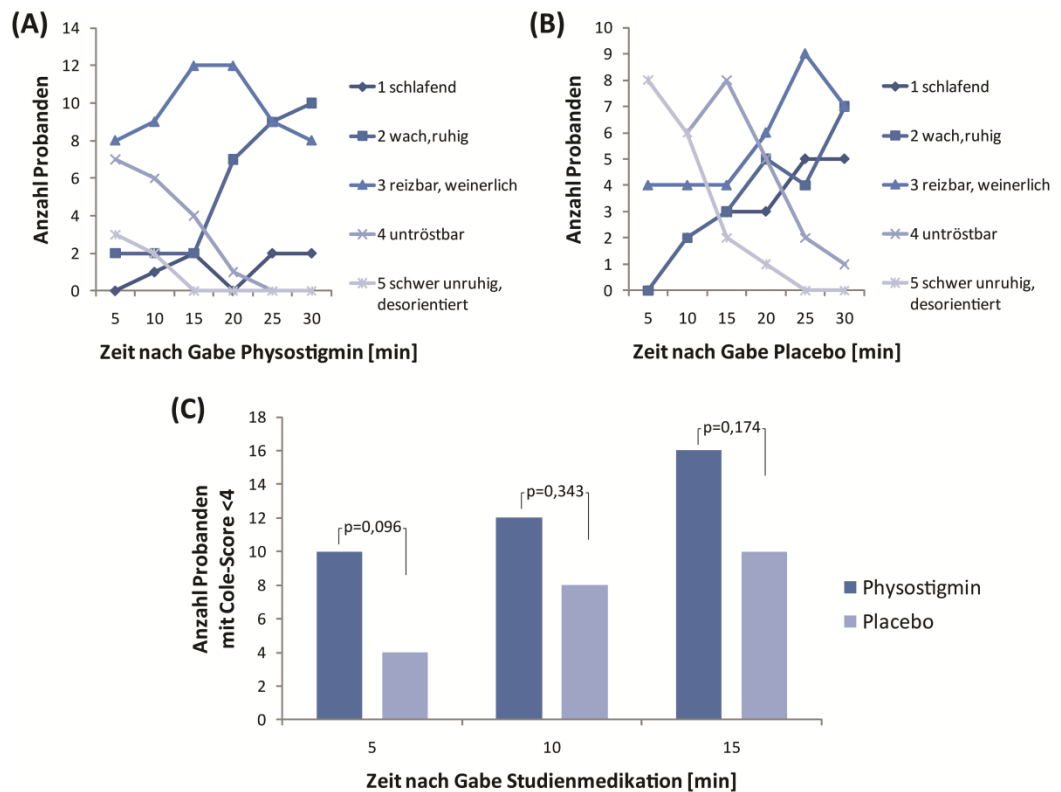


Abbildung 5: (A) Verlauf Cole-Score nach Physostigminapplikation. **(B)** Verlauf Cole-Score nach Placeboapplikation. **(C)** Nicht-delirante Patienten (Cole-Score < 4) 5, 10 und 15 Minuten nach Applikation Physostigmin bzw. Placebo; p-Wert nach *Fisher exact-Test*.

3.4 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Abbildung 6 fasst die in der Studie beobachteten Nebenwirkungen zusammen. Bei der Ankunft im Aufwachraum sowie für die Zeit der Beobachtung im Aufwachraum wurde bei jedem Kind die Sauerstoffsättigung, Puls, Blutdruck und Temperatur überwacht und regelmäßig notiert. Zudem wurde speziell auf bekannte Nebenwirkungen von Physostigmin bei randomisierten Kindern geachtet und gegebenenfalls protokolliert. Wir beobachteten keine Bradykardien während oder die darauffolgenden 30 Minuten nach Injektion von Physostigmin. Allerdings kam es unter Physostigmin gehäuft zu Salivation. Außerdem litten mehr Kinder an postoperativer Übelkeit oder Erbrechen in den ersten 24 Stunden

als nach Placebo Injektion. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Inzidenz von PONV (postoperative nausea and vomiting) zwischen der Placebo- und der Physostigmingruppe ($p < 0,05$). Bei einigen Kindern entwickelte sich postoperativ über Nacht eine erhöhte Temperatur.

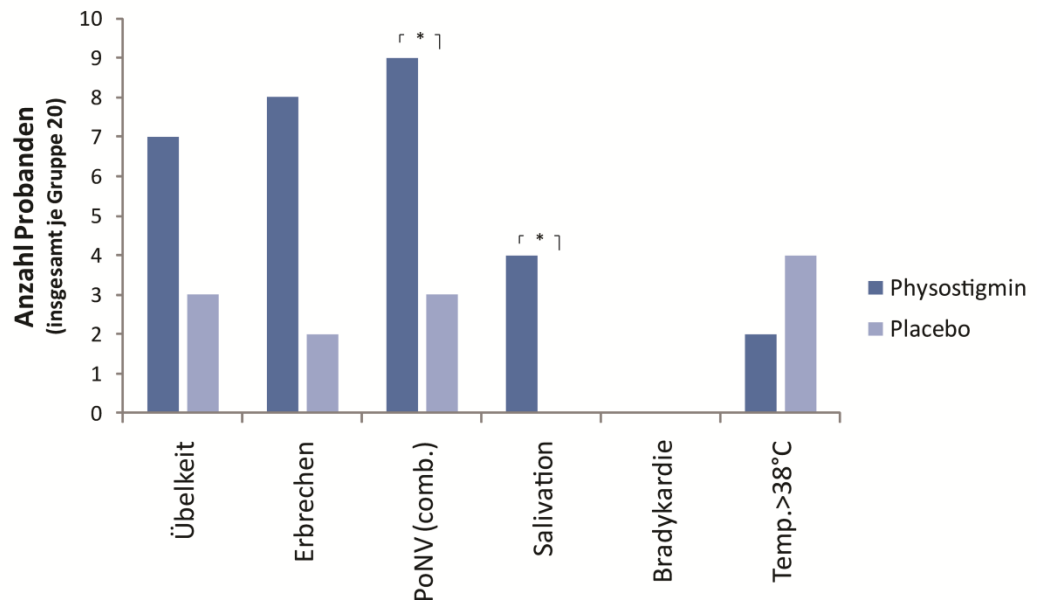


Abbildung 6: Nebenwirkungen innerhalb der ersten 24 Stunden (Tag 1) (* $p < 0,05$)

Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden bei Bedarf jeweils symptomatisch behandelt. Bei bestehendem PONV erhielten insgesamt drei Kinder Dimenhydrinat (Vomex®). Zur Senkung einer erhöhten Temperatur wurden bei sechs Kindern erfolgreich antipyretische Mittel eingesetzt. Lediglich ein Kind benötigte bei starker Salivation die Gabe von Atropin, was schließlich einen Studienabbruch zur Folge hatte. Keines der Kinder litt an Schmerzen während seines postoperativen Aufenthaltes im Aufwachraum. Entsprechend dem Studienprotokoll fielen die Kinder beim Auftreten von Schmerzen aufgrund einer insuffizienten Schmerztherapie als „protocol violator“ aus der Studie und erhielten symptomatisch weitere Schmerztherapie.

Kam es zu Nebenwirkungen, so wurde deren Schweregrad jeweils mit leicht, mittel oder schwer beurteilt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht Schweregrad der Nebenwirkungen

	Übelkeit	Erbrechen	Salivation	Temperatur	Halsschmerz
a leicht	4	4	2	4	
b mittel		3	1	5	1
c schwer	1	1	1		1

Anmerkung: Angabe in absoluten Patientenzahlen

Anschließend wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen noch bezüglich ihres möglichen Zusammenhangs mit Gabe der Prüfsubstanz in Verbindung gebracht, wobei zwischen den Kategorien „keiner“, „nicht zu beurteilen“, „unbeurteilt“, „unwahrscheinlich“, „möglich“, „wahrscheinlich“ und „gesichert“ gewählt werden konnte.

Bei sieben der Kinder, welche an PONV litten, war ein Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz aufgrund des zeitlichen Abstandes möglich. Hiervon erhielten sechs Kinder Physostigmin. Bei drei Kindern zeigte sich bereits in der Prüfsituation aus zeitlichen Gründen nur noch ein unwahrscheinlicher Zusammenhang. Als gesichert ist jedoch der Zusammenhang auftretender Salivation bei vier Kindern zu sehen, welche jeweils ausschließlich unmittelbar nach Gabe von Physostigmin auftrat. Sowohl bei den meisten Kindern mit Temperaturerhöhung, als auch bei den Kindern mit auftretenden Halsschmerzen ließ sich kein Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz herstellen. Lediglich bei drei Kindern ließ der zeitliche Zusammenhang ohne ersichtlichen weiteren Fokus für eine Ursache eine aufgetretene Temperaturerhöhung als unwahrscheinlich, aber nicht völlig ausgeschlossen erscheinen.

3.5 ELTERNINTERVIEWS

Die Befragung am ersten postoperativen Tag erfolgte entweder noch auf Station oder nach ambulanten Eingriffen telefonisch. Die restlichen Interviews erfolgten nur noch vereinzelt stationär und wurden in der Regel telefonisch durchgeführt. In der Physostigmingruppe konnte bereits am ersten postoperativen Tag ein Kind telefonisch nicht mehr erreicht werden. Im Verlauf war schließlich ab dem zweiten Interviewtermin auch ein Kind aus der Placebogruppe nicht mehr erreichbar, so dass ab diesem Zeitpunkt jeweils nur noch die Eltern von 19 Kindern zum Interview zur Verfügung standen.

Am ersten postoperativen Tag wurde, wie bereits oben beschrieben, nach Übelkeit und Erbrechen gefragt, wobei sich der signifikante Unterschied bezüglich des PONV zwischen der Placebo- und der Physostigmingruppe bestätigte. Sechs Kinder der Physostigmingruppe klagten am ersten postoperativen Tag über Übelkeit, wohingegen dies lediglich vier Kinder der Placebogruppe äußerten (Abbildung 7).

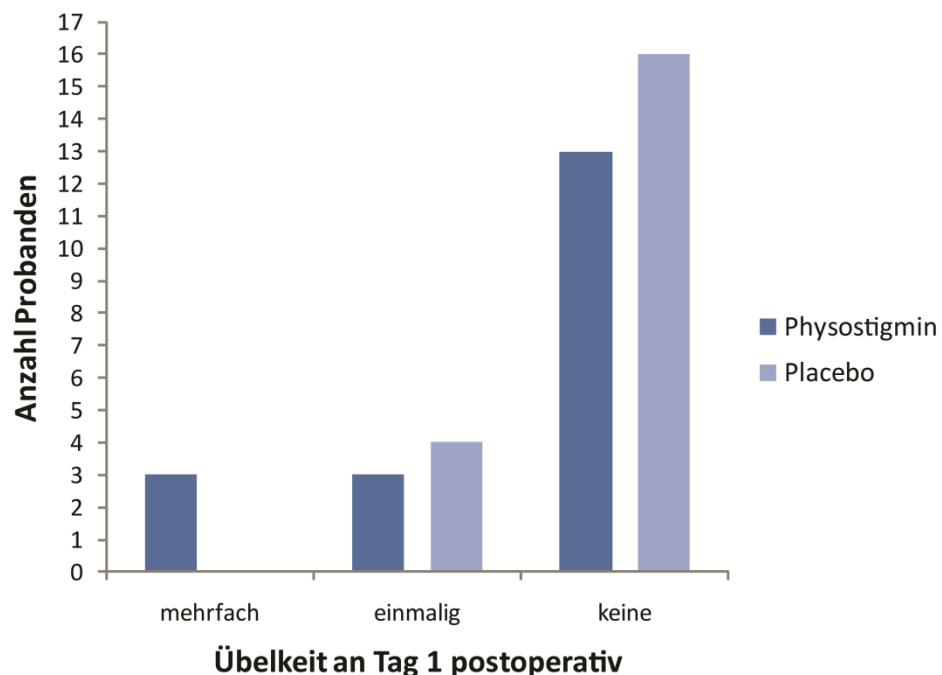


Abbildung 7: Elterninterview bez. Übelkeit

Neun der Physostigmin-Kinder hatten ein- oder mehrmals erbrochen. Im Gegensatz hierzu erbrachen lediglich zwei Kinder aus der Placebogruppe einmalig (Abbildung 8).

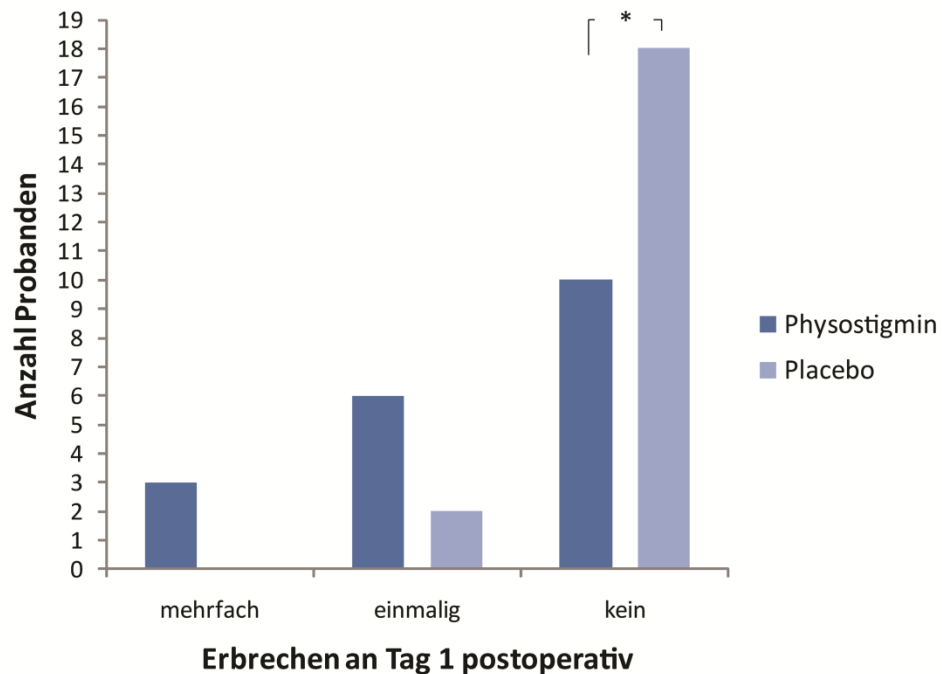


Abbildung 8: Elterninterview bez. Erbrechen

Am 1. postoperativen Tag, sowie in der Zeit vom 7.-9. und 25.-30. postoperativen Tag wurden die Eltern zudem über Schlaf, Schmerzen, Träume, Kontinenz, erneute Agitation und Erinnerung der Kinder an den Eingriff befragt, wobei sich in keinem Parameter Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

Die meisten Kinder klagten bereits am 1. postoperativen Tag bei suffizienter Schmerztherapie nicht mehr über Schmerzen, wobei noch vier Kinder der Placebogruppe und ein Kind der Physostigmingruppe über starke, sowie jeweils sieben Kinder über leichte Schmerzen klagten. Nach drei bis vier Wochen gab jedoch nur noch jeweils ein Kind pro Gruppe leichte Schmerzen an (vgl. Abbildung 9).

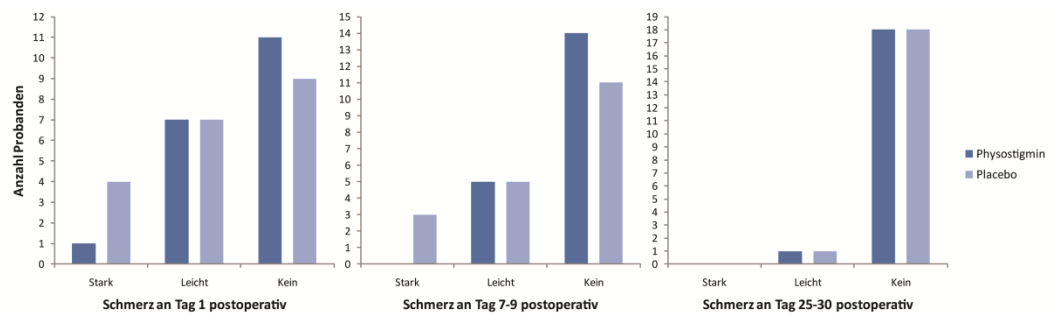


Abbildung 9: Elterninterview bez. Schmerz

Mehr als die Hälfte bis zu zwei Drittel der Kinder schliefen nach Aussage der Eltern wie vor dem Eingriff. Schliefen am ersten postoperativem Tag noch insgesamt 14 Kinder unruhiger oder wachten nachts oft auf, so waren dies erwartungsgemäß drei bis vier Wochen nach dem Krankenhausaufenthalt mit fünf Kindern bereits deutlich weniger (vgl. Abbildung 10). Drei Kinder schliefen nach einem Eingriff im HNO-Bereich langfristig sogar besser als vorher.

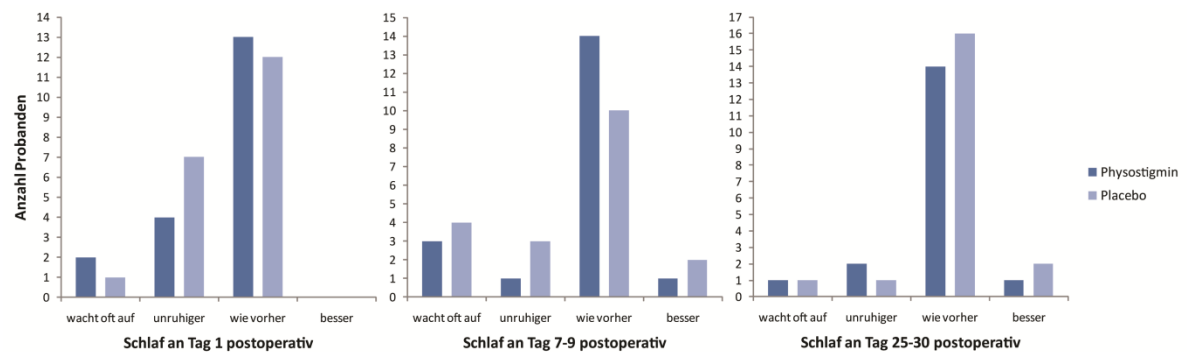


Abbildung 10: Elterninterview bez. Schlaf

Nach der Beobachtung von Alpträumen bei ihren Kindern befragt, zeigten sich über die Zeit bei circa 20-25% der Kinder jeweils Alpträume oder zumindest negative Träume (vgl. Abbildung 11).

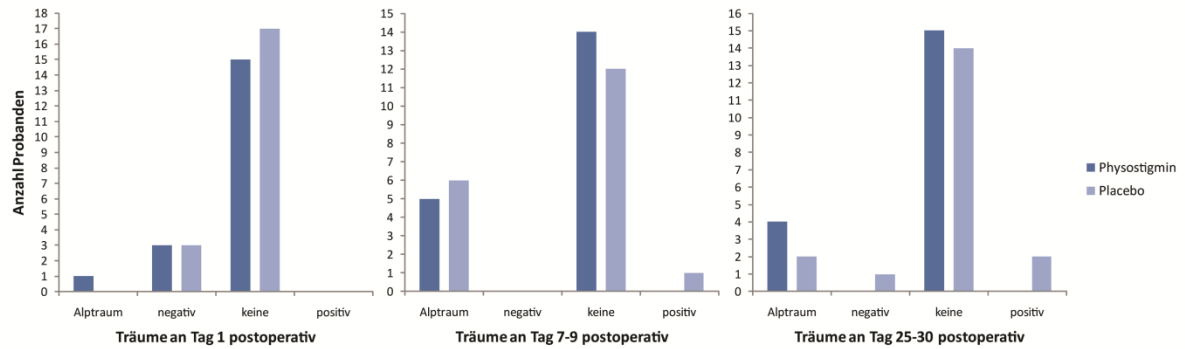


Abbildung 11: Elterninterview bez. Träume

Nach der Kontinenz der Kinder befragt zeigte sich lediglich bei einem Kind aus der Physostigmingruppe eine erneute Enuresis. Das Kind war jedoch im Vorfeld erst kurze Zeit trocken gewesen, so dass die Eltern in Anbetracht des erfolgten Krankenhausaufenthaltes darin keinen wesentlichen Rückschritt in der Entwicklung ihres Kindes sahen. Alle anderen Kinder zeigten postoperativ eine unveränderte Kontinenz (vgl. Abbildung 12).

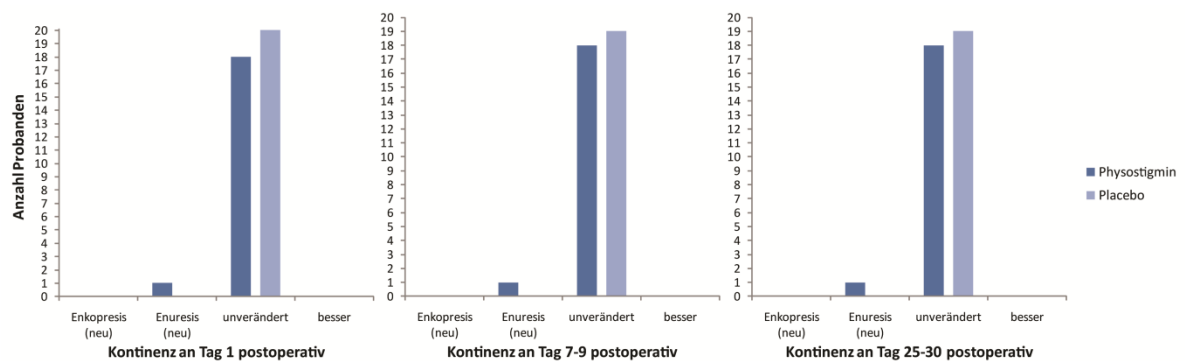


Abbildung 12: Elterninterview bez. Kontinenz

Nach erneuter Agitation befragt wurde dies von den meisten Eltern bei allen Interviewterminen verneint (vgl. Abbildung 13). Einige Eltern gaben jedoch im Verlauf an, dass es bei ihren Kindern immer wieder zu nächtlichen, oder im Rahmen des gehaltenen Mittagsschlafes aufgetretenen Agitationen gekommen sei. Die Kinder seien schreiend aufgewacht, nicht ansprechbar und nicht mehr zu beruhigen gewesen. Auf Nachfrage gaben die Eltern dieser Kinder jedoch an,

diesen Zustand bereits von der Zeit vor der Operation bei ihren Kindern zu kennen und zeigten sich diesbezüglich auch nicht beunruhigt, da sich die Kinder nach Erfahrung der Eltern nach einiger Zeit wieder selbst beruhigen würden. Vereinzelt gaben Eltern voroperierter Kinder an, dass diese bereits nach früher erfolgten Operationen agitiert aufgewacht seien.

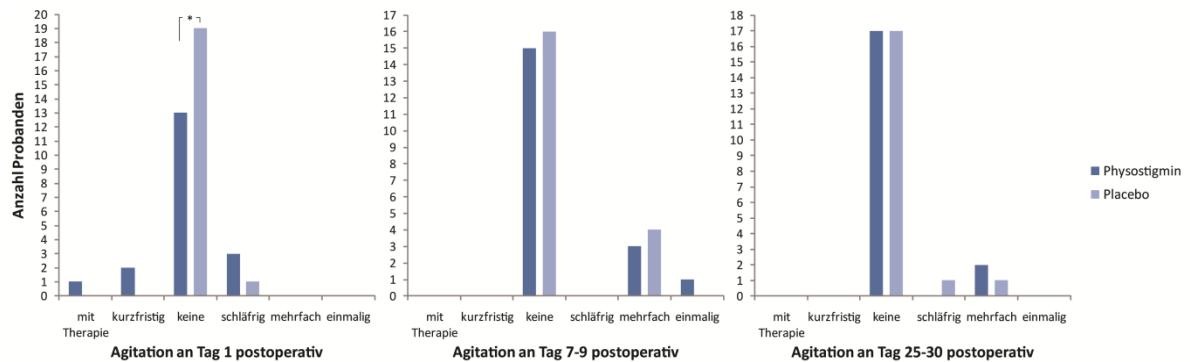


Abbildung 13: Elterninterview bez. Agitation

Die meisten Kinder zeigten sich, nach ihrer Erinnerung bezüglich Operation und Zeit im Aufwachraum gefragt, altersentsprechend entweder gleichgültig oder konnten in der Regel altersbedingt noch keine Erinnerung angeben. Lediglich eines der größeren Kinder gab am 1. postoperativen Tag eine negative Erinnerung an. Die zwei darauffolgenden Interviewtermine äußerten sich einmal vier, einmal drei Kinder -gleichmäßig verteilt innerhalb der beiden Gruppen- negativ über das Erlebte. Bereits einen Tag nach erfolgter Operation berichteten im Gegenzug dazu jedoch sechs Kinder von einer positiven Erinnerung. Auch am 2. und 3. Interviewtermin gaben noch einmal fünf, einmal acht Kinder an, eine überwiegend schöne Zeit erlebt zu haben. Keines der Kinder konnte sich jedoch an die Agitation an sich erinnern. Im Vordergrund der negativen Erinnerung stand nach Aussagen der Kinder die nötige Infusion, Schmerzen, Durst, Heimweh und die - je nach Operation nötige - zeitweise Ruhigstellung durch eine Fixation am Bett (vgl. Abbildung 14).

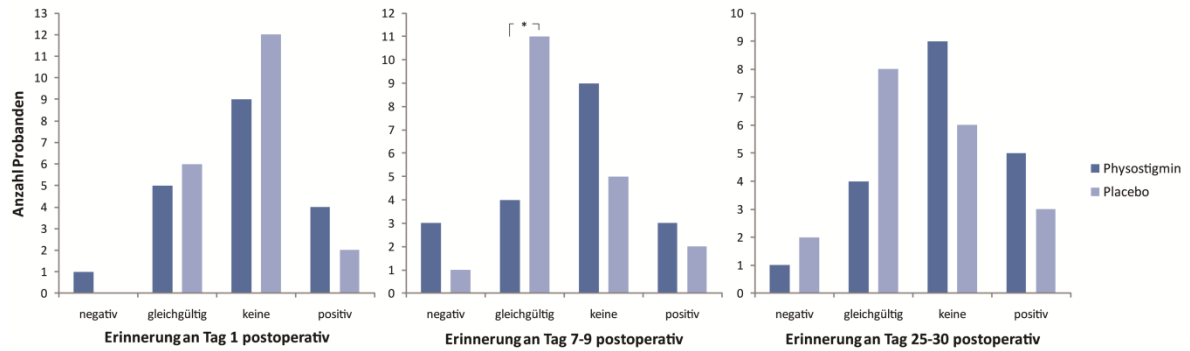


Abbildung 14: Elterninterview bez. Erinnerung

Am 7.-9. und am 25-30. postoperativen Tag wurden die Eltern zudem noch nach Essverhalten und Entwicklung ihrer Kinder befragt.

Da sich viele Kinder einem Eingriff im Zahn- oder HNO-Bereich unterzogen hatten, zeigten sich bezüglich des Essverhaltens bei einigen Kindern erwartungsgemäß Veränderungen, welche von den Eltern mit einer Verbesserung des Geschmacksinns und weniger häufigen Erkrankungsphasen im HNO-Bereich in Zusammenhang gebracht wurden. In der Regel zeigte sich hier eine Verbesserung des Essverhaltens. Lediglich jeweils ein Kind zeigten in der Placebo- und in der Physostigmingruppe nach ein- bis eineinhalb Wochen noch ein verweigerndes Essverhalten. Bereits beim nächsten Interviewtermin hatte sich diese Auffälligkeit bei beiden Kindern jedoch wieder gelegt.

(vgl. Abbildung 15)

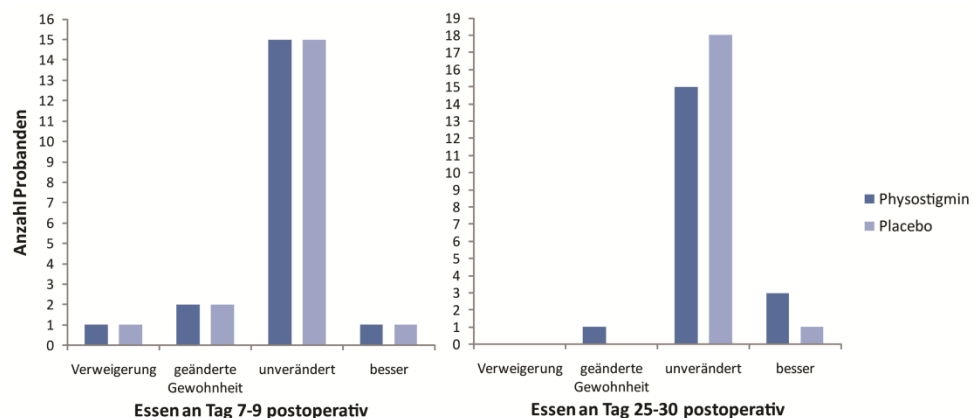


Abbildung 15: Elterninterview bez. Essen

Schließlich wurden die Eltern noch nach der weiteren Entwicklung ihrer Kinder befragt. Die Eltern eines Kindes der Placebogruppe und von zwei Kindern der Physostigmingruppe berichteten von regressivem Verhalten nach ein- bis eineinhalb Wochen. Schon beim nächsten Interviewtermin nach drei bis vier Wochen ließ sich dies jedoch nicht mehr bestätigen. Die meisten Eltern gaben an, dass ihnen die Entwicklung ihrer Kinder seit der Operation als unverändert erscheine. Lediglich drei Kinder zeigten am 7.-9. Tag, sieben Kinder am 25.-30. Tag laut Angaben der Eltern neue Verhaltensweisen, welche von diesen als Entwicklungssprung durch die einschneidende Erfahrung eines Krankenhausaufenthaltes und einer Operation gewertet wurde.

(vgl. Abbildung 16)

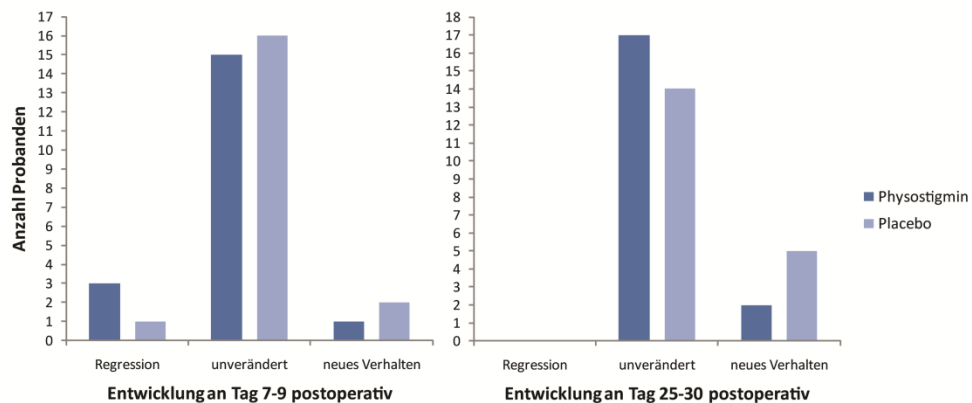


Abbildung 16: Elterninterview bez. Entwicklung

3.6 STUDIENABBRÜCHE

Bei den Studienabbrüchen wurde unterschieden zwischen „protocol violators“ und „drop outs“ (vgl. 2.7). „Protocol violators“ wurden durch neue Patienten ersetzt und die zugehörige Untersuchungsnummer an das nächste Kind vergeben. „Drop outs“ wurden jedoch nicht ersetzt, da der Abbruch der Studie erst nach Gabe der Prüfsubstanz stattfand.

Insgesamt kam es während der gesamten Rekrutierungsphase zu 27 „protocol violations“, also zu einem Abbruch der Studie noch vor einer möglichen Gabe der Prüfsubstanz. Bei einem Kind wurde die Operation kurzfristig aus Krankheitsgründen abgesagt. Bei einem weiteren Kind wurde die Studie auf Wunsch der Eltern noch am Operationstag abgebrochen. Bei weiteren 12 kleinen Patienten musste aufgrund unzureichender Schmerztherapie noch antipyretisch nachbehandelt werden, so dass es zu signifikanten Protokollverletzungen kam. Die betreffenden Patienten hatten überwiegend Operationen im HNO-Bereich oder Operationen aufgrund bestehender Hernien und Phimosen erhalten. Zur Protokollverletzung kam es bereits während der Narkose bei weiteren sechs Patienten.

Drei kleine Patienten ließen sich trotz fehlenden postoperativen Delirs nicht beruhigen. Die Kinder waren ansprechbar, hielten Blickkontakt, verneinten Schmerzen und konnten sich verständlich artikulieren. Sie gaben an sofort nach Hause zu wollen, wollten aufstehen, sich anziehen und sich Zugänge oder Drainagen ziehen, so dass es aus Sicherheitsgründen nötig war die Kinder medikamentös zu beruhigen, wodurch es ebenfalls zur Protokollverletzung kam. Wegen schwerer Nachblutungen nach HNO-Eingriffen und nötigen Reintubationen nach auftretendem Bronchospasmus und pulmonalen Defiziten im Sinne schwerwiegender unerwünschter Ereignisse schieden weitere vier Kinder vorzeitig aus der Studie aus.

Bei sechs Patienten musste die Studie nach Gabe der Prüfsubstanz im Sinne eines „dropouts“ abgebrochen werden. Vier dieser Kinder hatten Physostigmin, zwei Placebo als Prüfsubstanz erhalten.

Bei den vier schwer agitierten Kindern der Placebogruppe musste bei unzureichender Wirkung der Prüfsubstanz noch vor Beendigung der 30-

minütigen Beobachtungszeit zum Eigenschutz der Kinder der delirante Zustand medikamentös unterbrochen werden. In der Gruppe der „dropouts“, welche Physostigmin erhalten hatten, war der Abbruch bei einem Kind trotz Besserung der Schwere des Delirs aufgrund nur unzureichender Beruhigung nötig. Bei einem weiteren kleinen Patienten musste nach Gabe der Prüfsubstanz, trotz erfolgreicher antideliranter Wirkung des Physostigmins und rascher Beruhigung des Patienten, aufgrund ausgeprägt auftretender Hypersalivation die Wirkung mit einem Antidot unterbrochen werden.

II DISKUSSION

1 DAS ANTICHOLINERGE SYNDROM

1.1 DEFINITION

Das Wort Delir stammt vom lateinischen Wort „delirare“ ab und bedeutet in etwa „aus der Spur geraten“. Ein Delir welches nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt ist, wird als „äthiologisch unspezifisches hirnologisches Syndrom“ beschrieben¹⁹ und zählt zu den häufigsten psychiatrischen Störungen nach operativen Eingriffen²⁰. Nach ICD10 vorhanden sein müssen gleichzeitig Störung von Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis, Psychomotorik, Emotionalität und Schlaf-Wach-Rhythmus¹⁹. Die Ursachen für ein Delir sind vielfältig und reichen von systemischen oder zerebralen Erkrankungen über Hirntraumata, Infektionskrankheiten, Medikamentenüberdosierung und Demenz. Unter der Codierung ICD10 F05.8 „Sonstige Formen des Delirs“ ist auch ein postoperativ auftretendes Delir zu verschlüsseln¹⁹.

Bereits seit Beginn der sechziger Jahre wird das Auftreten von postoperativen Delirien beschrieben und studiert³. De Longo beschrieb bereits 1966 eine Gruppe von unter anticholinergem Medikation Erwachsener auftretenden Symptomen, welche er unter dem Begriff des „zentralen anticholinergen Syndroms“ zusammenfasste¹⁴. Bis zu 500 verschiedene Medikamente, darunter vor allem Narkotika, Anticholinergika, Antiparkinsonmittel, bestimmte Antihistaminika und trizyklische Antidepressiva können das Syndrom induzieren. Als Ausnahme gelten hier die Muskelrelaxantien²¹, wobei Osmer betont, dass in der Anästhesie keine Substanz bekannt sei, bei der sicher kein zentrales anticholinerges Syndrom auftreten könne¹⁵. In der Literatur wird das Auftreten von postoperativen Delirien zwischen zehn und 67 Prozent beschrieben^{10, 22},

was sich am ehesten aus der Diskrepanz von unterschiedlicher Beurteilung, Ätiologie und Behandlung ergibt. Latasch et al. schreiben hierzu in ihrer Studie, dass je mehr Pharmaka gleichzeitig bei einem Patienten appliziert werden, umso größer die Wahrscheinlichkeit auftretender Nebenwirkungen im Sinne einer zentralen anticholinergen Symptomatik werde¹⁶. Cole und Mitarbeiter gaben in ihrer 2002 veröffentlichten Studie mit 260 Kindern eine Inzidenz von 30% agitierter Kinder gemessen mit einem Cole-Scorewert von vier oder fünf an⁹. Voepel-Lewis und Mitarbeiter diagnostizierten bei 521 postoperativ beobachteten Kindern in 18% der Fälle einen agitierten Zustand, welcher bis zu 45 Minuten andauerte, bei 52% der Kinder eine pharmakologische Intervention nötig machte und die Zeit im Aufenthaltsraum insgesamt verlängerte⁴. Die in der vorliegenden Studie bei Vorschulkindern beobachtete Rate eines schweren Delirs innerhalb der ersten Stunde postoperativ von 19% ist verglichen mit anderen Studien gering. Unter Einschluss von nicht zu durchbrechendem Weinen, schwerer Unruhe und Desorientierung in die Definition von Cole und Kollegen⁹ ergab sich bei früheren Studien von Eckenhoff und Kollegen eine Inzidenz von 13%³. Welborn und Kollegen¹⁰ präsentierten Zahlen von 10% nach Sevofluran, 25% nach Halothan und 55% nach Desfluran. Aono und Kollegen⁷ verglichen Sevofluran und Halothan bei Vorschul- und Schuljungen und berichteten von einer signifikant größeren Inzidenz von 40% in der Vorschul-Sevoflurangruppe als in allen anderen Gruppen (10-15%). Andere Arbeiten dieser Autoren² stellten eine hohe Assoziation zwischen postoperativer Agitation mit präoperativer Angst her (74% versus 6% in der „ruhigen“ Gruppe, ausschließlich unter Halothannarkose). Unsere niedrigere Inzidenz von 19% gegenüber den bei vergleichbaren Kohorten berichteten 30% durch Cole und Kollegen⁹, könnte auf unseren regulären Gebrauch von Piritramid, einem sedierenden Opiat, zurückzuführen sein. Auf die verwendete Prämedikation soll später noch genauer eingegangen werden.

Das klinische Bild eines zentralen anticholinergen Syndroms ähnelt dem einer Atropin-Vergiftung ²¹. Es kommt zu Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit, Halluzinationen und verlängertem postnarkotischem Nachschlaf. Eingeteilt werden die Symptome in zentrale und periphere Zeichen (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: zentrale und periphere Symptome des Zentralen anticholinergen Syndroms

Zentrale Symptome	Periphere Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • anfangs Unruhe, Erregung oder Sedation • Angst • Halluzinationen, Delir • Krämpfe • Atemdepression bis Apnoe • später Störung des Bewusstseins bis hin zum Koma 	<ul style="list-style-type: none"> • Mydriasis, Akkomodationslähmung • verminderte Speichel- und Schweißsekretion mit Mundtrockenheit, trockener geröteter Haut bis zur Hyperthermie • Harnretention • Tachykardie, myokardiale Depression

Anmerkung: entnommen aus Karow T. und Lang-Roth R.: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 2003 ²³

Die Kinder lassen sich typischerweise nicht beruhigen, sind unkooperativ, weinen, schreien und schlagen um sich oder wollen das Bett verlassen. Eltern oder Bezugspersonen scheinen nicht erkannt zu werden. Auch das Auftreten von paranoidem Wahn kann nicht ausgeschlossen werden ²⁴.

Neben dem Auftreten eines postoperativen Delirs, gibt es jedoch auch Beschreibungen einer inadäquat lang anhaltenden postoperativen Sedation,

welche ebenfalls im Rahmen eines anticholinergen Syndroms auftreten und erfolgreich mit Physostigmin therapiert werden kann¹². Pathophysiologisch wird ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin zu Ungunsten des Acetylcholins¹⁶ oder eine Überaktivität anticholinergischer Neurotransmitter²¹ diskutiert. Eine weitere Theorie geht davon aus, dass durch das Zusammenspiel von zentralgängigen Anticholinergika mit weiteren, zur Narkose nötigen zentral wirksamen Pharmaka eine fehlende Balance in der neurogenen Verschaltung der verschiedenen Transmittersysteme ausgelöst wird und es so zu einem relativen Acetylcholinmangel kommt¹⁵.

Das postoperative Delir wird als ein in der Regel innerhalb der ersten 30 Minuten nach Beendigung der Narkose auftretendes Ereignis beschrieben, welches prinzipiell selbstlimitierend ist und auch ohne medikamentöse Unterstützung häufig spontan sistiert⁹. Allerdings wurden auch Bilder im Sinne einer Agitation beschrieben, die bis zu zwei Tage anhielten⁶.

Kinder, bei denen ein postoperatives Delir auftritt, sind motorisch sehr unruhig, agitiert, impulsiv, weinend und untröstbar, wodurch es in diesem Bewusstseinszustand zu einer erhöhten Eigengefährdung kommen kann. Die kleinen Patienten schlagen häufig um sich und versuchen aufzustehen, wodurch venöse Zugänge und Anschlüsse an Überwachungsinstrumente verloren gehen oder frische Operationswunden gefährdet werden. Kinder in dieser Situation benötigen oft eine 1:1 Betreuung, welche im Aufwachraum durch das Anästhesie- oder Krankenpflegeteam einen hohen personellen Aufwand erfordert^{25, 26}. Zudem ängstigt ein weinendes Kind postoperativ andere Kinder im Aufwachraum und beunruhigt die Eltern, insbesondere deshalb, weil die auftretenden Symptome bei Kleinkindern und Vorschulkindern nicht spezifisch für ein postoperatives Delir stehen, sondern auch Ausdruck von Schmerzen, Angst oder Wut sein können. Vor allem bei Kindern, welche sich noch nicht adäquat verbal äußern können, lässt sich dies differentialdiagnostisch häufig nur schwer

unterscheiden. Die herrschende Unsicherheit diesbezüglich kann man an den knapp 20 verschiedenen „rating scales“ ersehen, welche Agitation bei kleinen Kindern messen sollen. Diese sind jedoch überwiegend weder validiert noch reliabilität ²⁷. 2004 entwickelten und validierten Sikich und Lerman deshalb selbst eine „Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium Scale“ (PAEDS). Dabei handelt es sich um eine detaillierte Skala für das postoperative Delir, welche nicht nur Unruhe und unstillbares Weinen in einer vergleichbaren Weise bewerten lässt, sondern auch Augenkontakt, zielgerichtete Bewegungen und Wachheit ²⁷. Ihre Scala ermöglicht eine deutlich einfachere Unterscheidung und bessere statistische Möglichkeiten. Ein motorisch ziellos unruhiges, nicht zugängliches und nicht zu beruhigendes Kind gilt als Hinweis auf das Vorliegen eines postoperativen Delirs. Leider können wir unsere Daten nicht in ihre Scala übertragen, da diese Studie vor der Publikation konzipiert wurde und Augenkontakt, Bewegungen und Wachheit in unseren Beobachtungen nicht systematisch festgehalten wurden. In unserer Studie wurde eine Einteilung von Cole und Kollegen benutzt (vgl. Anhang).

1.2 URSACHEN

Nach wie vor werden Pathophysiologie und Ursache des zentralen anticholinergen Syndroms nicht abschließend verstanden.

In Diskussion stehende Ursachen für ein postoperatives Delir beinhalten metabolische Entgleisungen, Hypoxämie und Schmerz ². Auch einige Medikamente, wie Ketamin, Droperidol, Scopolamin, Atropin und Benzodiazepine können delirante Zustände hervorrufen ¹. In unserer Studie waren alle Patienten gesund und zeigten bei ausreichender Sauerstoffversorgung durchgehend eine gute Sauerstoffsättigung.

Unter den in der Anästhesie verwendeten Medikamenten steht insbesondere das Narkosegas Sevofluran unter Verdacht, postoperativ delirante Zustände zu provozieren. Sevofluran wird zur Narkotisierung von Kindern vor allem deswegen gerne eingesetzt, da es angenehm riecht und sein niedriger Blutgasverteilungskoeffizient ein schnelles Aufwachen aus der Narkose erlaubt²⁸. Außerdem gilt es als ein Anästhetikum mit sicherem respiratorischem und kardiovaskulärem Profil^{29, 30, 31, 32, 33} und weist bei Kindern einen noch niedrigeren Blut-/Gasverteilungskoeffizienten (0,66) auf³⁴. Viele Untersuchungen legen im Vergleich mit anderen Anästhetika eine höhere Inzidenz von postoperativen Delirien nahe³⁵. Der Grund hierfür bleibt nach bisherigem Kenntnisstand weitgehend unklar. Ein exzitatorischer Effekt auf das zentrale Nervensystem wurde vermutet⁶. Für einen neurotoxischen Einfluss von Sevofluran-Abbauprodukten gibt es bisher keine Evidenz. Diskutiert wird auch die Entstehung von postoperativer Agitation durch unterschiedlich schnelles „Aufwachen“ verschiedener neuraler Systeme, in einem noch desorientierten, noch nicht bewusstseinsklarem Kind³⁶. Neben unspezifischer Veränderungen im Elektroenzephalogramm²⁹ wurde auch von epileptiformen Aktivitäten in Verbindung mit Sevofluran berichtet, allerdings nur während der Einleitung der Narkose³⁷. Spekulationen über einen möglichen Zusammenhang der EEG-Veränderungen mit einem auftretenden postoperativen Delir konnten bisher nicht bestätigt werden^{38, 39}. Eine Evidenz für Krämpfe oder Langzeitauswirkungen konnte ebenfalls nicht festgestellt werden⁴⁰. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ein unter Sevofluran abgeleitetes EEG im Gegensatz zu EEG-Ableitungen unter Halothannarkose²⁹ ähnliche Veränderungen wie unter Desfluran und Isofluran zeigt^{41, 42}. Möglicherweise können diese ähnlichen Auswirkungen auf das ZNS³⁸ für ein erhöhtes Auftreten von postoperativen Agitationen unter Sevofluran, Desfluran und Isofluran verantwortlich gemacht werden.

Als eine weitere Ursache für das gehäufte Auftreten von Agitation nach Sevoflurannarkosen wird das schnelle Aufwachen aus der Narkose in einer fremden Umgebung vermutet^{10, 27, 4}. Allerdings scheint dies durch das Fehlen postoperativer Delirien nach Propofolnarkosen mit ebenfalls schnellem Aufwachen postoperativ widerlegt zu werden^{43, 36}. Auch Oh et al. beschrieben einen fehlenden Zusammenhang zwischen schnellem Aufwachen und Agitation nach Sevoflurannarkosen⁴⁴. Nicht alle Studien ergaben jedoch einen Anstieg von postoperativ deliranten Zustandsbildern unter Sevofluran im Vergleich zu anderen Anästhetika¹⁰. Verglichen mit Halothan^{7, 27, 22} oder Propofol^{1, 43} ergibt sich jedoch in diversen Studien überwiegend ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von postoperativen Delirien. Nur wenige Studien zeigten keinen Unterschied diesbezüglich zwischen Halothan und Sevofluran^{5, 10, 45, 46}. Shibata et al.⁴⁷ als auch Sarner et al.⁴⁸ konnten zeigen, dass das Minimieren des Narkosegases durch Hinzufügen von Lachgas (Distickstoffmonoxid) die Inzidenz von postoperativer Agitation reduzieren kann. Insgesamt scheint Sevofluran das Anästhetikum mit der höchsten Agitationsrate -auch im Vergleich zu Isofluran⁴⁹ oder Desfluran⁵⁰- zu sein oder zumindest auf ähnliche Prozentzahlen zu kommen⁵¹. Letztendlich wurden bereits nach den meisten Anästhetika – einschließlich Barbituraten⁵² und Benzodiazepinen⁹ - schwere Agitationen beobachtet.

Auch Schmerzen stehen im Verdacht, die Entstehung eines postoperativen Delirs zu begünstigen^{8, 53, 36}. Mehrere Studien wiesen auf das früher auftretende Empfinden von Schmerzen nach einer Sevoflurananästhesie hin^{48, 54, 55}. Intravenöse Opioide scheinen die Agitationsrate bei Sevoflurannarkosen deshalb zu reduzieren^{5, 28, 45, 56, 57}. Einige Autoren stellten fest, dass das Setzen eines Regionalblocks ebenso wie die Gabe von Fentanyl^{28, 8} maßgeblich die Inzidenz postoperativer Delirien verringert^{58, 59}. Vor allem bei kurzen Eingriffen mit

raschem Aufwachen, wodurch unter Umständen die verabreichten Analgetika noch nicht ihre volle Wirkung erreichen konnten, mag dies eine wichtige Rolle spielen⁵. Beskow et al. ebenso wie Aono et al. beschrieben jedoch bereits, dass postoperative Delirien bei Kleinkindern auch bei suffizienter Schmerztherapie auftreten^{35, 7}. Cravero et al. konnten nachweisen, dass es unter Sevoflurannarkose auch bei schmerzlosen Eingriffen wie einer Magnetresonanztomographie zur Agitation kommen kann^{60, 61}. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich hier um einen, wie oben beschrieben, speziellen medikamentösen Effekt handelt, welcher möglicherweise durch Schmerz nur getriggert, jedoch nicht verursacht wird. Shibata et al. vermuten diesbezüglich zum Beispiel, dass Reste von Sevofluran im Körper beim Aufwachen für das Auftreten eines Delirs verantwortlich sind und nicht primär das rasche Aufwachen an sich⁴⁷. Kain et al. stellten in ihren Studien einen Zusammenhang zwischen gehäuftem Auftreten von postoperativem Schmerz, Agitation und negativen Verhaltensänderungen, wie Enuresis, Alpträume und Regression her^{62, 63}. Derlei Untersuchungen machen die Wichtigkeit dieses Problems in der perioperativen Versorgung von Kindern deutlich.

Postoperativer Schmerz kann unter Umständen vor allem bei Kleinkindern, welche sich noch nicht adäquat verbal äußern können, den Eindruck eines Delirs vermitteln. In unserer Studie wurden die Kinder deshalb möglichst suffizient analgetisch behandelt. Kinder, bei denen eine Schmerzsymptomatik festgestellt oder vermutet wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Erbrechen und Übelkeit könnten eventuell ebenfalls eine schwere Agitation auslösen. Allerdings beobachteten wir bei unseren Kindern weder Übelkeit noch Erbrechen vor Beginn der Behandlung.

Für Kinder ist ein operativer Eingriff aus vielerlei Gründen sehr angstbesetzt. Sie werden von ihren Eltern getrennt und können vor allem im jüngeren Alter die

Zusammenhänge zwischen Anästhesie, Eingriff und Ergebnis des Eingriffes nicht verstehen. Die Narkoseeinleitung wird dabei unabhängig vom Alter der Kinder⁶⁴ sogar als das belastendste Ereignis perioperativ angesehen⁶⁵. Die Kinder reagieren dabei abhängig vom Alter unterschiedlich. So sind Kinder zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr noch sehr stark an die begleitenden Eltern gebunden und leiden besonders an Trennungsangst. Für Erklärungen sind sie noch zu jung, so dass die Kinder in diesem Alter vor allem abgelenkt und getröstet werden müssen. Zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr hingegen fragen die Kinder bereits viel, wollen altersgerechte Erklärungen für das, was mit ihnen passiert, um das Gefühl der Kontrolle nicht zu verlieren. Erst jenseits des 7. Lebensjahres ist es Kindern schließlich wichtig auch in Entscheidungen mit einbezogen zu werden und mit Beginn der Pubertät vor allem auch ihre Privatsphäre und Intimität zu wahren⁶⁶.

Jungen, welche vor der Narkose ängstlicher waren, zeigten in Untersuchungen zum Beispiel eine wesentlich größere Inzidenz für das Auftreten eines postoperativen Delirs (74,1%), als jene, welche vorher ruhig und ausgeglichen waren(6,3%)². Holm-Knudsen et al. beobachteten, dass Kinder, welche unter Stress einschliessen auch wieder gehäuft gestresst aus der Narkose erwacht waren⁶⁴.

In der Arbeit mit Kindern ist glaubhafte und altersadäquate Aufklärung über das, was die Kinder im Krankenhaus und beim Arzt erwartet sehr wichtig. Ein Kind welches postoperativ aufwacht und feststellt, dass die Mutter nicht wie zuvor versichert da ist, wenn es in einer fremden Umgebung aufwacht, dass es auf das versprochene Eis noch ein paar Stunden warten muss, oder dass es, entgegen den Versprechungen, doch Schmerzen hat wird wesentlich schlechter mitarbeiten, Eingriffe schlechter tolerieren und mehr Angst haben als Kinder die sich altersentsprechend auch auf Unannehmlichkeiten eines operativen Eingriffes einstellen können. In ihren Studien über Angst und operative Eingriffe bei

Kindern stellten Wollin et al. fest, dass sich die Angst der Kinder durch direktes Ansprechen ohne Mundschutz vor und nach der Narkose, ehrliche Beantwortung aller Fragen der Kinder, einen kinderfreundlichen Wartebereich und Aufwachraum und deren räumliche Trennung, möglichst kurze Wartezeiten und die Anwesenheit vertrauter Personen reduzieren lässt⁶⁷. Negative vorausgegangene Krankenhauserfahrungen, viele Menschen während der Einleitung der Narkose und religionslose Mütter hingegen würden die Angst der Kinder erhöhen⁶⁸. Die Bedeutung und Wichtigkeit der Thematik zeigt sich nicht zuletzt darin, dass negative Erinnerungen an Narkosen während der Kindheit bis ins Erwachsenenalter bestehen⁶⁹ und damit unter Umständen ein Leben lang Einfluss auf Arztbesuche und operative Eingriffe haben. Zudem scheinen Ängste während der Narkose diese beim nächsten nötigen Eingriff zu erhöhen⁷⁰. Dies kann vor allem bei Kindern mit häufigen nötigen Eingriffen zum Teufelskreis werden.

Eine besonders wichtige Rolle scheint bei all dem die Angst der Eltern zu spielen, da durch sie sowohl die Angst der Kinder steigt, als auch deren Risiko an persistierenden Verhaltensauffälligkeiten postoperativ zu leiden^{70, 71}. Sowohl die ausführliche Aufklärung der Eltern⁷² als auch deren präoperative Vorbereitung⁷³ oder die der Kinder⁷⁴ reduzieren Ängste und erhöhen die Zufriedenheit der Väter und Mütter, was sich letztendlich auch und vor allem auf die Kinder positiv überträgt. Ob Kinder von präoperativen Vorbereitungsangeboten wie Führungen durch Operationssäle⁷⁵, Aufklärungsvideos⁷⁶ oder *in vivo*-Techniken⁷⁷ profitieren, scheint sehr altersabhängig zu sein⁷⁸ und vor allem kleine Kinder häufig zu überfordern, da diese Realität und Fantasie noch nicht gut auseinanderhalten können. Am effektivsten scheint daher präoperativ nach wie vor der Einsatz von Midazolam zur Angstreduktion zu sein⁶⁶.

Zudem scheint das Alter der Kinder einen entscheidenden Einfluss zu haben. Aono et al. stellte hierzu fest, dass Vorschulkinder (40%) im Vergleich zu älteren Schulkindern (11,5%) bei Sevofluran-Narkosen häufiger unter Symptomen eines postoperativen Delirs leiden ⁷. Die Autoren vermuten diesbezüglich einen Zusammenhang mit der psychischen Unreife von Kleinkindern und dem Erwachen in einer fremden Umgebung. Auch Untersuchungen von Beskow et al. ³⁵, Cravero et al. und Lerman et al. konnten dieses Phänomen bestätigen ^{79, 80}. Martini schrieb der Hirnreife von Kleinkindern ebenfalls eine wichtige Rolle zu. Dabei hebt er vor allem die physiologische Unreife des Hippocampus hervor, welche eine emotionale Labilität beinhaltet, so dass, das sich entwickelnde Gehirn in belastenden Situationen anfälliger für das Auftreten von postoperativer Agitation sei ⁸¹.

Neben all dem scheint die Anwesenheit der Eltern einen positiven Effekt auf das Aufwachverhalten der Kinder zu haben und wird mit geringeren Agitationsraten in Verbindung gebracht ^{58, 59, 82}. Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass die Anwesenheit der Eltern auf die Angst der Kinder alleine keinen positiven Einfluss zu haben scheint ^{71, 83, 84}. Entscheidend scheint hier vor allem die Ausstrahlung von Ruhe und Sicherheit auf das Kind zu sein, abhängig von der bestehenden Angst der Eltern und deren Grundpersönlichkeit ⁸⁴. Die Begleitung ihrer Kinder scheint primär für die Eltern beruhigend zu sein und in erster Linie deren Zufriedenheit zu erhöhen ⁸⁵.

Einige weitere Studien haben versucht, einen Zusammenhang zwischen bestimmten Verhaltensweisen von Kindern und dem Reagieren der Kinder auf medizinische Untersuchungen und Krankenhausaufenthalte aufzuzeigen. Kain et al. beschrieb in seiner Studie mit 791 Kindern, dass je jünger, je emotionaler, je impulsiver, je weniger sozial kompetent die Kinder und je ängstlicher die Eltern

waren, desto höher sei das Risiko gewesen an einem postoperativen Delir zu leiden ⁶³. In einer weiteren Untersuchung wurde festgestellt, dass Kinder, welche nicht im Kindergarten wären, sehr impulsiv seien sowie keine Geschwister hätten, für zwei oder mehr Wochen nach der Operation einem höheren Risiko für das Auftreten negativer Verhaltensauffälligkeiten wie Trennungsangst, Alpträume und Bettnässen ausgeliefert wären ⁷⁰. Dementsprechend beschrieben Voepel-Lewis et al. in einer 2003 veröffentlichten prospektiven Studie über das postoperative Delir bei Kindern auch, dass ein Temperament basierend auf geringer Anpassungsfähigkeit ein Risikofaktor zu sein scheint ⁴. Auch präoperative Trennungsangst und zu Wutanfällen neigendes Temperament wird in Verbindung mit erhöhter Agitationsgefahr gebracht, ohne jedoch langfristige postoperative psychologische Konsequenzen zu haben ⁸⁶. Przybylo et al. hingegen konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen präanarkotischem Verhalten, psychosozialen Faktoren und dem Auftreten von postoperativen Delirien herstellen ⁸⁷. In unserer Studie wurde dieser Aspekt nicht untersucht.

Eingriffe im HNO- und Augen-Bereich ^{4, 10}, sowie generell schnelles Aufwachen aus der Narkose ⁴ scheinen das Auftreten eines postoperativen Delirs offensichtlich zu begünstigen.

Letztendlich steht keine der dargestellten möglichen Ursachen im Verdacht, alleinverantwortlich für das Auftreten eines postoperativen Delirs zu sein. Allerdings scheinen die einzelnen möglichen Auslöser in der Kombination die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen. Daher erscheint es sinnvoll, möglichst viele negative Einflüsse zu eliminieren und positive zu verstärken. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass es sich am wahrscheinlichsten um ein

Zusammenspiel von biologischen, pharmakologischen und sozialen Komponenten handelt⁸⁸.

Als problematisch erweist sich beim Vergleich der einzelnen Studien die häufig stark voneinander abweichenden Definitionen, Altersspannen, medizinischen Eingriffe und Messinstrumente, sowie unterschiedliche Narkoseverfahren, Schmerztherapien und Komedikationen⁸⁹, so dass widersprüchliche Ergebnisse nur unzureichend gegeneinander abgewogen werden können.

Vom zentralen anticholinergem Syndrom (ZAS) bei Erwachsenen weiß man, dass ein Patient mit den gleichen oder ähnlichen Anästhetika nicht automatisch wieder ein ZAS erleiden muss¹⁵, so dass man davon auch für das Auftreten eines postoperativen Delirs bei Kindern ausgehen kann. Vor allem für die betroffenen Eltern agitierter Kinder kann diese Information im Hinblick auf mögliche zukünftige Operationen beruhigend und hilfreich sein.

1.3 DIAGNOSTIK

Typischerweise wird der Verdacht eines anticholinergen Syndroms oder postoperativen Delirs anhand klinischer Symptome und nach Ausschluss anderer Ursachen geäußert. Neben Agitation, Desorientiertheit, Exzitation und Unruhe kann es auch zu Symptomen wie Schläfrigkeit, Amnesie bis hin zu komatösen Zuständen kommen. Auch Sinnestäuschungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Hyperalgesie, motorische Dyskoordination, Zwangsbewegungen, zentrale Hyperpyrexie sowie Krämpfe und Konvulsionen können auftreten. Zudem können zusätzlich periphere Symptome wie Mydriasis, Tachykardie, trockene Mundschleimhaut, Harnretention, reduzierte Magen und Darmmotorik, Sprachschwierigkeiten, erhöhte Körpertemperatur, gerötete, trockene Haut und Herzarrhythmien beobachtet werden¹⁶,¹⁵. Bewiesen wird die Verdachtsdiagnose letztendlich durch die erfolgreiche Therapie mit Physostigmin

^{18, 2}. Fallberichte über Kinder mit zentral anticholinergem Syndrom gibt es nur wenige ^{12, 13, 90, 91}. Häufig wird ein postoperatives Delir nach wie vor nicht erkannt oder missinterpretiert und sistiert schließlich in der Regel von selbst. Als problematisch erweist sich auch, dass die Symptome eines postoperativen Delirs vor allem bei Kleinkindern nur schwer von Schmerz, Wut, Angst und Unzufriedenheit zu unterscheiden sind. Manworren et al. bewiesen zudem, dass postoperative Agitation auch häufig das Vorhandensein von zusätzlichem postoperativem Schmerz verdecken kann ⁹². Unter der Annahme, dass Physostigmin in diesem Fall bei dem auftretenden zentralen anticholinergen Syndrom hilft, die Schmerzsymptomatik jedoch bestehen bleibt, könnte dies den unzureichenden therapeutischen Erfolg des Verums in unserer Studie erklären.

1.4 THERAPIE

Neben Fentanyl ^{45,60,53} gelten auch Clonidin ^{93,94,95,96,97}, Tropisetron ⁹⁸ und Dexmedetomidin ^{99,100} als (signifikant) präventiv bezüglich des Auftretens von postoperativen Delirien. Es scheint als würden α -Agonisten zur Reduktion des postoperativen Delirs bei Kindern einen sinnvollen Beitrag leisten ⁸⁸. Auch für die intraoperative Gabe von oralem Ketamin ¹⁰¹, Oxycodon ¹⁰² und Ketorolac ⁵ wurde jeweils eine prophylaktische Wirkung festgestellt. Studienergebnisse liegen auch für die erfolgreiche Behandlung von postoperativen Agitationen durch Benzodiazepine ⁴ oder geringe Dosen von Hypnotika ^{10, 46} vor.

Voepel-Lewis et al. konnten aufzeigen, dass Pflegepersonen im Aufwachraum agitierte Kinder unabhängig von der Ursache der Agitation am häufigsten mit Analgetika oder Sedativa behandeln ¹⁰³. Dies resultiert vermutlich aus dem Wunsch schnell wieder ein ruhiges und schlafendes Kind zu haben, dadurch die Eltern zu beruhigen und die nötige Ruhe für andere Patienten im Aufwachraum zu gewährleisten. Die Wichtigkeit eines ruhigen, abgedunkelten Aufwachraums

speziell für leicht durch Umgebungseinflüsse zu beunruhigende Kinder wurde bereits von Moos beschrieben¹⁰⁴. Bedenkt man, dass die sichere Differenzierung zwischen Agitation und Schmerz vor allem bei kleinen Kindern häufig kaum möglich ist und Schmerzen nur bei schmerzlosen Eingriffen wie einem MRT ausgeschlossen sind, könnte man bei der Behandlung einer Agitation geneigt sein vorzugsweise Opiate einzusetzen, die beide Symptome lindern würden. Dadurch dürften sich allerdings die Liegezeiten im Aufwachraum verlängern. Das Kind muss nach Verabreichung von Opiaten erneut respiratorisch überwacht werden. Die Eltern könnten sich beunruhigen, da sie nach wie vor kein waches, bewussteinaklares Kind vor sich hätten. Bei ambulanten Eingriffen verschiebt sich dadurch der Zeitpunkt der Entlassung nach hinten. Die Kinder müssen noch länger nüchtern bleiben. Der Patientendurchsatz im Aufwachraum wird behindert. In der Therapie des postoperativen Delirs bei Erwachsenen ist deshalb der Einsatz von Physostigmin erste Wahl¹⁰⁵. Die Patienten sind im Anschluss wach, orientiert und ansprechbar, so dass die weitere Behandlung durch Mithilfe und Kommunikation des Patienten individueller und zügiger stattfinden kann. Die Patienten können den Aufwachraum schneller verlassen und unter Umständen Nahrungsaufnahme und Ausscheidung schneller wieder aufnehmen.

2 PHYSOSTIGMIN

2.1 GESCHICHTE UND STRUKTUR

Physostigmin ist ein schon seit Jahrhunderten bekanntes und gebräuchliches Medikament. Die auch unter dem Namen Eserin bekannte Arznei wurde aus den getrockneten, reifen Samen der immergrünen Pflanze *Physostigma venenosum* (vgl. Abbildung 17), 1861 von Balfour, gewonnen, botanisch beschrieben und benannt. Sie wurde auch Esere-Nuß, Spaltnuß oder Bohne der Etu Esere genannt^{106, 107}. Dabei handelt es sich um eine 15 Meter lange Liane, welche ausschließlich im Südosten Nigerias (Calabarprovinz) und dem angrenzenden Kamerun (Ossidinge-District) vorkommen soll¹⁰⁸. Im Jahre 1840 wurde die Calabar-Bohne vom britischen Arzt Daniell, der in Calabar stationiert war, nach England gebracht¹⁰⁶. 1864 isolierten Jobst und Hesse erstmals aus der afrikanischen Calabar-Bohne (*Physostigma venenosum*) ein reines Alkaloid welches sie Physostigmin nannten¹⁰⁶.

Aufmerksamkeit erregte die Frucht Mitte des 19. Jahrhunderts bei europäischen Besuchern in Nigeria, da sie den westafrikanischen Eingeborenen als sogenannte „Gottesurteil-Bohnen“ bei magischen Ritualen als Schuldbeweis diente. Überlebte der Verdächtige die orale Einnahme, galt er als unschuldig. Bei einer Vergiftung leidet der Betroffene an Übelkeit, Muskelzuckungen, Krämpfen und Atemlähmung. Bereits 1846 berichteten Missionare in Calabar von Todesfällen und Vergiftungen durch die noch unbekannte Frucht.^{109, 108, 107} Es soll Robert Christison, ein Toxikologe, gewesen sein, der 1855 in einem Selbstversuch die Folgen der oralen Einnahme beschrieb und schriftlich festhielt¹⁰⁷. Die antagonistische Wirkung von Physostigmin zu Atropin wurde von Fraser früh erkannt und schon 1864 soll Kleinwächter Physostigmin erfolgreich bei einer Atropinvergiftung eingesetzt haben¹⁰⁷. 1897 wurde es von Laqueur erstmals zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt¹¹⁰.



Abbildung 17: *Physostigma venenosum* mit Samen und Samenkapseln; Chromolithographie aus Köhler's Medizinal-Pflanzen, 1887¹¹¹

Heute ist das Medikament nicht mehr aus unserem medizinischen Alltag wegzudenken und wird vor allem in der Glaukomtherapie und der Behandlung einiger zentraler Vergiftungen eingesetzt¹¹². Als „pharmakologische Domäne“ des Physostigmins wird jedoch die Behandlung des Zentralen Anticholinergen Syndroms beschrieben¹¹⁰.

Schon bald kamen auch die synthetisch hergestellten Verwandten des Physostigmins bekannt als Neostigmin, Pyridostigmin und Distigmin hinzu. Alle vier sind Ester der Carbaminsäure (Aminoessigsäure), gehören zu den indirekten Parasympathomimetika und sind reversible Cholinesterasehemmer¹¹⁰. Physostigmin enthält ausschließlich tertiäre Aminogruppen, ist daher als einzige

der vier Substanzen liquorgängig und kann die Blut-Hirn-Schranke durchdringen

23

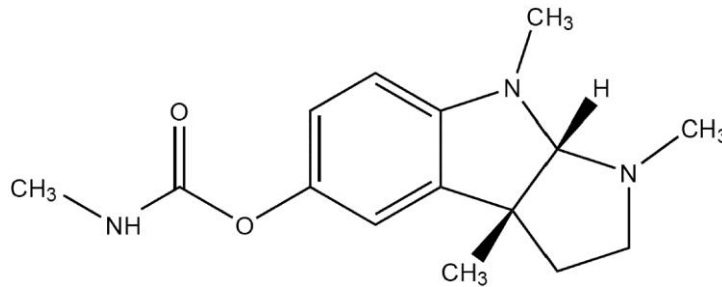


Abbildung 18: Strukturformel von Physostigmin ¹¹³

Indirekte Parasympathomimetika verlängern durch Hemmung der Acetylcholinesterase die Wirkung von Acetylcholin ¹¹⁴. Reversible Cholinesterasehemmer haben eine Wirkdauer von einigen Stunden, während irreversible Cholinesterasehemmer, wie z.B. bestimmte Insektizide oder Kampfstoffe über Tage wirken ¹¹⁵. Unter den reversiblen Cholinesterasehemmern unterscheidet man nichtveresternde Inhibitoren, wie Edrophonium sowie Tacrin und carbamylierende Inhibitoren wie Physostigmin ¹¹⁰. Bei den Carbaminsäureestern kommt es zu einer temporären Carbamylierung der Cholinesterase mit einer im Verlauf vollständigen Regeneration ¹¹⁶.

2.2 PHARMAKODYNAMIK

Physostigmin gehört zur Gruppe der Parasympathomimetika, da es das parasympathische Nervensystem erregt. Wirkort ist der synaptische Spalt der cholinergen Neurone. Um eine gesteigerte Erregung zu provozieren wird der Abbau des im vegetativen Nervensystem bei der Übertragung der neuronalen Impulse von den Nervenendigungen ausgeschütteten Transmitters Acetylcholin gehemmt. Als Folge wird seine Erhöhung im synaptischen Spalt hervorgerufen (Vgl. S. 62 / Abbildung 19, alles nach ¹¹⁴). Dadurch verlängert sich das lokale postsynaptische Potential ¹⁵. Acetylcholin ist im Gegensatz zu Adrenalin und

Noradrenalin der einzige physiologische Transmitter der sowohl präganglionär in allen sympathischen und parasympathischen Neuronen als auch postganglionär (die meisten parasympathischen Neurone, sowie die Schweißdrüsen) wirkt¹¹⁷. Normalerweise wird das in den Ganglien in Vesikeln gespeicherte Acetylcholin durch Nervenimpulse oder spontan in den synaptischen Spalt entleert. Dort diffundiert es dann zu seinen postganglionären spezifischen Rezeptoren, bewirkt das Öffnen oder das Schließen diverser Ionenkanäle und damit einen hemmenden oder erregenden Impuls. Das am Ort befindliche in der Leber synthetisierte Enzym Acetylcholinesterase hydrolysiert schließlich das freie Acetylcholin in Acetat und Cholin. Letzteres wird dann im präsynaptischen Spalt aufgenommen und zur Neusynthese von Acetylcholin wiederverwendet. (Absatz nach ¹¹⁴)

Acetylcholinesterase ist eines der effizientesten Enzyme und in der Lage 6×10^5 Moleküle Acetylcholin pro Molekül Enzym in einer Minute zu hydrolysieren ¹⁰⁶. Indirekte Parasympathomimetika wie Physostigmin wirken, indem sie die Acetylcholinesterase hemmen und somit einen Anstieg des Transmitters im synaptischen Spalt verursachen. Die Erregungsfortleitung zwischen den Neuronen wird über ein Rezeptorprotein an welches der Transmitter bindet vermittelt. Das dadurch veränderte Membranpotential der Zelle führt zur Erregung und/oder enzymatischen Reaktionen im Zellinneren. (Absatz nach ¹¹⁴)

Acetylcholin übernimmt als Neurotransmitter die Erregungsübertragung in den sogenannten cholinergen Neuronen, welche zum Beispiel bei der Regulation von Vigilanz, Bewusstsein, Gedächtnis, Lernen und Temperaturregulation eine wichtige Rolle spielen ¹⁵. Man unterscheidet nikotinartige Rezeptoren (n-Cholinozeptoren) die sich unter anderem an der neuromuskulären Synapse befinden und muskarinartige Rezeptoren (m-Cholinozeptoren) wie in der Bronchialmuskulatur und am Reizleitungssystem des Herzens. Kommt es nun an den Rezeptoren zu einer erhöhten Acetylcholinkonzentration, hat dies eine

Stimulation des Parasympathikus zur Folge ¹¹⁰. Neben dem Einfluss auf Herz, exokrine Drüsen und glatte Muskulatur kommt es zur verstärkten neuromuskulären und ganglionären Übertragung und speziell beim Physostigmin durch Überschreiten der Blut- Hirschanke zu einer verstärkten cholinergen Informationsübertragung im zentralen Nervensystem ¹¹⁶. Im zentralen Nervensystem finden sich beide Typen von Acetylcholinrezeptoren.

Man unterscheidet deshalb zwischen den an den Rezeptoren wirkenden Pharmaka, den Parasympathomimetika, welche die Wirkung von Acetylcholin imitieren und den sogenannten Parasympatholytika, welche die Wirkung von Acetylcholin hemmen oder blockieren. Direkte Parasympathomimetika binden direkt an Rezeptoren, wohingegen indirekte Parasympathomimetika (Acetylcholinesterasehemmer) wirken, indem sie die Acetylcholinesterase hemmen und somit den Abbau des Acetylcholins verhindern. Zur letzteren Gruppe gehört auch das Physostigmin (Absatz nach ¹¹⁷).

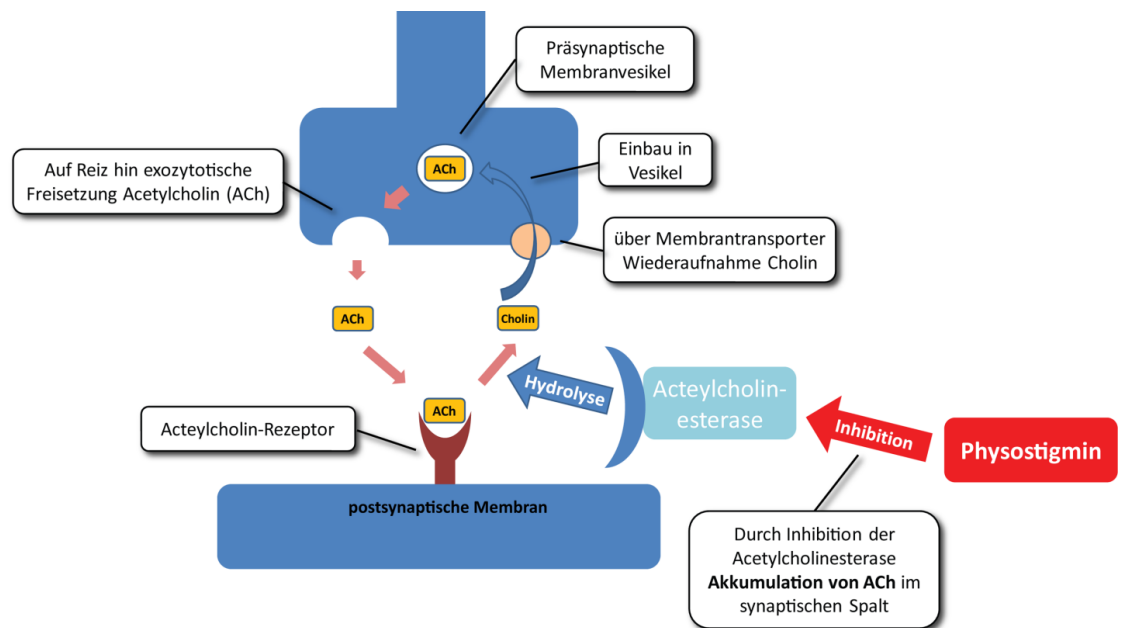


Abbildung 19: Schema Wirkmechanismus Physostigmin an der cholinergen Synapse. Oben im Schema ist eine präsynaptische Axonendigung gezeigt, unten eine postsynaptische Membran und dazwischen der synaptische Spalt. Acetylcholin (ACh) wird aus präsynaptischen Vesikeln auf Reiz hin in den synaptischen Spalt freigesetzt und aktiviert reversibel die verschiedenen Acetylcholinrezeptoren. Freies Acetylcholin wird durch die Acetylcholinesterase hydrolysiert. Hierdurch entstandenes Cholin wird über einen Membrantransporter in das präsynaptische Axon aufgenommen und wieder in präsynaptische Vesikel inkorporiert. Physostigmin hemmt die Acetylcholinesterase und bewirkt somit eine Akkumulation von biologisch aktivem Acetylcholin. ¹¹⁴

2.3 PHARMAKOKINETIK

Physostigmin gehört zu den tertiären Ammoniumverbindungen wodurch es durch seine Lipophilie gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird und leicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringt. Durch eine daraus resultierende höhere Affinität zu den zentralnervösen Cholinesterasen als zu den peripheren Cholinesterasen lassen sich periphere parasymphatische Nebenwirkungen durch langsame i.v. Gabe weitestgehend vermeiden ¹¹⁰.

Physostigmin wirkt nach intravenöser Gabe innerhalb weniger Minuten und hat eine Wirkdauer von 20-30 Minuten. Bei einer Verteilungshalbwertszeit von zwei bis drei Minuten und einer Eliminationshalbwertszeit von 18-30 Minuten wird für Physostigmin eine totale Plasmaclearance von 1,5-2,8 ml/min/kgKG und eine Volumenverteilung von $46.5 \pm 19l$ beschrieben ^{110, 118}. Bei einer Hirn/Plasma Ratio von 1:2 kann für Physostigmin davon ausgegangen werden, dass die Plasmakonzentration beinahe die Konzentration im Gehirn widerspiegelt ¹¹⁹. Metabolisiert wird das Medikament teilweise durch Hydrolyse, sowie durch Plasmaesterasen ¹¹⁸. Dadurch entstehen inaktive Metaboliten, welche in glucuronidierter oder auch sulfatierter Form mit bis zu 80 % über den Urin ausgeschieden werden. Eine Wirkungsverlängerung oder Kumulation kann somit, im Gegensatz zu anderen Cholinesteraseinhibitoren, bei bestehender Niereninsuffizienz nicht beobachtet werden ¹¹⁰. Bei der Metabolisierung entstehen auch Metabolite mit analgetischen Eigenschaften, die nicht mit Naloxon antagonisierbar sind ¹¹⁰, also außerhalb des Opioidrezeptorsystems wirken (s. hierzu auch 2.6).

2.4 WECHSELWIRKUNG MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN

Die gleichzeitige Gabe von anderen Cholinesterasehemmern sollte wegen einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung unterbleiben ¹²⁰.

2.5 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Intoxikation, Überdosierung oder zu schnelle Injektion von Physostigmin führen zu unerwünschten Wirkungen ¹²⁰.

Durch Steigerung der Motilität von Ösophagus, Magen, Dün- und Dickdarm kann es häufig zu Übelkeit und Erbrechen^{17, 119, 110} Inkontinenz und Diarrhö kommen. Ursächlich hierfür ist die durch Acetylcholin vermittelte Aktivierung des Effektorproteins Phospholipase über muskarinartige Rezeptoren der glatten Muskulatur ¹¹². Durch die Erhöhung der Acetylcholinkonzentration im synaptischen Spalt kommt es zu einer gesteigerten Depolarisation der glatten Blasen- und Darmmuskulatur und damit zur Anregung der Peristaltik ¹¹⁰. Durch die hervorgerufene Kontraktion der glatten Muskelfasern kann es auch zu einer Peristaltiksteigerung der Harnleiter und der Bronchiolen kommen ¹⁰⁶, so dass in unserer Studie Kinder mit Erkrankungen des Bronchialsystems wegen der erhöhten Gefahr eines auftretenden Bronchospasmus ausgeschlossen wurden. Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit kann es vor allem bei Asthmatikern zu einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfite mit Brechreiz, Durchfall, Asthmaanfall, Bewusstseinsstörung und Schock kommen ¹²⁰. Auch Sulfitüberempfindlichkeit insbesondere bei Asthmatikern führte deshalb zum Studienausschluss. Ebenfalls beschrieben wurden Abdominalkrämpfe ^{110 121}.

Zu beobachten ist zudem eine verstärkte Sekretion von Schweiß, Magensaft, Bronchialsekret und Speichel. Ursächlich hierfür ist die Innervation postganglionärer cholinergischer Fasern sekretorischer Drüsen über muskarinartige Rezeptoren. Insbesondere im respiratorischen System werden aufgrund der verstärkten Sekretion der Bronchialdrüsen und der Kontraktion glatter Bronchialmuskulatur unter Umständen eine lebensbedrohliche „Versteifung“ der

Brust mit giemender Atmung, Schnupfen und Hyperämie im oberen Respirationstrakt beschrieben ¹⁰⁶.

Durch konjunktivale Hyperämie sowie einer Kontraktion des Musculus sphincter pupillae und des Musculus ciliaris kommt es zur Miosis und Akkomodationsstörungen mit resultierender Fokussierung auf Nahsichtigkeit, ebenfalls ausgelöst über die Aktivierung muskarinartiger Rezeptoren (Absatz s. ¹¹⁰).

Bei exzessivem Überschuss kann es durch verstärkte Erregungsübertragung an der postsynaptischen Membran über nikotinartige Rezeptoren zum Depolarisationsblock an der neuromuskulären Synapse kommen ¹¹⁰. Beschrieben werden dadurch Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche, unfreiwillige Zuckungen, vereinzelte Faszikulationen bis hin zu Lähmungserscheinungen im schlimmsten Falle der Atemmuskulatur ¹⁰⁶.

Über muskarinartige Rezeptoren kann es auch zu Nebenwirkungen am kardiovaskulären System kommen. Neben auftretender Bradykardie mit Verringerung des Herzzeitvolumens wird die Verlängerung der Refraktärzeit, sowie der Überleitung im Sinus- und AV-Knoten beschrieben ¹¹⁰ Unsere kleinen Patienten wurden im Rahmen der Studie deshalb postoperativ durch ein Elektrokardiogramm (EKG) überwacht. Bei höheren Dosierungen kommt es außerdem gewöhnlich zur Dilatation von Blutgefäßen und Hypotonie als Folge einer Wirkung auf medulläre vasomotorische und kardiovaskuläre Zentren im Gehirn ¹⁰⁶. Es kann jedoch über eine zentrale Beeinflussung der peripheren Freisetzung von Adrenalin, die die vagalen Effekte überwiegt paradoxerweise durch Physostigmin auch zu einer Tachykardie kommen ^{15 16}. Eine blutdrucksenkende Wirkung wird darüber hinaus auch als mögliche Folge einer besseren schmerzreduzierenden Wirkung beschrieben ¹⁶. Die Herzfrequenz scheint hingegen auf der dosisabhängigen Erregung an m- und n-Cholinozeptoren mit daraus folgenden hämodynamischen Veränderungen zu

beruhen. Dosen von 0,03 mg/kg KG führen so zu einer Herzfrequenzminderung, während Dosierungen zwischen 0,06 und 0,12 mg/kg KG zu einer Herzfrequenzzunahme führen ¹⁶. Die kardiovaskulären Auswirkungen sind sehr komplex, da sowohl ganglionäre als auch postganglionäre Effekte an Herz und Gefäßen durch eine Acetylcholinerrhöhung bewirkt werden und es dosisabhängig häufig zu gegensätzlichen Symptomen kommen kann ¹⁰⁶. Durch die gesteigerte Erregbarkeit cholinergischer Synapsen im zentralen Nervensystem sinkt auch die Krampfschwelle ¹⁵ wodurch die Gefahr des Auftretens eines epileptischen Anfalls erhöht ist.

Durch die Lipophilie des Medikaments kommt es bei langsamer Injektion zu weniger peripheren Nebenwirkungen ^{15 120}, so dass eine Gabe von etwa 1mg/min oder eine Kurzinfusion über fünf bis zehn Minuten empfohlen wird ¹⁵. Intoxikationen können sowohl durch lokale Kontamination über Augen oder Atemwege, als auch durch gastrointestinale oder perkutane Aufnahme auftreten. Eine lebensbedrohliche Vergiftung ist durch extremen Speichelfluß, ungewollte Defäkation und Miktion, Schwitzen, Tränenfluß, Peniserektion, Bradykardie und Blutdruckabfall gekennzeichnet. Zudem kommt es zu Lähmungserscheinungen bis hin zur Atemlähmung, sowie zu diversen zentralnervösen Symptomen wie Konfusion, Ataxie, verwaschene Sprache, Verlust von Reflexen, Krampfanfällen, Cheyne-Stokes-Atmung, Koma und zentraler Atemlähmung ¹⁰⁶ Bereits 1864 beschrieb Kleinwächter den funktionellen Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin ¹²².

¹⁶Eine Intoxikation kann mit Atropin therapiert werden, indem man die Hälfte der Physostigmindosis in Milligramm gibt ¹²⁰, wodurch Wirkungsvoll die Effekte an muskarinischen Rezeptoren antagonisiert werden. Die Gabe des Antidots sollte nach Möglichkeit intravenös alle fünf bis zehn Minuten wiederholt werden, solange bis alle muskarinischen Symptome verschwunden sind oder es zu Anzeichen einer Atropinüberdosierung kommt ¹⁰⁶.

2.6 INDIKATION

In erster Linie wird Physostigmin zur Behandlung eines zentralen anticholinergen Delirs eingesetzt, wo es als Mittel erster Wahl gilt^{110 16}. Üblicherweise werden zur Therapie des anticholinergen Syndroms 0,03 bis 0,04 mg/kg über einen Zeitraum von zehn bis 15 Minuten injiziert¹¹⁰.

Einen weiteren häufigen Einsatz findet das Medikament außerdem in der Behandlung augenärztlicher Erkrankungen, insbesondere bei auftretendem Anstieg des intraokulären Drucks im Rahmen zum Beispiel eines Glaukoms. Wie bereits oben beschrieben kommt es zu einer Miosis wodurch ein erhöhter Augeninnendruck durch einen erleichterten Kammerwasserabfluß sinkt¹⁰⁶.

Horn et al. und Röhm et al. konnten zeigen, dass Physostigmin auch zur Behandlung des postoperativen Kältezitterns - verursacht durch verwendete Pharmaka oder Hypothermie - erfolgreich eingesetzt werden kann^{123, 124}. Beim postoperativen Kältezittern liegt vermutlich ein negatives Feedback von unter anderem auch cholinergen Neurotransmittern auf mehreren Ebenen des hypothalamischen Thermoregulationszentrums zugrunde¹¹⁰. Durch eine Erhöhung der zentralen AcetylcholinKonzentration mit Hilfe des ZNS- gängigen Physostigmins kann dieses nachweisbar erfolgreich zur Prophylaxe und Therapie des Kältezitterns eingesetzt werden^{123 124}.

In der Therapie der Alzheimer-Demenz werden Cholinesterasehemmer aufgrund der häufigen Nebenwirkungen und der relativ geringen Responderrate häufig eher zurückhaltend eingesetzt¹²⁵, obwohl es sich bei der Erkrankung um einen zentralnervösen Transmittermangel vor allem von Acetylcholin handelt, wodurch die Wirkung zentral wirksamer Cholinesterasehemmer wie Physostigmin erklärt werden kann¹¹⁰.

Zur Behandlung eines paralytischen Ileus¹²⁶ oder einer Atonie des M. detrusor der Harnblase bei zum Beispiel postoperativ auftretender Dysurie¹⁰⁶ werden der Gabe von Physostigmin aufgrund seiner Pharmakokinetik andere zur Verfügung

stehende Cholinesterasehemmer vorgezogen. Wie oben beschrieben können hier jeweils aufgrund der muskarinartigen Erhöhung von Blasen- und Darmmotilität Cholinesterasehemmer eingesetzt werden.

Ein weiteres Einsatzgebiet von Cholinestersehemmern stellen Muskelerkrankungen wie die Friedreich – Ataxie sowie weitere vererbte Ataxien¹⁰⁶ und die Myasthenia gravis dar. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunreaktion mit in der Regel Bildung von Antikörpern gegen den postsynaptischen nikotinartigen Acetylcholinrezeptor wodurch es zur Abnahme der Rezeptordichte an der neuromuskulären Synapse kommt. Walker beschrieb bereits 1934 erstmals erfolgreich die Therapie der Erkrankung durch Physostigmin¹¹⁰, wenngleich diesem mittlerweile andere Cholinesterasehemmer vorgezogen werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien, welche die Acetylcholinwirkung an nikotinartigen Rezeptoren der motorischen Endplatte kompetitiv hemmen, können durch Physostigmin, welches zu einer Acetylcholinerhöhung im synaptischen Spalt und damit zu einer besseren Erregungsübertragung führt, antagonisiert werden¹¹⁰. Auch bei Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva¹²⁷, γ -Hydroxybuttersäure¹²⁸, Tropanalkaloiden^{129, 130} und Antihistaminika¹³¹ wird Physostigmin erfolgreich eingesetzt. Alle Substanzen weisen eine direkte anticholinerge Wirkung mit Symptomen eines zentralen anticholinergen Syndroms auf¹¹⁰. Häufig werden bei den genannten Vergiftungen im Alltag jedoch nach wie vor bevorzugt Benzodiazepine zur Behandlung eingesetzt, obwohl es Hinweise für einen höheren Therapieerfolg durch Physostigmin gibt¹³¹.

Alkoholintoxikation und Alkoholentzugsdelir werden ebenfalls als Indikation für den Einsatz von Cholinesterasehemmern diskutiert, da es hierbei unter anderem zu einer Verminderung der zerebralen AcetylcholinKonzentration und damit zu Symptomen eines anticholinergen Syndroms kommen kann¹¹⁰. Dauderer¹³²

zeigte mehrere erfolgreiche Behandlungen einer akuten Alkoholintoxikation. Zusätzlich schrieb Munkel auch über Ergebnisse eines präventiven Effekts bezüglich eines auftretenden Entzugdelirs¹¹⁰.

Beschrieben wird darüber hinaus eine Teilantagonisierung von Opioiden¹³³ und Benzodiazepinen^{134, 135} durch die Gabe von Physostigmin. Im Gegensatz hierzu gibt es aber auch Studien, welche der Aktivierung des cholinergen Systems, neben der auf Opiatrezeptoren basierenden Schmerztherapie, eine wichtige antinozizeptive Rolle zukommen lassen. Sowohl nikotinerge, vor allem aber muskarinerge Rezeptoren finden sich im Rückenmark als auch im Gehirn und sogar in peripheren Nervenenden¹¹⁰. Petersson et al. wiesen zum Beispiel in ihrer Untersuchung für einen Bolus von 2mg Physostigmin zumindest kurzfristig einen ähnlichen analgetischen Effekt wie 50mg Pethidin nach¹³⁶. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Morphin die cholinerge Aktivität steigert - zu einer Acetylcholinerrhöhung im zentralen Nervensystem führt und dadurch die eigentliche Opiatrezeptor-vermittelte Analgesie potenziert wird. So kann der Cholinesteraseinhibitor Physostigmin, wie Beilin et al. schreiben, sowohl nach systemischer als auch nach zentraler Verabreichung erfolgreich zur Schmerztherapie eingesetzt werden und die durch Opiate durchgeführte Schmerztherapie unterstützen. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit und diversen unerwünschten Nebeneffekten, insbesondere aufgrund der häufig beobachtbaren erhöhten Rate von Übelkeit und Erbrechen, wird es im klinischen Alltag jedoch häufig nicht gerne eingesetzt (Absatz nach^{119, 136}).

Aus den unerwünschten Wirkungen des Medikaments ergeben sich auch die Kontraindikationen für die Therapie mit Physostigmin. Als absolute Kontraindikation gelten wegen der Stoffwechsellagerung im zentralen Nervensystem frische Schädel-Hirn-Traumen, ebenso wie die Intoxikation mit irreversiblen Cholinesterasehemmern aufgrund der auftretenden

Wirkungsverstärkung. Auch bei bestehender myotoner Muskeldystrophie darf wegen der Gefahr von Muskelspasmen und respiratorischer Insuffizienz kein Physostigmin verwendet werden. Als relative Kontraindikation gelten das Asthma bronchiale, welches in unserer Studie zum Studienausschluss führte, ebenso wie Bradykardie und Morbus Parkinson (Absatz vgl. ¹⁵). Beim Morbus Parkinson liegt ein Dopaminmangel durch den Untergang dopaminhaltiger Zellen der Substantia nigra vor und damit konsekutiv ein relatives Überwiegen des cholinergen Systems im Striatum¹³⁷. Physostigmin würde diesen Effekt durch eine Acetylcholinerrhöhung noch verstärken.

Auch bei Iritis, Obstruktionsileus, Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes und der Gallen oder Harnwege gilt die Gabe von Physostigmin aus bereits oben genannten Gründen als kontraindiziert. ¹²⁰.

3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

3.1 PRÄMEDIKATION

Die Prämedikation in unserer Studie bestand aus oralem Midazolam (0,5 mg/kg), einem kurzwirksamen Benzodiazepin, welches 15 bis 30 Minuten vor dem Transport in den Aufwachraum gegeben wurde. Midazolam senkt die präoperative Ängstlichkeit von Kindern und erleichtert in der Regel die Trennung von den Eltern sowie die Einleitung der Narkose^{138, 85}. Vorangegangene Studien bestätigten bereits, dass präoperativ verabreichtes Midazolam das Auftreten von postoperativen Delirien reduziert^{22, 139}. Dies könnte zum einen an einem langsameren Aufwachen nach der Narkose, als auch an einem angstreduzierteren und ruhigeren Einschlafen der Kinder liegen. Lapin et al. beispielsweise beschreibt eine Reduktion postoperativer Delirien bei Sevoflurannarkosen von 67% auf 39% unter Prämedikation mit Midazolam²². Allerdings kommen andere Studien auch zu entgegengesetzten Ergebnissen^{140, 141}. Cole et al. berichteten sogar von einer Häufung länger andauernder postoperativer Delirien unter Midazolam⁹. Teilweise waren auch keine Unterschiede zwischen der Prämedikation mit Midazolam und fehlender Prämedikation feststellbar^{6, 138}. Möglicherweise hängen die unterschiedlichen Beobachtungen mit unterschiedlich langen Operationsdauern zusammen. So könnte es sein, dass bei kurzen Eingriffen der Serumspiegel von Midazolam im Gegensatz zu längeren Operationen noch hoch genug ist, um das Auftreten von Agitationen zu verhindern. Insgesamt unterstützen die bisherigen Ergebnisse jedoch durchaus die Annahme eines potenziellen Zusammenhangs zwischen präoperativer Angst und postoperativem Delir, so dass wir uns in Zusammenschau aller vorliegenden Daten zur größtmöglichen Reduktion von Ängsten für eine Prämedikation mit Midazolam entschieden haben. Kain et al.¹⁴¹ stellten zudem fest, dass mit Midazolam prämedizierte Kinder weniger negative

Verhaltensänderungen in der ersten postoperativen Woche aufzeigten, was möglicherweise mit der damit einhergehenden Amnesie zusammenhängt. Die Kinder erinnern sich weniger an die perioperative Situation von Angst, Kontrollverlust, Schmerz und Trennung der Eltern ¹⁴².

Als gute Alternative zu Midazolam diskutierten Samarkandi et al. den Einsatz von Melatonin zur Prämedikation mit ebenfalls reduziertem Auftreten postoperativer Agitationen ¹⁴³. Mehrere Untersuchungen ergaben eine erfolgreiche Prophylaxe mit Opioiden ⁸, zentralen alpha-Rezeptorblockern wie Clonidin ¹⁴⁴ und Topisetron ⁹⁸.

3.2 BEURTEILUNG IM AUFWACHRAUM

Um das postoperative Delir zu klassifizieren benutzten wir einen von Cole und Mitarbeiter ⁹ beschriebenen Score. Neben den im Cole Score beschriebenen Items wurde zur genaueren Einschätzung zusätzlich darauf geachtet, ob die Kinder Augenkontakt herstellen können, ihre Umwelt bewusst wahrnehmen zu scheinen und koordinierte Bewegungen machen, um neben den unspezifischen Items wie motorische Unruhe und untröstbarem Weinen zwischen Schmerz und Agitation vor allem bei Kleinkindern unterscheiden zu können. Zudem wurde auf Puls, Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung geachtet. Nach Erreichen des Aufwachraums wurden alle fünf Minuten für eine Stunde alle kleinen Patienten beurteilt. Kinder die auf Scores von 4 oder 5 klassifiziert wurden (starke Agitation), wurden durch eine vorgegebene Randomisierungsliste (Microsoft EXCEL TM, erstellt von PD Dr. Wolfgang Funk, Amberg), welche in nummerierten Umschlägen verborgen waren, einer der beiden Studiengruppen zugewiesen. Die Behandlung begann innerhalb von fünf Minuten. Die Studie war abgeschlossen, nachdem je nach Studienort 10 bis 20 schwer agitierte Kinder randomisiert worden waren.

Die Behandlung bestand aus 30 µg/kg Physostigmin (1mg /ml) oder die gleiche Menge Natriumchlorid-Lösung, welche jeweils blind durch den jeweiligen Prüfarzt verabreicht wurde. Nach der Injektion wurden die Patienten für weitere 30 Minuten beobachtet. Die primäre Variable war der Cole Score fünf Minuten nach Gabe des doppelblind verabreichten Studienmedikaments. Der Score wurde zudem noch nach zehn und nach 15 Minuten erhoben. Persistierende Agitationen der Stufe 4 oder 5 nach 30 Minuten wurden mit Propofol i.v. (0,5 mg/kg) behandelt. Schmerz wurde, soweit altersbedingt möglich, durch die Krankenschwester im Aufwachraum unter Nutzung einer Schmerzskala von 1-10 erfasst. Skalenwerte von 4 und darüber führten zur Beendigung der Studie und zu einer Schmerztherapie mit Piritramid. Der Zeitpunkt der Entlassung wurde über Erhebung des Aldrete Scores alle zehn Minuten bestimmt (vgl. Anhang).

Terri Voepel-Lewis et al. ⁴ berichteten von einer signifikant erhöhten Zeit im Aufwachraum bei Auftreten eines postoperativen Delirs, welche auf zusätzliche pharmakologische Therapie und nötig werdende weitere unterstützende Maßnahmen zurückgeführt wurde. Andere Studien ergaben keinen Vorteil schnell abflutender Narkotika wie Desfluran oder Sevofluran im Vergleich zu zum Beispiel Halothan, bezüglich der Verlegung oder Entlassung aus dem Aufwachraum ¹⁰, was möglicherweise auf die erhöhten Delir-Raten zurück zu führen ist. Die Narkosedauer war in unserer Studie zwischen postoperativ deliranten und nicht deliranten Kindern im Durchschnitt gleich lang und schien somit keinen Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs zu haben. Bezüglich des Verlegungszeitpunktes ergab sich für das mit Physostigmin behandelte Delir mit 20 Minuten eine im Schnitt raschere Verlegung aus dem Aufwachraum als bei nicht deliranten Patienten, welche durchschnittlich nach 30 Minuten verlegt werden konnten. Mit Placebo behandelte Patienten hingegen wiesen im Vergleich dagegen eine im Schnitt doppelt so lange Verlegungszeit als mit der Prüfsubstanz behandelte Kinder auf (vgl. Abbildung 1 / Seite 24).

Wegen des bereits beschriebenen Zusammenhangs zwischen Angst und postoperativem Delir scheint vor allem auch das Aufwachen der Klein- und Vorschulkinder in einer fremden Umgebung, umgeben von unbekanntem, fremdartig gekleideten Menschen einen weiteren nicht zu unterschätzenden angstauslösenden Faktor darzustellen (vgl. II 1.2). Um diesen Effekt zu minimieren durften die Eltern oder vertraute Begleitpersonen die Kinder präoperativ bis in die Schleuse begleiten und wurden postoperativ mit Eintreffen des Kindes in den Aufwachraum unverzüglich wieder dazu geholt, um das Kind in der Aufwachphase zu begleiten. Zusätzlich durften die Kinder soweit als möglich von vertrauten Kuscheltieren und Schmusetüchern begleitet werden. Falls nötig wurden die kleinen Patienten auf einer Wärmedecke zur Temperatur-Regulation gelagert und erhielten Sauerstoff. Ein Vergleich mit anderen Studien erweist sich diesbezüglich als schwierig, da es in einigen Ländern, wie zum Beispiel den USA noch unüblich ist, die Eltern in die prä- und postoperative Versorgung mit einzubeziehen⁶⁶ und vor allem nicht speziell auf die Betreuung von kleinen Patienten ausgerichtete Häuser häufig keine optimal kindgerechte Betreuung und Ausstattung anbieten können.

Auch ein schnelles Aufwachen aus der Narkose wird als möglicher Trigger für das Auftreten postoperativer Agitationen diskutiert (vgl. II 1.2). In unserer Studie konnten wir bestätigend einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufwachgeschwindigkeit und dem Auftreten eines Delirs feststellen (vgl. Abbildung 2).

Der oben bereits beschriebene Einfluss der bekannten Selbstlimitierung von Agitationen kann in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden, da vom Auftreten eines postoperativen Delirs bis zur endgültigen suffizienten Wirkung

von Physostigmin durchaus bis zu 15 Minuten vergingen. Eine Aussage zur durchschnittlichen Dauer einer Selbstlimitierung kann im Unterschied zu anderen Studien nicht getroffen werden, da bei unzureichender Wirkung der Prüfsubstanz das Delir anderweitig medikamentös durchbrochen wurde.

Interessanterweise zeigten die begleitenden Elternteile deliranter Kinder häufig kein Erstaunen über den Zustand ihrer Kinder. Diese erklärten auf Nachfrage, dass sie ähnliche Zustände von ihren Kindern im Rahmen nächtlichen Aufwachens aus dem Schlaf kennen würden. Die Kinder seien dann durch nichts zu beruhigen und würden auf Ansprache nicht reagieren. Von ähnlichen Beobachtungen durch Eltern berichtet auch Martin Jöhr in einem Editorial⁴⁰.

3.3 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Auftreten von Erbrechen und Übelkeit wurde für 24 Stunden postoperativ notiert. Erwartungsgemäß zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen Physostigmin behandelten Kindern und mit Placebo behandelten Patienten. Andere Autoren stellten ebenfalls eine Zunahme von Übelkeit und Erbrechen unter Physostigmingabe fest¹⁶. Horn et al.¹²³ sprechen sogar von einer emetischen Wirkung des Medikaments. Die auftretenden Hypersalivationen unter Behandlung mit Physostigmin wurden zunächst von uns nicht erwartet und lassen sich möglicherweise ebenso wie die deutlich erhöhte PONV-Rate mit der in unserem Protokoll beinhalteten Bolusgabe von Physostigmin erklären, welche über eine Minute gegeben wurde. Diese steht im Gegensatz zur Empfehlung des Herstellers für eine Kurzinfusion über zehn Minuten oder die langsame intravenöse Injektion einer Ampulle über zwei Minuten¹²⁰, welche jedoch bei einem schwer agitierten Kind mit nötigem raschem Handlungsbedarf als nicht praktikabel erschien. In der klinischen Praxis reduziert eine Kurzinfusion jedoch

Nebenwirkungen wie postoperative Übelkeit, Erbrechen und Hypersalivation^{15, 120}. Nach Beendigung der Studie komplettierten die teilnehmenden Studienzentren St. Hedwig und Amberg, als eine Konsequenz aus unseren Beobachtungen, den pädiatrischen Narkosestandard zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit Dexamethason¹⁴⁵. Seitdem ist postoperative Übelkeit eine Seltenheit bei den dort behandelten kleinen Patienten geworden. Henzi et al. konnten bereits 2000 dessen nebenwirkungsarme und prophylaktische Wirkung bei Hochrisikopatienten für PONV nachweisen¹⁴⁵.

Latasch et al.¹⁶ stellten eine leichte blutdrucksenkende Wirkung von Physostigmin fest, welche auf die schmerzreduzierende Wirkung der Substanz zurückgeführt wurde. Auch andere Autoren gestanden Physostigmin bereits eine solche Eigenschaft zu¹¹⁹. Unter unserer wohl suffizienten Schmerztherapie bei allen Kindern konnten in der postoperativen Monitorüberwachung keine Bradykardien von Belang festgestellt werden. Daneben beinhaltet die postoperative Agitation häufig auch Tachykardie als peripheres Symptom¹¹⁰, was ebenfalls eine Erklärung dafür sein könnte, dass wir auch unter schneller Bolusgabe keine Bradykardien beobachten konnten. Insgesamt scheinen die hämodynamischen Veränderungen jedoch dosisabhängig zu sein, wobei die Dosis, wie sie von uns verwendet wurde zur Herzfrequenzminderung führt, während höhere Dosen zwischen 0,06 und 0,12 mg/kg KG zur Herzfrequenzzunahme führen sollen¹⁶.

Die innerhalb der ersten 24 Stunden festgestellten Temperaturerhöhungen bei einigen Kindern entwickelten sich postoperativ über Nacht und konnten jeweils mit der bestehenden OP-Indikation, i.d.R. chronischen Infektionen der oberen Luftwege, in Verbindung gebracht werden.

Weitere mögliche unter Physostigmin auftretende Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden und scheinen bei ausgeschlossener Überdosierung auch bei

einer Bolusgabe nicht relevant zu sein. Speziell tonisch-klonische, generalisierende Krampfanfälle wurden nicht beobachtet. Eine in der Gebrauchsinformation beschriebene mögliche Harn- und Stuhlinkontinenz wurde bei keinem Kind festgestellt. Allerdings waren aufgrund der Altersspanne viele Kinder noch nicht „sauber“ oder „trocken“. Latasch et al.¹⁶ konnten in ihrer Studie nach postoperativer Physostigmingabe im Vergleich zur Placebogabe keinerlei Einfluss auf Atmung oder Blutgaswerte feststellen. Da diese Nebenwirkungen nicht zu erwarten waren verzichteten wir auf eine explizite Prüfung dieser Parameter.

3.4 ELTERNINTERVIEWS

An den postoperativen Tagen 1, 7 und 28 führten wir strukturierte Telefoninterviews durch um Langzeiteffekte auf Schlaf, Traum, Agitation, Schmerz und Erinnerung zu erfassen.

Bereits 1996 berichteten Kain et al., dass in ihren Studien 54% aller Kinder postoperativ negative Verhaltensweisen innerhalb der ersten zwei Wochen zeigten. Sechs Monate postoperativ waren es noch 20 Prozent aller kleinen Patienten und bei mehr als sieben Prozent hätten die Verhaltensauffälligkeiten sogar noch nach einem Jahr bestanden. Die häufigsten Probleme seien auftretende Alpträume, Trennungsängste, verändertes Essverhalten und Angst vor Ärzten gewesen⁷⁰. Kotiniemi et al. konnten diese Beobachtung bestätigen¹⁴⁶. Dabei scheint das Alter der Kinder eine entscheidende Rolle zu spielen. Bereits 1958 bemerkte Eckenhoff¹⁴⁷, dass jüngere Kinder ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung postoperativer Verhaltensprobleme zu haben scheinen. Weitere Studien konnten dies im Laufe der Zeit bestätigen^{148, 70, 74}. Das Geschlecht scheint hierbei jedoch keine Rolle zu spielen^{146, 70, 148}.

Kain und seine Arbeitsgruppe^{70,63} beschrieben schließlich einen Zusammenhang zwischen postoperativer Agitation und postoperativ auftretenden Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern, wie allgemeine Ängste, Trennungsangst, Ein- und Durchschlafstörungen, auffälliges Essverhalten, Aggression gegenüber Erwachsenen und häufigere Wutanfälle. Ernsthafte Entwicklungsrückschritte wie erneutes Einnässen hingegen wurde mit 0,8 % in den ersten beiden Wochen deutlich seltener beschrieben. Im Gegensatz dazu stehen Studienergebnisse von Sikich und Lerman, die keine Korrelation diesbezüglich feststellen konnten²⁷. Weitere Untersuchungen konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Rate an postoperativen Verhaltensänderungen bei Sevoflurannarkosen im Vergleich mit Halothannarkosen feststellen^{149, 150}.

Zusammenfassend scheint es also keinen Hinweis auf einen sicheren Zusammenhang von postoperativem Delir und vermehrter postoperativer Verhaltensänderung zu geben.

Unabhängig vom Auftreten eines Delirs leiden entsprechend einer Studie von Kain et al. 47% aller Kinder zumindest vorübergehend an postoperativen Schlafproblemen, welche im Zusammenhang mit erhöhter präoperativer Angst, postoperativem Schmerz und einem niedrigem Sozialisationsgrad stehen¹⁵¹.

Im Rahmen unserer Studie wurden lediglich die postoperativ deliranten Kinder auf auftretende Verhaltensänderungen im Verlauf untersucht, wodurch ein Vergleich mit den oben zitierten Studien nicht direkt möglich ist. Wir konnten lediglich wie oben bereits beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten vermehrter PONV und postoperativen Delirien herstellen. Alle weiteren untersuchten Verhaltensauffälligkeiten zeigten sich bezüglich Alter, Geschlecht und auftretender postoperativer Agitation gleich verteilt. Der Prozentsatz an Kindern mit postoperativ auftretenden Alpträumen von 20 bis 25 % dürfte in etwa der üblichen Inzidenz in der untersuchten Altersgruppe der ein- bis fünfjährigen entsprechen. Zudem bewerteten die Eltern

diese als nicht ungewöhnlich und bereits im Vorfeld rezidivierend auftretend. Die von den Eltern einzelner Kinder beschriebenen Entwicklungssprünge oder regressiven Verhaltensweisen scheinen ebenfalls mit einem entsprechend dem Alter erwartungsgemäßen Prozentsatz an Entwicklungssprüngen und neuen erlernten Verhaltensweisen innerhalb eines Monats in Einklang gebracht werden zu können. Außerdem wurden weitere mögliche „life events“ der Kinder um den Zeitpunkt der Operation, wie Trennung der Eltern, Umzug, Geburt eines Geschwisterchens und Eintritt in Krippe, Kindergarten oder Schule nicht berücksichtigt. Auch solche einschneidenden Erlebnisse können bei Kindern zu vorübergehenden Verhaltensauffälligkeiten führen .

Da die meisten Kinder zwischen eins und fünf Jahren noch zu jung waren um selbst adäquate Angaben machen zu können musste bei den Interviews auf die Aussagen der Eltern zurückgegriffen werden. Vor allem bei der Frage nach Erinnerung, Träume, Regression und Schmerzen musste aufgrund des Alters der Kinder auf die Einschätzung der Eltern vertraut werden. Der Einfluss der Subjektivität durch die Eltern mit ihren Ängsten, Sorgen und individuellen Erwartungen spielt bei der Beurteilung der eigenen Kinder in einer Ausnahmesituation, wie ein operativer Eingriff ihn darstellt, mit Sicherheit ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Auch fast ein halbes Jahrhundert nach den ersten beschriebenen Fällen eines postoperativen Delirs bleiben bezüglich Entstehung, Ursache, Prävention und Behandlung noch viele Fragen offen.

Diese Studie untersuchte gesunde Kinder unter sieben Jahren, Sevoflurannarkosen und häufige otorhinolaryngologische Eingriffe, so dass unsere Patienten mehrere Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs besaßen. Das beobachtete Auftreten eines schweren Delirs bei 19% dieser Altersgruppe innerhalb der ersten Stunde postoperativ ist verglichen mit anderen Studien jedoch gering. Das Ergebnis zeigt, dass für Vorschulkinder, welche trotz ausreichender Schmerzprophylaxe postoperativ delirant sind, Physostigmin eine therapeutische Option darstellen kann. Trotzdem erwies sich die Behandlung bei der Hälfte der Kinder als nicht effizient. Zugleich erhöhte sich die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Einigkeit besteht darüber, dass kein Kind im Rahmen eines postoperativen Delirs heutzutage noch unbehandelt bleiben sollte. Neben den besorgten und mit der Behandlung unzufriedenen Eltern bedeutet ein delirantes Kind auch immer ein Mehraufwand an Personal im Aufwachraum, sowie verlängerte Verlegungszeiten. Die Kinder müssen davor geschützt werden sich selbst zu verletzen oder sich durch Entfernen von Infusionen oder Überwachungsgeräten in Gefahr zu begeben. Martin Jöhr schreibt im Einklang dazu, dass wir Kinder nach postoperativen Eingriffen nicht weinen lassen sollten⁴⁰, egal mit welchen Mitteln ein Anästhesist das Delir behandeln möchte.

Die meisten pädiatrischen Anästhesisten zögern, Substanzen zu benutzen, welche die Narkose verlängern oder wie Physostigmin die Herzfrequenz verlangsamen. Dies könnte erklären, warum postoperative Delirien bei Kindern nicht immer behandelt werden¹⁶. In unserer Studie sprachen 10 von 20 Kindern

in der Verumgruppe auf Physostigmin an. Nur 4 von 20 Kindern aus der Placebogruppe beruhigten sich nach Gabe der Prüfsubstanz vergleichbar rasch. Nach unserer Schätzung lässt dies auf ein fünfprozentiges Vorkommen unter Vorschulkindern nach Narkose schließen (6 von 106 Kindern). Andere Mechanismen, welche möglicherweise in eine erfolgreiche Behandlung mit Physostigmin involviert sind, beinhalten das Gegenspiel zu Muskelrelaxantien, Reduktion von Muskelzittern ¹²³ und Reduktion des postoperativen Opioidgebrauchs ¹¹⁹. Da wir keine Muskelrelaxantien benutzt haben, wir unsere kleine Patienten umsichtig warm gehalten haben und ein multimodales Schmerzregime eingesetzt haben, blieb das zentrale anticholinerge Syndrom letztendlich bei einigen unserer Patienten als mögliche Diagnose. Allerdings können wir mit unserer Studie keinen anderen unbekanntem Effekt von Physostigmin auf das postoperative Delir ausschließen.

Cole und Mitarbeiter gaben an, dass die Mehrheit der Kinder harmlose und verkürzte Delirien hatten, es bei einigen (2,6%) jedoch auch zu einer verlängerten Zeitspanne des Delirs kam ⁹.

In unserer Kohorte kam es bei 11/20 Patienten ohne Behandlung innerhalb von 15 Minuten zum Ende eines schweren Delirs und 4/20 blieben auch 15 Minuten nach Behandlung durch Physostigmin agitiert. Das Postoperative Delir scheint eine multifaktorielle Entität zu sein, worunter das Zentrale Anticholinerge Syndrom (ZAS) wahrscheinlich nur eine der Ursachen ist.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen nicht den routinemäßigen Gebrauch von zentralnervös wirkenden Cholinesteraseinhibitoren wie Physostigmin, um postoperative Agitation bei Vorschulkindern zu behandeln. Allerdings stellen diese durchaus eine therapeutische Option dar, wenn ZAS als eine der Differentialdiagnosen bei diesen Patienten in Betracht kommt. Unsere Daten weisen auf das Auftreten eines zentralen anticholinergen Syndroms bei

Vorschulkindern von bis zu 5% hin, was vorausgegangenen Schätzungen bei Erwachsenen¹⁵² entspricht. Letztendlich konnten wir in unserer Studie lediglich eine Erfolgsrate der Physostigminbehandlung von 50% feststellen bei begleitend häufiger Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung.

Zusammenfassend folgern wir, dass es sich in Fällen, wo zum Delir wenigstens ein peripheres Symptom wie Tachykardie oder trockenes, rotes Gesicht auftritt und Schmerzen sorgfältig ausgeschlossen wurden, lohnt, Physostigmin zu versuchen. Ein rascher therapeutischer Erfolg bestätigt dann die Verdachtsdiagnose.

III ANHANG

1 LITERATURVERZEICHNIS

1. Picard, V., Dumont, L. & Pellegrini, M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* **44**, 307-310 (2000).
2. Aono, J., Mamiya, K. & Manabe, M. Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand* **43**, 542-544 (1999).
3. Eckenhoff, J.E., Kneale, D.H. & Dripps, R.D. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology* **22**, 667-673 (1961).
4. Voepel-Lewis, T., Malviya, S. & Tait, A.R. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* **96**, 1625-1630, table of contents (2003).
5. Davis, P.J., Greenberg, J.A., Gendelman, M. & Fertal, K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg* **88**, 34-38 (1999).
6. Holzki, J. & Kretz, F.J. Changing aspects of sevoflurane in paediatric anaesthesia: 1975-99. *Paediatr Anaesth* **9**, 283-286 (1999).
7. Aono, J., Ueda, W., Mamiya, K., Takimoto, E. & Manabe, M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* **87**, 1298-1300 (1997).
8. Cohen, I.T., Finkel, J.C., Hannallah, R.S., Hummer, K.A. & Patel, K.M. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* **94**, 1178-1181, table of contents (2002).
9. Cole, J.W., Murray, D.J., McAllister, J.D. & Hirshberg, G.E. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* **12**, 442-447 (2002).
10. Welborn, L.G., Hannallah, R.S., Norden, J.M., Ruttimann, U.E. & Callan, C.M. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* **83**, 917-920 (1996).
11. Hagemann, H.D., Prass, D. & Hausdorfer, J. [A case of central anticholinergic syndrome in pediatric anesthesia]. *Anaesthesist* **37**, 193-195 (1988).
12. Schultz, U., Idelberger, R., Rossaint, R. & Buhre, W. Central anticholinergic syndrome in a child undergoing circumcision. *Acta Anaesthesiol Scand* **46**, 224-226 (2002).
13. Kulka, P.J., Toker, H., Heim, J., Joist, A. & Jakschik, J. Suspected central anticholinergic syndrome in a 6-week-old infant. *Anesth Analg* **99**, 1376-1378; table of contents (2004).
14. Longo, V.G. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* **18**, 965-996 (1966).

15. Osmers, A.S., J. Post-operative central anticholinergic Syndrome / Zentral Anticholinergisches Syndrom. *Eur J Anaesthesiol* **14/cholinerge Systeme**, 182-190 (1997).
16. Latasch, L., Muller, B. & Freye, E. [Postoperative routine use of physostigmine on vigilance, cardiovascular parameters and need of analgesics]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **38**, 528-537 (2003).
17. Hannallah, R.S., Abramowitz, M.D., McGill, W.A. & Epstein, B.S. Rectal methohexitone induction in pediatric outpatients: physostigmine does not enhance recovery. *Can Anaesth Soc J* **32**, 231-234 (1985).
18. Duvoisin, R.C. & Katz, R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *Jama* **206**, 1963-1965 (1968).
19. DIMDI. ICD-10-GM-2012 Systematisches Verzeichnis / DIMDI. in *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification -* (ed. Information, D.I.f.M.D.u.) (Lich, Hess : pictura Werbung, 2011).
20. Gallinat, J., Moller, H., Moser, R.L. & Hegerl, U. [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anaesthesist* **48**, 507-518 (1999).
21. Schneck, H.J. & Rupprecht, J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* **40**, 219-228 (1989).
22. Lapin, S.L., Auden, S.M., Goldsmith, L.J. & Reynolds, A.M. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* **9**, 299-304 (1999).
23. Karow, T. & Lang-Roth, R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, (Thomas Karow Verlag, 2003).
24. Wells, L.T. & Rasch, D.K. Emergence "delirium" after sevoflurane anesthesia: a paranoid delusion? *Anesth Analg* **88**, 1308-1310 (1999).
25. Meyer-Pahoulis, E., Williams, S.L., Davidson, S.I., McVey, J.R. & Mazurek, A. The pediatric patient in the post anesthesia care unit. *Nurs Clin North Am* **28**, 519-530 (1993).
26. Haynes, C. Emergence delirium: a literature review. *Br J Theatre Nurs* **9**, 502-503, 506-510 (1999).
27. Sikich, N. & Lerman, J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* **100**, 1138-1145 (2004).
28. Finkel, J.C., *et al.* The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurane anesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. *Anesth Analg* **92**, 1164-1168 (2001).
29. Constant, I., *et al.* Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* **91**, 1604-1615 (1999).
30. Holzman, R.S., *et al.* Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* **85**, 1260-1267 (1996).
31. Piat, V., Dubois, M.C., Johanet, S. & Murat, I. Induction and recovery characteristics and hemodynamic responses to sevoflurane and halothane in children. *Anesth Analg* **79**, 840-844 (1994).
32. Wodey, E., *et al.* Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. *Anesthesiology* **87**, 795-800 (1997).
33. Blayney, M.R., Malins, A.F. & Cooper, G.M. Cardiac arrhythmias in children during outpatient general anaesthesia for dentistry: a prospective randomised trial. *Lancet* **354**, 1864-1866 (1999).

34. Hobbhahn, J. & Funk, W. [Sevoflurane in pediatric anesthesia]. *Anaesthesist* **45 Suppl 1**, S22-27 (1996).
35. Beskow, A. & Westrin, P. Sevoflurane causes more postoperative agitation in children than does halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* **43**, 536-541 (1999).
36. Cohen, I.T., Finkel, J.C., Hannallah, R.S., Hummer, K.A. & Patel, K.M. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* **13**, 63-67 (2003).
37. Adachi, M., Ikemoto, Y., Kubo, K. & Takuma, C. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* **68**, 214-215 (1992).
38. Yli-Hankala, A., *et al.* Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* **91**, 1596-1603 (1999).
39. Kaisti, K.K., Jaaskelainen, S.K., Rinne, J.O., Metsahonkala, L. & Scheinin, H. Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology* **91**, 1952-1955 (1999).
40. Jöhr, M. Postanaesthesia excitation. *Paediatr Anaesth* **12**, 293-295 (2002).
41. Freye, E., Bruckner, J. & Latasch, L. No difference in electroencephalographic power spectra or sensory-evoked potentials in patients anaesthetized with desflurane or sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* **21**, 373-378 (2004).
42. Schwender, D., *et al.* Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol. *Br J Anaesth* **77**, 179-184 (1996).
43. Uezono, S., *et al.* Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg* **91**, 563-566 (2000).
44. Oh, A.Y., Seo, K.S., Kim, S.D., Kim, C.S. & Kim, H.S. Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 297-299 (2005).
45. Galinkin, J.L., *et al.* Use of intranasal fentanyl in children undergoing myringotomy and tube placement during halothane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* **93**, 1378-1383 (2000).
46. Hallen, J., Rawal, N. & Gupta, A. Postoperative recovery following outpatient pediatric myringotomy: a comparison between sevoflurane and halothane. *J Clin Anesth* **13**, 161-166 (2001).
47. Shibata, S., Shigeomi, S., Sato, W. & Enzan, K. Nitrous oxide administration during washout of sevoflurane improves postanesthetic agitation in children. *J Anesth* **19**, 160-163 (2005).
48. Sarner, J.B., *et al.* Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology* **82**, 38-46 (1995).
49. Bortone, L., *et al.* Emergence agitation in preschool children: double-blind, randomized, controlled trial comparing sevoflurane and isoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth* **16**, 1138-1143 (2006).
50. Mayer, J., Boldt, J., Rohm, K.D., Scheuermann, K. & Suttner, S.W. Desflurane anesthesia after sevoflurane inhaled induction reduces severity of emergence agitation in children undergoing minor ear-nose-throat surgery compared with sevoflurane induction and maintenance. *Anesth Analg* **102**, 400-404 (2006).
51. Meyer, R.R., Munster, P., Werner, C. & Brambrink, A.M. Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children--a randomized controlled study. *Paediatr Anaesth* **17**, 56-60 (2007).

52. Viitanen, H., Annila, P., Viitanen, M. & Yli-Hankala, A. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anaesth* **46**, 766-771 (1999).
53. Cohen, I.T., Hannallah, R.S. & Hummer, K.A. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl. *Anesth Analg* **93**, 88-91 (2001).
54. Funk, W., Moldaschl, J., Fujita, Y., Taeger, K. & Hobbhahn, J. [Sevoflurane or halothane in inhalational anesthesia induction in childhood. Anesthesia quality and fluoride level]. *Anaesthesist* **45**, 22-30 (1996).
55. Naito, Y., Tamai, S., Shingu, K., Fujimori, R. & Mori, K. Comparison between sevoflurane and halothane for paediatric ambulatory anaesthesia. *Br J Anaesth* **67**, 387-389 (1991).
56. Fan, K.T., *et al.* Influences of tramadol on emergence characteristics from sevoflurane anesthesia in pediatric ambulatory surgery. *Kaohsiung J Med Sci* **16**, 255-260 (2000).
57. Johannesson, G.P., Floren, M. & Lindahl, S.G. Sevoflurane for ENT-surgery in children. A comparison with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* **39**, 546-550 (1995).
58. Aouad, M.T., *et al.* Preoperative caudal block prevents emergence agitation in children following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 300-304 (2005).
59. Weldon, B.C., Bell, M. & Craddock, T. The effect of caudal analgesia on emergence agitation in children after sevoflurane versus halothane anesthesia. *Anesth Analg* **98**, 321-326, table of contents (2004).
60. Cravero, J.P., Beach, M., Thyr, B. & Whalen, K. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg* **97**, 364-367, table of contents (2003).
61. Cravero, J., Surgenor, S. & Whalen, K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* **10**, 419-424 (2000).
62. Kain, Z.N., Mayes, L.C., Caldwell-Andrews, A.A., Karas, D.E. & McClain, B.C. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics* **118**, 651-658 (2006).
63. Kain, Z.N., *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* **99**, 1648-1654, table of contents (2004).
64. Holm-Knudsen, R.J., Carlin, J.B. & McKenzie, I.M. Distress at induction of anaesthesia in children. A survey of incidence, associated factors and recovery characteristics. *Paediatr Anaesth* **8**, 383-392 (1998).
65. Schwartz, B.H., Albino, J.E. & Tedesco, L.A. Effects of psychological preparation on children hospitalized for dental operations. *J Pediatr* **102**, 634-638 (1983).
66. Watson, A.T. & Visram, A. Children's preoperative anxiety and postoperative behaviour. *Paediatr Anaesth* **13**, 188-204 (2003).
67. Wollin, S.R., *et al.* Anxiety in children having elective surgery. *J Pediatr Nurs* **19**, 128-132 (2004).
68. Wollin, S.R., Plummer, J.L., Owen, H., Hawkins, R.M. & Materazzo, F. Predictors of preoperative anxiety in children. *Anaesth Intensive Care* **31**, 69-74 (2003).
69. Vessey JA, B.M., Dunleavy MF *et al.* Memories of being anesthetized as a child. *Anesthesiology* **81**:(1994:).
70. Kain, Z.N., Mayes, L.C., O'Connor, T.Z. & Cicchetti, D.V. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* **150**, 1238-1245 (1996).

71. Bevan, J.C., *et al.* Preoperative parental anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* **37**, 177-182 (1990).
72. Kain, Z.N., Wang, S.M., Caramico, L.A., Hofstadter, M. & Mayes, L.C. Parental desire for perioperative information and informed consent: a two-phase study. *Anesth Analg* **84**, 299-306 (1997).
73. Cassady, J.F., Jr., Wysocki, T.T., Miller, K.M., Cancel, D.D. & Izenberg, N. Use of a preanesthetic video for facilitation of parental education and anxiolysis before pediatric ambulatory surgery. *Anesth Analg* **88**, 246-250 (1999).
74. Visintainer, M.A. & Wolfer, J.A. Psychological preparation for surgery pediatric patients: the effects on children's and parents' stress responses and adjustment. *Pediatrics* **56**, 187-202 (1975).
75. Kain, Z.N., *et al.* Preoperative preparation programs in children: a comparative examination. *Anesth Analg* **87**, 1249-1255 (1998).
76. Robinson, P.J. & Kobayashi, K. Development and evaluation of a presurgical preparation program. *J Pediatr Psychol* **16**, 193-212 (1991).
77. Demarest, D.S., Hooke, J.F. & Erickson, M.T. Preoperative intervention for the reduction of anxiety in pediatric surgery patients. *Child Health Care* **12**, 179-183 (1984).
78. Kain, Z.N., Mayes, L.C. & Caramico, L.A. Preoperative preparation in children: a cross-sectional study. *J Clin Anesth* **8**, 508-514 (1996).
79. Cravero, J.P., Beach, M., Dodge, C.P. & Whalen, K. Emergence characteristics of sevoflurane compared to halothane in pediatric patients undergoing bilateral pressure equalization tube insertion. *J Clin Anesth* **12**, 397-401 (2000).
80. Lerman, J., *et al.* Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with halothane. *Anesthesiology* **84**, 1332-1340 (1996).
81. Martini, D.R. Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44**, 395-398 (2005).
82. Demirbilek, S., *et al.* Effects of fentanyl on the incidence of emergence agitation in children receiving desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* **21**, 538-542 (2004).
83. Palermo, T.M., Tripi, P.A. & Burgess, E. Parental presence during anaesthesia induction for outpatient surgery of the infant. *Paediatr Anaesth* **10**, 487-491 (2000).
84. Kain, Z.N., *et al.* Parental presence during induction of anesthesia. A randomized controlled trial. *Anesthesiology* **84**, 1060-1067 (1996).
85. Kain, Z.N., *et al.* Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study. *Anesthesiology* **92**, 939-946 (2000).
86. Tripi, P.A., Palermo, T.M., Thomas, S., Goldfinger, M.M. & Florentino-Pineda, I. Assessment of risk factors for emergence distress and postoperative behavioural changes in children following general anaesthesia. *Paediatr Anaesth* **14**, 235-240 (2004).
87. Przybylo, H.J., *et al.* Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth* **13**, 609-616 (2003).
88. Silva, L.M., Braz, L.G. & Modolo, N.S. Emergence agitation in pediatric anesthesia: current features. *J Pediatr (Rio J)* **84**, 107-113 (2008).
89. Vlajkovic, G.P. & Sindjelic, R.P. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg* **104**, 84-91 (2007).
90. Ezri, T., Szmuk, P., Konichezky, S., Abramson, D. & Geva, D. Central anticholinergic syndrome complicating management of a difficult airway. *Can J Anaesth* **43**, 1079-1080 (1996).

91. Holland, M.S. Central anticholinergic syndrome in a pediatric patient following transdermal scopolamine patch placement. *Nurse Anesth* **3**, 121-124 (1992).
92. Manworren, R.C., Paulos, C.L. & Pop, R. Treating children for acute agitation in the PACU: differentiating pain and emergence delirium. *J Perianesth Nurs* **19**, 183-193 (2004).
93. Constant, I., Leport, Y., Richard, P., Moutard, M.L. & Murat, I. Agitation and changes of Bispectral Index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth* **92**, 504-511 (2004).
94. Tazeroualti, N., *et al.* Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. a prospective, randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* **98**, 667-671 (2007).
95. Bock, M., *et al.* Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth* **88**, 790-796 (2002).
96. Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Ramamurthi, R.J., Burke, C. & Tait, A.R. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatr Anaesth* **16**, 554-559 (2006).
97. Tesoro, S., Mezzetti, D., Marchesini, L. & Peduto, V.A. Clonidine treatment for agitation in children after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* **101**, 1619-1622 (2005).
98. Lankinen, U., Avela, R. & Tarkkila, P. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* **102**, 1383-1386 (2006).
99. Shukry, M., Clyde, M.C., Kalarickal, P.L. & Ramadhyani, U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth* **15**, 1098-1104 (2005).
100. Ibacache, M.E., Munoz, H.R., Brandes, V. & Morales, A.L. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* **98**, 60-63, table of contents (2004).
101. Kararmaz, A., Kaya, S., Turhanoglu, S. & Ozyilmaz, M.A. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. *Paediatr Anaesth* **14**, 477-482 (2004).
102. Murray, D.J., Cole, J.W., Shrock, C.D., Snider, R.J. & Martini, J.A. Sevoflurane versus halothane: effect of oxycodone premedication on emergence behaviour in children. *Paediatr Anaesth* **12**, 308-312 (2002).
103. Voepel-Lewis, T., Burke, C., Hadden, S.M., Tait, A.R. & Malviya, S. Nurses' diagnoses and treatment decisions regarding care of the agitated child. *J Perianesth Nurs* **20**, 239-248 (2005).
104. Moos, D.D. Sevoflurane and emergence behavioral changes in pediatrics. *J Perianesth Nurs* **20**, 13-18 (2005).
105. Link, J., Papadopoulos, G., Dopjans, D., Guggenmoos-Holzmann, I. & Eyrich, K. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* **14**, 15-23 (1997).
106. Joel G. Hardman, L.E.L., Alfred Goodman Gilman und Peter Dominiak Goodman und Gilman *Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie*: . Vol. 9 171-186 (Mcgraw-Hill Frankfurt am Main, 1998).
107. Proudfoot, A. The early toxicology of physostigmine: a tale of beans, great men and egos. *Toxicol Rev* **25**, 99-138 (2006).
108. Hänsel, R. & Sticher, O. *Pharmakognosie - Phytopharmazie*. Vol. 9 (ed. Rudolf Hänsel, O.S.) (Springer Medizinverlag, Heidelberg, 2010).

109. Heinz Lüllmann, K.M., Martin Wehling. *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 15 (ed. Verlag, G.T.) 60-65 (Stuttgart, 2003).
110. Kleinschmidt, S., Ziegeler, S. & Bauer, C. [Cholinesterase inhibitors. Importance in anaesthesia, intensive care medicine, emergency medicine and pain therapy]. *Anaesthesist* **54**, 791-799 (2005).
111. Köhler, F.E. *Köhler's Medizinal-Pflanzen*, (Gera-Untermhaus, Gera, 1887).
112. Lüllmann, H., Mohr, K. & Wehling, M. Vegetatives Nervensystem. in *Pharmakologie und Toxikologie* (eds. Lüllmann, H., Mohr, K. & Wehling, M.) 60-65 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003).
113. Militante, J., Ma, B.W., Akk, G. & Steinbach, J.H. Activation and block of the adult muscle-type nicotinic receptor by physostigmine: single-channel studies. *Mol Pharmacol* **74**, 764-776 (2008).
114. Merker, R. Allgemeine Neuro- und Sinnesphysiologie. in *Physiologie* (eds. Hick, C. & Hick, A.) 286-289 (Urban & Fischer, München, Jena, 2000).
115. Braun, T., Rähler, A. & Weber, F. *Kurzlehrbuch Physiologie*, (Elsevier, Urban & Fischer, 2006).
116. K, S. *Pharmakologie cholinergischer Systeme*, (Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford, 1996).
117. Hick, A. Vegetatives Nervensystem. in *Physiologie* (eds. Hick, C. & Hick, A.) 257-273 (Urban & Fischer, München, 2000).
118. Hartvig, P., Wiklund, L. & Lindstrom, B. Pharmacokinetics of physostigmine after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* **30**, 177-182 (1986).
119. Beilin, B., Bessler, H., Papismedov, L., Weinstock, M. & Shavit, Y. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 78-84 (2005).
120. Gebrauchsinformation. Anticholinium. *Dr.Franz Köhler Chemie GMBH* (Februar 2001).
121. Cook, B. & Spence, A.A. Post-operative central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesthesiol* **14**, 1-2 (1997).
122. Kleinwächter, D. "Observations on the effect of Calabar bean extract as an antidote to atropine poisoning". *Anaesthesia* **43**, 776-779 ((1988)).
123. Horn, E.P., *et al.* Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* **88**, 108-113 (1998).
124. Rohm, K.D., *et al.* Physostigmine for the prevention of postanaesthetic shivering following general anaesthesia - a placebo-controlled comparison with nefopam. *Anaesthesia* **60**, 433-438 (2005).
125. Coelho, F. & Birks, J. Physostigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2**, CD001499 (2001).
126. De Giorgio, R., *et al.* Prokinetics in the treatment of acute intestinal pseudo-obstruction. *IDrugs* **7**, 160-165 (2004).
127. Koppel, C., Wiegrefe, A. & Tenczer, J. Clinical course, therapy, outcome and analytical data in amitriptyline and combined amitriptyline/chlordiazepoxide overdose. *Hum Exp Toxicol* **11**, 458-465 (1992).
128. Traub, S.J., Nelson, L.S. & Hoffman, R.S. Physostigmine as a treatment for gamma-hydroxybutyrate toxicity: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* **40**, 781-787 (2002).
129. T. Bulang, H.P. Stechapfelvergiftung - 3 Fallberichte. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* **36** 718-721 (1999).
130. M. Dinkel, M.B. Der Biorausch - ein neuer Trend. *Notarzt* **17**, 105-107 (2001).

131. Burns, M.J., Linden, C.H., Graudins, A., Brown, R.M. & Fletcher, K.E. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* **35**, 374-381 (2000).
132. Dauderer, M. [Acute alcohol intoxication: physostigmine as an antidote for ethanol]. *Fortschr Med* **96**, 1311-1312 (1978).
133. Hill, G.E., Stanley, T.H. & Sentker, C.R. Physostigmine reversal of postoperative somnolence. *Can Anaesth Soc J* **24**, 707-711 (1977).
134. Ruprecht, J., Dworacek, B., Oosthoek, H., Dzoljic, M.R. & Valkenburg, M. Physostigmine versus naloxone in heroin-overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* **21**, 387-397 (1983).
135. Nagy, J. & Decsi, L. Physostigmine, a highly potent antidote for acute experimental diazepam intoxication. *Neuropharmacology* **17**, 469-475 (1978).
136. Petersson, J., Gordh, T.E., Hartvig, P. & Wiklund, L. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* **30**, 283-288 (1986).
137. Liebsch, R. Degenerative Erkrankungen des ZNS und Bewegungsstörungen. in *Kurzlehrbuch Neurologie*, Vol. 2 145-149 (Urban&Fischer, München, 2001).
138. Kain, Z.N., Mayes, L.C., Wang, S.M., Caramico, L.A. & Hofstadter, M.B. Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication: which intervention is more effective? *Anesthesiology* **89**, 1147-1156; discussion 1149A-1110A (1998).
139. Fazi, L., Jantzen, E.C., Rose, J.B., Kurth, C.D. & Watcha, M.F. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* **92**, 56-61 (2001).
140. Viitanen, H., Annala, P., Viitanen, M. & Tarkkila, P. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* **89**, 75-79 (1999).
141. Kain, Z.N., Mayes, L.C., Wang, S.M. & Hofstadter, M.B. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* **90**, 758-765 (1999).
142. McCann, M.E. & Kain, Z.N. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg* **93**, 98-105 (2001).
143. Samarkandi, A., *et al.* Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* **22**, 189-196 (2005).
144. Kulka, P.J., Bressemer, M. & Tryba, M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg* **93**, 335-338, 332nd contents page (2001).
145. Henzi, I., Walder, B. & Tramer, M.R. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* **90**, 186-194 (2000).
146. Kotiniemi, L.H., Ryhanen, P.T. & Moilanen, I.K. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia* **52**, 970-976 (1997).
147. Eckenhoff, J.E. Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. *AMA Am J Dis Child* **86**, 587-591 (1953).
148. Vernon, D.T., Schulman, J.L. & Foley, J.M. Changes in children's behavior after hospitalization. Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child* **111**, 581-593 (1966).
149. Keaney, A., Diviney, D., Harte, S. & Lyons, B. Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* **14**, 866-870 (2004).

150. Kain, Z.N., *et al.* Sevoflurane versus halothane: postoperative maladaptive behavioral changes: a randomized, controlled trial. *Anesthesiology* **102**, 720-726 (2005).
151. Kain, Z.N., *et al.* Sleeping characteristics of children undergoing outpatient elective surgery. *Anesthesiology* **97**, 1093-1101 (2002).
152. Stemmer, C., Kampa, U. & Schlosser, G.K. Das zentral-anticholinerge Syndrom - Eine Übersicht mit Falldarstellung. *Anaesthesiol Intensivmed* **35**, 174-153 (1994).

2 ROHDATEN ZUR ERSTELLUNG DER EINZELNEN

ABBILDUNGEN (soweit nicht im Text anders erwähnt)

2.1 ABBILDUNG 1

	Kein Delir	Placebo	Physostigmin
Narkosedauer (min)	35 (15-185)	32,5 (15-110)	25 (15-110)
Verlegung (min)	30 (10-90)	40 (10-70)	20 (10-80)

Narkosedauer (Zeit zwischen In- und Extubation), Verlegung (nötiger Mindestaufenthalt im Aufwachraum); *range* in Klammern

2.2 ABBILDUNG 2

[min]	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1 schlafend	143	130	125	117	109	102	95	88	81	78	66	58	48
2 wach, ruhig	7	13	21	23	28	43	55	50	62	69	82	85	99
3 reizbar, Weinerlich	14	26	24	30	33	27	22	16	12	9	8	13	8
4 untröstbar	3	2	12	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5 schwer unruhig desorientiert	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cole-Score im Aufwachraum für 60 Minuten bei Patienten ohne Delir

Daten in absoluten Zahlen

2.3 ABBILDUNG 3

[min]	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1 schlafend	24	16	11	7	8	5	3	1	1	1	1	1	1
2 wach, ruhig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 reizbar, Weinerlich	4	9	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 untröstbar	6	1	6	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
5 schwer unruhig desorientiert	6	3	6	1	0	1	3	1	0	0	0	0	0

Cole-Score im Aufwachraum für 60 Minuten bei Patienten mit Delir

Daten in absoluten Zahlen

2.4 ABBILDUNG 4

(A)

	PH5	PH10	PH15	PH20	PH25	PH30
1schlafend	0	1	2	0	2	2
2wach,ruhig	2	2	2	7	9	10
3reizbar, weinerlich	8	9	12	12	9	8
4untröstbar	7	6	4	1	0	0
5schwer unruhig, desorientiert	3	2	0	0	0	0

Cole Score im Aufwachraum für 30 Minuten

nach Physostigmingabe bei Delir

(B)

	PL5	PL10	PL15	PL20	PL25	PL30
1schlafend	0	2	3	3	5	5
2wach,ruhig	0	2	3	5	4	7
3reizbar, weinerlich	4	4	4	6	9	7
4untröstbar	8	6	8	5	2	1
5schwer unruhig, desorientiert	8	6	2	1	0	0

Cole Score im Aufwachraum für 30 Minuten

nach Placebogabe bei Delir

(C)

[min]	5	10	15
Physostigmin (n)	10	12	16
Placebo (n)	4	8	10
p=	0,096	0,343	0,176

Absolute Anzahl der Kinder, welche mit einem Score-Wert von drei oder weniger, jeweils 5,10 und 15 Minuten nach Physostigmingabe gemessen wurden

P-Wert-Berechnung nach *Fisher exact-Test* (vgl. 2.11).

2.5 ABBILDUNG 5

	Placebo (n=20)	Physostigmin (n=20)
Übelkeit	3 (15%)	7 (35%)
Erbrechen	2 (10%)	8 (40%)
PoNV(comb.)	3 (15%)	9* (45%)
Salivation	0	4* (20%)
Bradykardie	0	0
Temp.>38°C	4 (20%)	2 (10%)

Nebenwirkungen innerhalb der ersten 24 Stunden (Tag 1) (*p<0,05); jeweiliger prozentualer Anteil an allen Kindern in Klammern

2.6 ABBILDUNG 6

ÜBELKEIT	1. Tag	
	PL	PH
mehrfach		3
einmalig	4	3
keine	16	13

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.7 ABBILDUNG 7

ERBRECHEN	1. Tag	
	PL	PH
mehrfach		3
einmalig	2	6
keine	18	10

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.8 ABBILDUNG 8

SCHMERZEN	1. Tag		7.-9. Tag		25.-30.Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
Stark	4	1	3			
Leicht	7	7	5	5	1	1
Keine	9	11	11	14	18	18

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.9 ABBILDUNG 9

SCHLAF	1. Tag		7.-9- Tag		25.-30. Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
wacht oft auf	1	2	4	3	1	1
Unruhiger	7	4	3	1	1	2
wie vorher	12	13	10	14	16	14
Besser			2	1	2	1

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.10 ABBILDUNG 10

TRÄUME	1. Tag		7.-9. Tag		25.-30. Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
Alptraum		1	6	5	2	4
negativ	3	3			1	
keine	17	15	12	14	14	15
positiv			1		2	

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.11 ABBILDUNG 11

KONTINENZ	1. Tag		7.-9. Tag		25.-30. Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
Enkopresis(neu)						
Enuresis(neu)		1		1		1
unverändert	20	18	19	18	19	18
Besser						

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.12 ABBILDUNG 12

AGITATION	1. Tag		7.-9. Tag		25.-30. Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
mit Therapie		1				
Kurzfristig		2				
Keine	19	13	16	15	17	17
Schläfrig	1	3			1	
Mehrfach			4	3	1	2
Einmalig				1		

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.13 ABBILDUNG 13

ERINNERUNG	1. Tag		7.-9. Tag		25.-30- Tag	
	PL	PH	PL	PH	PL	PH
negativ		1	1	3	2	1
gleichgültig	6	5	11	4	8	4
keine	12	9	5	9	6	9
positiv	2	4	2	3	3	5

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.14 ABBILDUNG 14

ESSEN	7.-9. Tag		25.-30. Tag	
	PL	PH	PL	PH
Verweigerung	1	1		
geänderte Gewohnheit	2	2		1
unverändert	15	15	18	15
besser	1	1	1	3

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.15 ABBILDUNG 15

ENTWICKLUNG	7.-9. Tag		25.-30- Tag	
	PL	PH	PL	PH
Regression	1	3		
unverändert	16	15	14	17
neues Verhalten	2	1	5	2

Elterninterview; Daten in absoluten Zahlen

2.16 ABBILDUNG 19

[min]	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	>60
Delir	16	8	5	4	-1	3	2	2	0	0	0	0	0	1
kein Delir	29	13	5	8	8	7	7	7	7	3	12	8	10	48

Angegeben ist die absolute Anzahl an aufwachenden Patienten je Zeitraum. Die mediane Aufwachzeit von Patienten mit Entwicklung eines Delirs („Delir“) war 5 Minuten, die von Patienten ohne Entwicklung eines Delirs („kein Delir“) 40 Minuten.

3 ERHEBUNGSBÖGEN

3.1 MUSTER DER PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Klinische Untersuchung zur Agitation nach Narkosen

Patient Nr.....

Einverständniserklärung der Sorgeberechtigten

Frau/Herr Dr. hat uns/mich heute über Art und Zweck der Untersuchung vollständig aufgeklärt. Den schriftlichen Aufklärungsbogen habe(n) wir/ich erhalten.

Es bestand Gelegenheit, alle Einzelheiten zu besprechen und unsere/meine Fragen zu klären.

Wir/ich stimme(n) freiwillig der Teilnahme unseres Kindes an dieser Studie zu. Wir wissen/ich weiß, dass wir/ich die Teilnahme unseres Kindes jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für das Kind widerrufen können.

Mit den im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnungen von Krankheits- und Studiendaten sowie mit ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige in- und ausländische Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde bin ich einverstanden. Soweit der Auftraggeber bzw. die zuständige Behörde Einzelangaben über meine persönlichen oder sachlichen Verhältnisse (personenbezogene Daten) benötigt, gestatte ich die Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

.....
Datum

.....
Unterschrift der Eltern/Sorgeberechtigten

.....
Datum

.....
Unterschrift des Arztes

Klinische Untersuchung zur Agitation nach Narkosen

Elternaufklärung

Liebe Eltern unserer kleinen Patienten!

In den nächsten Tagen soll Ihr Kind in unserer Klinik operiert werden. Der geplante Eingriff erfordert eine Narkose (Allgemeinanästhesie). Im Rahmen dieser Narkose hat Ihr Kind Gelegenheit, an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen, die wir Ihnen hier kurz vorstellen möchten:

Die Narkose schaltet Bewusstsein und Schmerzempfinden zuverlässig aus. Leider kommt es etwa bei jedem vierten Kind beim Aufwachen zu Unruhe, Weinerlichkeit, Verwirrung oder unkontrollierten Bewegungen. Über die Ursache dieses Zustandes besteht Unklarheit. Möglicherweise spielt das rasche Aufwachen in einer unbekanntem Umgebung dabei eine Rolle. Auch eine Nachwirkung von Narkosemedikamenten, die sich noch im Körper befinden, wäre denkbar. Wenn die Schmerzen Ihres Kindes jedoch ausreichend behandelt sind, endet dieser Zustand innerhalb 10 –30 Minuten von selbst.

In dieser Zeit hat Ihr Kind möglicherweise Schwierigkeiten, Sie zu erkennen, oder auf Ihre Aufforderung angemessen zu reagieren. Durch die unwillkürlichen heftigen Bewegungen könnten venöse Verweilkanülen oder auch Verbände gefährdet sein. Ihr Kind muss vielleicht in dieser Zeit auch festgehalten werden.

Ähnliche Zustände werden bei Erwachsenen seit langer Zeit erfolgreich mit einem Medikament behandelt, das ein Ungleichgewicht von Botenstoffen im Gehirn korrigiert, wie es kurzfristig nach Narkosen beobachtet werden kann. Das Medikament Anticholinum® (Physostigmin) ist seit Jahrzehnten auch für die Behandlung von Kindern zugelassen, wird jedoch bislang hauptsächlich zur Therapie von Vergiftungen verwendet. Bedeutende Nebenwirkungen sind sehr selten und umfassen Übelkeit oder Erbrechen, Speichelfluss und Verlangsamung des Herzens. Im Fall ihres Auftretens sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar.

Ablauf der Studie

Nach der Anästhesie werden wir Ihr Kind wie immer in den Aufwachraum verlegen, wo Sie auch wieder bei Ihrem Kind sein können. Ein

Untersucher wird dann anhand eines einfachen Protokolls feststellen, ob Ihr Kind die Anzeichen der zu untersuchenden Bewusstseinsstörungen aufweist. Sollte dies der Fall sein, werden wir Ihrem Kind entweder Anticholinium oder als Vergleich eine wirkstofffreie Lösung in den vorhandenen Venenzugang spritzen. Anschließend wird für eine halbe Stunde alle 5 Minuten die Veränderung des Bewusstseinszustands beobachtet. Um Schmerzen in dieser Situation auszuschließen, wird Ihr Kind schon während der Operation eine sehr gründliche und lang anhaltende Behandlung erhalten. Wenn notwendig, bekommt Ihr Kind selbstverständlich weitere Schmerzmittel im Aufwachraum.

Am Tag nach der Operation werden wir Sie entweder noch in der Klinik oder telefonisch zu Hause befragen, wie es Ihrem Kind in der anschließenden Nacht und am nächsten Tag ergangen ist. Wir werden dabei nach Schlaf, Essen, Spielen, Sauberkeit und Verhalten fragen.

Zur Zeit werden die in Frage stehenden Symptome in der Regel nicht behandelt, so dass Ihr Kind, auch wenn es nicht Anticholinium, sondern die wirkstofffreie Vergleichslösung injiziert bekommt, sicher keinen Nachteil erleidet. Sollte Anticholinium aber wirksam sein, hat Ihr Kind eine gute Chance, schneller wieder bei sich zu sein und damit auch schneller den Aufwachraum verlassen zu können.

Die Teilnahme Ihres Kindes an der Studie ist selbstverständlich völlig freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihr Kind widerrufen werden. Bei der Bearbeitung und Weitergabe der Studiendaten werden wir das Arztgeheimnis und die Grundsätze des Datenschutzes genau beachten.

.....
Datum

.....
Unterschrift der Eltern/Sorgeberechtigten

.....
Datum

.....
Unterschrift des Arztes

3.2 MUSTER DER DOKUMENTATIONSBÖGEN (CRF)

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag

Monat

Jahr

Prüfbogen Case Report Form

PhysoKind

**Physostigmin zur Behandlung von Delirien nach Narkosen
im Vorschulalter**

**Eine prospektive, doppelblinde, randomisierte,
placebokontrollierte Phase IV - Studie**

Verantwortlich

PD Dr. Wolfgang Funk

Klinik für Anästhesiologie

Klinikum St.Marien

92224 Amberg

Tel. 09621 381300

Fax: 09621 381950

Bearbeitungsnummer der Ethikkommission: 03/087 vom 21.5.03

Seite 1 von 14

Unterschrift Prüfarzt.....

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Tabelle 1: Studienablauf

	U 1 Prä-medikation	U 2 OP-Tag	U 3 1.Tag post-OP	U 4 7-9.Tag post-OP	U 5 25-30.Tag post-OP
Patientenaufklärung	X				
Ein- und Ausschlusskriterien	X				
Einschluss, Gruppenzuteilung		X			
Nebenwirkungen		X	X	X	X
Wirksamkeit		X			
Interview			X	X	X

Vor Beginn der Studie sind die Eltern über Sinn, Durchführung und Risiken der Studie aufzuklären!

Die Elternaufklärung soll in einer dem Wissen und Verständnis der Eltern angepassten Art und Weise erfolgen. Als Hilfe ist die schriftlich abgefasste Elternaufklärung beigelegt. Dieser ist den Eltern auszuhändigen.

Nach erfolgter Aufklärung der Eltern ist deren Einwilligung zur Teilnahme an der Studie einzuholen und die unterschriebene Einverständniserklärung im Prüfordner abzulegen.

Die ordnungsgemäß erfolgte Aufklärung und Einwilligung der Eltern bitte unten bestätigen.

Die Eltern des in diesem Prüfbogen beschriebenen Patienten mit den o.a. Initialen wurden

von mir am (Tag, Monat, Jahr) eingehend über Sinn, Durchführung und Risiken der Studie aufgeklärt und haben heute freiwillig ihr Einverständnis zur Teilnahme an der klinischen Studie erteilt. Ihm wurde die o.a. Probandennummer (Amberg:001-100, Uni 101-200, Kinderklinik 201-400) zuteil.

Die Einwilligung wurde bestätigt durch (bitte ankreuzen):

Unterschrift der Eltern und des Prüfarztes



Ein Exemplar der schriftlichen Einverständniserklärung ist im Prüfarztdorner abgelegt. Ein Exemplar der Elterninformation erhalten die Eltern.

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Einschlusskriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein!):

- Patienten für einen operativen Eingriff über 15 min Dauer ja nein \longrightarrow Ausschuß
- Patienten im Alter \geq 1 Jahre und \leq 5 Jahre ja nein \longrightarrow Ausschuß
- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung ja nein \longrightarrow Ausschuß

Ausschlusskriterien (keines der folgenden Kriterien darf zutreffen!):

- fehlendes Einverständnis zur Studienteilnahme nein ja \longrightarrow Ausschuß
- bekanntes, vorbestehendes neurologisches Defizit nein ja \longrightarrow Ausschuß
- Unverträglichkeit von Midazolam, Sevofluran, Physostigmin nein ja \longrightarrow Ausschuß
- Bekanntes Risiko einer malignen Hyperthermie nein ja \longrightarrow Ausschuß
- Asthma bei Sulfitüberempfindlichkeit nein ja \longrightarrow Ausschuß

Aufnahme und Randomisierung

Körpergewicht
..... , kg

Aufnahme Aufwachraum um : Uhr

COLE-Score 4 oder 5 (s.nächste Seite)

bei Eintreffen im Aufwachraum oder innerhalb 60 min

ja nein \longrightarrow keine Randomisierung

Übergabe der Prüfsubstanz mit der Nummer durch.....

Dosis 0,3 ml/kg, appliziert ml

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

U 2: OP – Tag: Aufwachraum

Exzitationsscore nach COLE

1	2	3	4	5
schlafend	wach, ruhig	reizbar, weinerlich	untröstbar	schwer unruhig, desorientiert
Sleeping	Awake, calm	Irritable, crying	Inconsolable crying	Severe restlessness, disorientation

Zeit nach Aufnahme	Score				
	1	2	3	4	5
Aufnahme					
5 min					
10 min					
15 min					
20 min					
25 min					
30 min					
35 min					
40 min					
45 min					
50 min					
55 min					
60 min					

Injektion um : Uhr

Zeit nach Injektion	Score				
	1	2	3	4	5
5 min					
10 min					
15 min					
20 min					
25 min					
30 min					

weiterhin COLE %: Propofol 0,5 mg/kg mg

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Unzureichende Schmerztherapie

Symptomatik:.....

➔ Pirtramid 0,05 mg/kg, Abbruch, Bericht!

Verlegung aus dem Aufwachraum

Modifizierter ALDRETE - Score (Verlegung Aufwachraum: 9/10 Punkte)

<i>Aktivität</i>		<i>Bewußtsein</i>	
bewegt 4 Extremitäten	2	völlig wach	2
bewegt 2 Extremitäten	1	aufwachbar	1
bewegt sich nicht	0	keine Reaktion	0
<i>Atmung</i>		<i>Hautkolorit</i>	
tief, hustet frei	2	normal	2
flach, Dyspnoe	1	blass, grau, marmoriert	1
Apnoe	0	zyanotisch	0
<i>Pulsox. Sättigung</i>			
> 95%	2		
91-95 %	1		
< 91%	0		

Zeit	10	20	30	40	50	60	70	80	90 min
ALDRETE									
Summe									

Ermittelt wird der frühestmögliche Zeitpunkt.

Die tatsächliche Verlegung wird nicht erfasst.

Klinikum St.Marien Amberg

Version 02 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

OP-Tag: Unterhalt der Narkose

Medikation (generic name)	Dosierung
Sevofluran ca. 1 MAC	(Mittl. Vol%, Dauer)
Propofol 2-4 mg/kg	
Alfentanil 20 µg/kg	
Piritramid 0,05 mg/kg	
Diclofenac ca. 1 mg/kg	
Regional-/Lokalanästhesie	
Art:	
Bupivacain	%, ml
andere:	
andere:	

Unerwünschte Ereignisse am OP-Tag

Waren nach der Applikation der Prüfmedikation unerwünschte Ereignisse zu beobachten?

ja nein

Falls ja, bitte das Formblatt "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Hier endet das CRF bei nicht agitierten Kindern!

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Interview 1. postoperativer Tag

Telefon :.....

Untersucher:

Schlaf	wacht oft auf	unruhiger	wie vorher	besser
Traum	Alptraum	negativ	keine	positiv
Kontinenz	neue Enkopresis	neue Enuresis	unverändert	besser
Erinnerung	negativ	gleichgültig	keine	positiv
Übelkeit	mehrfach	einmalig	keine	
Erbrechen	mehrfach	einmalig	kein	
Schmerzen	stark	leicht	keine	
Agitation	mit Therapie	kurzfristig	keine	schläfrig

Unerwünschte Ereignisse seit Verlegung aus Aufwachraum

Waren nach der Applikation der Prüfmedikation unerwünschte Ereignisse zu beobachten?

ja nein

Falls ja, bitte das Formblatt "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Interview 7.-9. postoperativer Tag

Untersucher:

Schlaf	wacht oft auf	unruhiger	wie vorher	besser
Traum	Alptraum	negativ	keine	positiv
Schmerzen	stark	leicht	keine	
Agitation	mehrfach	einmal	keine	schläfrig
Kontinenz	neue Enkopresis	neue Enuresis	unverändert	besser
Erinnerung	negativ	gleichgültig	keine	positiv
Essen	Verweigerung	geänderte Gewohnheit	unverändert	besser
Entwicklung	Regression		unverändert	neues Verhalten

Bei vorübergehenden Erscheinungen bitte Zahl der Tage angeben!

Unerwünschte Ereignisse

Waren seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse zu beobachten?

ja nein

Falls ja, bitte das Formblatt "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Interview 25.-30. postoperativer Tag

Untersucher:

Schlaf	wacht oft auf	unruhiger	wie vorher	besser
Traum	Alptraum	negativ	keine	positiv
Schmerzen	stark	leicht	keine	
Agitation	mehrfach	einmal	keine	schläfrig
Kontinenz	neue Enkopresis	neue Enuresis	unverändert	besser
Erinnerung	negativ	gleichgültig	keine	positiv
Essen	Verweigerung	geänderte Gewohnheit	unverändert	besser
Entwicklung	Regression		unverändert	neues Verhalten

Bei vorübergehenden Erscheinungen bitte Zahl der Tage angeben!

Unerwünschte Ereignisse

Waren seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse zu beobachten?

ja nein

Falls ja, bitte das Formblatt "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .
Tag Monat Jahr

Erklärung des Prüfarztes:

Bitte überprüfen Sie die Vollständigkeit und Richtigkeit aller Eintragungen:	
Alle Seiten mit Unterschrift abgezeichnet?	<input type="radio"/> ja
Alle Korrekturen mit Datum und Paraphe abgezeichnet?	<input type="radio"/> ja
Einwilligungsbestätigung der Eltern in Prüfsakte abgelegt?	<input type="radio"/> ja
Alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert ?	<input type="radio"/> ja
Bei Studienabbruch den Abbruchbericht und ggf. AE2 ausgefüllt?	<input type="radio"/> ja
Kopien des CRF im Prüfarztordner abgelegt?	<input type="radio"/> ja

Die Untersuchung und Behandlung des Patienten erfolgte während der gesamten Prüfung gemäß dem Prüfplan und unter meiner Aufsicht.

Die Aussagen und Daten in diesem Prüfbogen sind nach bestem Wissen vollständig und korrekt.

Die Prüfung wurde am . . abgeschlossen.
Tag Monat Jahr

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Abbruch - Bericht (D)

Bitte immer ausfüllen, wenn die Prüfung nach Randomisierung abgebrochen wurde!

Die Prüfung wurde für den Patienten am . .
vorzeitig abgebrochen. Tag Monat Jahr

Der Abbruch der Prüfung erfolgte aus folgendem Grund:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die eine Reintubation oder Reoperation erforderlich machen (Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ohne einen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz (in AE1 und AE2 dokumentieren!))
- Abbruch bei Wunsch der Eltern vor U3
- Abbruch wegen signifikanter Protokollverletzung, speziell unzureichender Schmerztherapie

In den o.a. Fällen ist der Patient ein "Protocol violator" und muß durch einen neuen Patienten ersetzt werden. Die Untersuchungsnummer wird dem nächsten Kind vergeben.

- Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit möglichem oder gesichertem Zusammenhang mit der Prüfsubstanz (in AE1 und AE2 dokumentieren!)
- Abbruch aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Prüfsubstanz
- Abbruch bei Wunsch der Eltern nach Abschluss U3

In den o.a. Fällen ist der Patient ein "Dropout" und wird nicht durch einen neuen Patienten ersetzt.

Genauere Beschreibung des Abbruchgrundes:

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Erfassung unerwünschter Ereignisse (AE1)

Art des UE (bitte beschreiben)

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

	1)	2)	3)
Datum des Auftretens:	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Datum des Verschwindens:	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

Häufigkeit/ Dauer: _____ (wenn < 24 h)

Zusammenhang mit Anticholinium(0-6):

(0= kein Zusammenhang/ 1= nicht zu beurteilen/ 2=unbeurteilt/ 3=unwahrscheinlich/ 4=möglich/5= wahrscheinlich/ 6= gesichert)

Schweregrad

(a= Schweregrad leicht/ b= Schweregrad mittel/ c= Schweregrad schwer)

Gegenmaßnahmen:

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

Klinikum St.Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
Regensburg

Pat.-Nr:

PhysoKind

Klinik St.Hedwig der
Barmherzigen Brüder

Pat.-Initialen:

Datum: . .

Tag Monat Jahr

Erfassung unerwünschter Ereignisse (AE1)

(Fortsetzung)

Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:

- wiederhergestellt
- noch nicht wiederhergestellt
- bleibender Schaden
- unbekannt
- andere

Bei **schwerwiegenden** Nebenwirkungen (lebensbedrohend oder tödlich, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führend, stationäre Behandlung oder deren Verlängerung zur Folge habend) muss die vollständige Dokumentation auf beiliegendem „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle)“ (BfArM-Bogen, Anlage) erfolgen, der dann **umgehend an BfArM** und an

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Z.Hd. PD **Dr. Schober**
Neue Bergstraße 3-7
64665 Alsbach-Hähnlein
Telefon: (06257) 509-0
Telefax: (06257) 50946 geschickt oder gefaxt wird.

BfArM-Bogen an BfArM geschickt am: . .

Tag Monat Jahr

Klinikum St. Marien Amberg

Version 01 2003

Klinikum der Universität
RegensburgPat.-Nr: **PhysoKind**Klinik St. Hedwig der
Barmherzigen BrüderPat.-Initialen: Datum: . .

Tag Monat Jahr

Unerwünschtes Ereignis (AE2)

Nur ausfüllen, wenn das unerwünschte Ereignis zum Abbruch der Studie geführt hat! Beim Abbruch der Studie bitte außerdem den Abbruchbericht (D) ausfüllen!

Führte das Absetzen der Prüfsubstanz zum Abklingen der Reaktion?

 nein ja unbekannt

Wurde die Prüfsubstanz nach Abklingen der Reaktion erneut verabreicht?

 nein ja

Trat die Reaktion daraufhin erneut auf?

 nein ja

War eine Therapie aufgrund des unerwünschten Ereignisses notwendig?

 nein ja, welche? _____

War eine stationäre Aufnahme aufgrund des unerwünschten Ereignisses notwendig?

 nein ja von bis

Ist die Reaktion inzwischen verschwunden?

 nein ja

Ist über das Studienende hinaus eine weitere Behandlung notwendig?

 nein ja

Bleibt ein bleibender Schaden zurück?

 nein ja

3.7 ARBEITSVORSCHRIFTEN

Arbeitsvorschriften

Standard der Narkoseführung

- Orale Prämedikation mit Midazolam 0,4-0,5 mg/kg mindestens 30 min vor Einleitung
- Narkoseeinleitung inhalativ mit Sevofluran oder i.v. mit Propofol
- Zur Intubation / LMA – Insertion: Alfentanil 20 µg/kg, ggf. Relaxans nach Indikation.
- Narkose mit Sevofluran in Sauerstoff/Luft, Konzentration > 1 MAC für > 15 min
- Extubation, zügige Verlegung in den Aufwachraum

Standard der Schmerztherapie

- immer: während OP Piritramid 0,05 mg/kg i.v. und Diclofenac 1-1,5 mg/kg rectal
- wenn möglich: Regional- / Lokalanästhesie mit Bupivacain

Verfahren und Zubereitung der Lösungen

Vertrauensperson erhält Liste Pat 1-20/ 1-10 der jeweiligen Abteilung (Beispiel)

U1	Plac
U2	Plac
U3	Physo
U4 ff	Plac

Wenn die Narkose eines Studienkinds eingeleitet wird, wird die jeweils nächste Lösung durch die Vertrauensperson vorbereitet, mit der Verfahrensnummer gekennzeichnet und im AWR deponiert. Bei COLE-Score 4/5 wird Prüfsubstanz gegeben, sonst verworfen.

Zubereitung Physostigmin: 5 ml Physostigmin (= 2 mg) plus 15 ml NaCl 0,9%
 Placebo: 20 ml NaCl 0,9%

Dosis durch den Studienarzt 0,3 ml/kg (3 ml auf 10 kg) ggf in kleinerer Spritze

4. ALDRETE SCORE

Motorik

4 Extremitäten zielgerichtet bewegbar	2 Punkte
2 Extremitäten zielgerichtet bewegbar	1 Punkt
0 Extremitäten zielgerichtet bewegbar	0 Punkte

Atmung

auf Aufforderung tiefes Durchatmen, ausreichender Hustenstoß	2 Punkte
Luftnot oder eingeschränkte Atmung	1 Punkt
Apnoe	0 Punkte

Kreislauf

RR systolisch: Ausgangswert \pm 20%	2 Punkte
RR systolisch: Ausgangswert \pm 20-50%	1 Punkt
RR systolisch: Ausgangswert \pm > 50%	0 Punkte

Bewusstseinslage

adäquate Reaktion auf Ansprache	2 Punkte
erweckbar durch Ansprache	1 Punkt
keine Reaktion auf Ansprache	0 Punkte

SaO₂ (pulsoximetrische Sauerstoffsättigung)

SaO ₂ > 92% bei Raumluft	2 Punkte
SaO ₂ > 90% mit Sauerstoffgabe	1 Punkt
SaO ₂ > 90% trotz Sauerstoffgabe	0 Punkte

5. PUBLIKATION

European Journal of Anaesthesiology 2008; 25: 37–42
 © 2007 Copyright European Society of Anaesthesiology
 doi: 10.1017/S0265021507001159

Original Article

Physostigmine and anaesthesia emergence delirium in preschool children: a randomized blinded trial

W. Funk, H. Hollnberger, J. Geroldinger

Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Klinikum St Marien, Amberg, Germany

Summary

Background: A significant proportion of preschool children experiences severe emergence agitation after anaesthesia. The symptoms of disorientation, restlessness, inconsolable crying and thrashing resemble an acute psychosis similar to an agitated central anticholinergic syndrome. The primary aim of this randomized controlled study was to assess the efficiency of the cholinesterase-inhibitor physostigmine in these children and to identify adverse effects. **Methods:** We anaesthetized 211 children (1–5 yr) with sevoflurane after midazolam premedication for varying operative procedures. Multimodal intraoperative and prophylactic pain therapy combined alfentanil, piritramide, diclofenac and regional/local bupivacaine. A 5-step score assessed emergence agitation. Severely agitated children were treated immediately with physostigmine ($30 \mu\text{g kg}^{-1}$) or placebo in a randomized, double-blind fashion. The primary variable was the agitation score after 5 min. **Results:** Severe delirium occurred in 19% of all children. Five minutes following injection, severe agitation was still present in 10 out of 20 patients treated with physostigmine and 16/20 with placebo. This difference did not reach statistical significance ($P = 0.1$). Rescue therapy with intravenous propofol was given after 15 min of severe agitation to four children following physostigmine and nine following placebo (non-significant). An increased rate of postoperative nausea and vomiting (45% vs. 15%, $P < 0.05$) was the only adverse effect observed. **Conclusions:** Severe emergence agitation might be related to a central anticholinergic syndrome as diagnosed empirically with a successful treatment with physostigmine. However, the results of this study do not support its routine use. The substance may augment the therapeutic options if injected slowly and after suitable prophylaxis to avoid postoperative nausea and vomiting.

Keywords: ANAESTHESIA GENERAL; CHILD PRESCHOOL; PHYSOSTIGMINE; ANAESTHESIA RECOVERY PERIOD, agitation, confusion; POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.

Introduction

Following uneventful anaesthesia, a significant proportion of preschool children experience restlessness, crying, disorientation or agitation. Despite sufficient analgesia and the presence of a close relative, some of these patients wake in an inconsolable state of consciousness, which the Interna-

tional Classification of Diseases (ICD 10) classifies as delirium. Symptoms include cognitive and psychomotor deficits, disturbed sleep, nightmares, increased irritability, general anxiety or apathy. Previous investigations found an incidence of 9–73% [2,3] with preschool age, agitation and anxiety prior to induction, rapid emergence and pain as risk factors [4–6]. Short-acting anaesthetics like desflurane and sevoflurane might increase the incidence [7], but emergence agitation has also been described after anaesthesia with barbiturates [4], midazolam [1], halothane [2,8] and propofol [3]. Paediatric anaesthetists treat the syndrome

Correspondence to: Wolfgang Funk, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum St Marien, Mariahilfbergweg 7, D-92224 Amberg, Germany. E-mail: funk.wolfgang@klinikum-amberg.de; Fax: +49 9621 38 1950

Accepted for publication 18 May 2007 EJA 4396
 First published online 26 June 2007

with sedatives, hypnotics and opioid analgesics. However, this means repeated anaesthesia postpones transfer from the postanesthesia care unit (PACU) and worries parents, who demand rapid recovery. Since the symptoms rarely last more than 10–20 min [1], watchful waiting would be an alternative, but the risks of self-injury, losing the intravenous (i.v.) cannula and drape, and upset parents and personnel make this a questionable choice.

In adults, many anaesthetists treat similar symptoms with the centrally acting cholinesterase inhibitor physostigmine. Therapeutic success is commonly seen as confirmation of the clinical diagnosis of a 'central anticholinergic syndrome' (CAS), presumably caused by anaesthetic agents [9–11]. Pertaining to children after anaesthesia, we found only three case reports in 30 yr, describing the reversal of comatose states only [12–14]. However, physostigmine is a proven antidote for children after intoxication with solanum, datura, phenytoin, imipramine, chlorprotixene and atropine among others, all causing central anticholinergic effects. Relevant side-effects include bradycardia, nausea, emesis and increased salivation.

In the study reported here, we examined in a prospective, randomized and double-blinded trial, whether physostigmine can alleviate delirious states in preschool children emerging from anaesthesia.

Methods

After approval by the competent ethics committee (Medical Faculty, University of Regensburg, No. 03/087) we obtained informed parental consent form a total of 213 children scheduled for otorhinolaryngological surgical procedures, hernia repair or urologic surgery in our teaching hospital. Inclusion criteria were age between 1 and 5 yr and expected duration of the procedure >15 min. Children with susceptibility to malignant hyperthermia, neurological deficit, previous adverse reaction to midazolam, sevoflurane, physostigmine or sulphites were excluded. In two children procedures were cancelled by the surgeon.

Premedication consisted of oral midazolam (0.5 mg kg^{-1}) given 15–30 min before transport to the operating room. Two experienced paediatric anaesthetists (HH and WF) induced anaesthesia in 211 children with propofol i.v. ($2\text{--}4 \text{ mg kg}^{-1}$) or inhalation of sevoflurane ($F_i=6\text{--}8 \text{ vol\%}$) in oxygen. For maintenance, sevoflurane in an end-tidal concentration of 1–1.5 minimum alveolar concentration was administered via laryngeal masks for at least 15 min. We applied a combination of i.v. alfentanil ($20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$), i.v. piritramide ($50 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$) and rectal diclofenac ($1\text{--}2 \text{ mg kg}^{-1}$) after induction to all children, and added local or regional anaesthesia with bupivacaine in 47 of the 63 urologic procedures and hernia repairs. The children received no antiemetic prophylaxis.

To classify emergence delirium, we used a score described by Cole and co-workers [1] (Table 1). Upon arrival in the recovery unit, one of the authors scored the patients every 5 min for 1 h. Children classified with scores 4 or 5 (severe agitation) were immediately assigned to one of the two study groups by a predetermined random number sequence (Microsoft EXCEL™, generated by W.F.) concealed in numbered envelopes. Treatment started within 5 min. The randomization process was terminated after assigning 20 severely agitated children to each group.

Treatment consisted of physostigmine $30 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ (1 mg mL^{-1}) or equal volumes of normal saline prepared by a trained nurse, who was not involved in other parts of the study. Following injection, we observed the patients for 30 min. The primary variable was the COLE-score 5 min after administration of the study drug. We also recorded the score after 10 and 15 min. Persisting scores of 4 or 5 at 15 min were treated with i.v. propofol (0.5 mg kg^{-1}). Pain was assessed by the attending nurses using a 1–10 rating numeric rating scale. Scores of 4 and above led to termination of the study and rescue therapy with piritramide. Time of possible discharge was determined using ALDRETE's score [15] every 10 min. The occurrence of nausea and vomiting was noted for 24 h following anaesthesia. We performed a structured telephone interview on postoperative

Table 1. Scoring system for emergence delirium according to Cole and colleagues [1].

Score	Behaviour	(Translation used)
1	Sleeping	(Schlafend)
2	Awake, calm	(Wach, ruhig)
3	Irritable, crying	(Reizbar, weinerlich)
4	Inconsolable crying	(Untröstbar)
5	Severe restlessness, disorientation	(Schwer unruhig, desorientiert)

German translation in brackets.

Table 2. Patient characteristics data are mean \pm SD (range) or numbers of patients.

	Placebo group	Physostigmine group	All
<i>n</i>	20	20	211
Male, female	13, 7	12, 8	143, 68
Weight (kg)	16.9 \pm 3.8	15.9 \pm 3.9	16.4 \pm 3.8
Age (yr)	3.0 (1–5)	2.9 (1–5)	2.9 (1–5)

days 1, 7 and 28 to determine long-term effects on sleep, dreaming, agitation, pain and recall.

Data analysis

To estimate sample size, we assumed from previous unblinded use of physostigmine, a 70% success rate and 20% for placebo after 5 min. We planned to use the chi-square test with Yates correction for the dependent variable. To achieve a power of 0.8 and an alpha-error of 0.05, the minimum sample size is 19 per group (SigmaStat programme, Systat Software Inc., 2004). For statistical evaluation, we applied Fisher's exact test to the primary outcome variable and to data on nausea and vomiting in 24 h. To compare patient data we used Student's *t*-test.

Results

Between October 2003 and July 2005, we recruited 211 children into the study to attain 40 patients with a COLE score of 4 or 5 at recovery. The rate of severe delirium was 19%. Table 2 gives characteristics of all children and the two study groups. There were no differences between the groups. The inducing agent was propofol in 27 children and sevoflurane in 13. Regional anaesthesia was performed in 6 children of the study group.

Five minutes following administration of either physostigmine or placebo, we scored 10/20 of the children in the treatment group with three or less, but only 4/20 in the control group (Table 3). This difference is not statistically significant at the pre-determined level of $P < 0.05$. After 10 and 15 min, the difference remained clinically but not statistically significant. No child experienced pain during his or her stay in the postoperative recovery unit. Median time to possible discharge (ALDRETE scores 9 and 10) was 30 (range 10–90) min for children without agitation, 20 (10–80) min in the physostigmine and 40 (10–70) min in the placebo group (not significant).

Table 4 summarizes the observed side-effects. We did not observe bradycardia during injection or in the following 30 min. More children experienced

Table 3. Absolute number of children scoring three or less at 5, 10 and 15 min after administration of physostigmine.

	5 min	10 min	15 min
Physostigmine group (<i>n</i>)	10	12	16
Placebo group (<i>n</i>)	4	8	11

Table 4. Side-effects observed in the first 24 h (day 1) and reported in telephone interviews 7 and 29 days later.

	Placebo group			Physostigmine group		
	Day 1	Day 7	Day 28	Day 1	Day 7	Day 28
Nausea	3	n/a	n/a	7	n/a	n/a
Vomiting	2	n/a	n/a	8	n/a	n/a
PONV	3	n/a	n/a	9*	n/a	n/a
Agitation	0	4	1	3	4	2
Nightmare	0	5	2	1	5	4
Restless sleep	8	7	2	7	4	2
Bad memories	0	1	2	0	3	1

PONV: postoperative nausea and vomiting.

* $P < 0.05$.

postoperative nausea and vomiting in the first 24 h after physostigmine than after placebo injection ($P < 0.05$). Other observations reported by the parents during personal (day 1) or telephone interviews (day 28) included agitation, bad dreams, restless sleep and bad memories, but there were no differences between the study groups.

Discussion

The results of this study suggest that, for preschool children emerging agitated from anaesthesia despite extensive prophylaxis of pain, physostigmine might offer a therapeutic option. However, treatment was not efficient in half of the patients and it increased the incidence of postoperative nausea and vomiting. For this age group, our incidence of severe agitation (19%) within the first hour after anaesthesia is low compared to other studies. By including inconsolable crying, severe restlessness and disorientation into the definition by Cole and colleagues [1], the early study of Eckenhoff and colleagues [4] found an incidence of 13%. Welborn and colleagues [8] observed proportions of 10% after sevoflurane, 25% after halothane and 55% after desflurane. Aono and co-workers [7] compared sevoflurane and halothane in preschool and school boys and reported a significantly greater incidence of 40% in the preschool-sevoflurane group than in all other groups (10–15%). Other work by these authors [2]

indicated a strong association of postanaesthesia agitation with preoperative anxiety (74% vs. 6% in the 'calm' group, halothane only). Our incidence might be lower than the 30% reported by Cole and colleagues [1] from a similar cohort due to our regular use of piritramide, a sedating opiate. Recently, Sikich and Lerman [16] developed and validated Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAEDS), a detailed scale for delirium during emergence, which scores not only restlessness and inconsolability in a comparable fashion but also eye contact, purposeful movement and awareness. Their scale offers much better discrimination and statistical possibilities. Unfortunately, we cannot translate our observations into their scale, since we did not systematically register eye contact, movement and awareness in our sample.

Several hypotheses have been investigated to elucidate the reasons for delirium. Welborn and co-workers [8] maintain that rapid transition to consciousness in a strange area with unfamiliar people leads to fear and apprehension. However, comparably rapid emergence after propofol coincides with less excitation than volatile anaesthetics [17]. Pain might be another source of severe agitation: fentanyl can control the situation when used before [18] or during anaesthesia [19]. However, others found excitation independent of pain [20] or despite an excellent and prophylactic pain therapy [7]. Our study design applied a prophylactic multimodal pain regimen to control this factor, which was effective in all 40 children. Nausea and vomiting might also cause severe agitation. However, we did not observe postoperative nausea and vomiting (PONV) in our children before treatment.

Several authors discussed a drug-specific effect of sevoflurane causing emergence delirium. They related it to a hypothetical mechanism also generating electroencephalographic changes resembling epilepsy [21], but there is no evidence for seizures or any long-term impact [22]. Furthermore, severe agitation has been observed following most anaesthetic drugs used including barbiturates [23] and benzodiazepines [1], which are used to treat seizures. Excited children after anaesthesia seem to be an undesired but unavoidable cohort, which anaesthetists have addressed by prophylactic and therapeutic measures according to the motto 'We should not let children cry after anaesthesia' [22].

Investigations showed successful prophylaxis with opioids [19], central α -adrenoceptor agonists like clonidine [24] and recently tropisetron [25]. Midazolam premedication is controversial: Lapin and co-workers [26] found a positive effect; data of Cole and colleagues [1] suggest the opposite and Viitanen and colleagues [23] found no effect.

Concerning treatment, scientific support for any single method is lacking. Small doses of opioids and hypnotics like propofol and thiopental are efficient in clinical practice [22], but no data exist on success rates and side-effects. Hence, we have no benchmark for the success rate of 50% we found 5 min after physostigmine.

Phases of delirium after anaesthesia and sedation might be part of a CAS, an acute psychosis described first by Longo [9] in 1966. Peripheral symptoms include dry skin and mouth, tachycardia and mydriasis. Central nervous system symptoms are disorientation, hallucinations and agitation, and also dysarthria, ataxia and somnolence. A central anticholinergic effect has been shown or postulated for most drugs used in anaesthesia including local anaesthetics and H_2 -antihistaminics [27]. The diagnosis of a CAS in adults is strengthened empirically by successful treatment with physostigmine, an inhibitor of acetylcholinesterase. The authors are not aware of other means to confirm this diagnosis. Most paediatric anaesthetists hesitate to use substances that slow down heart rate, which is a common side-effect of physostigmine. This fact might explain why this is rarely diagnosed in children [28]. In our study, ten of the children in the physostigmine group responded (and only four to placebo), suggesting a significant incidence among preschool children after anaesthesia, which we would coarsely estimate as 5% (six of 106). Other mechanisms probably involved in the successful treatment by physostigmine include antagonism to neuromuscular blockers, reduction of shivering thermogenesis [29] and reduction of postoperative opioid use [30]. Since we did not use neuromuscular blockers and we kept our infant patients carefully warm and employed a multimodal pain regimen, CAS remains a likely diagnosis at least in some of our children. However, with our study we cannot exclude another unknown effect of physostigmine on emergence delirium. Cole and co-workers also noted that the majority of children had brief and limited delirium, but in some (2.6%), delirium lasted for an extended period of time [1]. Also in our cohort, severe agitation resolved without treatment in 11/20 patients within 15 min and 4/20 remained agitated 15 min after treatment with physostigmine. Postanaesthesia agitation seems to be a multifactorial entity with CAS possibly being one of its causes.

Physostigmine increased the incidence of PONV. An important cause might be that our protocol included a bolus dose of physostigmine given over 1 min in contrast to the manufacturer's prescription of a short infusion over 5 min. In clinical practice, this short infusion reduces PONV after

physostigmine. After completing this study, as a consequence we included PONV prophylaxis using dexamethasone [31] in our paediatric anaesthesia standard. Since then, postoperative emesis has become a rare event in our infant patients. Bradycardia is of no concern when injecting physostigmine slowly with electrocardiogram monitoring. Furthermore, CAS includes tachycardia as a frequent 'peripheral' symptom [27]. This might be the reason why even with rapid injection we did not observe bradycardia in our study.

The results of this study do not support the routine use of a centrally acting cholinesterase inhibitor like physostigmine to treat emergence agitation in preschool children. However, CAS is one of the differential diagnoses to be considered in these patients. Our data suggest an incidence of up to 5%, which is within previous estimates in adults [11]. Hence, we conclude that it is worth trying physostigmine for severe agitation, in cases where at least one additional peripheral symptom like tachycardia or dry, red skin is present and pain has been carefully excluded as a cause for agitation.

Acknowledgements

The authors are indebted to Dr Joseph Holzki, Head em., Department of Anaesthesia, Childrens Hospital, Cologne for his suggestion to start this investigation. This study was supported in part by a grant from Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach, Germany, the manufacturer of physostigmine.

References

- Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(5): 442–447.
- Aono J, Mamiya K, Manabe M. Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(5): 542–544.
- Picard V, Dumont L, Pellegrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44(3): 307–310.
- Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A Clinical Survey. *Anesthesiology* 1961; 22: 667–673.
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; 96(6): 1625–1630table.
- Davis PJ, Greenberg JA, Gendelman M, Fertal K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg* 1999; 88(1): 34–38.
- Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1298–1300.
- Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg* 1996; 83(5): 917–920.
- Longo VG. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1966; 18(2): 965–996.
- Hannallah RS, Abramowitz MD, McGill WA, Epstein BS. Rectal methohexitone induction in pediatric outpatients: physostigmine does not enhance recovery. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32(3 Pt 1): 231–234.
- Stemmer C, Kampa U, Schlosser GK. Das Zentral-Anticholinerge Syndrom – Eine Übersicht Mit Fall-darstellung. *Anaesthesiol Intensivmed* 1994; 35: 147–153.
- Hagemann HD, Prass D, Hausdorfer J. A case of central anticholinergic syndrome in pediatric anesthesia. *Anaesthesist* 1988; 37(3): 193–195.
- Schultz U, Idelberger R, Rossaint R, Buhre W. Central anticholinergic syndrome in a child undergoing circumcision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(2): 224–226.
- Kulka PJ, Tokar H, Heim J, Joist A, Jakschik J. Suspected central anticholinergic syndrome in a 6-week-old infant. *Anesth Analg* 2004; 99(5): 1376–1378.
- Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49(6): 924–934.
- Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004; 100(5): 1138–1145.
- Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(1): 63–67.
- Finkel JC, Cohen IT, Hannallah RS *et al.* The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurane anesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1164–1168.
- Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2002; 94(5): 1178–1181, table.
- Beskow A, Westrin P. Sevoflurane causes more post-operative agitation in children than does halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(5): 536–541.
- Constant I, Dubois MC, Piat V, Moutard ML, McCue M, Murat I. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* 1999; 91(6): 1604–1615.
- Johr M. Postanaesthesia excitation. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(4): 293–295.
- Viitanen H, Annala P, Viitanen M, Tarkkila P. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 1999; 89(1): 75–79.

42 W. Funk et al

24. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg* 2001; 93(2): 335–338, 2nd.
25. Lankinen U, Avela R, Tarkkila P. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006; 102(5): 1383–1386.
26. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds AM. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 1999; 9(4): 299–304.
27. Kleinschmidt S, Ziegeler S, Bauer C. Cholinesterase inhibitors. Importance in anaesthesia, intensive care medicine, emergency medicine and pain therapy. *Anaesthesia* 2005; 548: 791–799.
28. Latasch L, Muller B, Freye E. Postoperative routine use of physostigmine on vigilance, cardiovascular parameters and need of analgesics. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38(8): 528–537.
29. Horn EP, Standl T, Sessler DI et al. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 1998; 88(1): 108–113.
30. Beilin B, Bessler H, Papismedov L, Weinstock M, Shavit Y. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(1): 78–84.
31. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 186–194.

6. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt an erster Stelle den kleinen Patienten und deren Eltern, die so bereitwillig und geduldig mitgearbeitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Funk für die immer freundliche und intensive Unterstützung und Betreuung in allen Bereich von praktischer Erhebung über Auswertung bis hin zum Erstellen dieser Arbeit.

Auch Herrn Dr. med. Harald Hollnberger und dem Team an der Klinik St. Hedwig in Regensburg für die breite Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Studie ein herzliches Dankeschön.

Damit verbunden ist auch mein Dank an das Team des Klinikums Amberg um Herrn Funk für das Erarbeiten und Überlassen der Daten aus diesem Zentrum.

Zuletzt möchte ich mich natürlich auch bei meinen Eltern für das Ermöglichen und Unterstützen meiner Berufsausbildung bedanken und insbesondere auch bei meinem Mann, der mich über die Zeit der Fertigstellung geduldig begleitet und immer wieder ermutigt hat.

7. **LEBENS LAUF**

Name	Julia Maria Häusler (geb. Geroldinger)
Geboren:	20.01.1980 in München
1986-1990:	Grundschule Bad Abbach
1990-1999:	Von-Müller-Gymnasium Regensburg
1999-2000:	Freiwilliges Soziales Jahr am Bezirkskrankenhaus Landshut / Kinder und Jugendpsychiatrie
2000-2002	Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Justus - Liebig Universität Gießen
2002-2006:	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg; Abschluss: Staatsexamen
2006:	Approbation als Ärztin
2006-2008:	Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg / Direktor: Prof. Dr. J. Deckert
2007:	Heirat mit Sebastian Häusler
2008-2010:	Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg / Direktor: Prof. Dr. A. Warnke
August 2009:	Geburt Jonathan Häusler
2010-aktuell:	Assistenzärztin an der Tagesklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Diakonischen Werks Würzburg / Direktor: Prof. Dr. A. Warnke
Januar 2012	Geburt Elias Häusler
