

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sedierung mit Remifentanyl und Propofol versus Codein und
Propofol zur Bronchoskopie bei Kindern und jungen
Erwachsenen mit Mukoviszidose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Haid

aus Essen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Jörg Weimann
2. PD Dr. Willehad Boemke
3. PD Dr. C. Höhne

Datum der Promotion: 19.September 2008

1. Einleitung.....	5
1.1. Mukoviszidose	5
1.1.1. Pathophysiologie	5
1.1.2. Narkose oder Sedierung bei Mukoviszidose.....	8
1.1.2.1. Präoperative Vorbereitung	8
1.1.2.2. Wahl des Narkoseverfahrens und Besonderheiten.....	9
1.1.2.3. Postoperative Versorgung	10
1.2. Bronchoskopie.....	11
1.2.1. Historie	11
1.2.2. Pädiatrische Bronchoskopie	12
1.2.3. Zugangsweg	13
1.2.4. Sedierung und Anästhesie zur Bronchoskopie.....	14
1.3. Fragestellung	15
2. Methodik.....	17
2.1. Studiendesign	17
2.2. Patientenkollektiv	17
2.3. Standardmonitoring und -sedierung	18
2.3.1. Prämedikation.....	18
2.3.2. Monitoring.....	18
2.3.3. Basissedierung.....	19
2.4. Studienprotokoll	19
2.5. Messparameter	21
2.6. Statistische Auswertung	23
3. Daten und Ergebnisse	24
3.1. Demographische Daten	24
3.2. Lungenfunktion und Bronchialschleimhaut	25
3.3. Qualität der Sedierung.....	26
3.3.1. Lokalanästhetika.....	26
3.3.2. Medikamentendosen Sedativa.....	26
3.4. Hämodynamik	27
3.5. Gasaustausch	28
3.6. Untersuchungsverlauf, Untersuchungsbedingungen, Komplikationen.....	30
3.7. Husten.....	31
3.8. Zeitlicher Ablauf, Dauer	32
4. Diskussion	34
4.1. Vitalparameter während der Bronchoskopie.....	35
4.2. Sicherheit und Komplikationen während der Bronchoskopie.....	39
4.3. Qualität der Analgosedierung.....	46
4.4. Klinischer Ausblick.....	49
4.5. Methodenkritik	51
5. Zusammenfassung	53

6. Anhang.....	54
6.1. Abkürzungen	54
6.2. Literaturverzeichnis.....	55
6.3. Erklärung	70
6.4. Danksagung.....	71
6.5. Lebenslauf	72

1. Einleitung

1.1. Mukoviszidose

1.1.1. Pathophysiologie

Die Mukoviszidose – als Synonyme werden auch die Begriffe „Cystische Fibrose“ (CF), „Andersen-Trias“, „Fanconi-Syndrom“ oder im französischen Sprachraum „Syndrome de Glanzmann“ verwendet - ist die häufigste autosomal vererbte Krankheit der weißen Bevölkerung. Bei einer Inzidenz von 1:2500 werden in Deutschland jedes Jahr etwa 280 Kinder geboren, die an dieser tödlich verlaufenden Krankheit leiden. Ein Defekt auf dem langen Arm des Chromosoms 7, der rezessiv vererbt wird, bewirkt beim homozygoten Merkmalsträger eine fehlerhafte Produktion des „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR), welcher als Chloridionenkanal fungiert¹. Die häufigste Mutation dieses Gens (auch Delta F 508 oder heute „phe508del“ genannt) betrifft etwa 70 Prozent aller Erkrankten und bezeichnet das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508 im Protein. Bisher sind über eintausendfünfhundert verschiedene Mutationen des CFTR-Gens bekannt². Die sehr unterschiedliche Manifestationsschwere der Erkrankung weist auch klinisch auf die multiple Allelie hin³⁻⁵

Wegen des gestörten Natrium- und Chloridtransports kommt es zur Produktion von hochviskösem, eiweißreichem Sekret in den exokrinen Drüsen wie Pankreas, Bronchialsystem, Tränen- und Schweißdrüsen, Gallenwegen, Dünndarm, Cervix uteri und Gonaden. Die Drüsengänge der mukösen Drüsen verstopfen und entzünden sich leicht, und nach rezidivierenden Infektionen kommt es zur zystisch-fibrotischen Umwandlung des Organs, im Falle der Lunge mit Entwicklung von Bronchiektasen. Der mukoziliäre Transport des Bronchialsekretes ist gestört. Initial handelt es sich bei Hyperreagibilität des Bronchialsystems ohne eine allergische Disposition um eine obstruktive Ventilationsstörung⁶, später tritt eine restriktive Komponente hinzu. Der pulmonale Verlauf der Erkrankung führt sekundär zur Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus mit Cor pulmonale und Rechtsherzinsuffizienz. Diesem folgen eine Vergrößerung von Leber und Nieren, und es kann zur Flüssigkeitsretention mit einer Verdünnungshypalbuminämie kommen. Die gesteigerte Atemarbeit führt zu einer Erhöhung von Grundumsatz und Kalorienbedarf^{3 5}.

Unter den extrapulmonalen Manifestationen der Mukoviszidose hat die fortschreitende Leberzirrhose für den Anästhesisten die größte Bedeutung. Die Verstopfung der Gallengänge durch muköses Sekret führt zunächst zur obstruktiven Zirrhose mit konsekutiver Leberinsuffizienz, gefolgt von portaler Hypertension und Entwicklung von Ösophagusvarizen. Sekundäre Folgen der CF an der Leber können die passive Stauung des Organs durch die Rechtsherzinsuffizienz bei chronisch erhöhtem pulmonalarteriellem Druck sowie eine Steatosis hepatis durch Malnutrition aufgrund der intestinalen Obstruktion und Pankreasinsuffizienz sein¹.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bei CF eher selten, als Komplikation des Diabetes mellitus aufgrund der Pankreasinsuffizienz in späteren Stadien der Erkrankung aber möglich⁷. Ebenso können hohe Spiegel an zirkulierenden Immunkomplexen oder Antibiotika (beispielsweise Aminoglykoside) potentiell nephrotoxisch sein.

Als die Krankheit in den 1930er Jahren erstmals beschrieben wurde, verstarben 80 % der Betroffenen innerhalb des ersten Lebensjahres⁷. Noch in den sechziger Jahren überlebten viele der Patienten das Vorschulalter nicht^{3 4}, doch betrug bereits 1983 in einer der weltweit führenden Mukoviszidose-Ambulanzen in Toronto, Kanada, das mittlere Überlebensalter 30 Jahre⁸. In einer vergleichenden Untersuchung mit dem Zentrum für Mukoviszidose der Harvard-Universität in Boston, Massachusetts, waren die Patienten in Boston bei ähnlicher Altersverteilung kleiner, leichter und hatten mit 21 Jahren eine deutlich kürzere mittlere Lebenserwartung. Die Autoren machten hierfür unter anderem die unterschiedlichen Ernährungsempfehlungen der beiden Kliniken verantwortlich^{8 9}. Elborn und Mitarbeiter schätzten Anfang der 90er Jahre die mittlere Lebenserwartung eines zu dem Zeitpunkt in England oder Wales geborenen Kindes mit Mukoviszidose bei 40 Jahren¹⁰, heute wird bereits eine Lebenserwartung von über 50 Jahren angenommen¹¹. Die Therapie der Patienten in spezialisierten Mukoviszidosezentren mit gerichteter Antibiotikatherapie¹², Änderung des Ernährungsregimes und der Möglichkeit zum Erlernen von besonderen Expectorations-techniken hat erheblich zu dieser Verbesserung beigetragen¹³. Auch die Inhalation von rekombinanter humaner Desoxyribonuclease (Dornase alpha) konnte die Inflammation des Bronchialtraktes und die Lungenfunktion positiv beeinflussen¹⁴. Da die Eradizierung von Keimen trotz resistenzgerechter Antibiotikatherapie häufig nicht gelingt und der Gewebeschaden durch die Immunreaktion des Körpers in Form von

lokaler Ausschüttung von Zytokinen, proteolytischen Enzymen und Radikalen verstärkt wird, sind in den letzten Jahren zusätzlich zur antibiotischen Behandlung und Physiotherapie auch Versuche der Therapie mit Steroiden und nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen durchgeführt worden^{1 15}. Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen *Pseudomonas species* könnte ebenfalls ein Weg zur Optimierung der Therapie der Patienten mit CF sein.

Auch heute noch ist die Haupttodesursache der Betroffenen die Verschlechterung der respiratorischen Funktion mit konsekutivem pulmonalem Hypertonus und Rechtsherzversagen (respiratory failure; end stage lung disease)^{1 7 16}. Die zur Zeit noch einzige kausale Therapie der Lungenerkrankung bleibt die Transplantation^{5 11}, die jedoch mangels geeigneter Spenderorgane selbst in hochentwickelten Ländern nicht allen Patienten zur Verfügung gestellt werden kann¹⁷. Inzwischen wird sogar diskutiert, ob diese Therapie bezüglich Lebensqualität oder Überlebenszeit überhaupt sinnvoll ist¹⁸.

Die in-vivo Gentherapie als kurabler Therapieansatz ist wegen der Betroffenheit eines einzelnen Gens und der Notwendigkeit von nur 10 %iger Aktivität desselben ein vielversprechendes Feld für weitere klinische Forschung¹¹.

Durch frühzeitige Diagnose und Behandlung der pulmonalen Besiedelung mit Problemkeimen (vorwiegend Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und *Haemophilus influenzae*) konnten in den letzten Jahrzehnten die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten positiv beeinflusst werden^{1 9}. Zur Diagnostik des Erregerspektrums und Feststellung des Entzündungsgrades der Bronchialschleimhaut sind im Krankheitsverlauf immer wieder diagnostische Bronchoskopien zur Keimdiagnostik erforderlich^{19 20}, welche bei diesen häufig pulmonal eingeschränkten Patienten mit einer gleichzeitig starken bronchialen Hyperreaktivität bezüglich der notwendigen Narkose- oder Sedierungsverfahren anästhesiologisch ausgesprochen anspruchsvoll sind²¹.

1.1.2. Narkose oder Sedierung bei Mukoviszidose

Mit der steigenden Lebenserwartung der Patienten mit cystischer Fibrose kommt es häufiger zur Notwendigkeit von Narkose- oder Sedierungsverfahren zu den unterschiedlichsten operativen und diagnostischen Eingriffen²². Dazu gehören als krankheitsspezifische Operationen sowohl die bereits im Kindesalter notwendigen OPs wie Ileostomie und Darmresektionen nach Mekoniumileus als auch später erforderliche nasale Polypentfernungen, Bronchoskopien, portocavale oder splenorenale Shuntoperationen bei portalem Hypertonus und Lungenresektionen bei Bullae. Bei diesen Anästhesien sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

1.1.2.1. Präoperative Vorbereitung

Die gründliche Anamnese des Krankheitsverlaufes und der körperlichen Leistungsfähigkeit dienen ebenso wie beim gesunden Patienten²³ am Besten der Einschätzung des Gesamtzustandes²¹. Bei der körperlichen Untersuchung sollte das Hauptaugenmerk auf der aktuellen pulmonalen Situation, der kardialen Leistungsfähigkeit und dem Flüssigkeitshaushalt liegen. Durch ein ausführliches Vorgespräch des betreuenden Anästhesisten mit dem Patienten selbst und dessen Eltern, die über die Erkrankung meistens bestens informiert sind, werden einerseits wichtige Informationen zum individuellen Verlauf und Erfahrungen mit Medikamenten ausgetauscht⁵. Mit der Etablierung eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient kann andererseits häufig die Notwendigkeit einer medikamentösen Prämedikation reduziert werden^{13 21 24}.

Die Gabe einer rein gewichtsadaptierten Prämedikation könnte den Atemantrieb bei Patienten mit CF so vermindern, dass es zu Hypoventilation oder Apnoe kommt. Lamberty empfahl die Platzierung des Patienten an späterer Stelle auf dem Operationsplan, um zuvor eine Verbesserung der Lungenfunktion durch körperliche Aktivität und Physiotherapie noch am Morgen des Operationstages zu ermöglichen²¹. Klare Flüssigkeiten bis zu 4 Stunden präoperativ gewährleisten zudem einen ausreichenden Hydratationszustand. Bei Patienten mit Malassimilation in schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand ist die präoperative parenterale Nutrition zu erwägen.

1.1.2.2. Wahl des Narkoseverfahrens und Besonderheiten

Der pulmonale Zustand des CF-Patienten ist neben der Art des geplanten Eingriffs wohl für die Wahl des geeigneten Anästhesieverfahrens der gravierendste Faktor. Hierbei ist besondere Beachtung zu zollen der vergrößerten Resistance, dem Gas Trapping und einer vergrößerten funktionellen Residualkapazität (FRC). Vitalkapazität (VC) und forcierte Ausatmung, gemessen als Einsekundenkapazität (FEV1), sind üblicherweise im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich vermindert. Durch die pulmonale Fibrose kommt es zur Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) ist bei vergrößertem alveolo-arteriellem O_2 -Gradienten erniedrigt, der CO_2 -Partialdruck (PaCO_2) im kompensierten Stadium noch im unteren Normbereich. Im weiteren Verlauf kommt es dann zur Globalinsuffizienz mit erhöhtem PaCO_2 . Diese Patienten erhalten ihren Atemantrieb durch die relative Hypoxie, so dass bereits eine Sauerstoffgabe während einer Sedierung zum Atemstillstand mit der Notwendigkeit einer assistierten oder sogar kontrollierten Beatmung führen kann²¹.

Einleitungen zu Inhalationsanästhesien sind häufig verlängert, die Erhaltung einer adäquaten Narkosetiefe kann erschwert sein. Die bei Patienten mit Mukoviszidose vorliegende bronchiale Hyperreaktivität kann besonders vor Erreichen einer tiefen Narkose zu vermehrtem Auftreten von Husten sowie von Laryngo- oder Bronchospasmen führen^{7 25}. Sevofluran als volatiles Anästhetikum mit bronchial-relaxierender Wirkung kann diesem entgegenwirken, hat jedoch den Nachteil einer Verminderung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion und damit einer möglichen Verstärkung von intrapulmonalen Shunts. Als äußerer Faktor bei der Auswahl der Narkosemittel ist bei nicht intubierten Patienten ebenfalls die Raumluftkontamination durch das Narkosegas mit entsprechender Arbeitsplatz- und Umweltbelastung zu bedenken^{26 27}. Die Befeuchtung des Inhalationsgases mit zumindest einem HME-Filter, bei Patienten mit schlechter Lungenfunktion die aktive Befeuchtung, wird allgemein empfohlen^{4 5}. Als intravenöses Induktionsanästhetikum sollte heute Propofol gegenüber Barbituraten bevorzugt werden, da letztere Bronchospasmen induzieren können^{13 28}.

Eine mögliche Leberinsuffizienz mit niedrigem Plasmacholinesterase-Spiegel und Gerinnungsbeeinträchtigung muss ebenfalls bei der Wahl des Narkoseverfahrens berücksichtigt werden. Die Hypalbuminämie sowie eventuell bestehende Elektrolyt-imbancen bei Diuretikatherapie beeinflussen die Pharmakokinetik verschiedener Medikamente, und eine Dehydratation kann zu extremer Sekretverdickung in der Lunge führen. Glukoseintoleranz bei endokriner Pankreasinsuffizienz und erhöhte Aspirations-

gefährdet sind weitere Risiken bei Narkosen für Patienten mit Mukoviszidose.

Bei Vorliegen von Pneumothoraces ist Lachgas kontraindiziert, dessen Gebrauch sollte jedoch auch bei Vorliegen von Bronchiektasen oder Bullae streng überdacht werden.

Pulmonale oder kardiale Dekompensationen während der Anästhesie können den Patienten akut gefährden. Für größere Eingriffe ist die Indikation für invasives Monitoring daher großzügig zu stellen²⁸, wobei Regionalanästhesieverfahren, wenn möglich, der Vorzug gegenüber einer Allgemeinanästhesie gegeben werden sollten. Die bei Kindern häufig notwendigen sehr hohen Dosen an Medikamenten selbst für eine leichte Sedierung bergen das Risiko des Narkoseüberhangs mit Atem- oder Kreislaufdepression. Daher sind für diese Patienten die heute verfügbaren kurzwirksamen Substanzen besonders wertvoll, und die risikoreiche Antagonisierung der Narkotika ist obsolet geworden^{5 29}.

1.1.2.3. Postoperative Versorgung

Atelektasen und Sekretverlegungen treten häufig nach Allgemeinanästhesie auf, daher ist die Bronchialtoilette mit endotrachealem Absaugen nach Intubationsnarkosen bei Patienten mit CF essentiell. Die Extubation sollte erst beim Patienten mit vorhandener Spontanatmung, erhaltenen Schutzreflexen und sicherer neuromuskulärer Funktion erfolgen, um das Auftreten eines Broncho- oder Laryngospasmus zu verhindern. Vorbestehende pulmonale Einschränkungen werden durch mögliche Bilanzdefizite mit konsekutiver Sekreteindickung sowie durch Erschöpfung bei erhöhter Atemarbeit noch aggraviert. Die Unfähigkeit, Sekret abzuhusten, und die Tendenz zur Hypoventilation können postoperativ weitere schwerwiegende Probleme verursachen. Eine physiotherapeutische Unterstützung bei der Bronchialtoilette, die Inhalation angefeuchteter Luft ggf. mit Sauerstoffanreicherung, die Gabe von Sekretolytika und Bronchospasmolytika sowie die bilanzierte Flüssigkeitszufuhr dienen der Sicherheit der betroffenen Patienten. Die meist bereits zu Hause durchgeführte Physiotherapie zur Sekretolyse sollte ebenfalls so bald wie möglich nach der Anästhesie wieder durchgeführt werden⁵.

Bei der Bronchoskopie befürchtete Komplikationen sind insbesondere Sättigungsabfall, Husten, bronchiale Obstruktion oder Laryngospasmus, Stridor, Fieber, Apnoe, Bradykardie, Epistaxis, Blutdruckabfall und Pneumothorax, im schlimmsten Falle sogar mit Todesfolge³⁰⁻³².

Wegen der Gefahr einer postoperativen Atemdepression erhalten Patienten mit CF häufig keine ausreichenden Mengen an Analgetika. Wenn keine Koagulopathie vorliegt, ist auch für die postoperative Schmerztherapie daher die Regionalanästhesie oft die Methode der Wahl.

Im Anschluss an die Anästhesie ist eine adäquate Überwachung, gegebenenfalls auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station, zu gewährleisten. Der Versorgung auf der pneumologischen Station, auf welcher der Patient und seine besonderen Bedürfnisse bereits bekannt sind, ist gegebenenfalls gegenüber einer chirurgischen Station der Vorzug zu geben. Die gute Zusammenarbeit zwischen Pneumologen, Anästhesisten und Chirurgen bietet die beste Gewähr für eine optimale perioperative Versorgung der Patienten.

1.2. Bronchoskopie

1.2.1. Historie

Bronchoskopie – die visuelle Exploration der Luftwege – ist nicht nur wegen der optischen Information, die gewonnen werden kann, von Nutzen, sondern auch zur Entnahme von Material wie Biopsien, Sekret oder Fremdkörpern aus den unteren Luftwegen.

Die wahrscheinlich erste beschriebene Bronchoskopie hatte bereits 1847 Green der „Medical and Surgical Society of New York“ gemeldet. Die Technik wurde als anatomische Unmöglichkeit und unerwünschte Innovation der praktischen Medizin verdammt, und Green wurde gebeten, seine Mitgliedschaft in der Gesellschaft niederzulegen.

O'Dwyer stellte 1885 ein Intubationsrohr für Patienten mit akuter oder chronischer Larynxstenose vor und entwickelte später einen großkalibrigen Tubus als Führungsweg für die Entfernung von trachealen Fremdkörpern³³. Im Jahr 1897 entfernte Killian bronchoskopisch einen Schweineknochen aus dem rechten Hauptbronchus eines deutschen Landwirtes²⁰. Seit Chevalier Jackson ab 1904 auf dem Gebiet der translaryngealen Bronchoskopie weitere Pionierarbeit leistete^{34 35}, indem er Instrumente mit einer Beleuchtung an der Spitze sowie einem Absaugkanal herstellte, wurden routinemäßig Bronchoskopien mit einem starren Instrument durchgeführt. Dabei benötigte der Patient obligat eine Allgemeinanästhesie möglichst mit Relaxierung³⁶. Die

Ventilation konnte durch einen Kanal des Bronchoskops erfolgen. Auch heute noch wird dieses Verfahren von vielen Autoren für die Fremdkörperentfernung, Stenteinlage oder zur Lasertherapie befürwortet^{29 37 38}, teilweise werden diese jedoch auch in Spontanatmung durchgeführt³⁹.

Mit der kommerziellen Einführung flexibler Fiberoptiken in die Bronchoskopie 1967, initiiert durch Ikeda³³, eröffneten sich neue Möglichkeiten zur Anästhesie der betroffenen Patienten. Üblicherweise kann auf eine Vollnarkose verzichtet werden, und eine Sedierung ist zusätzlich zur Lokalanästhesie ausreichend^{40 41}. Beim Erwachsenen werden Bronchoskopien seit Jahren auch in alleiniger örtlicher Betäubung durchgeführt^{42 43}. Der große Vorteil der fiberoptischen Bronchoskope im Vergleich zum starren Instrument ist die Möglichkeit, durch die flexible Spitze Einsicht auch distal der Segmentbronchienebene zu gewinnen und dort unter Sicht absaugen und instrumentieren zu können. Dabei atmet der Patient um das flexible Instrument herum⁴⁴. Eine der Kontraindikationen der starren Bronchoskopie - die Unmöglichkeit, die Halswirbelsäule zu überstrecken - fällt bei der Untersuchung mit der Fiberoptik nicht ins Gewicht³³. Wood konstatierte 1984: „There are no contradictions to (fiberoptic) bronchoscopy [except when the possible information can be obtained in a better way]“⁴⁴.

1.2.2. Pädiatrische Bronchoskopie

Die erste Beschreibung einer flexiblen Bronchoskopie bei Kindern erfolgte 1972 durch Wanner, der jedoch wegen der Größe der damals verfügbaren Instrumente Kinder erst ab einem Alter von 11 Jahren untersuchen konnte⁴⁵. Im Jahr 1978 etablierte Wood die flexible Bronchoskopie auch in der Pädiatrie⁴⁶. Er benutzte ein für damalige Verhältnisse sehr kleines Instrument mit einem äußeren Durchmesser von 3,5 mm, dessen Arbeitskanal 1,8 mm maß und welches speziell für seine Bedürfnisse angefertigt worden war. Die Intubationsnarkose erwies sich schnell als wenig geeignetes Anästhesieverfahren, weil insbesondere bei kleinen Endotrachealtuben die Bronchoskope mit noch relativ großem Durchmesser leicht zur Atemwegsverlegung führten und die kontrollierte Beatmung unmöglich machten. Wood benötigte in den Anfängen des Verfahrens aus diesem Grund für eine orientierende Bronchoskopie beim intubierten Kleinkind nach eigenen Angaben auch nur 30 bis 45 Sekunden.

1.2.3. Zugangsweg

Das Narkose- oder Sedierungsverfahren zur flexiblen Bronchoskopie ist unter anderem maßgeblich abhängig vom Zugangsweg.

Beim Verschieben des Bronchoskops durch den Mund entsteht durch Irritation der Rachenhinterwand starker Würgereiz, eine örtliche Betäubung ist selbst bei tiefer Sedierung unverzichtbar⁴⁷. Die Anatomie des Nasen-/Rachenraumes legt den transnasalen Zugangsweg nahe. Die Bronchoskopie durch die Nase ermöglicht ein einfacheres Einführen des Gerätes und weniger Irritation des Pharynx als der orale Zugangsweg, insbesondere bei leichter Sedierung. Eine bei diesem Verfahren beschriebene Komplikation ist das Auftreten von Nasenbluten. Durch Applikation eines lokalen Vasokonstriktors kann die Häufigkeit der Epistaxis aber reduziert werden⁴⁸.

Bei der Bronchoskopie durch die Gesichtsmaske ist eine Atemunterstützung auch bei der Inspektion der oberen Atemwege und der Epiglottis möglich, und die Gabe von Sauerstoff und Applikation eines positiven Atemwegsdrucks sind problemlos möglich²⁹⁴⁹⁵⁰. Die Vor- und Nachteile des nasalen bzw. oralen Zugangswegs bleiben die oben erwähnten.

Seit Einführung der Larynxmaske durch Brain Anfang der 1980er Jahre⁵¹ ist diese für Narkose oder tiefe Sedierung weit verbreitet. Mit einem zwischen das Beatmungssystem gesetzten Absaug-Drehkonnektor ist es möglich, das Bronchoskop durch die Larynxmaske einzuführen und den Larynx, die Stimmlippen und die distal davon gelegenen Strukturen zu beurteilen⁵². Diese Methode wurde erstmals 1991 von Maekawa auch für Kinder beschrieben⁵³, bei denen das Verhältnis zwischen Größe des Bronchoskops und Trachealdurchmesser noch ungünstiger ist als beim Erwachsenen⁵⁴⁵⁸. Die Larynxmaske bietet zwar keinen garantierten Aspirationsschutz, verhindert aber das Zurückfallen der Zunge und hält damit die Atemwege frei. Durch den deutlich größeren Durchmesser des Atemwegs im Vergleich zum entsprechenden größenadaptierten Endotrachealtubus ist sowohl die Spontanatmung (und damit die dynamische Beurteilung) als auch bei Bedarf die assistierte oder kontrollierte Ventilation leichter möglich⁵⁹.

Bei liegendem Tubus ist die Ansicht der Atemwege erst ab der Trachea möglich, was für die Beurteilung der Funktion von Glottis und Stimmlippen sowie eines eventuell vorhandenen gastroösophagealen Reflux nicht ausreichend ist²⁹. Eine dynamische Beurteilung ist erschwert, und das beim Kind sowieso kleine Lumen des

Endotrachealtubus wird durch den verhältnismäßig großen Durchmesser des Bronchoskops weiter eingeschränkt. So kommt es zu höheren Atemwegswiderständen bei der kontrollierten und einer erhöhten Atemarbeit bei der assistierten oder Spontanatmung.

1.2.4. Sedierung und Anästhesie zur Bronchoskopie

Obwohl Sackner im Jahr 1975 postulierte, dass selbst Bronchoskopien mit einem starren Instrument ohne Narkose durchgeführt werden könnten, und eine Sedierung außer bei Patienten mit extremer Angst oder bei Kindern ausreichend sei, ist heute für die starre Bronchoskopie noch immer die Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxierung das Verfahren der Wahl²⁹.

Trotz der Tatsache, dass der Stellenwert der Bronchoskopie in der pulmonalen Diagnostik unumstritten ist⁶⁰, wird der dafür notwendige Aufwand durchaus unterschiedlich eingeschätzt. „Die Flexible Bronchoskopie ist ein sicheres und wertvolles diagnostisches und therapeutisches Instrument für das Management von Säuglingen und Kindern mit respiratorischen Problemen“ urteilte Eber bereits 1995³⁶. Noch im Jahr 2003 beschrieb Armstrong im Editorial des American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine hingegen die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage als invasive, zeitintensive und teure Prozedur, die eine Allgemeinanästhesie erfordere. Wiederholte Untersuchungen seien damit schwierig durchzuführen⁶¹.

Bei erwachsenen Patienten wird jedoch seit vielen Jahren die fiberoptische Bronchoskopie wach mit topischer Anästhesie^{43 62} oder in Sedierung mit Spontanatmung selbst ambulant durchgeführt⁶³⁻⁶⁵. Heute ist in einigen Zentren sogar eine Patienten-kontrollierte Sedierung möglich⁶⁶.

Seitdem mit kleineren flexiblen Bronchoskopen gearbeitet wird, sind verschiedene Verfahren angewandt worden, um die Untersuchung auch für die pädiatrischen Patienten erträglich zu machen. Von einer Kombination aus Schlafentzug und Chloralhydrat⁶⁷ über Barbiturate, Benzodiazepine^{68 69}, Ketamin⁷⁰, Opiate und Neuroleptika allein oder in Kombination⁷¹ und Inhalationsanästhesie^{16 72} wurden bereits viele Narkose- und Sedierungsverfahren getestet. Da Kinder zur Bronchoskopie eine besonders tiefe Narkose benötigten, die wegen des oft abrupten Endes der Intervention gut steuerbar sein müsse, verwendeten Hagemann und Piepenbrock eine Kombination aus volatilen Anästhetika und kurzwirkendem Opiat⁷³.

Martínez und Mitarbeiter schlossen nach einer retrospektiven Untersuchung aller im Jahr 2000 in ihrem Zentrum durchgeführten Bronchoskopien an pädiatrischen Patienten, dass selbst bei Säuglingen im Alter unter 3 Monaten eine Sedierung statt einer Allgemeinanästhesie für die Intervention erwogen werden sollte³². Andres-Martin und Mitarbeiter sedierten mit gutem Erfolg 69 pädiatrische Patienten unter 14 Jahren zur Bronchoskopie mit Diazepam oder Midazolam, gelegentlich supplementiert mit Fentanyl oder Atropin⁷⁴. Raine und Mitarbeiter hatten bereits 1991 bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren Bronchoskopien ohne Allgemeinanästhesie nur mit einer Prämedikation aus Pethidin und Midazolam durchgeführt⁷⁵. Die erhaltene Spontanatmung hat den großen Vorteil, dynamische Eindrücke von den Atemwegen zu ermöglichen. Garcia beschrieb 1998 die Applikation von 50% N₂O in O₂ als sowohl für den Pneumologen als auch für die Patienten das bevorzugte Verfahren⁷⁶, wobei dieses Vorgehen bei Kindern mit Mukoviszidose und bei Vorliegen von Bronchiektasen oder sogar kleinen Pneumothoraces jedoch nicht indiziert wäre^{5 21}.

Die fiberoptische Intubation unter Sedierung mit Remifentanil und Propofol ist seit vielen Jahren in die klinische Praxis eingeführt⁷⁷. Im Jahr 2000 publizierten Reyle-Hahn et al. eine Arbeit, in der bei sechszwanzig Kindern mit unterschiedlichen Diagnosen Bronchoskopien in Spontanatmung ohne Atemwegssicherung durchgeführt wurden. Dabei erhielten die Patienten nach Prämedikation mit Midazolam eine kontinuierliche Infusion von 0,05 µg/kgKG/min Remifentanil und anschließend bedarfsadaptiert Propofolboli von 10 mg bis maximal 0,5 mg/kgKG. Hierbei traten keine wesentlichen Komplikationen auf⁷⁸. Seidlmayer-Grimm und Mitarbeiter empfahlen 2002 Remifentanil und Propofol auch für die Sedierung von Patienten mit Mukoviszidose⁵.

1.3. Fragestellung

In unserer Klinik wurden die Bronchoskopien bei Kindern üblicherweise in Sedierung mit einer Kombination aus dem Hypnotikum Propofol und dem Antitussivum Codein durchgeführt. Mit der Einführung des kurzwirksamen Opioids Remifentanil eröffnete sich die Möglichkeit, die antitussive Wirkung zeitlich zu begrenzen und damit das postinterventionelle Abhusten insbesondere nach bronchoalveolärer Lavage zu erleichtern.

Im Otto Heubner Centrum für Kinder- und Jugendmedizin am CVK werden unter anderem die notwendigen Bronchoskopien aller Patienten durchgeführt, die in der Mukoviszidose-Sprechstunde der Abteilung für pädiatrische Pneumologie der Zentralklinik Emil von Behring, Abteilung Lungenklinik Heckeshorn, betreut werden. Da die Sekretclearance und damit eine möglichst kurz wirkende antitussive Medikation bei den pulmonal bereits vor der Bronchoskopie eingeschränkten Patienten mit CF besonders wichtig ist, lag es nahe, eine Untersuchung zur Objektivierung der Unterschiede zwischen Codein und einer kürzer wirksamen antitussiven Substanz, nämlich Remifentanyl, an diesen Patienten durchzuführen.

Die vorliegende Studie untersucht daher die Unterschiede zwischen einer Sedierung mit Propofol und Codein versus Propofol und Remifentanyl zur fiberoptischen Bronchoskopie und bronchoalveolären Lavage bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose.

Dabei sind die Fragestellungen im Einzelnen:

1. Haben Kinder mit Mukoviszidose, die, bedingt durch die Grunderkrankung, eine verminderte Sekretclearance haben, nach Durchführung einer bronchoalveolären Lavage Vorteile bezüglich der Fähigkeit abzuhusten, wenn sie ein kürzer wirksames Antitussivum als Codein, nämlich Remifentanyl, erhalten?
2. Sind die Untersuchungsbedingungen für den Pneumologen unterschiedlich zwischen beiden Sedierungsregimes, und zwar gemessen an der Inzidenz von (unerwünschtem) Husten während des Eingriffs und der Menge des zurückgewonnenen Lavagesekretes?
3. Gibt es klinisch relevante Unterschiede im intraoperativen Verlauf zwischen den beiden Sedierungsregimes bezüglich der Vitalparameter und spezifischer Komplikationen wie beispielsweise des Auftretens von Apnoephasen?

2. Methodik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin des Universitätsklinikums Charité genehmigt. Die in die Studie aufgenommenen Patienten bzw. ihre Erziehungsberechtigten willigten nach persönlicher Aufklärung schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Diese Einwilligung konnte zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

2.1. Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten mit Mukoviszidose, bei denen wiederholte diagnostische Bronchoskopien inklusive bronchoalveolärer Lavage geplant waren. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Grunderkrankung in der Mukoviszidose-Sprechstunde der Abteilung für pädiatrische Pneumologie der Zentralklinik Emil von Behring, Abteilung Lungenklinik Heckeshorn betreut.

Verglichen wurde die antitussive Supplementierung eines Standard-Sedierungsregimes mit einem der beiden Opioide Codein oder Remifentanil. Hierzu wurden die Patienten bei der Vorstellung zur ersten Bronchoskopie in zwei Gruppen randomisiert, wobei eine Gruppe während der ersten Prozedur Codein und während der zweiten Remifentanil erhielt, und die andere Gruppe entsprechend die Regime in umgekehrter Reihenfolge. Die Randomisierung wurde durch Ziehen eines Umschlages aus insgesamt 50 verschlossenen Umschlägen durchgeführt. Patienten, die sich nur einer Untersuchung unterzogen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Daraus ergab sich das Design einer prospektiven, randomisierten, einfach-blinden Cross-over-Studie.

2.2. Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle Patienten mit Mukoviszidose der Risikogruppen II und III der American Society of Anesthesiologists eingeschlossen, die sich zwischen Februar 1998 und November 1999 im Rahmen ihrer Betreuung in der Mukoviszidose-Sprechstunde der Abteilung für pädiatrische Pneumologie der Zentralklinik Emil von Behring,

Abteilung Lungenklinik Heckeshorn, wiederholten diagnostischen Bronchoskopien unterziehen sollten, und die selbst bzw. deren Erziehungsberechtigte der Teilnahme an der Studie zustimmten. Daten von Patienten, die sich während des Untersuchungszeitraumes nur einer Bronchoskopie unterzogen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

2.3. Standardmonitoring und -sedierung

Die Aufnahme der nüchternen Kinder und Jugendlichen erfolgte am Morgen des Untersuchungstages. Bei allen Patienten wurde präinterventionell ein Lungenfunktionstest durchgeführt.

2.3.1. Prämedikation

Alle Patienten erhielten als Prämedikation dreißig Minuten vor der Bronchoskopie in Anwesenheit der Begleitpersonen per os 0,4 bis 0,6 mg/kgKG Midazolam, jedoch maximal 15 mg (Midazolam-Lösung 0,2 %, Eigenherstellung der Apotheke UK Charité Campus Virchow, Berlin).

Auf Wunsch wurden eine halbe Stunde vor Beginn der Bronchoskopie beide Handrücken mit Emla[®]-Pflaster (Eutectic Mixture of Local Anaesthetics: EMLA[®], Astra Zeneca, Wedel; 1 g Emulsion enthalten 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain) behandelt, um das spätere Legen der Venenverweilkanüle schmerzlos zu ermöglichen.

Zur Lokalanästhesie der oberen Luftwege inhalierten alle Patienten zwanzig Minuten vor Beginn der Untersuchung 80 mg Lidocain (2 ml Xylocain[®] 4% von Astra GmbH, Wedel; Lidocainhydrochlorid wasserfrei) über 15 Minuten mittels eines Pari-Boy[®]-Inhalators (Pari-Boy[®] Type 038 der Firma PARI GmbH, Starnberg).

2.3.2. Monitoring

Anschließend wurden die Patienten auf dem Untersuchungstisch in Rückenlage gelagert, das Überwachungssystem angeschlossen und am Handrücken eine Venenverweilkanüle (20G oder 22G Optiva 2 i.v. Katheter, Johnson&Johnson medical, Spreitenbach, Schweiz) gelegt. Hierüber erfolgte bei den Patienten beider Gruppen die

kontinuierliche Infusion von 8 ml/kgKG/h einer Elektrolytlösung (Jonosteril® päd II, Fresenius KABI, Stockholm; mit 49,1 mmol/l Natrium, 1,34 mmol/l Kalium und 33,6 g/l Glucose).

Zur Überwachung wurden mit einer kliniküblichen Monitoringeinheit (Datex-Monitor AS/3, Datex Division/Instrumentation Corporation, Helsinki, Finnland) kontinuierlich das Elektrokardiogramm, die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) und die Atemfrequenz aufgezeichnet. Der systemische Blutdruck wurde alle 2,5 Minuten oszillotonometrisch gemessen und notiert. Als Maß für die Qualität der Sedierung wurde die maximale Veränderung vom Ausgangswert für Herzfrequenz und Blutdruck berechnet, wobei eine möglichst geringe Änderung als Qualitätsmerkmal gelten sollte.

Mittels einer Sonde wurden während des gesamten Eingriffs nasopharyngeal 4 l/min Sauerstoff appliziert.

2.3.3. Basissedierung

Zur Sedierungseinleitung erhielten alle Patienten 0,5 mg/kgKG Propofol (Disoprivan® 1%, Astra Zeneca GmbH, Wedel) intravenös. Dies ermöglichte dem Pneumologen nach etwa 2 Minuten das Einführen des Bronchoskops über den Mund des Patienten. Während der Untersuchung erhielten die Patienten Bolusgaben von jeweils 10-30 mg Propofol i.v. je nach Bedarf, wobei als Ziel das Vermeiden von Wachheit oder Husten bei gleichzeitig erhaltener suffizienter Spontanatmung galt. Um die Variabilität der subjektiven Einschätzung der „ausreichenden“ Sedierungstiefe möglichst gering zu halten, wurden alle Prozeduren ausschließlich von zwei in der Kinderanästhesie besonders erfahrenen Anästhesisten durchgeführt.

2.4. Studienprotokoll

Je nach Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu der oben genannten Prämedikation und Basissedierung entweder Codein oder Remifentanyl als Antitussivum:

Bei Zuordnung zum Regime „Codein“ (COD) bekamen die Patienten 10 Minuten nach der Prämedikation einmalig 0,5 mg/kgKG Codein oral (Codeinphosphat-Lösung 2%; Eigenherstellung der hauseigenen Klinikapotheke).

Mit der Zuordnung zum Sedierungsregime „Remifentanil“ (REMI) erhielten die Kinder eine kontinuierliche Infusion von 0,04 µg/kgKG/min Remifentanil-Hydrochlorid (Ultiva® von Glaxo Wellcome, Wien, Österreich) intravenös, die drei Minuten vor Beginn der Prozedur begann und bis zur Entfernung des Bronchoskops am Ende der Untersuchung weitergeführt wurde.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Patienten im Aufwachraum klinisch und mit kontinuierlicher Pulsoximetrie überwacht. Dabei wurde alle 10 Minuten der modifizierte Aldrete-Score⁷⁹ erhoben. Die Entlassung aus dem Aufwachraum erfolgte bei einem Score von mindestens 9 Punkten, wenn die Kinder bei Atem- und Kreislaufstabilität vollständig orientiert waren und selbständig das Bett verlassen konnten.

Der weitere Aufenthalt bis zum Abend des Untersuchungstages fand auf der pädiatrischen Überwachungsstation statt. Bei Bedarf bestand die Möglichkeit für die Patienten, zur weiteren Überwachung eine Nacht in der Klinik zu verbringen.

2.5. Messparameter

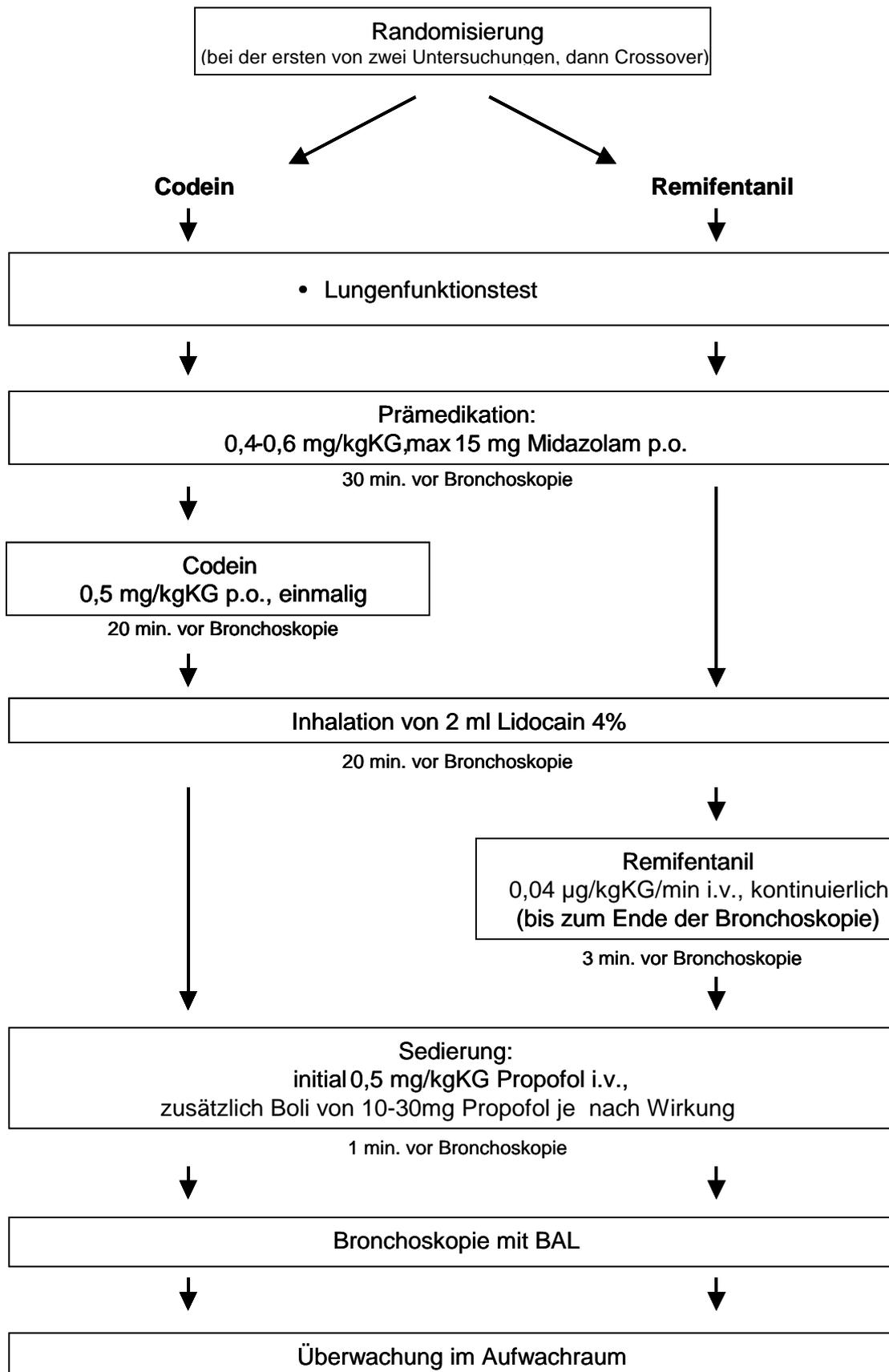


Abbildung 1: Untersuchungsverlauf (detaillierte Beschreibung siehe Text)

Neben demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht) zum jeweiligen Zeitpunkt der beiden Untersuchungen wurden die Daten der präinterventionellen Lungenfunktionsuntersuchung (FVC, FEV₁, MF25, MF2575) als Absolutwerte sowie als prozentuale Angaben vom erwarteten Wert gemäß einer nach Alter und Körpergewicht erstellten Normwerttabelle⁸⁰ erhoben.

Die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung) wurden während der Prozedur alle 2,5 Minuten und während der weiteren Überwachung im Aufwachraum alle 15 Minuten erfasst und jeweils die maximale prozentuale Abweichung vom Ausgangswert vor der ersten Propofol-Gabe errechnet.

Zusätzlich wurden jeweils nach dem Einführen des Bronchoskops in die Trachea sowie nach Beendigung der bronchoalveolären Lavage mittels kapillärer Blutgasanalyse der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PcO₂ bzw. PcCO₂) und der pH-Wert bestimmt. Hierzu wurde am Ohrläppchen oder einer Fingerbeere mit einer heparinisierten 100 µl-Glaskapillare (Radiometer Medical A/S, Brønshøj, Dänemark) kapilläres Blut entnommen und anschließend infrarotabsorptions-photometrisch (OSMTM3 HemoximeterTM, Radiometer Copenhagen, Dänemark) analysiert.

Als Maß für die Sedierungsqualität und -sicherheit während der Prozedur wurden folgende Parameter erfasst:

Die Anzahl und Dauer von Apnoe-Phasen während der Untersuchung wurden dokumentiert. Apnoe wurde dabei definiert als das Fehlen von Atemexkursionen des Thorax über mehr als 30 Sekunden. Bei Auftreten von Apnoephasen, die mit einem Sättigungsabfall unter 90 % einhergingen, wurde die Bronchoskopie unterbrochen und vorübergehend kontrolliert über eine Gesichtsmaske beatmet. Nach Wiedereinsetzen der Spontanatmung mit Erholung der SpO₂ wurde die Untersuchung fortgesetzt.

Weiterhin wurde das intra- und postinterventionelle Ausmaß an Husten registriert. Als eine Hustenepisode wurde dabei ein einzelner Hustenstoß oder eine Folge von Hustenstößen ohne zwischenzeitliche Inspiration definiert, und zwar unabhängig von der Dauer oder der Anzahl der expiratorischen Hustenstöße. Bei Auftreten von so starkem Husten, dass die weitere Bronchoskopie unmöglich war, wurde die Studie abgebrochen, die Sedierung mit Propofol vertieft und eine Maskennarkose mit kontrollierter Beatmung durchgeführt.

Zusätzlich wurde das Auftreten von Bronchokonstriktion oder Laryngospasmus durch den Anästhesisten registriert.

Die Untersuchungsbedingungen für den Pneumologen, gemessen einerseits an der Durchführbarkeit der Untersuchung (s.o.) und andererseits an der Recovery, also der prozentualen Menge des zurückgewonnenen Sekrets aus der Lavage der Lingula mit 7 x 20 ml NaCl 0,9 %, wurden ebenfalls protokolliert.

Da bei entzündeter Bronchialschleimhaut eine mechanische Reizung schlechter toleriert wird und diese den Sedierungsbedarf beeinflussen kann, wurde der makroskopisch beurteilte Entzündungsgrad der Bronchialschleimhaut semiquantitativ als gering (1), mäßig (2) oder stark entzündlich verändert (3) erfasst. Außerdem wurde die vom Pneumologen durch den Arbeitskanal des Bronchoskops nach subjektivem Bedarf zusätzlich zur Inhalation verabreichte Menge an Lidocain festgehalten.

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Dauer bis zum ersten Öffnen der Augen und der Zeitraum bis zur ersten verbalen Äußerung gemessen und notiert.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistischen Tests wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®]) durchgeführt.

Aufgrund der Schiefe der Datenverteilung und der Gruppengröße wurde vorausgesetzt, dass die Daten nicht normalverteilt waren⁸¹, so dass die Ergebnisse als Mediane mit der 25. und 75. Perzentile (Quartilen) dargestellt und Unterschiede zwischen den Untersuchungen mit Remifentanil und Codein mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben oder dem χ -Quadrat-Test berechnet wurden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3. Daten und Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen Februar 1998 und November 1999 wurden an 22 Patienten insgesamt 38 Untersuchungen durchgeführt. Sechs Patienten wurden nur einmal untersucht, so dass ihre Daten aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

Bei den verbliebenen 16 Patienten lagen die beiden Untersuchungen zwischen 12 und 17 Monate (Median 15,2 Monate) auseinander.

Die Randomisierung ergab, dass die Hälfte der Patienten bei der ersten Untersuchung Remifentanil und bei der zweiten Untersuchung Codein erhielt, bei der anderen Hälfte war es entsprechend umgekehrt.

3.1. Demographische Daten

Die demographischen Daten der eingeschlossenen zehn Mädchen und sechs Jungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Gewicht oder Körpergröße zum Zeitpunkt der Untersuchung mit den verschiedenen Verfahren.

	COD	REMI	Signifikanz
Anzahl	16	16	
Alter (Jahre)	13,2 (11,5; 17,9)	13,4 (10,9; 16,5)	n.s.
Größe (cm)	151 (142; 166)	152 (136; 165)	n.s.
Gewicht (kg)	40 (31,1; 51)	39,7 (32,7; 57,7)	n.s.

Tabelle 1: Demographische Daten der eingeschlossenen Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung. Daten sind Mediane (25. Perzentile; 75. Perzentile).
n.s. = nicht signifikant

3.2. Lungenfunktion und Bronchialschleimhaut

Bei allen Patienten wurde am Morgen des Untersuchungstages ein Lungenfunktionstest durchgeführt. Die erhobenen Werte sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Dabei handelt es sich sowohl um die Absolutwerte als auch um die prozentuale Angabe der nach Alter und Körpergröße zu erwartenden Werte⁸⁰.

Während die Werte für die Forcierte Vitalkapazität („Forced Vital Capacity“, FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV1) nur gering unterhalb der zu erwartenden Werte in der Normalbevölkerung lagen, zeigte sich eine deutliche Einschränkung in den gemessenen Werten für den “Forced Expiratory Flow between 25 and 75% of Vital Capacity” (FEF25-75), also die Flussgeschwindigkeit über die mittleren 50 Prozent der forcierten Vitalkapazität, sowie den FEF 25 als Zeichen der Obstruktion kleiner Atemwege. Keiner der Unterschiede bezüglich der Lungenfunktionsparameter vor den verschiedenen Sedierungsregimes war statistisch signifikant.

	COD		REMI		Signifikanz
	Absolutwert	% des erwarteten Wertes	Absolutwert	% des erwarteten Wertes	
FVC	2,59l (2,1; 3,4)	93,6 (84,9;109,4)	2,47l (2,2;3,7)	90,0 (81,7;107,5)	n.s.
FEV1	2,01l (1,6; 3,0)	90,7 (79,2;102,8)	2,04l (1,7; 3,2)	89,9 (78,0;109,2)	n.s.
FEF25	0,9l/s (0,52;2,18)	59,5 (32,5; 84,6)	0,95l/s (0,62;2,1)	56,4 (38,8;102,8)	n.s.
FEF25-75	2,0 l/s (1,4; 3,2)	73,4 (48,6; 92,9)	2,4l/s (2,1;4,3)	85,9 (60,0;104,0)	n.s.

Tabelle 2: Lungenfunktion am Morgen des Untersuchungstages. Werte als Mediane (25. Perzentile; 75. Perzentile). n.s = nicht signifikant

Während der Bronchoskopie war es möglich, makroskopisch den Zustand der Tracheal- und Bronchialschleimhaut hinsichtlich entzündlicher Aktivität einzuschätzen, welche eine Sedierung für die Bronchoskopie erschweren könnte. Hier wurde durch den Untersucher unterschieden zwischen gering (1), mäßig (2) oder stark entzündlich veränderter Schleimhaut (3). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der verschiedenen Sedierungsregimes (Abbildung 3).

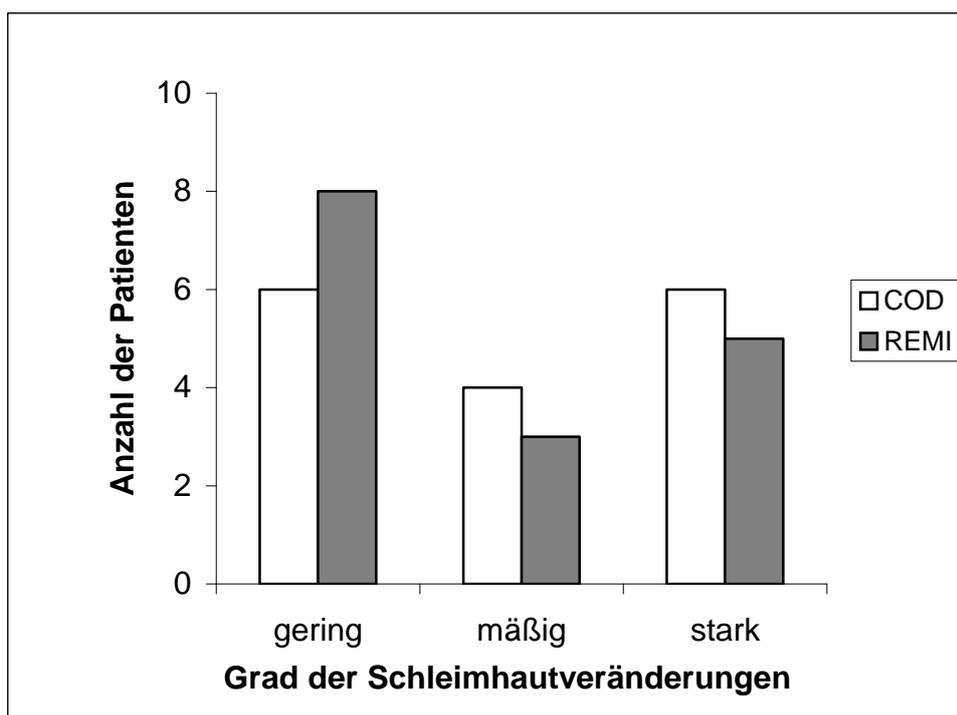


Abbildung 2: Semiquantitative optische Beurteilung der Entzündungsaktivität der Bronchialschleimhaut; weiße Balken (COD) = Sedierung mit Propofol und Codein; dunkle Balken (REMI) = Sedierung mit Propofol und Remifentanyl.

3.3. Qualität der Sedierung

3.3.1. Lokalanästhetika

Während der Bronchoskopie wurden durch den Pneumologen bedarfsgerecht Lokalanästhetika in den Bronchialbaum instilliert und deren Menge notiert. Mit einem Bedarf von im Median 4,9 (2,7; 6,9) mg/kgKG und einer Gesamtmenge von 200 (160; 300) mg Lidocain unter Sedierung mit Codein versus 3,5 (2,5; 4,7) mg/kgKG und 160 (155; 210) mg unter Remifentanyl unterschieden die Gruppen sich nicht signifikant (siehe auch Tabelle 3).

3.3.2. Medikamentendosen Sedativa

Die Patienten erhielten vor beiden Untersuchungsregimes im Median

15 (12; 15) mg Midazolam.

Die Menge an verwendetem Propofol war mit 29,8 (25; 37,9) mg/min oder 395 (285; 560) mg Gesamtmenge unter Behandlung mit Remifentanil und 30,6 (20,6; 40,1) mg/min entsprechend 415 (315; 588) mg Gesamtmenge unter Codein nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 3).

	COD	REMI	Signifikanz
Lidocain Gesamtmenge (mg)	200 (160; 300)	160 (155; 210)	n.s.
Lidocain Menge pro Gewicht (mg/kgKG)	4,9 (2,7; 6,9)	3,5 (2,5; 4,7)	n.s.
Propofol Gesamtmenge (mg)	415 (315; 588)	395 (285; 560)	n.s.
Propofol bezogen auf die Untersuchungsdauer (mg/min)	30,6 (20,6; 40,1)	29,8 (25; 37,9)	n.s.
Midazolam (mg)	15 (12; 15)	15 (12; 15)	n.s.

Tabelle 3: Intraoperative Medikamentendosen. COD = Sedierung mit Propofol und Codein; REMI = Sedierung mit Propofol und Remifentanil. Werte als Mediane (25. Perzentile; 75. Perzentile). n.s = nicht signifikant

3.4. Hämodynamik

Vor der ersten Gabe von Propofol waren die Mediane von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in den Gruppen gleich. Beide Parameter stiegen während der Bronchoskopie in Sedierung mit Codein stärker an als mit Remifentanil, wobei der Unterschied zum Vorwert bezüglich der Herzfrequenz signifikant war (siehe Tabelle 4). Während beider Sedierungsregimes bestanden zu keinem Zeitpunkt therapiebedürftige Kreislaufverhältnisse.

Die minimalen Werte von Herzfrequenz und Blutdruck unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant. Das negative Vorzeichen der entsprechenden Werte in Tabelle 4 zeigt den Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz an. Zu Bradykardien

(Herzfrequenz unter 60/min) oder Hypotonien (systolischer Blutdruck unter 75 mmHg) kam es unter keinem der beiden Sedierungsregimes.

		COD		REMI		Signifikanz
			Änderung in Prozent vom Ausgangswert		Änderung in Prozent vom Ausgangswert	
vor der Untersuchung	Systolischer Blutdruck	117 mmHg (115; 130)		115 mmHg (109; 127)		n.s.
	Herzfrequenz	85/min (76; 100)		85/min (80; 94)		n.s.
Maximaler Wert während der Untersuchung	Systolischer Blutdruck	129 mmHg (115; 148)	0 (0; 13,1)	119 mmHg (115; 140)	0 (0; 8,4)	n.s.
	Herzfrequenz	115/min (110; 125)	29,7 (13,1; 45,6)	103/min (91; 115)	17,7 (4,3; 41,3)	p=0,006
Minimaler Wert während der Untersuchung	Systolischer Blutdruck	92 mmHg (88,8;100)	-21,8 (-29,3; -15,4)	92,5 mmHg (81,5 ;100)	-24,8 (-27,8; -14,4)	n.s.
	Herzfrequenz	79/min (74,3;86,8)	-0,9 (-16,2; 0)	80/min (77,3;82,5)	-2,4 (-9,6; 0)	n.s.

Tabelle 4: Hämodynamische Messwerte. COD = Sedierung mit Propofol und Codein; REMI = Sedierung mit Propofol und Remifentanyl. Werte als Mediane (25. Perzentile; 75. Perzentile); n.s. = nicht signifikant.

3.5 Gasaustausch

Valide Daten konnten aufgrund technischer Schwierigkeiten nur bei 49 von 64 abgenommenen kapillären Blutgasanalysen erhoben werden. Die verschiedenen Parameter des pulmonalen Gasaustausches während der Bronchoskopie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die Ausgangswerte bezüglich PCO_2 unterschieden sich nicht zwischen den beiden Sedierungsregimes. Während Sedierung kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der kapillären PCO_2 -Werte. Während sich dieser P_cCO_2 -Anstieg im Median nicht zwi-

schen den Gruppen unterschied, fanden sich doch in der REMI-Gruppe am Ende der Bronchoskopie im Vergleich zur COD-Gruppe signifikant höhere P_cCO_2 -Werte, ohne dass diese therapiebedürftig waren.

Die Differenz der zu Beginn und am Ende der Bronchoskopie gemessenen kapillären pH-Werte betrug unter Sedierung mit Remifentanil im Median -0,095, unter Codein -0,108 und war damit sowohl absolut als auch im Vergleich zwischen den Verfahren nicht signifikant. Ein negativer Wert bedeutet hier einen Abfall des pH während der Untersuchung, ein positiver Wert einen Anstieg.

Unter Sedierung mit Codein kam es bei 10 Untersuchungen zu einem Sättigungsabfall unter 90%, unter Remifentanil geschah dies nur bei 5 Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

	COD	REMI	Signifikanzniveau
pH-Wert-Differenz	-0,108 (-0,13;-0,07)	-0,095 (-0,11;-0,044)	n.s.
pH-Wert vor der Bronchoskopie (bei Patienten mit zwei Blutgasanalysen)	7,375 (7,33;7,386)	7,318 (7,283;7,357)	n.s.
pH-Wert am Ende der Bronchoskopie (bei Patienten mit zwei Blutgasanalysen)	7,26 (7,21;7,267)	7,237 (7,187;7,357)	
p_cO_2 vor Bronchoskopie (mmHg)	110,6 ((83,8; 151,5)	74,3 (67,4; 95,2)	n.s.
p_cO_2 am Ende der Bronchoskopie (mmHg)	89,4 (80,7; 148,7)	83,7 (78,7; 95,8)	n.s.
p_cCO_2 vor Bronchoskopie (mmHg)	43,8 (39,9;48,3)	48,1 (44,3; 56,6)	n.s.
p_cCO_2 am Ende der Bronchoskopie (mmHg)	55,9 (51; 68,5)	60,4 (54,8; 72,2)	p=0,02
p_cCO_2 Anstieg während der Untersuchung (mmHg)	14,2 (7,2; 21,8)	15,9 (4,6; 22,0)	n.s.
Sättigungsabfall unter 90 % (n)	10	5	n.s.

Tabelle 5: Gasaustausch während der Bronchoskopie. Werte als Mediane (25. Perzentile; 75. Perzentile); n.s. = nicht signifikant.

3.6 Untersuchungsverlauf, Untersuchungsbedingungen, Komplikationen

Unter dem Sedierungsregime mit Codein mussten vier Untersuchungen abgebrochen werden, unter Einsatz von Remifentanil war dies zweimal der Fall (Unterschied n.s. im χ^2 -Test). Unstillbaren Husten entwickelten in beiden Gruppen je zwei untersuchte Patienten (n.s. im χ^2 -Test). Dies führte jeweils zur Gabe von kumulativ so viel Propofol, dass es zur Apnoe mit Sauerstoffsättigungsabfall kam und die Untersuchung abgebrochen werden musste, um die Patienten kontrolliert mit der Maske zu beatmen.

Ein Mädchen hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Codein eine starke Laryngotracheitis, und die Sauerstoffsättigung betrug bereits vor der Untersuchung nur 90%. Hier wurde im Verlauf zur Applikation von 100% Sauerstoff eine Maskenbeatmung durchgeführt und die Untersuchung abgebrochen. Bei einer weiteren Patientin, die mit Codein behandelt war, kam es nach Inhalation von Lidocain zu starker Übelkeit und Erbrechen, so dass auch sie nicht weiter nach Studienprotokoll behandelt werden konnte.

Bei keiner Untersuchung wurde ein Bronchospasmus oder Laryngospasmus beobachtet.

Bei einer Patientin traten knapp zwei Stunden nach Ende der Bronchoskopie unter Sedierung mit Remifentanil Atemnot und linksthorakale Schmerzen auf. Diese Untersuchung hatte wegen unstillbaren Hustens abgebrochen werden müssen. Ein Pneumothorax konnte radiologisch ausgeschlossen werden; die Patientin wurde symptomatisch therapiert. Drei Stunden später sistierten die Beschwerden, und nach einer Nacht auf der Überwachungsstation wurde das Mädchen beschwerdefrei entlassen.

Apnoephasen, die länger als 30 Sekunden dauerten, traten unter Remifentanil in 6 von 16 Untersuchungen (=37,5 %) auf, unter Codein war dies mit 10 von 16 Untersuchungen (=62,5 %) signifikant häufiger der Fall ($p=0,03$ im χ^2 -Test). Außer bei den Patienten, deren Untersuchung wegen Hustens abgebrochen werden musste, limitierten diese Apnoephasen sich jedoch schnell selbst, und eine Intervention von Seiten des Anästhesisten war nicht notwendig.

Die Recovery, also die prozentuale Menge des zurückgewonnenen Lavagesekretes, unterschied sich mit 72,5 (60;80) % unter Remifentanil und 67 (55;71) % unter Codein

nicht signifikant, und wurde vom untersuchenden Pneumologen als ausreichend für die Diagnostik akzeptiert.

	COD	REMI	Signifikanzniveau
Gesamtzahl (n)	16	16	
Abbruch der Studie (n, %)	4 (25)	2 (13)	n.s.
Bronchospasmus (n, %)	0 (0)	0 (0)	n.s.
Laryngospasmus (n, %)	0 (0)	0 (0)	n.s.
Apnoe > 30 s (n, %)	12 (75)	6 (38)	p=0,03
unstillbarer Husten (n, %)	2 (13)	2 (13)	n.s.
Recovery (%)	67 (55;71)	72,5 (60;80)	n.s.

Tabelle 6: Komplikationen während Sedierung.

COD = Sedierung mit Propofol und Codein; REMI = Sedierung mit Propofol und Remifentanil; n.s. = nicht signifikant, (Werte für Recovery als Mediane mit Quartilen)

3.7 Husten

Die Anzahl der Hustenepisoden betrug während der Gesamtdauer der Untersuchung mit Remifentanil im Median 4 (2; 8), während der Untersuchung mit Codein 12 (4; 26). Direkt nach der Intervention betrug der Median der Anzahl der Hustenepisoden nach Codein 0 (0; 10), nach Remifentanil 2 (0; 6). Während der ersten Viertelstunde im Aufwachraum war die Anzahl der Hustenepisoden im Median nach Codein 0 (0; 3) und nach Remifentanil 3 (2,5; 9), nach weiteren 15 Minuten noch im Median 0,5 (0; 4) nach Codein und 4 (2; 6,5) nach Remifentanil. Insgesamt war die Anzahl der Hustenepisoden nach Bronchoskopie unter Codein mit im Median 4 (0; 10) geringer als nach

Remifentanil mit 14 (9; 27); das Signifikanzniveau war mit $p=0,05$ grenzwertig (siehe Tabelle 7).

		COD	REMI	Signifikanzniveau
Anzahl Hustenepisoden während der Bronchoskopie		12 (4; 26)	4 (2; 8)	n.s.
Anzahl Hustenepisoden nach der Bronchoskopie insgesamt		4 (0; 10)	14 (9; 27)	p=0,05
	davon vor der Ankunft im Aufwachraum	0 (0;10)	2 (0; 6)	n.s.
	AWR 0-15 min	0 (0; 3)	3 (2,5; 9)	n.s.
	AWR 16-30 min	0,5 (0; 4)	4 (2; 6,5)	n.s.

Tabelle 7: Anzahl Hustenepisoden als Median (Quartilen) wie oben.

3.8 Zeitlicher Ablauf, Dauer

Die Untersuchung mit Codein dauerte im Median 16 (11; 22) Minuten, unter Sedierung mit Remifentanil war die Untersuchungsdauer 11 (9; 19) Minuten (kein signifikanter Unterschied). Nach Sedierung mit Remifentanil öffneten die Patienten im Median 30 (23; 59) Minuten nach der letzten Propofolgabe spontan die Augen, unter Codein nach 57 (31; 68) Minuten. In der Dauer von der letzten Propofol-Gabe bis zur ersten orientierten sprachlichen Äußerung unterschieden sich die Daten mit 32 (29; 61) Minuten nach Remifentanil und 67 (40; 71) Minuten nach Codein nicht. Keiner der Unterschiede in den Zeitabläufen bei den verschiedenen Verfahren war statistisch signifikant.

Die Dauer des Aufwachraumaufenthaltes betrug 54 (49; 70) Minuten nach Remifentanil und 65 (56; 83) Minuten nach Codein. Dabei war der Unterschied mit $p=0,05$ nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Einundzwanzig Mal wurden die Patienten noch am Tag der Bronchoskopie nach Hause entlassen, elf Mal mussten Patienten eine Nacht unter stationärer Überwachung

verbringen, weil Fieber bis maximal 38,5 Grad Celsius aufgetreten war, darunter sieben Mal nach Sedierung mit Remifentanyl und vier Mal nach Codein und Propofol. Die Häufung war nicht signifikant unterschiedlich.

Zeitraum	COD	REMI	Signifikanzniveau
Beginn – Ende der Bronchoskopie (min)	16 (11; 22)	11 (9; 19)	n.s.
Letzte Gabe von Propofol – Augenöffnen (min)	57 (31; 68)	30 (23; 59)	n.s.
Letzte Gabe von Propofol - Sprechen (min)	67 (40; 71)	32 (29; 61)	n.s.
Aufwachraumdauer (min)	65 (56; 83)	54 (49; 70)	p=0,05
Krankenhausaufenthalt über Nacht (n)	4	7	n.s.

Tabelle 8: Zeiten in Minuten (Median mit Quartilen) wie oben

4. Diskussion

Bis 1998 war an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Sedierung zur Bronchoskopie bei Kindern üblicherweise Propofol mit einer Codein-Prämedikation verwendet worden. Der subjektive Eindruck von Anästhesisten und Pflegekräften war, dass diese Patienten nach der Bronchoskopie relativ lange Aufwachzeiten hatten, während der Intervention verhältnismäßig häufig Apnoe-Phasen zeigten und postinterventionell auch nach bronchoalveolärer Lavage nicht angemessen husteten. Eine daraufhin in unserer Klinik durchgeführte Studie, in der Remifentanyl als antitussive Supplementierung einer Propofol-Sedierung zur fiberoptischen Bronchoskopie bei 26 Kindern untersucht wurde, hatte gezeigt, dass Patienten ohne pulmonale Vorerkrankungen auf diese Weise kreislaufstabil sicher untersucht werden konnten⁷⁸.

Da eine möglichst kurz wirkende antitussive Medikation bei den pulmonal bereits vor der Bronchoskopie eingeschränkten Patienten mit Mukoviszidose besonders wichtig ist, sollte nun eine Untersuchung zur Objektivierung der Unterschiede zwischen Codein und einer kürzer wirksamen antitussiven Substanz, nämlich Remifentanyl, an diesen zudem anästhesiologisch anspruchsvolleren Patienten durchgeführt werden.

Die vorliegende Studie wurde also initiiert, um die Unterschiede zwischen einer antitussiven Supplementierung einer Sedierung mit Propofol durch Codein oder Remifentanyl zur Bronchoskopie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose herauszuarbeiten. Besondere Berücksichtigung finden sollten hier die Stabilität der Vitalparameter, die anästhesiologische Unterstützung des Pneumologen durch Erreichen von zufriedenstellenden Untersuchungsbedingungen bei hoher Rückgewinnungsrate der verwendeten Spülflüssigkeit sowie die Sicherheit der Verfahren, gemessen an auftretenden Komplikationen wie beispielsweise Apnoe, Husten oder Laryngospasmus.

Zusammengefasst sorgte Remifentanyl in unserer Studie bei diesen Patienten für stabilere Kreislaufverhältnisse, weniger Apnoephasen während der Untersuchung sowie tendenziell besseres postinterventionelles Abhusten und eine schnellere Entlassungsfähigkeit aus dem Aufwachraum. Diese Ergebnisse sollen nun diskutiert werden.

4.1. Vitalparameter während der Bronchoskopie

Monitoring

Die scheinbar große Sicherheit der fiberoptischen Bronchoskopie heute darf nicht zu dem Eindruck verleiten, die Anwesenheit eines Anästhesisten oder anderen qualifizierten Mediziners, der ausschließlich für die Sedierung und Überwachung der Vitalfunktionen da ist, sei nicht vonnöten. Auch die Infrastruktur im Sinne von Überwachungsmonitoring, Möglichkeit der Gabe von Sauerstoff, Beatmung und im Bedarfsfall kardiopulmonaler Reanimation muss gegeben sein. Die bereits erstmals 1985 präsentierten Leitlinien des „Committee on Drugs“ der „American Academy of Pediatrics“ für das Monitoring pädiatrischer Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Prozeduren wurden seitdem mehrfach überarbeitet. Sie beinhalten heute sowohl die Definitionen für leichte versus tiefe Sedierung und Allgemeinanästhesie als auch deren Erfordernisse an Vorbereitung und Dokumentation sowie die durchführenden Personen, die notwendige Ausrüstung und Räumlichkeiten⁸². Hier ist die Vorhaltung der Möglichkeit einer Applikation von 90%igem Sauerstoff über mindestens 60 Minuten ebenso vorgesehen wie die Etablierung eines Notfallprotokolls für unvorhergesehene Zwischenfälle. Dabei ist selbst für die leichte Sedierung zusätzlich zum Untersucher eine Person vorgesehen, die in Basisreanimation von Kindern geschult ist und ausschließlich die Überwachung physiologischer Parameter des Patienten während der Intervention zur Aufgabe hat. Zusätzlich dazu sollen bei der tiefen Sedierung ein EKG-Gerät und ein Defibrillator vorgehalten werden und ein venöser Zugang vorhanden sein. Die American Thoracic Society⁸³ und die British Thoracic Society⁸⁴ haben ähnliche Richtlinien für das Verfahren bei Bronchoskopien erstellt.

Aus diesen Gründen finden in unserem Zentrum Bronchoskopien stets entweder im OP oder im Endoskopieraum mit Narkosearbeitsplatz statt. Neben dem Untersucher und in der Assistenz zur Bronchoskopie erfahrenem Pflegepersonal ist ein Anästhesieteam aus Arzt und Pflegekraft anwesend.

Hämodynamik

In der vorliegenden Studie stiegen bei gleichen Ausgangsbedingungen in den Gruppen Herzfrequenz und Blutdruck während der Bronchoskopie in Sedierung mit Codein

stärker an als mit Remifentanyl, wobei der Unterschied zum Vorwert bezüglich der Frequenz signifikant war. In keinem Fall trat eine behandlungsbedürftige Kreislaufreaktion ein. Bradykardien oder Hypotonien waren nicht zu beobachten.

Zum Kreislaufverhalten bei der Sedierung von Kindern oder Jugendlichen während einer fiberoptischen Bronchoskopie liegen in der Literatur kaum Vergleichsdaten vor²⁹. Eine evidenzbasierte Definition der Hypotonie bei Kindern existiert bisher nicht⁸⁵, die in der Literatur postulierten Normalwerte streuen erheblich.

Thaug und Mitarbeiter anästhesierten 60 Kinder im Alter zwischen 3 Tagen und 2½ Jahren (2,9 bis 19 kgKG) zur starren Bronchoskopie und Mikrolaryngoskopie bei Stridor. Der Blutdruck sank ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz nach Propofol-Gabe³⁹. Dabei handelte es sich jedoch um eine tiefe Allgemeinanästhesie.

Gasaustausch

Unsere Patienten befanden sich alle in einem klinisch stabilen Zustand. Forcierte Vitalkapazität sowie Einsekundenkapazität lagen im Mittel bei über 90% des in der Alters- und Gewichtsklasse zu erwartenden Wertes. Der Fluss bei 25% der Ausatmung war jedoch mit im Median 57,9 % vom erwarteten Mittelwert über alle Patienten deutlich erniedrigt. Auch der FEF 25-75 als Ausdruck der Obstruktion kleiner Atemwege war mit im Median 85 % vom erwarteten Mittelwert außerhalb des Normwertes. Unsere Patienten hatten im Vergleich zur „Normalbevölkerung“ also deutlich erhöhte Atemwegswiderstände.

Die Interpretation von Lungenfunktionstests wurde von Crapo⁸⁶ grundsätzlich als schwierig bezeichnet, insbesondere dann, wenn die Abweichung vom postulierten Normwert geringer sei als zehn Prozent. Nixon und Mitarbeiter postulierten ebenfalls, dass eine Reduktion des forcierten expiratorischen Volumens um 10 % vom zu erwartenden Wert klinisch relevant sei und zeigten in ihrer Untersuchung an 36 Kindern unter drei Jahren mit CF einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Infektionen der unteren Atemwege. Über die weiteren Lungenfunktionsparameter, die jedoch in dieser Studie mit Hilfe der „raised volume rapid thoracoabdominal compression technique“ in Allgemeinanästhesie erhoben wurden, wird leider keine Aussage gemacht⁸⁷.

Trotz prophylaktischer Sauerstoffgabe kam es bei unseren Patienten unter Sedierung mit Codein bei 10 Untersuchungen zu einem Sättigungsabfall unter 90 %, unter

Remifentanyl geschah dies nur bei 5 Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die American Academy of Pediatrics beurteilt in ihren Leitlinien eine Sauerstoffsättigung von 90-95% als milde Hypoxämie, 85-89% als moderate und <85% als schwere Hypoxämie.⁸². Relativ starke Sättigungsabfälle bei Bronchoskopien sind häufig beschrieben^{88 89 90}. In einer von Crawford und Mitarbeitern durchgeführten Untersuchung zur Sedierung bei der ambulanten Bronchoskopie von Erwachsenen ohne Sauerstoffsupplementierung sank die Sauerstoffsättigung auf durchschnittlich 83 % (Range 69-95 %) unter Propofol und 86 % (Range 77-95 %) unter Midazolam, wobei die durchschnittliche „recovery-time“ – also die Zeit bis zur Erholung von diesem Abfall bis hin zu Normalwerten - bei Propofol 5 Minuten, bei Midazolam 10 Minuten betrug⁹¹.

Eber und Zach führten über vier Jahre bei 262 Patienten im Alter zwischen einem Tag und 26 Jahren insgesamt 420 fiberoptische Bronchoskopien durch. Patienten, die nicht bereits vorher sediert und intubiert waren, erhielten 0,3 mg/kgKG Midazolam, die Hälfte erhielt vor der Untersuchung zusätzlich 2 mg/kgKG Propofol. Bei 4,3 Prozent der Untersuchungen traten geringe, rasch reversible Komplikationen auf. In sieben Fällen sank die Sauerstoffsättigung um mehr als 15 Prozent, bei fünf weiteren Patienten kam es zu einer Atemdepression „geringen Ausmaßes“³⁶.

Perez-Friaz und Mitarbeiter beschrieben 1992 die Durchführung von Bronchoskopien bei Kindern unter 14 Jahren mit Ketamin und Diazepam ohne Sauerstoff und ohne OP-Bedingungen. Nur die Hälfte dieser Patienten benötigte dann tatsächlich keinen Sauerstoff⁹².

Jones und O’Driscoll untersuchten zwischen 1992 und 1997 mehr als tausend erwachsene Patienten mit bekannter Einsekundenkapazität (FEV₁) bezüglich ihres Sauerstoffbedarfes unter Bronchoskopie⁹³. Die Wahrscheinlichkeit einer periinterventionellen Desaturierung und folgender Sauerstoffsupplementierung stieg mit sinkender FEV₁. Diese Ergebnisse waren unbeeinflusst von niedrigen bis mäßigen Dosen Midazolam zur Prämedikation. Desaturierungen traten während der Bronchoskopie jedoch auch ohne Sedierung in allen Lungenfunktionsleveln auf. Hieraus folgte die Empfehlung der Autoren, in jedem Fall bei einer Bronchoskopie die Sauerstoffsättigung zu messen, um gegebenenfalls supplementieren zu können. Kristensen und Mitarbeiter sogar empfahlen eine obligate Sauerstoffgabe ab dem Zeitpunkt der Gabe der sedierenden Prämedikation⁹⁴.

Evans und seine Arbeitsgruppe⁹⁵ untersuchten prospektiv die Änderungen in Sauerstoffsättigung und transkutaner Sauerstoff- und CO₂-Spannung bei Bronchoskopien an 22 Erwachsenen. Die Autoren beurteilten die transkutane Sauerstoff- und CO₂-Messung als exzellenten, insbesondere bei gleichzeitiger Sauerstoffapplikation der Pulsoximetrie überlegenen, Indikator für Hypoventilation während der Bronchoskopie. Wegen des größeren zeitlichen Aufwandes und höherer Kosten führte diese Studie jedoch nicht zu einer Änderung der Routineüberwachung bei Bronchoskopien im untersuchenden Zentrum.

In der vorliegenden Studie fand sich kein Unterschied zwischen den Ausgangs-CO₂-Werten zwischen den Gruppen. Nach der Untersuchung war jedoch das kapilläre CO₂ in der Remifentanil-Gruppe signifikant höher als in der Codein-Gruppe, ohne dass eine klinische Therapienotwendigkeit bestand. Die geplante Messung des endtidalen CO₂ fand aus technischen Gründen nicht statt. Wahrscheinlich bedingt durch die gleichzeitige O₂-Insufflation über das andere Nasenloch waren die bei den ersten Untersuchungen durchgeführten Messungen so unzuverlässig, dass auf eine weitere Aufzeichnung verzichtet wurde. Dies wird bestätigt durch Beobachtungen von Franchi. Bei 22 pädiatrischen Patienten im Alter von 15 Tagen bis 18 Jahren wurde von seiner Arbeitsgruppe während der flexiblen Bronchoskopie zusätzlich zur kontinuierlichen Pulsoximetrie das endtidale CO₂ vor und während der Prozedur gemessen. Neben einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtete man einen Abfall des P_{et}CO₂ von 33,9 (+-6,0)mmHg auf 27,1 (+-12,1)mmHg. Dieser Abfall ging der Desaturierung zeitlich voraus. Die Autoren machten für diese Beobachtung die Obstruktion des Luftweges durch das Bronchoskop und die Absaugung von Ausatemluft darüber verantwortlich⁹⁶. Eine Blutgasanalyse wäre wahrscheinlich in dieser Konstellation für die Detektion einer Atemdepression aufschlussreicher gewesen als die endtidale Messung. Mit den beiden kapillären Blutgasanalysen wurden zur Sicherheit für die Patienten in der vorliegenden Studie zusätzlich zur Pulsoxymetrie die Oxygenierung und auch der CO₂-Partialdruck invasiv überwacht. Eine Alternative hätte die CO₂-Messung über die Nase bei gleichzeitiger Insufflation von Sauerstoff über den Arbeitskanal des Bronchoskops sein können. Diese wäre allerdings während der bronchoalveolären Lavage, also zu dem Zeitpunkt der größten Kompromittierung des pulmonalen Gasaustausches, nicht möglich gewesen. Ebenso hätte auf das Absaugen von Sekret

während der gesamten Untersuchung verzichtet werden müssen, so dass diese Alternative nicht favorisiert wurde.

Ahrens et al. konnten hingegen bei 22 Kindern zur starren Bronchoskopie eine gute Übereinstimmung zwischen endtidalen und kapillär gemessenen Werten sehen, wobei hier die CO₂-Absaugung über einen in den Hauptbronchus eingelegten Katheter stattfand, und postulierten eine hohe Sicherheit der Verfahren bei adäquater Überwachung⁹⁷. Bei 86 % der von Evans untersuchten Patienten war die Erhöhung des transkutan gemessenen P_{tc}CO₂ vor der Desaturierung eingetreten, die damit ein früher Indikator für die Atemdepression war⁹⁵.

Zusammenfassend muss man schlussfolgern, dass die Messung des CO₂-Wertes insbesondere bei Spontanatmung und Gabe von Sauerstoff eine wichtige Information für den Anästhesisten ist, um eine Hypoventilation frühzeitig zu erkennen. Die endtidale Messung ist unter Bronchoskopiebedingungen verhältnismäßig ungenau, wohingegen die weniger störanfällige Blutgasanalyse nur einen punktuellen Wert anzeigen kann. Eine transkutane Messung birgt für die relativ kurze Intervention wahrscheinlich einen zu hohen Aufwand.

4.2. Sicherheit und Komplikationen während der Bronchoskopie

In einer 1964 von Salanitro und Mitarbeitern durchgeführten retrospektiven Studie, die den Zeitraum von 1945 bis 1962 umfasste, waren bei 135 Operationen an Patienten mit Mukoviszidose 90 Komplikationen aufgetreten (67 %), und es fand sich eine perioperative Mortalität von 27 Prozent⁹⁸. Die perioperative Mortalität lag noch 1982 in Toronto⁸ bei 0,7-26,9%. Komplikationen in Form von Bronchospasmus, Laryngospasmus, Bradykardie, Bigeminus, respiratorischer Insuffizienz, Zyanose und verlängerten Aufwachzeiten wurden in 9,7-67,7 % der Narkosen beobachtet.

Ein Vierteljahrhundert später berichtete Olsen von deutlich verbesserten Überlebens- und geringeren Komplikationsraten²². Bei 210 Patienten mit Mukoviszidose waren in der Universitätskinderklinik in Cleveland, Ohio, zwischen 1970 und 1985 fast sechshundert Narkosen und Sedierungen zu den unterschiedlichsten Eingriffen notwendig gewesen. Sie schlussfolgerte, dass mit einer Morbiditätsrate von 3 % und einer Mortalität von 0,5 % Operationen an Kindern mit CF in einem spezialisierten Zentrum sicher

durchgeführt werden können.

Bei einer Untersuchung von Richardson et al. 1984 war nach einer Allgemeinanästhesie zur Sklerosierung von Ösophagusvarizen die pulmonale Funktion von sechs Kindern mit portaler Hypertension bei Mukoviszidose gegenüber zehn Patienten mit portaler Hypertension aus anderen Ursachen gegenüber der Untersuchung vor der Narkose jeweils deutlich verschlechtert. Dies zeigte sich in einer 48 Stunden nach der Anästhesie gemessenen relativen Verminderung der Ein-Sekundenkapazität und einem reduzierten expiratorischen Fluss bei 25 bis 75 % der Vitalkapazität⁹⁹. Price empfahl 1986 sogar, bei Patienten mit Mukoviszidose, wenn möglich, wegen der folgenden Verschlechterung der Lungenfunktion auf jegliche Anästhesie zu verzichten¹⁰⁰.

Kumle und Mitarbeiter haben ihre Erfahrungen mit 199 Allgemeinanästhesien bei 53 Patienten mit Mukoviszidose retrospektiv analysiert²⁵. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass heute die anästhesiologische Versorgung der betroffenen Patienten mit geringer pulmonaler Einschränkung bei kleinen bis mittleren elektiven Eingriffen ohne schwerwiegende Probleme möglich ist. Respiratorische Komplikationen traten lediglich in fünf Prozent der Fälle auf und waren größtenteils durch starke bronchiale Sekretion bedingt. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie der Erkrankung führt zu bestimmten Vorsichtsmaßnahmen, die unbedingt beachtet werden sollten, wie ausreichender perioperativer Hydratation sowie ausgiebiger Bronchialtoilette nach Anästhesie.

In unserer Studie hatten elf Patienten nach insgesamt 32 Interventionen Fieber bis 38,5°C, unter Therapie mit Cefuroxim traten aber keine weiteren systemischen Probleme auf. Das Auftreten von erhöhter Temperatur nach Bronchoskopie und insbesondere nach BAL ist häufig beschrieben; im Vergleich mit anderen Arbeiten ist diese Anzahl jedoch verhältnismäßig hoch.

In einer Folgestudie nach Ermittlung der Normalwerte für die Recovery untersuchte die Arbeitsgruppe um Etensohn die Sicherheit wiederholter Bronchoskopien mit bronchoalveolärer Lavage bei gesunden Probanden¹⁰¹. Lungenfunktionstests vor und nach jeder Untersuchung zeigten keine signifikanten Veränderungen bezüglich Vitalkapazität, totaler Lungenkapazität oder Einsekundenkapazität, aber bei zwei von neunundfünfzig Untersuchungen traten subfebrile Temperaturen (<37,7°C) in der postbronchoskopischen Phase auf. Eine Probandin entwickelte eine Virusinfektion mit 38,6° Temperatur ohne weitere Folgen.

Um und Mitarbeiter fanden in einer prospektiven Analyse bei fünf Prozent von 518 untersuchten Erwachsenen 14,0 +/- 3,1 Stunden andauerndes postbronchoskopisches Fieber. Es fand sich kein Bakterienwachstum in den entnommenen Blutkulturen, die Leukozytenwerte waren jedoch nach den Bronchoskopien signifikant angestiegen. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Fieber >37,8°C waren lediglich die Diagnose einer Lungentuberkulose sowie das Auftreten einer schweren Blutung während der Intervention¹⁰².

Die Arbeitsgruppe um Hemmers untersuchte den Zusammenhang zwischen Bakterien aus der BAL-Flüssigkeit, oropharyngealen Abstrichen und Blutkulturen mit dem Auftreten von Fieber innerhalb von 24 Stunden nach einer bronchoalveolären Lavage bei Kindern. Bei 41 Patienten im Alter zwischen vier Monaten und fünfzehn Jahren kam es in sieben Fällen (17 %) zu gleichzeitigem postbronchoskopischem Fieber und einer positiven Kultur aus der BAL. Nur einer dieser Patienten zeigte auch eine Bakteriämie¹⁰³.

In einer prospektiven Untersuchung an 172 immunkompetenten Erwachsenen fand Deng bei 22 % postbronchoskopisches Fieber, welches bei 86 % der Betroffenen kürzer als 24 Stunden anhielt. Die Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei den Patienten, welche Fieber entwickelten, waren signifikant höher als die der Patienten mit normaler Körpertemperatur¹⁰⁴.

Fonseca und Mitarbeiter fanden in einer retrospektiven Untersuchung bei 37,8 Prozent von 148 untersuchten Kindern so genanntes „post-BAL-Fieber“ und fanden als einzige assoziierte Faktoren ein Alter unter 2 Jahren sowie eine bestehende Infektion¹⁰⁵.

Auch Koh et al. sahen bei 15 von 43 Patienten (35 %), die wegen bilateraler Bronchiektasen in der CT-Untersuchung bronchoskopiert worden waren, postbronchoskopisches Fieber, welches maximal einen Tag anhielt. Bei zwölf dieser Patienten wurden Mycobakterien (*Mycobacterium avium* bzw. *M. abscessus*) in der Kultur nachgewiesen, ohne dass dies mit einer Bakteriämie vergesellschaftet war¹⁰⁶.

Eine nachgewiesene Relation zwischen der Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alfa, Interleukin 1 beta oder Interleukin 6 und Fieber nach Bronchoskopie¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ weist auf einen möglichen Zusammenhang des Fiebers mit dem Vorhandensein von pyrogenen Mediatoren im Blut hin. Dies muss offenbar nicht mit einer Bakteriämie einhergehen^{110 111}

In der Kultur aus dem Bronchialsekret oder dem Lavagesekret konnten in unserer Studie bei 29 von 32 Untersuchungen pathologische Keime angezüchtet werden. Das gehäufte Auftreten einer pulmonalen Keimbesiedelung bei diesen Patienten mit konsekutiver Inflammation könnte die relativ hohe Inzidenz an postbronchoskopischem Fieber in unserem Patientenkollektiv erklären, zumal die Kinder weder eine antibiotische noch eine antipyretische medikamentöse Prophylaxe erhalten hatten.

Die Arbeitsgruppe um Picard verglich die Gabe von Placebo versus eine Einzeldosis 0,5 mg/kg Dexamethason (maximal 10 mg), bezüglich des Auftretens von Fieber nach Bronchoskopien. Bei gleichen Voraussetzungen im Hinblick auf verschiedene Indikatoren, unter anderem Alter unter 2 Jahren und Anzahl positiver BAL-Kulturen, hatten die Patienten aus der Dexamethason-Gruppe signifikant weniger Fieber, welches zudem später auftrat¹¹².

Eines der obersten Ziele der verschiedenen Verfahren zur Sedierung bei der Bronchoskopie pädiatrischer Patienten ist immer die suffiziente Unterdrückung von Hustenstößen bei erhaltener Spontanatmung. Einerseits ist dies für adäquate Untersuchungsbedingungen für den Pneumologen wichtig, andererseits birgt das Husten die Gefahr von Verletzungen sowie insbesondere bei Patienten mit Bullae oder Bronchiektasen die Gefahr des Pneumothorax.

Bei unseren Patienten war unter Codein während der Bronchoskopie tendenziell mehr, postinterventionell tendenziell weniger Husten zu beobachten als bei der Behandlung mit Remifentanyl. Dieser Unterschied erreichte keine Signifikanz. Ursache für Husten während und nach der Bronchoskopie ist einerseits die akute Reizung des Bronchialsystems durch das Bronchoskop und die Lavageflüssigkeit, von der ja ein Teil im Bronchialsystem verbleibt. Zudem liegt bei den Patienten mit Mukoviszidose auch eine chronische Reizung der Bronchialschleimhaut mit Inflammation und Keimbesiedelung vor.

Stolz und Mitarbeiter verglichen die antitussive Wirkung einer Kombination aus Midazolam und Hydrocodon versus Midazolam und Placebo zur Bronchoskopie. Die Gabe von Codein führte zu signifikant weniger Husten während der Prozedur¹¹³.

Tsunezuka und Mitarbeiter beobachteten, dass im Vergleich mit einer Midazolam-Mono-Sedierung die zusätzliche Gabe von Codein zu einem geringeren Lidocain-Bedarf während der Bronchoskopie führte¹¹⁴.

Nächtlicher Husten auf dem Boden einer Infektion des oberen Respirationstraktes, der seit weniger als 14 Tagen bestand, wurde hingegen in einer Untersuchung von Taylor an 49 Patienten zwischen 1,5 und 12 Jahren durch Codein nicht besser unterdrückt als durch Placebo. Dies könnte ein Hinweis auf die verminderte Effektivität von Codein bei Reizung des Bronchialsystems durch Infektionen sein¹¹⁵.

Im Vergleich zwischen einer Mono-Sedierung mit Midazolam bzw. Alfentanil allein als Alternative zu einer Kombination aus Opiat und Benzodiazepin zur Bronchoskopie bei 103 ambulanten Patienten sahen Greig und Mitarbeiter signifikant weniger Hustenstöße pro Minute in der Gruppe, die eine Mono-Sedierung mit Alfentanil erhalten hatte⁶⁸.

In einigen Zentren wird die Bronchoskopie auch bei Kindern völlig ohne systemische Sedierung durchgeführt. Vor der Untersuchung wird dann üblicherweise ein Lokalanästhetikum inhaliert, um den Hustenreiz zu unterdrücken^{36 48}. Offenbar ist die Inhalation der intratrachealen Gabe eines Lokalanästhetikums jedoch in der Wirkung unterlegen¹¹⁶. Nach Wood ist die topische Anästhesie selbst beim vollnarkotisierten Patienten zur Vermeidung vegetativer Reflexe wie Laryngospasmus essentiell⁴⁴. Weitere Gaben des Lokalanästhetikums sind während der Untersuchung durch den Arbeitskanal des Bronchoskopes möglich. Wenn bei pädiatrischen Patienten die Inhalation wegen mangelnder Mitarbeit nur unzureichend wirksam ist, kann zusätzlich ein Antitussivum systemisch appliziert werden.

Bei allen Patienten der vorliegenden Studie wurden 20 Minuten vor Beginn der Bronchoskopie unabhängig vom Körpergewicht 80 mg Lidocain vernebelt. Zusätzlich dazu wurden in unserem Kollektiv durch den Pneumologen während der Bronchoskopie zwischen 40 und 360 mg Lidocain intrabronchial instilliert.

Verglichen mit anderen Untersuchungen, in denen bis zu 8 mg/kgKG Lidocain appliziert wurden^{117 118}, ist die hier applizierte Menge relativ gering. Stolz und Mitarbeiter fanden in einer randomisierten Doppelblindstudie, dass zusätzlich zur topischen Applikation eine Vernebelung von vier Millilitern 4 %igem Lidocain vor der Bronchoskopie keinen Benefit zeigte und diese Patienten sogar höhere zusätzliche topische Anästhetikadosen benötigten als die inhalativ mit Placebo Behandelten¹¹⁹. Dabei muss außerdem bedacht werden, dass bei alveolärer Applikation wegen der exzellenten Resorption ähnliche Höchstdosen gelten sollten wie bei intravenöser Gabe¹²⁰, da toxische Wirkungen auftreten können¹²¹.

Apnoephasen traten in der vorliegenden Studie nur bei den Patienten auf, die aufgrund von unstillbarem Husten kumulativ größere Mengen Propofol erhalten mussten. In diesen Fällen wurde mit der Maske beatmet, bis die Spontanatmung wieder eintrat.

Unter Sedierung mit Chloralhydrat, Midazolam und Meperidin wurde in einer Untersuchung an 124 pädiatrischen Fällen nur ein Fall von kurzzeitiger Apnoe beobachtet¹²². Auch unter Sedierung mit Ketamin oder einer Kombination aus Fentanyl und Midazolam traten nur wenige Apnoephasen auf⁷¹.

Ein Broncho- oder Laryngospasmus wurde bei unseren Patienten nicht gesehen. Laryngospasmen treten unter Sedierung nur relativ selten auf^{75 88 123} und können wahrscheinlich am besten durch eine suffiziente topische Anästhesie vermieden werden^{44 124}. Auch Bronchospasmen unter Bronchoskopiebedingungen sind eher selten¹²⁵ und werden besonders häufig bei Patienten mit vorbestehendem Asthma bronchiale beobachtet¹²⁶.

In der Literatur sind jedoch auch schwerste Komplikationen beschrieben. Selbst ohne Entnahme einer Biopsie kann es nach fiberoptischer Bronchoskopie zum Pneumothorax kommen¹²⁷. Cole veröffentlichte 1990 einen Case-Report über die Narkose zur Polypektomie bei einem jungen Mann mit CF. Dieser entwickelte eine Sekretverlegung der Trachea mit folgendem Bronchospasmus und Pneumothorax³⁰. Die ausreichende Hydratation und Bronchialtoilette vor und während der Narkose seien im Umgang mit diesen Patienten von größter Wichtigkeit. Die Gefahr des Pneumothorax ist beim erwachsenen an Mukoviszidose Erkrankten durch die progredienten zystischen und emphysematischen Veränderungen noch größer als bei Kindern. Eine Patientin aus unserem Kollektiv litt in der postinterventionellen Phase an thorakalem Schmerz und starkem Husten. Obwohl radiologisch ein Pneumothorax ausgeschlossen wurde, ist es selbstverständlich möglich, dass doch ein kleiner, in der a.p.-Aufnahme nicht sichtbarer Pneumothorax bestand. Eine Computertomografie wurde, da die Beschwerden schnell sistierten, nicht durchgeführt.

Weitere anästhesiologische Risikofaktoren auch schon bei pädiatrischen Patienten mit CF sind der beginnende pulmonale Hypertonus und die Rechtsherzinsuffizienz⁷. Bei einem 2-jährigen Kind mit pulmonaler Hypertonie entwickelte sich nach einer Bronchoskopie mit BAL ein Lungenödem mit konsekutivem Rechtsherzversagen und Todesfolge¹²⁸. De Fijter et al beschrieben 1993 einen Todesfall an akutem Lungenödem und septischem Schock nach diagnostischer Bronchoskopie mit BAL bei einem

46-jährigen Mann mit bilateralen Infiltraten und kutanem Lupus erythematodes¹²⁹. Hier waren allerdings 2000 ml Spülflüssigkeit zur Lavage verwendet worden. Bei einem immunkompromittierten Säugling war es 1998 nach einer flexiblen Bronchoskopie zu einer letalen Pneumokokkensepsis gekommen¹³⁰.

4.3. Qualität der Analgosedierung

Atropin

Wegen der Gefahr von Bradykardien war bei der Narkoseeinleitung von Kindern und Säuglingen bis vor Kurzem Atropin noch ein üblicher Bestandteil der Prämedikation. Atropin ist jedoch bei den Patienten mit Cystischer Fibrose, die bedingt durch die Grunderkrankung an zähem Schleim leiden, relativ kontraindiziert.

Lamberty hingegen empfahl Atropin auch bei Patienten mit Mukoviszidose²¹. Nach Abwägung von Risiken und Kontraindikationen erhielten die von Walsh behandelten Patienten mit CF das Anticholinergikum nicht als Prämedikation, sondern direkt vor der Narkoseeinleitung⁷.

Baer wies 1995 in einem Leserbrief in „The Lancet“ auf den Widerspruch hin, dass Atropin vor Bronchoskopien weithin empfohlen wurde, obwohl es zu keinem Zeitpunkt einen Nachweis für dessen Wirksamkeit bei dieser Indikation gab¹³¹.

Diese Beobachtung wurde unterstützt durch eine Untersuchung von Cowl aus dem Jahr 2000. Atropin oder Glykopyrrulat hatten bei 217 erwachsenen Patienten im Vergleich mit Placebo kaum oder keinen Effekt auf die Sekretproduktion, außerdem keine Verbesserung bzgl. der Prävention von vasovagalen Phänomenen, reflektorischer Bronchokonstriktion oder Bradykardie. In dem Kollektiv mussten 2,3 Prozent der Untersuchungen, gleich verteilt auf alle Gruppen, wegen starken Hustens abgebrochen werden, aber jeweils zwei Patienten mit Glykopyrrulat und Atropin erlitten Tachykardien¹³².

Hewer konnte bei zehn Patienten, die 0,5 mg Atropin als Prämedikation vor einer flexiblen Bronchoskopie erhielten, im Vergleich zu zehn Patienten mit Placebo ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der Lungenfunktion, der bronchialen Sekretmenge oder anderer physiologischer Messparameter erheben¹³³. Bei der zwei Stunden nach der Intervention durchgeführten Befragung der Untersuchten waren Husten, unangenehme Gefühle im Halsbereich und das Gefühl des Verschluckens die auf beide Gruppen gleich verteilten unangenehmsten Nebenwirkungen. Die Patienten der Atropin-Gruppe klagten jedoch zu 70 Prozent (versus 30 Prozent in der Placebo-Gruppe) über einen trockenen Mund.

Kumle hatte im Gegensatz dazu 2000 berichtet, dass es retrospektiv über einen Zeitraum von 15 Jahren bei 199 Allgemeinanästhesien an Patienten mit Mukoviszidose

in der Gruppe mit Atropin als Prämedikation nicht mehr respiratorische Komplikationen gegeben habe als in der Kontrollgruppe²⁵.

Wegen der Clearance der zähen Bronchialsekrete verabreichten Weeks und Mitarbeiter hingegen bei 144 Narkosen an 74 erwachsenen Patienten mit CF zu unterschiedlichen Eingriffen kein Atropin, ohne dass es zu Komplikationen kam¹³.

Nach Abwägung dieser Überlegungen entschieden wir uns gegen eine prophylaktische Atropingabe vor der Sedierung. Das Medikament lag für Notfälle während der Bronchoskopie injektionsfertig bereit, wurde aber bei keinem der Patienten benötigt.

Aspirationsprophylaxe

Von einigen Autoren wird wegen Motilitätsstörungen und gastroösophagealem Reflux durch Pfortaderhochdruck und Stauungsgastritis (in bis zu 26 % der Erwachsenen) für die Anästhesie bei Patienten mit Mukoviszidose eine Aspirationsprophylaxe empfohlen. Scott und Mitarbeiter untersuchten 68 Patienten, die älter waren als fünf Jahre (mittleres Alter 13,1 +/- 7,1 Jahre), mit Cystischer Fibrose und deren gesunde Geschwister bezüglich der Häufigkeit von gastroösophagealem Reflux¹³⁴. Die Inzidenz an Regurgitation war bei den CF-Patienten 20,6 Prozent; 26,5 Prozent litten an Sodbrennen. Unter den gesunden Kindern hatte keines eine Regurgitation; Sodbrennen trat bei 5,6 Prozent auf. Der pH-Wert im unteren Ösophagus war bei Kindern mit CF während des Studienzeitraumes länger kleiner als 4, und es traten häufiger und längere Episoden von gastroösophagealem Reflux auf als in der Kontrollgruppe. Dies betraf sowohl den Tag als auch die Zeit während des Schlafes. Ein zeitlicher Zusammenhang mit Hustenepisoden war zu beobachten. Keiner der Patienten zeigte einen klinischen Anhalt für Aspiration.

Weeks empfiehlt eine Aspirationsprophylaxe mit H₂-Blockern vor jeder Allgemeinnarkose bei CF-Patienten¹³.

Da unter Bronchoskopiebedingungen ein gastroösophagealer Reflux sofort erkannt werden kann und schnell durch Absaugen therapierbar wäre, erhielten unsere Patienten trotz dieser Hinweise keine medikamentöse Aspirationsprophylaxe vor der Sedierung. Fiberoptisch wurde bei keiner Untersuchung eine Aspiration beobachtet.

Midazolam

Mit 30 (23; 59) Minuten nach der letzten Propofol-Gabe unter Remifentanil und 57 (31; 68) Minuten nach Codein verstrich eine relativ lange Zeit, bevor die Patienten in

unserer Studie erstmalig die Augen öffneten. Der Zeitraum bis zur ersten sprachlichen Äußerung war mit 32 (29; 61) Minuten nach Remifentanyl und 67 (40; 71) Minuten nach Codein ebenfalls verhältnismäßig lang^{40 68}

Abu-Shahwan und Mitarbeiter sedierten 42 Kinder unter sieben Jahren zu Endoskopien des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes mit Remifentanyl und Propofol. Bei den nicht medikamentös prämedizierten Patienten wurden höhere Sedativa-Dosen verwendet, die Aufwachzeiten waren jedoch deutlich kürzer als in unserer Untersuchung¹³⁵. Die Zeit von der letzten Propofolgabe bis zum Erwachen betrug auch in der bereits erwähnten Arbeit von Thaug und seiner Arbeitsgruppe nur 14,7 min (Range 4-25)³⁹. Die in unserem Protokoll applizierte Dosis Midazolam ist mit 0,6 mg/kgKG vergleichsweise hoch und könnte der Grund für die verlängerten Aufwachzeiten sein.

Dieses Ergebnis stimmt überein mit der Arbeit von Crawford zur Sedierung bei ambulanten Bronchoskopien. Hier zeigten die erwachsenen Patienten mit Midazolam-Sedierung im Gegensatz zu ausschließlich mit Propofol behandelten Patienten auch eine Stunde nach Beendigung der Bronchoskopie eine signifikant schlechtere Performance in Tests zur Erfassung von motorischen Reaktionszeiten und Kurzzeitgedächtnis als vor der Prozedur⁹¹. Auch in einer Untersuchung von Mendes de Leon waren 32 Prozent der mit Midazolam prämedizierten Patienten zwei Stunden nach der Bronchoskopie noch benommen¹³⁶.

Recovery

Der klinische Wert des Einsatzes der bronchoalveolären Lavage zur Diagnose von Besiedelung mit unbekanntem Erregern ist unumstritten^{60 61 137}. Die Ergebnisse sind im Detail wegen der großen Variabilität der Untersuchungsmethoden zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen aber nur schwer vergleichbar. Dies bezieht sich sowohl auf Anzahl und Art der gefundenen Zellen als auch auf die Menge des zurückgewonnenen Lavagesekretes. Der Grund hierfür ist unter anderem, dass die Durchführung der BAL in Bezug auf Spülvolumen, Art der Spülflüssigkeit, Anzahl und zeitlichen Ablauf bei mehreren Bronchoskopien und Auswahl des lavagierten Lungensegmentes nicht standardisiert ist. Ettensohn und Mitarbeiter führten eine Studie an 78 freiwilligen jungen Erwachsenen durch, um Normalwerte für eine durchschnittliche Rückgewinnungsrate des instillierten Sekrets (Recovery) sowie Zellzahl und -art zu bestimmen. Hierbei betrug die Recovery durchschnittlich 63,4 % +/- 10,8 und

war unabhängig von Alter, Größe oder Geschlecht der Probanden. Auch zur zuvor bestimmten Totalkapazität und Vitalkapazität konnte keine Korrelation gesehen werden. Dabei war allerdings die Bandbreite der Sekretrückgewinnung mit 23,3 bis 79,2 Prozent relativ groß. Eine „normale“ Recovery (“normal range of percentage return”¹³⁸) wird bei über 55% postuliert. Die Recovery war in unserer Untersuchung mit 72,5 (60; 80)% unter Remifentanil versus 67 (55; 71)% unter Codein also deutlich höher als durchschnittlich zu erwarten und somit als gut zu bezeichnen.

Bereits 1988 hatten Kuylenstierna und Mitarbeiter festgestellt, dass die Recovery und auch die Qualität des zurückgewonnenen Lavagesekretes bei Patienten mit topischer Anästhesie größer war als bei denjenigen, die in Allgemeinanästhesie bronchoskopiert wurden¹³⁹.

4.4. Klinischer Ausblick

Im kommenden Jahrzehnt wird mehr als die Hälfte der Patienten mit Mukoviszidose über 18 Jahre alt sein¹⁴⁰. Durch die steigende Lebenserwartung der Patienten werden in Zukunft noch häufiger Narkosen zu den verschiedenen Eingriffen notwendig sein. Dazu gehören als krankheitsspezifische Operationen sowohl die bereits im Kindesalter notwendigen OPs wie Ileostomie oder Darmresektionen nach Mekoniumileus als auch später erforderliche nasale Polypentfernungen, portocavale oder splenorenale Shuntoperationen bei portalem Hypertonus und Lungenresektionen bei Bullae²².

Bronchoskopien werden in den kommenden Jahren bei den CF-Patienten ebenfalls öfter notwendig sein. Anästhesisten müssen lernen, mit dieser anästhesiologisch anspruchsvollen Klientel umzugehen und ihre Vorgehensweise darauf abzustimmen. Der Übergang von der Behandlung in pädiatrischen Zentren hin zur Versorgung in pneumologischen Fachabteilungen kann durch Leitlinien für die Betreuung unterstützt werden¹⁴¹.

Atemwegsmanagement

Die Bronchoskopie ohne Atemwegssicherung war bei unserem Patientenkollektiv trotz des grundsätzlich erhöhten Anästhesierisikos durch die Grunderkrankung ohne wesentliche Komplikationen möglich. Trotzdem erscheint in der Retrospektive die Durchführung von Bronchoskopien durch eine Larynxmaske wegen der Möglichkeit

erstens der assistierten Beatmung ohne Unterbrechung der Bronchoskopie und zweitens der Verminderung der Atemarbeit durch Applikation eines positiven end-expiratorischen Druckes als sinnvolle Alternative^{54 56 124}. Zudem ist die Gefahr einer weiteren Atelektasenbildung mit PEEP geringer als unter alleiniger Spontanatmung. Die dynamische Beurteilung der Atemwege wäre auch mit eingelegter Larynxmaske möglich gewesen. Gegen diese Methode spricht die Tatsache, dass die Sedierung dann allerdings sehr tief sein muss, damit ein durch die Maske ausgelöster Würgereflex ausgeschlossen wird. Unter diesen Bedingungen kann es zu einer Atemdepression kommen, die eine manuelle Unterstützung der Atmung obligat werden lässt – dann handelt es sich bei dem Narkoseverfahren allerdings nicht mehr um eine Analgosedierung, sondern um eine Allgemeinanästhesie.

Eine kontinuierliche Atemunterstützung über eine Gesichtsmaske wäre eine weitere Alternative⁴⁹.

Sedativa

Die Wahl der Sedativa ist grundsätzlich abhängig vom durchgeführten Eingriff zu sehen. Remifentanil und Propofol wurden bereits mit Erfolg zu Endoskopien bei Kindern¹³⁵ und für diagnostische Prozeduren bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern angewendet¹⁴² und Remifentanil sogar als das „ideale“ Analgetikum, insbesondere für den Kinderanästhesisten, bezeichnet¹⁴³. Berkenbosch sedierte Kinder zur Bronchoskopie mit einer festen Kombination aus Propofol und Remifentanil in einer Infusionslösung¹⁴⁴. Für die diagnostische Bronchoskopie mit BAL bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose stellte sich die Kombination aus Remifentanil und Propofol auch für die Zukunft als sichere und komfortable Methode dar^{29 145}.

4.5. Methodenkritik

Patientenkollektiv

Aufgrund der begrenzten Zahl an Studienpatienten ist die Aussage der vorliegenden Untersuchung nur als Tendenz zu werten. Um mehr statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, müsste sicherlich eine größere Anzahl von Untersuchungen stattfinden. Dies könnte aber, bedingt durch die geringe Anzahl von Patienten mit Mukoviszidose in einzelnen Kliniken, nur im Rahmen einer Multicenterstudie erfolgen.

Lokalanästhesie

Für die Alternativen Lidocainapplikation durch den Pneumologen versus Vertiefung der Sedierung mit Propofol durch den Anästhesisten gab es keinen Handlungsalgorithmus. Dies legt nahe, dass bei auftretendem Husten wahrscheinlich jeweils beide Beteiligten aktiv geworden sind. Da das periinterventionelle Husten ein Faktor ist, der die Untersuchungsqualität beeinflusst, ist die Lokalanästhesie zur Unterdrückung desselben ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung der Untersuchungsbedingungen. Die Abläufe im Fall von auftretendem Husten hätten genauer festgelegt werden sollen, um die Unterschiede zwischen den Sedierungsregimes besser herausarbeiten zu können.

Überwachung der Vitalparameter

Die Online-Aufzeichnung der Vitalparameter war aus technischen Gründen fehlerbehaftet, so dass bei der Erfassung dieser Parameter auf das schriftliche Narkoseprotokoll zurückgegriffen werden musste. Hier wurde alle 2,5 Minuten ein Wert festgehalten. Extremwerte wurden zusätzlich notiert. Auf die exakte Aufzeichnung der kontinuierlichen SpO₂ mit der Möglichkeit zur computergestützten Artefaktelimination war leider nur während der ersten 22 Untersuchungen Verlass, daher fand hier keine Auswertung statt.

Statistik

Das Design der Untersuchung als „Cross over“-Studie ergab sich aus der durch die Fragestellung bedingt relativ geringen Zahl der untersuchten Patienten. Es beruht auf dem Grundprinzip, dass jeder Patient als seine eigene Kontrollperson fungiert⁸¹. Die

intraindividuelle Variabilität ist dabei mit großer Wahrscheinlichkeit deutlich kleiner als die Variabilität zwischen den verschiedenen Patienten.

Um ein solches Studiendesign durchführen zu dürfen, müssen mindestens zwei Voraussetzungen gegeben sein: Ein Einfluss der ersten auf die zweite Behandlungsperiode durch die Untersuchung selbst („Carry-over“-Effekt) darf nicht vorliegen, und die intraindividuelle Vergleichbarkeit der Patienten zu den beiden Untersuchungszeitpunkten muss gewährleistet sein (kein Periodeneffekt).

Ein „Carry-over“-Effekt ist bei einem Abstand (der sogenannten „Wash out“-Phase) von mindestens 12 Monaten bei wiederholter bronchoalveolärer Lavage nicht zu erwarten¹⁰¹.

Ein Problem kann das Vorhandensein einer schnell progredienten Erkrankung sein, bei welcher der Zustand des Patienten zum Zeitpunkt 1 krankheitsbedingt besser sein wird als zum Zeitpunkt 2. Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten ergaben weder die jeweiligen präinterventionellen Lungenfunktionstests noch die subjektiv erhobenen und semiquantitativ beurteilten Schleimhautveränderungen einen Hinweis auf eine Progredienz der Erkrankung im Hinblick auf Funktion oder Inflammation, so dass die Voraussetzungen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dieselben waren.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Unterschiede zwischen einer Sedierung mit Propofol in Kombination mit den Antitussiva Remifentanyl versus Codein während diagnostischer flexibler Bronchoskopien bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose untersucht.

Bei gleichen präinterventionellen Voraussetzungen im Hinblick auf die Lungenfunktion und den makroskopischen Zustand der Bronchialschleimhaut gab es zwischen den Verfahren keine Unterschiede bezüglich des Gasaustausches, des Blutdruckverhaltens, der Anzahl der Hustenstöße während der Intervention oder des Auftretens von Laryngospasmus, Bronchospasmus oder unstillbarem Husten.

Beide Regime ermöglichten Untersuchungsbedingungen, unter denen eine Rückgewinnungsrate von über 65 Prozent des Lavagesekretes erreicht werden konnte.

Die maximale Herzfrequenz unter Codein war höher als unter Remifentanyl, dies hatte jedoch, ebenso wie das signifikant häufigere Auftreten von sich selbst limitierenden Apnoephasen, keine klinische Bedeutung. Auch in der Dosis des durch den Pneumologen applizierten Lokalanästhetikums unterschieden sich die Verfahren nicht; unter Codein war die Lidocainmenge nur tendenziell höher. Nach der Sedierung mit Remifentanyl konnten die Patienten die intrapulmonal verbliebenen Reste des bei der bronchoalveolären Lavage instillierten Sekrets besser abhusten. Der Aufwachraum-aufenthalt war im Median elf Minuten kürzer als nach Codein.

Remifentanyl als antitussive Supplementierung einer Sedierung mit Propofol zur Bronchoskopie bei Kindern mit Mukoviszidose sorgt im Vergleich zu Codein für stabilere Kreislaufverhältnisse, besseres postinterventionelles Abhusten und eine schnellere Entlassungsfähigkeit aus dem Aufwachraum.

Um Tendenzen besser sichtbar zu machen, wäre eine Untersuchung an einer größeren Patientenzahl wünschenswert.

6. Anhang

6.1. Abkürzungen

AWR	Aufwachraum
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CO ₂	Kohlendioxid
COD	Sedierung mit Codein und Propofol
FEF	Forced Expiratory Flow, Forcierter Expiratorischer Fluss
FEV1	Einsekundenkapazität
FEF (25/75)	Forced Expiratory Flow over the middle 50% of the FVC
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forced Vital Capacity, Forcierte Vitalkapazität
HME	Heat and Moisture Exchanger
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MEF (25/75)	Maximal Mid-Expiratory Flow over the Middle 50% of the FVC
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
N ₂ O	Lachgas
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
OP	Operationssaal
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PEEP	Positive End Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck
REMI	Sedierung mit Remifentanil und Propofol
SpO ₂	plethysmographische Sauerstoffsättigung
VC	Vitalkapazität

6.2. Literaturverzeichnis

1. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
2. Larisch K. *Handbuch der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie*, 2006.
3. Leiber B, Olbrich G. Mukoviszidose-Syndrom. *Die klinischen Syndrome*: Urban und Springer, 1981:718-18.
4. Stölting R, Dierdorf S. Mukoviszidose. In: Striebel HW, Eyrich K, editors. *Anästhesie bei Begleiterkrankungen*. 2nd ed. Stuttgart; Jena; New York: Gustav Fischer Verlag, 1996.
5. Seidelmayer-Grimm E, Hirsch J, Hempelmann G. Anästhesie für Patienten mit Mukoviszidose. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:163-73.
6. Hiatt P, Eigen H, Yu P, Tepper RS. Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(1):119-22.
7. Walsh TS, Young CH. Anaesthesia and Cystic Fibrosis. *Anaesthesia* 1995;50:614-22.
8. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A Comparison of Survival, Growth, and Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41(6):583-91.
9. Steinkamp G. Mukoviszidose. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993;141:386-91.
10. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic Fibrosis: Current Survival and Population Estimates to the Year 2000. *Thorax* 1991;46:881-5.
11. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *Bmj* 2007;335(7632):1255-9.

12. Gibson RL, Emerson J, McNamarra S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841-9.
13. Weeks AM, Buckland MR. Anaesthesia for Adults with Cystic Fibrosis. *Anaesth Intens Care* 1995;23:332-38.
14. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(6):719-25.
15. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest* 2003;123(1):20-7.
16. Hull J, Skinner W, Robertson C, Phelan P. Elemental Content of Airway Surface Liquid from Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:10-4.
17. Deutsche Stiftung Organtransplantation D. Neuanmeldungen und Lungentransplantation in Deutschland 1997 bis 2006: DSO, 2006.
18. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357(21):2143-52.
19. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(2):448-54.
20. Brownlee KG, Crabbe DC. Paediatric bronchoscopy. *Arch Dis Child* 1997;77(3):272-5.
21. Lamberty JM, Rubin BK. The Management of Anaesthesia for Patients with Cystic Fibrosis. *Anaesthesia* 1985;40:448-59.

22. Olsen MM, Gauderer MWL, Girz MK, Izant Jr. RJ. Surgery in Patients with Cystic Fibrosis. *J Ped Surg* 1987;22(7):613-18.
23. Tobias JD. Sedation and anesthesia for pediatric bronchoscopy. *Curr Opin Pediatr* 1997;9(3):198-206.
24. Perez CR, Wood RE. Update on pediatric flexible bronchoscopy. *Pediatr Clin North Am* 1994;41(2):385-400.
25. Kumle B, Breug R, Boldt J, Münker G. Anästhesiologisches Management bei der Versorgung von Mukoviszidose-Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35:423-7.
26. Westphal K, Lischke V, Aybeck T, Kessler P. Narkosegasbelastung des pädiatrischen Pneumologen während kinderbronchoskopischer Eingriffe. *Pneumologie* 1997;51:1123-6.
27. Westphal K, Strouhal U, Kessler P, Schneider J. Arbeitsplatzbelastung durch Sevofluran. *Anästhesist* 1997;46:677-82.
28. Della Rocca G. Anaesthesia in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15(1):95-101.
29. Machotta A. [Anaesthetic management for endoscopy of the pediatric airway]. *Anaesthesist* 2002;51(8):668-78.
30. Cole RR, Cotton RT. Preventing postoperative complications in the adult cystic fibrosis patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990;18(3):263-9.
31. Karlet MC. An update on cystic fibrosis and implications for anesthesia. *Aana J* 2000;68(2):141-8.
32. Rodriguez Martinez C, Sossa M. Factors associated with complications caused by bronchoscopy in pediatric patients. *Arch Bronconeumol* 2003;39(11):501-6.

33. Sackner MA. Bronchofiberscopy. *American Review of Respiratory Disease* 1975;111:62-87.
34. Ellis M. Chevalier Jackson. *Br Med J* 1958;2(5095):568-9.
35. Boyd AD. Chevalier Jackson: the father of American bronchoesophagoscopy. *Ann Thorac Surg* 1994;57(2):502-5.
36. Eber E, Zach M. [Flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatrics--an analysis of 420 examinations]. *Wien Klin Wochenschr* 1995;107(8):246-51.
37. Skoulakis CE, Doxas PG, Papadakis CE, Proimos E, Christodoulou P, Bizakis JG, et al. Bronchoscopy for Foreign Body Removal in Children. A Review and Analysis of 210 Cases. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2000;53:143-8.
38. Martinaud A, Closset M, Marquette CH, Hue V, Deschildre A, Ramon P, et al. Indications for Flexible Versus Rigid Bronchoscopy in Children with Suspected Foreign-Body Aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1676-9.
39. Thaug MK, Balakrishnan A. A modified technique of tubeless anaesthesia for microlaryngoscopy and bronchoscopy in young children with stridor. *Paediatr Anaesth* 1998;8(3):201-4.
40. Webb AR, Doherty JF, Chester MR, Cummin AR, Woodhead MA, Nanson EM, et al. Sedation for fibreoptic bronchoscopy: comparison of alfentanil with papaveretum and diazepam. *Respir Med* 1989;83(3):213-7.
41. Nicolai T. [Endoscopy of the respiratory tract in childhood]. *Fortschr Med* 1996;114(26):322-6.
42. Bohner H, Schaub R. [Indications for local anesthesia in bronchoscopy]. *Med Welt* 1969;46:2513-5.

43. Colt HG, Morris JF. Fiberoptic Bronchoscopy Without Premedication. *Chest* 1990;98(6):1327-30.
44. Wood RE. Spelunking in the Pediatric Airways: Explorations with the Flexible Fiberoptic Bronchoscope. *Pediatric Clinics of North America* 1984;31(4):785-99.
45. Wanner A, Amikam B, Sackner MA. A technique for bedside bronchofiberoscopy. *Chest* 1972;61(3):287-8.
46. Wood RE, Fink RJ. Applications of flexible fiberoptic bronchoscopes in infants and children. *Chest* 1978;73(5 Suppl):737-40.
47. Wood RE. Pediatric Bronchoscopy. *Thoracic Endoscopy* 1996;6(2):237-51.
48. Middleton RM, Shah A, Kirkpatrick MD. Topical Nasal Anesthesia for Flexible Bronchoscopy. *Chest* 1991;99:1093-6.
49. Khoo ST. Anaesthesia for Fiberoptic Bronchoscopy in Children. *Anaesthesia* 1990;45:248-9.
50. Erb T, Hammer J, Rutishauser M, Frei F. Fiberoptic bronchoscopy in sedated infants facilitated by an airway endoscopy mask. *Paediatr Anaesth* 1999;9:47-52.
51. Brain AIJ. The Laryngeal Mask - A New Concept in Airway Management. *Br J Anaesth* 1983;55:801-5.
52. Ditch-Nielsen JO, Nagel P. Flexible Fiberoptic Bronchoscopy via the Laryngeal Mask. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:17-9.
53. Maekawa N, Obara H. The Laryngeal Mask May Be a Useful Device for Fiberoptic Airway Endoscopy in Pediatric Anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75(1):169-70.
54. Smyth AR, Bowhay AR, Heaf LJ, Smyth RL. The Laryngeal Mask Airway in Fiberoptic Bronchoscopy. *Arch Dis Child* 1996;75:344-5.
55. Duncan AJ, Tatman AJ, Spencer DA. Airtight Pediatric Fiberoptic Bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:143.

56. Badr A, Tobias JD, Rasmussen GE, Stokes DC, Neblett WW. Bronchoscopic Airway Evaluation Facilitated by the Laryngeal Mask Airway in Pediatric Patients. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:57-61.
57. Holmström A, Akeson J. Fiberoptic Laryngotracheoscopy via the Laryngeal Mask Airway in Children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:239-41.
58. Hinton AE, O'Connell JM, Phil M, van Besouw JP, Wyatt ME. Neonatal and Pediatric Fibre-Optic Laryngoscopy and Bronchoscopy using the Laryngeal Mask Airway. *J Laryngol Otol* 1997;111:349-52.
59. Tunkel DE, Fisher QA. Pediatric Flexible Fiberoptic Bronchoscopy Through the Laryngeal Mask Airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1364-7.
60. Hilliard TN, Sukhani S, Francis J, Madden N, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, et al. Bronchoscopy following diagnosis with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2007;92(10):898-9.
61. Armstrong D. In celebration of expectoration: induced sputum indices as outcome measures in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;15(168(12)):1412-3.
62. Shelley MP, Wilson P, Norman J. Sedation for Fiberoptic Bronchoscopy. *Thorax* 1989;44:769-75.
63. Randell T. Sedation for Bronchofiberscopy: Comparison between Propofol Infusion and Intravenous Boluses of Fentanyl and Diazepam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:221-5.
64. Lee CM, Hinrichs BA, Terris DJ. Routine Hospital Admission for Patients Undergoing Upper Aerodigestive Tract Endoscopy is Unwarranted. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:247-53.
65. Prakash UBS, Stubbs SE. The Bronchoscopy Survey - Some Reflections. *Chest* 1991;100:1660-7.

66. Hwang J, Jeon Y, Park HP, Lim YJ, Oh YS. Comparison of alfentanil and ketamine in combination with propofol for patient-controlled sedation during fiberoptic bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(9):1334-8.
67. Callahan CW. Chloral Hydrate and Sleep Deprivation for Sedation During Flexible Fiberoptic Bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:302.
68. Greig JH, Cooper SM, Kasimbazi HJ, Monie RD, Fennerty AG, Watson B. Sedation for fibre optic bronchoscopy. *Respir Med* 1995;89(1):53-6.
69. Connett GJ, Doull IJ, Keeping K, Warner JO. Flexible fibre-optic bronchoscopy in the management of lung complications in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1996;85(6):675-8.
70. Berkenbosch JG, GR; Stark, JM. Safety and efficacy of ketamine sedation for infant flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2004;125(3):1132-7.
71. Slonim AD, Ognibene FP. Amnestic agents in pediatric bronchoscopy. *Chest* 1999;116(6):1802-8.
72. Meretoja OA, Taivainen T, Rähkä L, Korpela L, Wirtavuori K. Sevofluane-Nitrous Oxide or Halothane-Nitrous Oxide for Paediatric Bronchoscopy and Gastroscopy. *Br J Anaesth* 1996;76:767-71.
73. Hagemann H, Piepenbrock S. Anästhesie-Probleme bei kindlicher Bronchoskopie. *Z Kinderchir* 1988;43(Suppl. 1):9-10.
74. Andres Martin A, Pineda Mantecon M, Fernandez Recuero J. [Pediatric fiber bronchoscopy. Our experience]. *Arch Bronconeumol* 1995;31(10):519-25.
75. Raine J, Warner JO. Fiberoptic bronchoscopy without general anaesthetic. *Arch Dis Child* 1991;66(4):481-4.
76. Garcia J, Roure P, Hayem C, Dupont D. Bronchial Endoscopy Under Local Anesthesia and Pain in Children. *Rev Mal Respir* 1998;15(2):179-83.

77. Neidhart G, Bremerich D, Kessler P. Bronchoskopische Intubation in Remifentanil-Propofol-Sedierung. *Der Anästhesist* 2001;50(4):242-7.
78. Reyle-Hahn M, Niggemann B, Max M, Streich R, Rossaint R. Remifentanil and propofol for sedation in children and young adolescents undergoing diagnostic flexible bronchoscopy. *Paediatr Anaesth* 2000;10(1):59-63.
79. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995;7(1):89-91.
80. Zapletal AP, T; Samanek, M. Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. *Z. Erkrank. Atm.-Org.* 1977;149:343-71.
81. Schumacher M, Schulgen G. *Methodik klinischer Studien*. Heidelberg: Springer Verlag, 2002.
82. Kauffmann RE, Committee on Drugs AAoP. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics* 1992;89(6):1110-5.
83. Green CG, Society AT. Flexible Endoscopy of the Pediatric Airway. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:233-5.
84. Harrison BDW, Standard of Care Committee BTS. Guidelines for Care during Bronchoscopy. *Thorax* 1993;48(5):584.
85. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(2):138-44.
86. Crapo RO. The Role of Reference Values in Interpreting Lung Function Tests. *Eur Respir J* 2004;24:341-22.

87. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson C, et al. Early Airway Infection, Inflammation, and Lung Function in Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 2002;87(306-11).
88. de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J* 2002;20(5):1271-6.
89. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L, Trecvisani L, Potena A. Patients Satisfaction With Conscious Sedation for Bronchoscopy. *Chest* 1999;115(5):1437-40.
90. Schnapf B. Oxygen desaturation during fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *Chest* 1991;99(3):591-4.
91. Crawford M, Pollock JA, K; Glavin, RJ; Macintyre, D; Vernon, D;. Comparison of Midazolam with Propofol for Sedation in Outpatient Bronchoscopy. *British Journal of Anaesthesia* 1993;70:419-422.
92. Perez-Frias J, Perez-Ruiz E, Duran Hidalgo I, Milano Manso G, Martinez Valverde A. [Fibro-bronchoscopy without general anesthesia in pediatric patients]. *An Esp Pediatr* 1992;37(1):42-6.
93. Jones AM, O'Driscoll R. Do All Patients Require Supplemental Oxygen during Flexible Bronchoscopy? *Chest* 2000;119:1906-9.
94. Kristensen MS, Milman N, Jarnvig I-L. Pulse Oximetry at Fibre-optic Bronchoscopy in Local Anaesthesia: Indication for Postbronchoscopy Oxygen Supplementation? *Respiratory Medicine* 1998;92:432-7.
95. Evans EN, Ganeshalingam K, Ebdon P. Changes in Oxygen Saturation and Transcutaneous Carbon Dioxide and Oxygen Levels in Patients Undergoing Fibreoptic Bronchoscopy. *Respiratory Medicine* 1998;92:739-42.
96. Franchi LM, Maggi JC, Nussbaum E. Continuous end-tidal CO₂ in pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(3):153-7.

97. Ahrens P, Pabelick C, Schledt U, Behne M, Zielen S. Sicherheitsaspekte der bronchoalveolären Lavage bei Risikopatienten im Kindesalter - die kontinuierliche endexpiratorische CO₂-Messung. *Pneumologie* 1998;52:157-160.
98. Salanitro E, Klonymus D, Rockow H. Anesthetic Experience in Children with Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Anesthesiology* 1964;25:801-7.
99. Richardson VF, Robertson CF, Mowat AP, Howard ER. Deterioration in Lung Function after General Anaesthesia in Patients with Cystic Fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73(75-9).
100. Price JF. The Need to Avoid General Anaesthesia in Cystic Fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1986;79(Suppl. 12):10-12.
101. Etensohn DJ, M; Duncan, PG; Lalor, PA. Bronchoalveolar Lavage in the Normal Volunteer subject; II. Safety and Results of repeated BAL, and Use in the Assessment of Intrasubject Variability. *Chest* 1988;94(2):281-5.
102. Um S, Choi C, Lee C, Kim Y, Han S, Shim Y, et al. Prospective Analysis of Clinical Characteristics and Risk Factors of Postbronchoscopy Fever. *Chest* 2004;125:945-952.
103. Hemmers T, Nusslein T, Teig N, Rieger C, Stephan V. Prospective study of fever after bronchoalveolar lavage in children. *Klin Padiatr* 2006;218(2):74-8.
104. Deng XM, Tan XY, Wang JG, He QY. A prospective study of clinical characteristics of fever after flexible fiberoptic bronchoscopy. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005;28(12):830-2.
105. Fonseca MT, Camargos PA, Abou Taam R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, de Blic J. Incidence rate and factors related to post-bronchoalveolar lavage fever in children. *Respiration* 2007;74(6):653-8.

106. Koh WJ, Jeon K, Lee KS, Kwon OJ. Postbronchoscopy fever in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2005;127(6):2287-8.
107. Nelson ME, Wald TC, Bailey K, Wesselius LJ. Intrapulmonary cytokine accumulation following BAL and the role of endotoxin contamination. *Chest* 1999;115(1):151-7.
108. Krause A, Hohberg B, Heine F, John M, Burmester GR, Witt C. Cytokines derived from alveolar macrophages induce fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1793-7.
109. Standiford TJ, Kunkel SL, Strieter RM. Elevated serum levels of tumor necrosis factor-alpha after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Chest* 1991;99(6):1529-30.
110. Kane RC, Cohen MH, Fossieck BE, Jr., Tvardzik AV. Absence of bacteremia after fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975;111(1):102-4.
111. Drummond M, Magalhaes A, Hespanhol V, Um SW, Choi CM, Lee CT, et al. [Transient fever after fiberoptic bronchoscopy--a prospective study] Prospective analysis of clinical characteristics and risk factors of postbronchoscopy fever. *Rev Port Pneumol* 2004;10(1):87-95.
112. Picard E, Goldberg S, Virgilis D, Schwartz S, Raveh D, Kerem E. A single dose of dexamethasone to prevent postbronchoscopy fever in children: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2007;131(1):201-5.
113. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59(9):773-6.

114. Tsunozuka Y, Sato H, Tsukioka T, Nakamura Y, Watanabe Y. The role of codeine phosphate premedication in fibre-optic bronchoscopy under insufficient local anaesthesia and midazolam sedation. *Respir Med* 1999;93(6):413-5.
115. Taylor JN, AH; Almquist, JR; Rogers, JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122 (5Pt1):799-802.
116. Graham G, Hay J, Clague J, Nisar M, Earis J. Comparison of three different methods used to achieve local anesthesia for fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1992;102(3):104-7.
117. Gjonaj ST, Lowenthal DB, Dozor AJ. Nebulized Lidocaine Administered to Infants and Children Undergoing Flexible Bronchoscopy. *Chest* 1997;112(6):1665-9.
118. Langmack EL, Martin RJ, Pak J, Kraft M. Serum Lignocaine Concentration in Asthmatics Undergoing Research Bronchoscopy. *Chest* 2000;117(4):1055-60.
119. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J, Pflimlin E, Tamm M. Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2005;128(3):1756-60.
120. Sanderson DR. Lignocaine for Topical Anesthesia in Fiberoptic Bronchoscopy. *Respiration* 2000;67:9-10.
121. Labedzki L, Ochs H, Abernethy D, Greenblatt D. Potentially toxic serum lidocaine concentrations following spray anesthesia for bronchoscopy. *Klin Wochensh* 1983;61:379-80.
122. Wong KS, Lan RS, Lin TY. Pediatric flexible bronchoscopy: a three-year experience. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1995;36(4):257-60.
123. Barbato A, Magarotto M, Crivellaro M, Novello A, Jr., Cracco A, de Blic J, et al. Use of the paediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European centres. *Eur Respir J* 1997;10(8):1761-6.

124. Benjamin B. Anesthesia for Pediatric Airway Endoscopy. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2000;33(1):29-47.
125. Pue C, Pacht E. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995;107:430-2.
126. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, Flood-Page P, Ramsay C, Jeffery PK, et al. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004;24(3):375-7.
127. Smith RP, Lipworth BJ. Pneumothorax Resulting from Bronchial Brushing during Fibre-Optic Bronchoscopy. *Respiratory Medicine* 1994;88:73.
128. Wagener JS. Fatality Following Fiberoptic Bronchoscopy in a Two-Year-Old Child. *Paediatr Pulmonol* 1987;3:197-9.
129. de Fijter JW, van der Hoeven JG, Eggelmeijer F, Meinders AE. Sepsis Syndrome and Death after Bronchoalveolar Lavage. *Chest* 1993;104:1296-7.
130. Picard E, Schlesinger Y, Goldberg S, Schwartz S, Kerem E. Fatal Pneumococcal Sepsis Following Flexible Bronchoscopy in an Immunocompromised Infant. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:390-2.
131. Baer GA, Annala PA. Atropine as Premedication for Anaesthesia and Bronchoscopy. *The Lancet* 1995;345:1375.
132. Cowl CT, Prakash UBS, Kruger BR. The Role of Anticholinergics in Bronchoscopy. *Chest* 2000;118:188-92.
133. Hewer RD, Jones PM, Thomas PS, McKenzie DK. A Prospective Study of Atropine Premedication in Flexible Bronchoscopy. *Aust NZ J Med* 2000;30:466-97.
134. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985;106(2):223-7.

135. Abu-Shahwan I, Mack D. Propofol and remifentanyl for deep sedation in children undergoing gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth* 2007;17(5):460-3.
136. Mendes de Leon C, Bezel R, Karrer W, Brändli O. Die Prämedikation bei der Fiberbronchoskopie aus der Sicht von Patient und Arzt - eine randomisierte Studie zum Vergleich von Midazolam und Hydrocodonum. *Schweiz. Med. WSchr* 1986;116(37):1267-72.
137. Godfrey S, Avital A, Maayan C, Rotschild M, Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(4):261-9.
138. Etensohn DJ, M; Duncan, PG; Lalor, PA. Bronchoalveolar Lavage in the Normal Volunteer subject; I. Technical Aspects and Intersubject Variability. *Chest* 1988;94(2):275-80.
139. Kuylenstierna R, Hernbrand R, Eklund A. Comparison of Bronchoalveolar Lavage Fluid Recovered During Bronchoscopy With Local or General Anesthesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:443-5.
140. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *Jama* 2007;298(15):1787-93.
141. Craig SL, Towns S, Bibby H. Moving on from paediatric to adult health care: an initial evaluation of a transition program for young people with cystic fibrosis (abstr.). *Int J Adolesc Med Health* 2007;19(3):333-43.
142. Poortmans G. Anaesthesia for children with congenital heart disease undergoing diagnostic and interventional procedures. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17(4):335-8.
143. Lynn A. Remifentanyl - the paediatric anaesthetist's opiate? *Paediatr Anaesth* 1996;6(6):433-5.

144. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanil-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Paediatr Anaesth* 2004;14(11):941-6.
145. Haid K, Machotta A, Reyle-Hahn M, Weimann J. Comparison of Remifentanil and Propofol versus Codeine and Propofol for Sedation During Flexible Bronchoscopy in Children and Young Adults Suffering from Cystic Fibrosis. *Abstracts of the Sixth European Congress of Pediatric Anaesthesia: Cologne, Germany, 1-3 September 2005; Pediatric Anaesthesia* 2005;15(9):799-806.

6.3. Erklärung

Ich, Kerstin Haid, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Sedierung mit Remifentanil und Propofol versus Codein und Propofol zur Bronchoskopie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose“ selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 30. März 2008

6.4. Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Dr. Matthias Reyle-Hahn und Prof. Dr. Rolf Rossaint sowie Prof. Dr. Konrad J. Falke.

Die großzügige Unterstützung durch Dr. Rita Streich, Dr. Anne Risse und Dr. Andreas Machotta hat die Untersuchung der Patienten innerhalb der Studie erst ermöglicht. Mein Dank gilt ebenfalls Gundula Traulsen und ihren Kolleginnen und Kollegen, die als Pflegekräfte im Aufwachraum der Kinderklinik ihre Beobachtungen protokolliert haben. Für die lehrreiche und konstruktive Zusammenarbeit bedanke ich mich bei den ärztlichen Kollegen und Pflegekräften aus der pädiatrischen Pneumologie. Dr. Sven Bercker danke ich herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Jörg Weimann für dessen Optimismus und Motivationskraft.

6.5. Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

