

Aus der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Klinikum  
Leverkusen gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln  
Direktor: Prof. Dr. med. G. P. Molter

---

## **Injektionsschmerz und Verträglichkeit von Propofol zur Narkoseeinleitung bei Kleinkindern**

**Ein Vergleich von Propofol 0,5 % mit handelsüblichem  
Propofol 1,0 % in einer 10-%igen MCT/LCT-Emulsion**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

**2007**

vorgelegt von Gerhard Gräf

geb. am 19.01.1965 in Opladen, jetzt Leverkusen

## **Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. G. P. Molter
2. Dr. med. S. Soltész
3. Dr. rer. nat. J. Schnitker

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen und Gewissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Leverkusen, den

---

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>ALTERNATIVEN ZU PROPOFOL</b>	<b>4</b>
<b>2.2</b>	<b>CHEMISCHE STRUKTUR VON PROPOFOL</b>	<b>5</b>
<b>2.3</b>	<b>PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK VON PROPOFOL</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>FETTEMULSIONEN ALS TRÄGERSUBSTANZ FÜR INTRAVENÖSE MEDIKAMENTE</b>	<b>8</b>
2.4.1	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER FETTEMULSIONEN	8
2.4.2	AUFBAU DER FETTEMULSIONEN	9
2.4.3	INSTABILITÄT UND TOXIZITÄT VON IV-FETTEMULSIONEN	9
2.4.4	INFEKTIONSKOMPLIKATIONEN	11
2.4.5	BEDEUTUNG DER TRÄGERSUBSTANZ VON PROPOFOL	12
<b>2.5</b>	<b>URSACHEN DES PROPOFOLINJEKTIONSSCHMERZES</b>	<b>14</b>
<b>2.6</b>	<b>METHODEN ZUR PRÄVENTION DES PROPOFOLINJEKTIONSSCHMERZES</b>	<b>15</b>
2.6.1	EINSATZ VON PHARMAKA	15
2.6.2	ANWENDUNG PHYSIKALISCHER MAßNAHMEN	19
<b>2.7</b>	<b>METHODEN ZUR MESSUNG DES INJEKTIONSSCHMERZES</b>	<b>21</b>
2.7.1	GRUNDLAGEN ZUR SCHMERZMESSUNG	21
2.7.2	SCHMERZMESSUNG IM ALTER VON 0-3 JAHREN	22
2.7.3	SCHMERZMESSUNG AB DEM 4. LEBENSJAHR	23
<b>2.8</b>	<b>PLANUNGSGRUNDLAGEN DER STUDIE</b>	<b>23</b>
2.8.1	AUSGANGSSITUATION FÜR DIE PLANUNG DER VORLIEGENDEN STUDIE:	23
2.8.2	FRAGESTELLUNGEN FÜR DIE STUDIE	25

---

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>STUDIENDESIGN</b>	<b>26</b>
<b>3.2</b>	<b>PATIENTENCHARAKTERISTIK</b>	<b>26</b>
3.2.1	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	26
3.2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	26
3.2.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	27
<b>3.3</b>	<b>RANDOMISIERUNG</b>	<b>27</b>
<b>3.4</b>	<b>STUDIENMEDIKATION</b>	<b>28</b>
<b>3.5</b>	<b>BEGLEITBEHANDLUNGEN</b>	<b>29</b>
3.5.1	NOTWENDIGE BEGLEITBEHANDLUNGEN	29
3.5.2	NICHT ERLAUBTE BEGLEITBEHANDLUNGEN	30
3.5.3	ERLAUBTE BEGLEITBEHANDLUNGEN	30
<b>3.6</b>	<b>DEFINITION DER ZIEL- UND BEGLEITKRITERIEN</b>	<b>30</b>
3.6.1	ZIELKRITERIEN	30
3.6.2	BEGLEITKRITERIEN	31
<b>3.7</b>	<b>METHODEN</b>	<b>31</b>
3.7.1	MESSVERFAHREN FÜR DIE ZIELPARAMETER INJEKTIONSSCHMERZ	31
3.7.2	MESSVERFAHREN FÜR DIE BEGLEITPARAMETER	32
3.7.3	HÄMODYNAMIK UND WEITERE SICHERHEITSPARAMETER	33
3.7.4	ARZNEIMITTELSICHERHEIT	35
<b>3.8</b>	<b>STATISTIK</b>	<b>35</b>
3.8.1	STATISTISCHE TESTS	35
3.8.2	SIGNIFIKANZNIVEAU, FALLZAHLABSCHÄTZUNG	36
3.8.3	GRAPHIKEN	37
<b>3.9</b>	<b>ABLAUFDIAGRAMM</b>	<b>38</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>PATIENTENCHARAKTERISTIK</b>	<b>39</b>
4.1.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN UND STUDIENAUSSCHLÜSSE	39

---

4.1.2	ANAMNESTISCHE DATEN	39
4.1.3	OPERATIONSINDIKATIONEN	40
4.1.4	AUSGANGSWERTE DER VITALPARAMETER UND SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGEL	40
<b>4.2</b>	<b>STUDIENPROTOKOLLVERLETZUNGEN</b>	<b>41</b>
<b>4.3</b>	<b>HOMOGENITÄTSPRÜFUNG DER STUDIENARME</b>	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>DATEN ZUM STUDIENABLAUF</b>	<b>42</b>
4.4.1	ORT DES VENENZUGANGS	42
4.4.2	PHARMAKODYNAMISCHE DATEN DES PROPOFOLS	42
4.4.3	PROPOFOLVERBRAUCH	42
4.4.4	WEITERE MEDIKATION	43
<b>4.5</b>	<b>INJEKTIONSSCHMERZ</b>	<b>43</b>
4.5.1	SPONTANÄÜBERUNGEN UND DEREN INTENSITÄT	43
4.5.2	MOTORISCHE REAKTIONEN	44
4.5.3	BEURTEILUNG DES INJEKTIONSSCHMERZES DURCH DEN ANÄSTHESISTEN MITTELS VAS	46
4.5.4	ZUSAMMENGEFASSTE REAKTIONEN AUF DEN INJEKTIONSSCHMERZ	47
<b>4.6</b>	<b>VERLAUF DER VITALPARAMETER</b>	<b>48</b>
4.6.1	BLUTDRUCK	48
4.6.2	HERZFREQUENZ	49
4.6.3	PULSOXYMETRISCH GEMESSENE ARTERIELLE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	50
<b>4.7</b>	<b>SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGEL</b>	<b>50</b>
<b>4.8</b>	<b>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>KRITIK DER METHODE</b>	<b>53</b>
5.1.1	GEWÄHRLEISTUNG DES RANDOMISIERUNGSPLANS UND DOPPELTBLINDEN CHARAKTERS DER STUDIE	53
5.1.2	EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN PROPOFOLINJEKTIONSSCHMERZ AUßERHALB DER MODIFIKATION DER TRÄGERFETTEMULSION	54
5.1.3	STUDIENDESIGN ZUR SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGELBESTIMMUNG	54

---

5.1.4	MESSUNG DES INJEKTIONSSCHMERZES	54
5.1.5	STUDIENDESIGN UND „KONTROLLGRUPPE“	57
5.1.6	VERSTÖßE GEGEN DAS STUDIENPROTOKOLL	58
5.1.7	HOMOGENITÄT DER PRÜFGRUPPEN	59
<b>5.2</b>	<b>ERGEBNISDISKUSSION</b>	<b>59</b>
5.2.1	VERGLEICH DES PHARMAKODYNAMISCHEN WIRKPROFILS DER PRÜFSUBSTANZEN	59
5.2.2	INTERPRETATION DER UNERWÜNSCHTEN NEBENWIRKUNGEN DER PRÜFSUBSTANZEN	60
5.2.3	INTERPRETATION DER MESSGRÖßEN DES INJEKTIONSSCHMERZES	61
5.2.4	SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGEL	64
5.2.5	HÄMODYNAMIK	72
<b>5.3</b>	<b>VERGLEICH VON PROPOFOL 0,5% MIT ETABLIERTEN METHODEN ZUR INJEKTIONSSCHMERZPROPHYLAXE</b>	<b>76</b>
<b>5.4</b>	<b>AUSBLICK UND OFFENE FRAGESTELLUNGEN</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>121</b>
7.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN	121
7.2	ANAMNESTISCHE DATEN	122
7.3	AUSGANGSWERTE DER VITALPARAMETER UND SERUM- TRIGLYCERIDSPIEGEL	123
7.4	HOMOGENITÄT DER BEHANDLUNGSGRUPPEN	124
7.5	VENENZUGANG UND PHARMAKODYNAMIK	125
7.6	PROPOFOLVERBRAUCH	126
7.7	WEITERE MEDIKATION	127
7.8	INJEKTIONSSCHMERZ	128
7.9	SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	129

---

<b>7.10</b>	<b>DIASTOLISCHER BLUTDRUCK</b>	<b>130</b>
<b>7.11</b>	<b>MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK</b>	<b>131</b>
<b>7.12</b>	<b>HERZFREQUENZ</b>	<b>132</b>
<b>7.13</b>	<b>PULSOXYMETRISCH GEMESSENE ARTERIELLE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG</b>	<b>133</b>
<b>7.14</b>	<b>SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGEL</b>	<b>134</b>
<b>7.15</b>	<b>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE BIS ZUM ENDE DER UNTERSUCHUNGSPHASE</b>	<b>135</b>
<b>7.16</b>	<b>MAP IN ABHÄNGIGKEIT VOM SERUM-TRIGLYCERIDSPIEGEL</b>	<b>136</b>
<b>8</b>	<b>PUBLIKATION</b>	<b>137</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>138</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>139</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifizierung in der Anästhesie)
bpm	beats per minute (Herzschläge pro Minute)
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
DBP	Diastolischer arterieller Blutdruck
dl	Deziliter
$F_iN_2O$	inspiratorische Lachgasfraktion
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ggf.	gegebenenfalls
gr	Gramm
h	hour (Stunde)
5-HT	Hydroxytryptamin (Serotonin)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCT	Langkettige Triglyceride
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCT	Mittelkettige Triglyceride
mg	Milligramm
$\mu$ g	Mikrogramm
Min.	Minute

---

ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
N <sub>2</sub> O	Stickoxydul (Lachgas)
NNT	Number needed to treat
o/w	Öl in Wasser Emulsion
OP	Operation
pH	Maß für die Wasserstoffionenkonzentration
pKs	Stärke der Proteolyse eines Säure-Basen-Paares
PONV	postoperative nausea and vomiting
SBP	Systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
supp	Suppositorium
TCI	Target controlled infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
w/o	Wasser in Öl Emulsion
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Zusammenfassung

**Einleitung** Propofol stellt aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften das Standardhypnotikum im Bereich der intravenösen Anästhesie dar. Ein großer Nachteil der Substanz ist der Injektionsschmerz. Es wird angenommen, dass der Anteil an freiem Propofol in der wässrigen Phase verantwortlich für den Injektionsschmerz ist. In der vorliegenden Studie sollte erstmalig untersucht werden, ob die Anwendung einer 0,5%igen Propofol MCT/LCT-Emulsion der handelsüblichen 1%igen Propofol MCT/LCT-Emulsion zu einer Reduktion des Injektionsschmerzes führen kann.

**Methode** Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, monozentrische Untersuchung an 64 Kindern im Alter von 2 - 6 Jahren konzipiert, die entweder Propofol 1% oder Propofol 0,5% zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie in einer MCT/LCT-Emulsion erhielten. Die Inzidenz und die Stärke des Injektionsschmerzes wurden anhand der Ausprägungen der Spontanreaktionen und des Wegziehens des Injektionsarms sowie einer visuellen Analogskala beurteilt. In einer Subgruppe von 2 x 10 Patienten erfolgte die Messung der Serum-Triglyceridspiegel vor sowie 3 und 20 Minuten nach Ende der Propofolinjektion.

**Ergebnisse** Die Untersuchungsgruppen zeigten keine Unterschiede in der Höhe der Propofolinduktionsdosis oder in pharmakodynamischen Parametern. 23 % der Patienten in der Propofol 0,5%- und 70% der Patienten in der Propofol 1,0%-Gruppe zeigten eine Schmerzreaktion während der Injektion der Induktionsdosis ( $p < 0,001$ ). Die Serum-Triglyceridspiegel-Konzentrationen waren zu beiden Messzeitpunkten nach Propofolinjektion höher in der Propofol-0,5 %-Gruppe (251,7 vs. 148,8 mg/dl;  $p = 0,001$  und 135,5 vs. 75,5 mg/dl;  $p=0,03$ ). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf.

**Schlussfolgerung** Gegenüber der handelsüblichen 1%igen Propofol MCT/LCT Emulsion führt 0,5%iges Propofol (MCT/LCT) zu einer effektiven Reduktion des Injektionsschmerzes während der Narkoseeinleitung bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren mit einer NNT von 1,76. Nach einer Kumulativdosis von 4 - 5 mg/kg KG Propofol 0,5% MCT/LCT Emulsion kommt es nicht zu klinisch relevantem Ansteigen der Serum-Triglycerid-Konzentrationen bei gesunden Kindern ohne Fettstoffwechselstörung.

## 1.1 Abstract

**Pain on injection and compatibility of propofol used for induction of anesthesia in infants. A comparison of Propofol 0,5% with commercially available Propofol 1,0% in a 10% MCT/LCT-emulsion.**

**Background:** Propofol has many beneficial pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and is used frequently for induction of anaesthesia. However, one of its major adverse effects is pain on injection. The reason for the pain is assumed to be the aqueous phase of the propofol emulsion. Thus, for the first time, this study tested the hypothesis, that dilution of propofol to a 0.5% emulsion might reduce the incidence of pain during propofol injection.

**Methods:** The study design was prospective, monocenter, double-blind and randomized. 64 children aged 2-6 years were scheduled to receive propofol 0.5% or propofol 1.0% in a medium-chain-triglyceride/long-chain-triglyceride-emulsion. Incidence and intensity of pain were assessed by spontaneous expressions of pain and withdrawal of the arm. In a subgroup of 2 x 10 children serum triglyceride levels were measured before, 3 and 20 min after induction. Adverse events were recorded.

**Results:** The demographical data of the children and the applied propofol dose for induction of anaesthesia did not differ between groups. 23% of the children in the propofol 0.5% group and 70% in the propofol 1.0% group showed at least one pain reaction ( $p < 0,001$ ). Serum triglycerides were higher in the propofol 0.5% group 3 and 20 min after injection (251.7 vs. 148.8 mg/dl;  $p = 0.001$  and 135.5 vs. 75.5 mg/dl;  $p = 0.03$ ). Adverse events or did not occur.

**Conclusions:** Propofol 0,5% in a 10% medium-chain-triglyceride/long-chain-triglyceride-emulsion reduced pain effectively (NNT 1,76) during injection in children aged 2-6 years. Cumulative doses until 4-5 mg/kg propofol led to moderate increases of triglyceride levels and did not result in significant adverse events.

## 2 Einleitung

Propofol wurde nach seiner klinischen Erstbeschreibung 1977 (146), 1989 in Deutschland eingeführt. Die anästhetische Potenz von Diisophenol wurde erstmals 1973 (erfasst als ICI 35868) in Cheshire, England, beschrieben. (132, 284)

Propofol kommt den Anforderungen an ein ideales Hypnotikum recht nahe: Es garantiert rasches Einschlafen und kumuliert nicht bei der Applikation klinischer Dosen (1, 62). Das Aufwachen geschieht prompt und ohne Störungen von Wahrnehmung und Verhalten, die volle Vigilanz und Kontrolle wird innerhalb kürzester Zeit wiedererlangt, der antiemetische Effekt der Substanz kann zur Prophylaxe eines postoperativen Erbrechens ausgenutzt werden (136, 138, 235, 245, 268, 276, 292). Durch seine Reflexdämpfung hat sich Propofol als vorteilhaftes Anästhetikum zur Platzierung von Kehlkopfmasken oder einer Intubation ohne gleichzeitige Gabe von Muskelrelaxanzien bewährt (7, 117). Die Triggerung einer malignen Hyperthermie durch Inhalationsanästhetika kann durch eine rein intravenöse Narkoseführung unter Verwendung von Propofol vermieden werden (119, 154, 276). Der Einsatz von Propofol bei Porphyrie gilt allgemein als sicher (196). Daneben kann Propofol in subhypnotischer Dosis zur Behandlung von Juckreiz eingesetzt werden, der durch epidurale oder intrathekale Opiatapplikation induziert wurde (33, 34).

Erst mit Propofol hat die totale intravenöse Anästhesie ihren heutigen Stellenwert erhalten. Heutzutage werden zunehmend diagnostische Eingriffe (z.B. Gastroskopie, Bronchoskopie, CT, MRT) oder kleinere Operationen im Kleinkindalter durchgeführt (113, 155). Bei diesem Patientenkollektiv ist dazu in der Regel eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie notwendig. Die Durchführung findet häufig außerhalb von Räumen mit zentraler Gasversorgung/Klimaanlage mittels Narkosegeräten ohne Narkosegas-Absaugeinrichtung statt. Eine Inhalationsanästhesie oder der Einsatz von Lachgas ist in dieser Situation nicht möglich, so dass die TIVA mit Propofol die einzig praktikable Alternative darstellt (154, 276, 297).

Im Vergleich zur Inhalationsanästhesie bzw. zur Inhalationseinleitung einer Narkose bestehen die Nachteile der TIVA zum einen in der Notwendigkeit eines intravenösen Venenzugangs, dessen Etablierung bei wachen Kleinkindern teilweise problematisch ist. Außerdem fehlen - im Gegensatz zu den Inhalationsanästhetika - bisher die technologischen Möglichkeiten, die den Narkoseschlaf sicher vermittelnden

Plasmakonzentrationen kontinuierlich zu bestimmen. Dadurch kann es während einer TIVA zu einer intraoperativen Awareness kommen (138). Die Nutzung von TCI („target controlled infusion“), bei denen unter Berücksichtigung von Körpergewicht, Körpergröße und hypothetischen Plasmavolumen die kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Propofol zum Erreichen einer „sicheren“ steady state Plasmakonzentration von einer Infusionspumpe berechnet wird, sind in der Kinderanästhesie inzwischen zugelassen, es bestehen aber noch wenig klinische Erfahrungen (71, 269).

Eine weitere nachteilige, vor allem die Anwendung im Kindesalter limitierende Nebenwirkung von Propofol ist der Injektionsschmerz. Nach der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) bei einem Kollektiv von insgesamt 6264, überwiegend erwachsenen Patienten besteht ohne jegliche Intervention eine Inzidenz des Injektionsschmerzes von durchschnittlich 70%. Insbesondere bei der Propofolapplikation über eine Vene am Handrücken, die bevorzugt bei Kleinkindern verwendet wird, entsteht ein erheblicher Injektionsschmerz (112, 261). Nach einer Untersuchung von Macario (178) steht, unter Berücksichtigung der Häufigkeit und Schwere von anästhesiologischen Nebenwirkungen, der Propofolinjektionsschmerz an 7. Position der wichtigsten Nebenwirkungen, die es zu verhindern gilt. Insbesondere bei Kleinkindern ist das Auslösen eines Schmerzreizes in der vulnerablen Phase der Narkoseinduktion problematisch und kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie Laryngospasmus oder Bronchospasmus führen. Auch durch Prämedikation mit einem Anxiolytikum ist diese Reaktion nicht sicher zu verhindern und kann dem Einsatz von Propofol ggf. entgegenstehen.

## 2.1 Alternativen zu Propofol

Alternativen zur Anästhesie mittels Propofol könnten in dem Einsatz von Barbituraten, Etomidat oder Ketamin liegen.

Barbiturate kumulieren jedoch bei repetitiver oder kontinuierlicher Zufuhr über einen längeren Zeitraum ganz erheblich. Daraus resultieren lange Aufwachzeiten, die besonders im Bereich der ambulanten Anästhesie nicht zu tolerieren sind: Schutzreflexe fehlen während der kritischen Aufwachphase, die Kinder müssen lange nachbeobachtet werden (276).

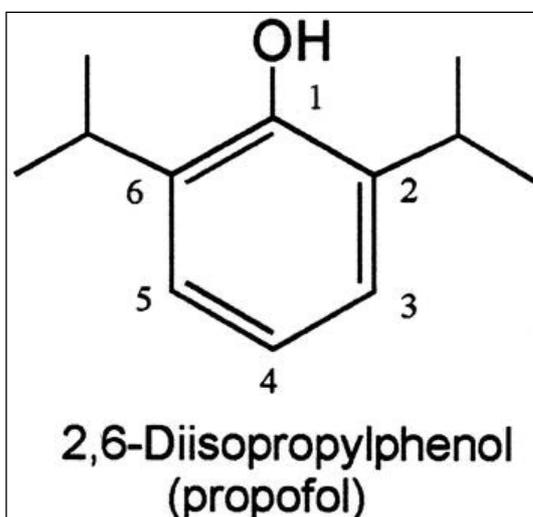
Methohexital besitzt als kurzwirksames Barbiturat zwar eine relativ gute Steuerbarkeit, verursacht aber einen extremen Injektionsschmerz (298).

Etomidat ist prinzipiell eine mögliche Alternative. Bei länger dauernder, kontinuierlicher Zufuhr kommt es aber zu einer Suppression der Kortisolsynthese, die zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten auf Intensivstation geführt hat (165). Etomidat hat deshalb keinen Einzug in die Praxis der intravenösen Anästhesie gefunden. Donmez (70) konnte sogar zeigen, dass bereits eine einzige intravenöse Narkoseeinleitung mit Etomidat bei Kindern zu einem signifikanten Abfall der Serum-Kortisol-Konzentration führt, der noch 24 h später nachweisbar ist.

Ketamin spielt immer noch eine bedeutende Rolle in der Kinderanästhesie. Kombiniert mit einem Benzodiazepin oder Propofol hat es seinen festen Platz in der Analgosedierung für viele kleinere diagnostische oder therapeutische Prozeduren. Dabei wird die Schwelle zur Allgemeinanästhesie oft überschritten. Die Anwendung über einen längeren Zeitraum führt allerdings durch Kumulation von Ketamin zu einem sehr verzögerten Aufwachen: Nach einer mehrstündigen Ketaminnarkose schlafen Kinder oft noch mehrere Stunden aus. Für den Einsatz im kinderchirurgischen Tagesgeschäft (ambulante Patienten, beschränkte Kapazität im Aufwachraum) eignen sich Ketaminmononarkosen deshalb nicht. Daneben machen sich Hypersalivation und bronchiale Hypersekretion als Nebenwirkung sehr störend bemerkbar (199)

## 2.2 Chemische Struktur von Propofol

Propofol besitzt im Vergleich zu den anderen intravenösen Anästhetika eine einzigartige Zusammensetzung. Es ist ein einfaches Phenol, welches mit zwei Isopropylgruppen, die jeweils der Hydroxylgruppe des Phenols benachbart sind, substituiert ist. (siehe Abb. 1)



**Abbildung 1.** Chemische Struktur von Propofol (2,6-diisopropylphenol)

In seiner Reinform ist Propofol bei Raumtemperatur ein Öl mit leicht gelblicher Farbe. Obwohl die meisten intravenösen Anästhetika in Form einer Salzlösung zubereitet werden können, ist dies bei Propofol nicht möglich. Die einzige ionisierte funktionelle Gruppe von Propofol, die Hydroxylgruppe, hat einen pKs-Wert (Maß der Stärke eines Säure-Basen-Paars) von 11, was es für die Zubereitung in einer Salzlösung unbrauchbar macht (302). Die übrigen Strukturen von Propofol, der Benzolring und die Isopropylseitengruppen, sind stark lipophil. Daraus resultiert ein Molekül mit einer sehr geringen Wasserlöslichkeit von 150 µg/l (201).

Die hohe Lipophilie bedeutet umgekehrt, dass Propofol nur mit lipophilen Substanzen oder organischen Lösungsmitteln gemischt werden kann. Da organische Lösungsmittel zu toxischen Nebenwirkungen führen, wird Propofol zur Verwendung in der Klinik in einer Fettemulsion gelöst.

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wurde wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit zunächst in Cremophor EL gelöst und 1977 durch Kay und Rolly klinisch erprobt (146). Wegen häufiger anaphylaktoider Reaktionen, die dem Lösungsmittel Cremophor zugeschrieben wurden (38), wurde Propofol neu aufbereitet und 1984 erstmalig in einer Fettemulsion mit langkettigen Fettsäuren (LCT-Emulsion) vorgestellt (95). Die anästhetische Potenz stellte sich als gleichwertig zu der mit Cremophor aufbereiteten Substanz dar, allerdings ohne das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen (58). Diese Fettemulsion wurde als Intralipid® bereits zur parenteralen Ernährung viele Jahre eingesetzt. Bereits 1983 wurde Intralipid® erfolgreich bei Etomidat als Trägeremulsion für eine schmerzfreie Injektion eingesetzt (96). Die Pharmafirma AstraZeneca führte 1984 Propofol, damals unter dem Handelsnamen Disoprivan®, mit einem Wirkstoffgehalt von einem Prozent ein. Von der Fa. Braun-Melsungen wurde 1999 das Präparat Propofol-®Lipuro 1% mit einer Lipidemulsion aus mittel- und langkettigen Fettsäuren in die Praxis eingeführt. Diese MCT/LCT-Fettemulsion war im Vorfeld in Form von Lipovenös® MCT in der parenteralen Ernährung angewendet worden. Dabei hatte sich, aufgrund der schnelleren Metabolisierung von mittelkettigen gegenüber langkettiger Fettsäuren, das Präparat Lipovenös® MCT bereits in der klinischen Praxis bewährt (60, 61, 176, 120, 125).

## 2.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wird – aufgrund seiner Wasserunlöslichkeit - bisher als 1%ige oder 2%ige Lösung in einer Lipid-Wasser-Emulsion stabilisiert. Die Emulsion enthält Sojabohnenöl, Phospholipide aus Eigelb, Glycerol und Wasser. Wie die meisten Hypnotika entfaltet Propofol seine depressive ZNS-Wirkung durch Aktivierung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplexes (104). Außerdem werden Propofol auch Einflüsse auf andere neuronale Ionen-Kanäle zugesprochen (88).

Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit verteilt es sich rasch aus dem Blut in das Zentralnervensystem (ZNS). Der Verteilungsquotient  $\lambda_{\text{Oktanol/Puffer}}$  von Propofol beträgt 5000, d.h. Propofol reichert sich in Oktanol (stellvertretend für lipidhaltige Membranen) 5000fach mehr an als in einer Pufferlösung mit einem pH von 7,4 (stellvertretend für das wässrige Milieu des Extrazellulärraumes).

Die Einleitungs-Dosis für Propofol beträgt beim Erwachsenen 1-2,5 mg/kg KG (240) und muss, wie bei allen Hypnotika, individuell angepasst werden. Insbesondere ist bei älteren Patienten (> 55 Jahre) und bei Patienten der ASA-Risikogruppe III-IV eine Dosisreduktion auf 1-1,5 mg/kg KG erforderlich (256).

Bei Kindern ab dem schulpflichtigen Alter ist in der Regel die Gabe von 2,5 mg/kg KG zur Narkoseinduktion erforderlich (103, 181, 227). Bei jüngeren Kindern kann die Dosis höher liegen (2,5 – 4 mg/kg KG und höher). Der höhere Dosierungsbedarf bei Säuglingen bzw. Kindern im Vergleich zu Erwachsenen liegt an dem – bezogen auf das Körpergewicht – höheren Verteilungsvolumen und Clearance. Unterhalb des Lebensalters von 1 Monat ist Propofol nicht zugelassen.

Der Bewußtseinsverlust nach Bolusgabe tritt innerhalb von 25–40 Sekunden ein. Die maximale Wirkung ist nach ca. 3,5 Min. erreicht und die Wirkdauer beträgt 6-10 Min. (260, 263). Die Veränderungen der Blutkonzentration nach Injektion von Propofol lassen sich am besten mit einem Dreikompartimentmodell beschreiben. Die initiale Halbwertszeit liegt zwischen 1,5 Min. und 4,2 Min., welche durch die schnelle Umverteilung aus den gut durchbluteten Geweben bedingt ist. Nach dieser Umverteilungsphase folgt eine zweite Eliminationsphase mit einer Dauer von 9,3 - 56 Min. In einer dritten Phase wird Propofol aus bradytrophem Geweben eliminiert. Diese Phase dauert 209 - 475 Min.

Die Metabolisierung erfolgt durch Konjugation in der Leber. Die Clearance von Propofol bei Erwachsenen ist mit rund 30ml/min/kg KG die höchste unter den derzeit klinisch verfügbaren Hypnotika (263). Im Schulkindalter steigt die Clearance auf Werte bis 40 ml/min/kg KG an (144, 250, 140, 290), während im Kleinkindalter sogar Werte bis über 50 ml/min/kg KG beschrieben sind (242, 244, 206).

Aufgrund dieser hohen Clearance verliert Propofol auch bei längerfristiger Infusion nicht seine gute Steuerbarkeit, was sich darin äußert, dass die kontextsensitive Halbwertszeit auch bei einer Infusionsdauer von bis zu 10 Stunden unter 40 Minuten bleibt (123). Die Eliminationshalbwertszeit (3. Phase des Dreikompartimentmodells) von über 4 Stunden steht dazu nicht im Widerspruch, sondern ist nur der Ausdruck der langsamen Umverteilung aus dem bradytrophem Fettgewebe, bei dem keine relevanten Plasmaspiegel von Propofol erreicht werden (259).

## **2.4 Fettemulsionen als Trägersubstanz für intravenöse Medikamente**

### **2.4.1 Geschichtliche Entwicklung der Fettemulsionen**

Fettemulsionen wurden primär als eine Möglichkeit der parenteralen Zufuhr von Kalorienträger angesehen, welche bei unterernährten Patienten eingesetzt werden kann, bei denen die enterale Ernährung nicht oder nicht ausreichend möglich ist (4). Experimentell erfolgte beim Menschen die intravenöse Fettzufuhr bereits 1920, bis sie Ende der 50er Jahre Einzug in die klinische Praxis hielt (170). Zwischen 1957 und 1965 wurde über Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Fettemulsionen berichtet, welche in ihrer stärksten Ausprägung als „fat overload syndrom“ bezeichnet wurden.

Als Trägersubstanz für wasserunlösliche Medikamente wurden Fettemulsionen erst seit den 80er Jahren eingesetzt. Innerhalb der Anästhesie stellt dabei Propofol eines der bedeutendsten Medikamente unter Verwendung einer Fettemulsion als Trägerlösung dar.

### 2.4.2 Aufbau der Fettemulsionen

Emulsionen sind grundsätzlich ein 2-Phasen-System, welches aus einer inneren und äußeren Phase besteht. Dabei werden 2 Arten von Emulsionen unterschieden, bei denen zur Namensgebung die innere Phase als erste genannt wird: Öl in Wasser, abgekürzt als o/w und Wasser in Öl, abgekürzt w/o. Die externe Phase bestimmt die physikochemischen Eigenschaften der Emulsion, so dass zur intravenösen Gabe von Emulsionen nur o/w-Präparate in Frage kommen, da das Blut überwiegend einen hydrophilen Charakter hat.

Die intravenöse Gabe einer w/o -Emulsion würde zu einer fatalen pulmonalen Fettembolie führen. Da die Störung der Stabilität einer o/w-Emulsion zu einer Separierung der Fettphase führen kann, welche ebenfalls die Gefahr einer Fettembolie birgt, wird nachfolgend näher auf die Stabilisierung solcher o/w-Emulsionen eingegangen.

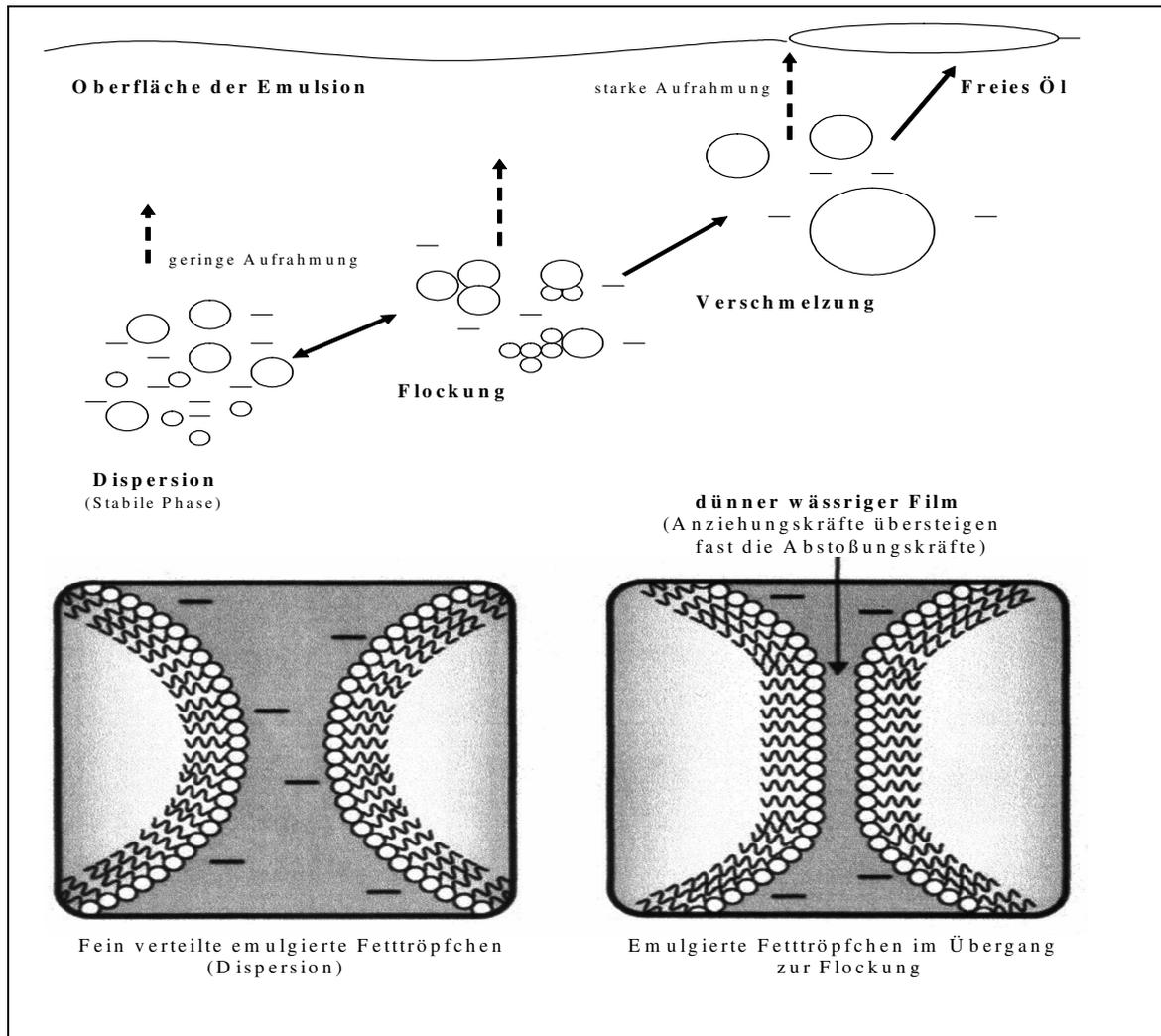
Zur Durchmischung der Fett- und Wasserphase ist ein Emulgator notwendig, welcher im Propofol in Form von Phospholipiden aus Eigelb vorliegt. Der Emulgator weist eine geladene Region (Kopf), welche zu der wässrigen Phase gerichtet ist, und eine ungeladene Region (Schwanz), welche zu der Fettphase weist, auf demselben Molekül auf und hat somit gleichzeitig hydrophile und hydrophobe Eigenschaften. Diese gleichzeitigen gegensätzlichen Eigenschaften sind die Voraussetzung zur Stabilisierung der Emulsion. Der Emulgator bildet einen engen monomolekularen Film um ein Fetttröpfchen und stellt damit eine mechanische Barriere gegen benachbarte Fetttröpfchen dar.

Unter optimalen Bedingungen besteht also eine homogene o/w-Emulsion, welche ihre Stabilität durch die Brückenbildung zwischen Wasser und Öl durch den Emulgator findet.

### 2.4.3 Instabilität und Toxizität von iv-Fettemulsionen

Der Endzustand einer instabilen Emulsion ist die vollständige Separierung in eine Öl- und eine Wasserphase, wie sie ohne Emulgator besteht. Jede Emulsion kehrt in einem thermodynamisch instabilen System letztendlich in ihre ursprünglichen 2 Phasen zurück, welche temporär durch den Emulgator durchmischt waren.

Abbildung 2 zeichnet den zeitlichen Ablauf eines Abbaus einer stabilen Fettemulsion mit Dispersion der Fetttröpfchen über eine Flockung und nachfolgende Verschmelzung der Fetttröpfchen bis hin zu der Aufräumung des Fettanteils der Emulsion als freies Öl auf.



**Abbildung 2:** Oben: Abbau einer stabilen dispersen Fettemulsion zu freiem Öl. Unten: Ausflockung von Fetttropfchen durch Abnahme der Oberflächenspannung (modifiziert nach Baker (16)).

Der häufigste Grund einer Instabilität ist eine Veränderung der elektrostatischen Ladung durch Abfall des pH-Wertes (200). Nach US-Pharmakologie-Richtlinien sollte der pH-Bereich für Fettemulsionen zwischen 6,0 und 9,0 liegen (289).

Fettemulsionen verlieren in Abhängigkeit von ihren Lagerungsbedingungen im Verlaufe der Zeit ihre Stabilität. Unter Einhaltung der Vorgaben der Hersteller beträgt diese, je nach Präparat, 2-3 Jahre (AstraZeneca, B.-Melsungen). Falls diese Bedingungen nicht eingehalten werden ist die Zeit deutlich verkürzt (101). Physikalische Maßnahmen wie Erwärmung, unruhige Lagerung, Einfrieren und Wiederauftauung können zu einer Instabilität der noch ungeöffneten Präparate führen (101, 249) und müssen bei der Lagerung vermieden

werden. Die viel häufiger eintretende Instabilität durch chemische Faktoren, ausgehend durch Einflussnahme des klinischen Nutzers, wird im Kapitel 1.4.5 mitbehandelt.

Durch die intravenöse Zufuhr von freiem Öl besteht die Gefahr einer potentiell letalen Fettembolie (124). Bei der Trägerlösung des Propofols in der vorliegenden Studie (Lipofundin® MCT/LCT 10 %) handelt es sich nicht um ein Öl, sondern um eine Lipidemulsion. Fettembolien, die durch die direkte Applikation von Öl verursacht werden könnten, waren somit durch die Verwendung einer stabilen Lipidemulsion von vorneherein ausgeschlossen.

#### **2.4.4 Infektionskomplikationen**

Fettemulsionen bieten aufgrund ihrer Zusammensetzung einen hervorragenden Nährboden für Bakterien. Sie sind nahezu isoosmolar, haben einen fast neutralen bis alkalischen pH-Wert, enthalten Glycerol und beinhalten 80-90 % Wasser in Abhängigkeit von der Fettkonzentration von 10-20 %.

Eine Kontamination von intravenösen Medikamenten kann intrinsisch oder extrinsisch vorkommen. Obwohl Fälle von intrinsischen, bereits bei der Herstellung entstandene Verunreinigungen beobachtet wurden (11), spielen diese gegenüber der extrinsischen, durch den klinischen Anwender verursachten Verunreinigung (197, 87, 133, 192), eine sehr geringe Rolle.

Auch unter Propofol kann es zu bakteriellem Wachstum kommen (29, 157, 251, 272, 273, 293). Der Zusatz von EDTA (106) oder Metabisulfit (264) als antimikrobielle Zusatzstoffe kann zu einer Reduktion von bakteriellem Wachstum beitragen. Da die Zusatzstoffe aber nicht gegen alle potentiellen Mikroorganismen aktiv sind und das 1999 zugelassene Präparat Propofol-®Lipuro ohne antimikrobielle Zusatzstoffe hergestellt wird, müssen beim Umgang mit Propofol folgende Kriterien eingehalten werden:

- Einhaltung strenger Asepsis, insbesondere der Händedesinfektion
- Verbrauch des Propofols, wie bei anderen Fettemulsionen auch, innerhalb von 12 Stunden. Bei Verdünnen des Propofols oder Umfüllen in andere Spritzensysteme reduziert sich die Nutzungszeit auf 6 Stunden (266).
- Vermeiden von Erwärmung des Propofols. Eine Erwärmung der Fettemulsion wurde mit teilweiseem Erfolg zur Reduktion des Injektionsschmerzes eingesetzt.

Dies ist aber insbesondere bei Propofol-®Lipuro ohne antimikrobielle Zusatzstoffe gefährlich, da eine Erwärmung das bakterielle Wachstum fördert (46, 272, 273).

### 2.4.5 Bedeutung der Trägersubstanz von Propofol

Obwohl Propofol seit seiner klinischen Einführung millionenfach erfolgreich eingesetzt wurde, bestehen nach wie vor Nachteile der Substanz, die mit der Trägersubstanz zusammenhängen. Diese beinhalten die potentielle Instabilität der Fettemulsion (223), den in den USA geforderten Einsatz von antimikrobiellen Zusatzstoffen (29, 158), Vorkommen einer Hypertriglyceridämie (303, 191) und das Auftreten von Injektionsschmerzen (281, 299). Zusätzlich bestehen Fragen zur Verträglichkeit der Zusatzstoffe, welche das mikrobielle Wachstum verhindern sollen (246, 19).

Um die nachteiligen Effekte der Fettemulsionen abzumildern, hat es zahlreiche Versuche gegeben, Modifikationen der Propofolemulsionen vorzunehmen.

Solche Modifikationen beinhalten die Erhöhung der Propofolkonzentration in der Emulsion, Herstellung von Emulsionen mit weniger als 10 % Fettgehalt, Verwendung von Fetten mit verschiedenen Fettsäuren und die Modifikation der Emulsion mittels Proteineinsatz.

Untersuchungen zum Einsatz von anderen Emulgatoren als Phospholipide, die den Hauptbestandteil des Emulgators Eigelblecithin darstellen, waren aufgrund der Nebenwirkung wie Hämolyse bisher nicht erfolgreich (32).

Eine Erniedrigung des Fettanteils in der Emulsion ist klinisch in dem Präparat Ampofol® (Amphastar Pharmaceuticals, Inc., Rancho Cucamonga, CA) getestet worden. Ampofol® enthält 1 % Propofol mit einem, im Vergleich zu Disoprivan®, halbierten Sojabohnenfettanteil von 5 % und einem ebenfalls halbierten Emulgatoranteil von 0,6 % Lecithin (270, 271). Neben dem Vorteil der geringeren Fettzufuhr durch Ampofol®, scheint das Präparat das Bakterienwachstum stärker als Disoprivan® zu verzögern (311). Ampofol® weist das gleiche pharmakokinetische Profil wie Propofol in 10%iger Fettemulsion auf (270). Ein entscheidender Nachteil von Ampofol® ist allerdings die Häufigkeit und Schwere des Injektionsschmerzes, welcher trotz des Einsatzes von Lidocain signifikant über dem von Disoprivan® liegt (270, 271). Die Schmerzinzidenz ist direkt mit

dem Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase korreliert. (13, 68, 70, 150). Song (270) interpretierte daher seine Ergebnisse so, dass der geringe Fettanteil im Propofol zu einer Verschiebung des freien Propofols in die wässrige Phase führt und den höheren Injektionsschmerz verursacht.

Gegenwärtig existieren zwei Propofolemulsionen, welche Modifikationen in ihrem Fettanteil in Form von mittelkettigen Fettsäuren aufweisen: IDD-D propofol (IDD-D = insoluble drug delivery; microdroplet; SkyePharma Inc., New York, NY) und Propofol-®Lipuro (B. Braun Melsungen, Germany).

Mittelkettige Fettsäuren enthalten Kohlenwasserstoffketten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und finden sich in hohen Konzentration z.B. in Kokosnussöl. MCTs zeigen eine höhere Löslichkeit für lipophile Substanzen als LCTs (28). Weiterhin werden MCTs schneller metabolisiert als LCTs (126) und werden im Rahmen einer parenteralen Ernährung besser toleriert als ausschließlich LCTs (42, 253).

Ein potentieller Nachteil von MCTs ist das Auftreten von Ketonkörpern wie Acetessigsäure und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure (287).

IDD-D Propofol ist eine Mischung von LCTs und MCTs, wobei letztere ein Gemisch aus Fettsäuren mit 8 und 10 Kohlenstoffketten enthalten. Die Anwendung ist über eine Phase I-Studie noch nicht hinausgekommen (54). Während die pharmakologischen Daten ähnlich sind wie bei Disoprivan® (295), kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Injektionsschmerzen (54).

Propofol-®Lipuro (B. Braun) enthält ebenfalls ein Gemisch aus mittel- und langkettigen Triglyceriden (MCT/LCT-Emulsion) und ist seit 1999 in Deutschland zugelassen. Die genannte Fettemulsion befindet sich seit mehreren Jahren unter dem Namen Lipofundin®MCT im klinischen Einsatz zur Kaloriensubstitution und zur Versorgung mit essentiellen Fettsäuren zur parenteralen Ernährung. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Wirksubstanz Propofol ist in dem Präparat Propofol-®Lipuro identisch mit der von Disoprivan® und verursacht deutlich weniger Injektionsschmerz als Disoprivan® sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (69, 160, 161, 205, 243). Zusätzlich zeigt das Gemisch von mittel- und langkettigen Fettsäuren einen schnelleren Metabolismus der Fettsäuren mit einem schnelleren Abfall der Serum-Triglyceridspiegel im Vergleich zu Intralipid® (126, 135, 162, 283, 300).

Propofolpräparate mit Albuminzusätzen sind ebenfalls untersucht worden (63). Diese Zubereitungen enthalten Albumin, welches die lipophile Phase als Vehikel für Propofol mit oder ohne Zusatz von Fettemulsionen bereitstellt. In präklinischen Untersuchungen scheint die anästhetische Potenz des Propofols vergleichbar mit der von Disoprivan zu sein (208).

Unter den zurzeit klinisch verfügbaren Propofolpräparaten bietet Propofol-®Lipuro in Bezug auf den Injektionsschmerz das günstigste Wirkprofil. Da die vorliegende Studie darauf angelegt war, eine Verbesserung des Injektionsschmerzes bei Kleinkindern zu erreichen, wurde dieses Präparat als Grundlage gewählt.

## 2.5 Ursachen des Propofolinjektionsschmerzes

Die Ursache des Injektionsschmerzes von Propofol ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Propofol gehört zu der Gruppe der alkylierten Phenole, welche eine Reizung der Haut, Schleimhäute und der Venenintima verursachen können (9, 68). Propofol führt wahrscheinlich unter Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems zu einer Ausschüttung von Bradykinin. Dies verursacht eine Venendilatation und Hyperpermeabilität mit der Möglichkeit des Kontaktes von Propofol mit den freien Nervenendigungen, was den typischen Injektionsschmerz verursacht (25). Gestützt wird diese Theorie durch Untersuchungen unter Einsatz von Nafamostat-Mesilat, einem Kallikrein-Inhibitor, der zu einer Reduktion des Injektionsschmerzes führte (129, 130, 209). Daneben führen Bradykinine zu einer Freisetzung von Prostaglandinen (167), die in neueren Untersuchungen von Ando (10) eine Bedeutung in der Schmerzgenese von Propofol haben. Der Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase scheint den entscheidenden Einfluss auf die Intimareizung zu haben. Höhere Konzentrationen von freiem Propofol führen zu einer höheren Inzidenz des Injektionsschmerzes. (13, 68, 150, 243, 270). Neuere Untersuchungen von Yamakage (307) konnten mit Hilfe von chromatographischen Untersuchungen zeigen, dass eine Modifikation der Fettemulsion von Propofol zu einer Abnahme des freien Propofols führen kann: Propofol-®Lipuro, eine Propofolemulsion mit mittel- und langkettigen Fettsäuren, enthält in der wässrigen Phase der Emulsion 30% weniger freies Propofol als eine Fettemulsion mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren (Disoprivan®).

## 2.6 Methoden zur Prävention des Propofolinjektionsschmerzes

Eine Übersichtsarbeit von Picard und Tramèr (234), welche 56 randomisierte Studien an insgesamt 6264, überwiegend erwachsenen Patienten einschloss, zeigte, dass ohne präventive Maßnahmen im Mittel 70% der Patienten Injektionsschmerzen nach der Applikation von herkömmlichem Propofol (Disoprivan®) empfinden.

Die Methoden, die den Injektionsschmerz abmildern oder verhindern sollen, umfassen den Einsatz eines breiten Spektrums an Pharmaka sowie physikalische Maßnahmen, bzw. die Kombination aus beiden.

Um die vorliegende Studie in dem richtigen Kontext zu setzen, erfolgt nachfolgend eine Darstellung der bisherigen Bemühungen, den Injektionsschmerz zu reduzieren. Dabei beschreibt die von Picard und Tramèr (234) in ihrer Metaanalyse verwendete Größe NNT (number needed to treat, Erstbeschreibung von Laupacis (163)) die Anzahl von Patienten, die mit der vorgestellten Methode behandelt werden müssen, um einen Patienten mehr ohne Injektionsschmerz zu erreichen. Die Zahl entspricht dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion. Das heißt, je näher die NNT an 1 heranreicht desto günstiger ist die Bewertung.

### 2.6.1 Einsatz von Pharmaka

#### 2.6.1.1 Lidocain intravenös

Die intravenöse Applikation von Lidocain ist in zahlreichen Studien als wirksam bei der Prophylaxe des Propofolinjektionsschmerzes beschrieben worden. In der Übersichtsarbeit von Picard und Tramèr (234) entfielen allein über 30 der 56 bewerteten Studien in diesen Bereich. Dabei scheint die Menge des applizierten Lidocains und die Applikationsart einen wichtigen Einfluss zu nehmen. Die Lidocain Vorinjektion ohne Venenstau (23, 90, 110, 166, 177, 188, 212, 261) und die Zumischung von Lidocain zu Propofol (18, 57, 82, 89, 93, 111, 137, 147, 151, 215, 211, 215, 217, 261, 282, 290) ist der Vorgabe von Lidocain mit Venenstau (8, 137, 171, 174, 180, 221, 306) bei Erwachsenen deutlich unterlegen. Picard und Tramèr (234) kamen in der Zusammenfassung ihrer Bewertung zu dem Schluss, dass

die intravenöse Gabe von 0,5 mg/kg KG Lidocain unter einem Tourniquet von 30-120 Sekunden vor der Propofolinjektion die effektivste Methode sei, den Propofolinjektionsschmerz positiv zu beeinflussen. Sie nannten eine NNT von 1,6-1,9, was bedeutet, dass 60 % der so behandelten Patienten keinen Injektionsschmerz empfinden.

### 2.6.1.2 Lokale Applikation von Lidocain

Die lokale Anwendung von Lidocain in Form eines mit 60%igem Lidocain imprägnierten Verbandes, der über 2 Stunden vor der Propofolgabe einwirken muss, konnte in zwei Studien erfolgreich getestet werden und zeigte sich gegenüber der Injektion eines Propofol-Lidocain-Gemisches (180 mg Propofol 1% + 2 ml Lidocain 2%) ohne Anwendung eines Venenstaus als gleichwertig (288, 310).

Nach Anwendung von EMLA®-Creme (Mischung aus Lidocain 2,5 % und Prilocain 2,5 %), welche zur Analgesie einer geplanten Venenpunktion bei Kindern regelmäßig eingesetzt wird, konnte nach 60minütiger Anwendung bei Erwachsenen keine Reduktion des Injektionsschmerzes beobachtet werden (187).

### 2.6.1.3 Opioide

Eine intravenöse Applikation von Opiaten kann den Injektionsschmerz signifikant senken:

Picard und Tramèr (234) fanden in ihrer Übersichtsarbeit, unter Berücksichtigung der bis September 1999 veröffentlichten, überwiegend an Erwachsenen durchgeführten randomisierten Studien, für die Opiate Pethidin (177, 220), Alfentanil (78, 85, 112, 210, 294, 306) und Fentanyl (48, 112, 151, 219, 221) NNTs von im Mittel 3 bis 4, wenn die Opiate 2 bis 3 Minuten vor der Propofolgabe verabreicht wurden. Dabei zeigte sich eine Spannweite in den einzelnen Studien zwischen einer NNT von 4 bei Einsatz von 100-150µg Fentanyl und bei Gabe von 20µg/kg Alfentanil eine NNT von 1,4.

In einer neueren Studie wurde der Einsatz von Remifentanil in einer Dosierung von 0,25µg/kg/min über 60 sec vor Propofolgabe untersucht und eine vergleichbare Reduktion des Injektionsschmerzes wie nach Vorinjektion von 40 mg Lidocain ohne Tourniquet-Bedingungen beobachtet (247). Basaranoglu (24) konnte unter Einsatz von 1µg/kg Remifentanil allerdings keine Reduktion des Injektionsschmerzes im Vergleich zur

Kontrollgruppe feststellen. Tramal scheint den Injektionsschmerz zu vermindern, zeigte aber sonst ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil in den Untersuchungen (222, 304). Der Einsatz des Opioid-Agonisten-Antagonisten Butorphanol bei Erwachsenen zeigte sich der intravenösen Gabe von 40 mg Lidocain ohne Tourniquet überlegen (6)

Obwohl Wrench (306) unter Verwendung einer Venostase nur einen zentralen Wirkeffekt von Alfentanil zur Unterdrückung des Propofolinjektionsschmerzes finden konnte, vermuten andere auch einen Wirkmechanismus über periphere Opioidrezeptoren und sogar einen lokalanästhetischen Effekt (6, 220, 221, 222).

#### **2.6.1.4 Nicht-Opioid-Analgetika**

Aufgrund des Entstehungsmechanismus des Propofolinjektionsschmerzes durch Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems scheinen die nichtsteroidalen Antirheumatika als Cyclooxygenasehemmer prinzipiell zur Verminderung des Propofolinjektionsschmerzes geeignet zu sein. Die intravenöse Vorbehandlung mit Aspirin® konnte tatsächlich den Injektionsschmerz reduzieren (15). Flurbiprofen (142) und Ketorolac (268) in einer Dosierung von 10 mg konnten in der Anwendung ohne Venostase keine Schmerzreduktion herbeiführen. Die Gabe von 10 mg Ketorolac mit temporärem Blutstau und die Erhöhung der Dosis über 15 mg hinaus zeigten allerdings eine Reduktion des Injektionsschmerzes mit einer NNT von 2,7 (121).

#### **2.6.1.5 Injektionsanästhetika**

Thiopental wurde sowohl in hypnotischer (3 mg/kg KG) als auch subanästhetischer (0,5 mg/kg KG) Dosierung zur Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt. (47, 238, 139, 145, 5, 12). Dabei erfolgte eine Vorgabe von Thiopental oder die Verabreichung von Thiopental-Propofol-Gemischen. Als günstigste Variante präsentierte sich dabei die Gabe von 0,5 mg/kg KG unter Blutsperrung über eine Minute mit einer Schmerzinzidenz von 3% (5).

Die Applikation von Ketamin bei Kindern in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG ohne Tourniquet zeigte sich der Gabe eines Propofol-Lidocain-Gemisches 180 mg Propofol 1% + 2 ml Lidocain 2%) signifikant überlegen (17, 285).

### 2.6.1.6 Inhalationsanästhetika

Trotz des allgemeinen Rückganges des Gebrauchs von Lachgas (118) prüften einige Autoren die Möglichkeit, den Propofolinjektionsschmerz durch Inhalation von  $N_2O$  zu reduzieren. Dabei zeigte sich die Anwendung von Lachgas dem Einsatz von Mischlösungen von Propofol und Lidocain ebenbürtig (105, 168). Unter der Kombinationstherapie einer 2-minütigen Inhalation von Lachgas ( $FiN_2O = 0,5$ ) und der Mischlösung aus Propofol 1% und Lidocain 0,05% erzielte Beh (26) sogar eine Schmerzinzidenz von 4 % im Vergleich zu 36% bei der Kontrollgruppe, was einer NNT von 3 entspricht.

### 2.6.1.7 Antiemetika

Metoclopramid besitzt durch seine chemische Verwandtschaft mit Procain lokalanästhetische Potenz. Ebenso werden den Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>) Antagonisten schwache lokalanästhetische Eigenschaften zugesprochen (308). Da im Rahmen der Prophylaxe eines postoperativen Erbrechens ohnehin Antiemetika eingesetzt werden, wurde deren Wirksamkeit auf den Propofolinjektionsschmerz untersucht. Sowohl Ondasetron (9), Granisetron (79) als auch Metoclopramid (23, 90, 171, 218) zeigten eine signifikante Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes bei Erwachsenen.

Unter Nutzung eines Venenstaus bei Einsatz von 10 mg Metoclopramid ergab sich nach dem Übersichtsartikel von Picard und Tramèr (234) eine NNT von 2,2.

### 2.6.1.8 Nitroglycerinsalbe

Da der Injektionsschmerz nach Ansicht einiger Autoren von der Größe der Vene, in die das Propofol appliziert wird, abhängt, versuchte Wilkinson (301) durch die lokale Applikation von Nitroglycerinsalbe das Lumen der betreffenden Vene zu vergrößern. Der Erfolg in dieser Studie konnte in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigt werden (217).

### **2.6.1.9 Nafamostatmesilat**

Eine mögliche Ursache des Propofolinjektionsschmerzes ist die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems. Versuche, die Bildung der Bradykinine zu verhindern, sind durch den Kallikrein-Inhibitor Nafamostatmesilat mit einer signifikanten Schmerzreduktion durchgeführt worden (129, 130, 209). Die Substanz ist bisher nicht zugelassen und hat daher kein Wirkungsfeld in der Klinik.

## **2.6.2 Anwendung physikalischer Maßnahmen**

### **2.6.2.1 Verdünnung der Lösung**

Wie unter dem Kapitel „Ursachen des Propofolinjektionsschmerzes“ bereits beschrieben, korreliert das Auftreten und die Stärke des Injektionsschmerzes direkt mit der Konzentration des freien Propofols in der wässrigen Phase (13, 69, 150, 243, 270). Doenicke (69) verglich den Injektionsschmerz von Propofol durch Verdünnung einer 20 ml Propofollösung entweder mit 10 ml Kochsalzlösung oder mit 10 ml Intralipid®, einer 10% Fettemulsion mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren. In der Gruppe mit Kochsalz gaben zwei Drittel der Patienten moderate bis schwere Injektionsschmerzen an, während in der Intralipid®-Gruppe die Hälfte der Patienten lediglich leichte Schmerzen angab. Unter Zusatz von 2 ml Dextrose 5% zu 20 ml Propofol 1% zeigten 2 Studien ebenfalls eine signifikante Schmerzreduktion auf, die nahezu der Wirkung eines Gemisches von 20 ml Propofol 1% und 2 ml Lidocain 2% entsprach (274, 214).

Durch eine Verdünnung mittels Aspiration von 2 ml Blut in 20 ml Propofol 1% unmittelbar vor der Narkoseinduktion konnte McDonald (189) die Injektionsschmerzen auf das gleiche Niveau senken wie die Mischapplikation von 2 ml Lidocain 1% und 20 ml Propofol 1%.

### **2.6.2.2 Modifikation der Fettemulsion von Propofol**

Die meisten der durchgeführten Studien zum Injektionsschmerz wurden mit Disoprivan® durchgeführt, welche als Fettemulsion ausschließlich langkettige Fettsäuren enthält. Die unter dem Namen Propofol-®Lipuro von Braun-Melsungen 1999 in Deutschland

zugelassene Propofollösung enthält als Trägeremulsion eine Mischung aus mittel- und langkettigen Fettsäuren.

Die bisher veröffentlichten vergleichenden Studien zwischen LCT-Propofol und MCT/LCT-Propofol weisen Vorteile für die MCT/LCT-Propofol-Emulsion in Bezug auf den Injektionsschmerz auf, wenn beide Substanzen ohne weitere Zusätze gegeneinander verglichen werden (2, 14, 69, 156, 160, 161, 179, 243, 248, 254, 309).

Der zunächst beobachtete deutliche Vorteil von MCT/LCT-Propofol gegenüber LCT-Propofol (160, 161, 243) konnte in den nachfolgenden Studien unter Verwendung von LCT-Propofol mit Lidocain-Zusatz als Vergleichssubstanz nicht mehr aufgezeigt werden. Die Ausprägung des Injektionsschmerzes nach MCT/LCT-Propofol ohne Lidocain-Zusatz ist der nach Applikation von LCT-Propofol mit Lidocaingabe vergleichbar (141, 156, 309) oder sogar vermindert (2, 216, 248, 254).

### **2.6.2.3 Temperatur-Vorbehandlung**

Untersuchungen zu einer Temperaturvorbehandlung von Propofol zeigen ein uneinheitliches Bild. Während Barker (18) eine signifikante Abnahme der Schmerzinzidenz nach Vorinjektion von auf 4° C gekühlter NaCl-Lösung ebenso beobachtete wie McCirrick (186) bei Verwendung von gekühltem Propofol, zeigten Untersuchungen von Pickford (236), Parmar (226) und Divatia (67) keinen Vorteil für gekühltes Propofol.

Fletcher (84) testete die Erwärmung von Propofol auf 37° C gegen Raumtemperatur mit einer Reduktion des Injektionsschmerzes um 37 %. Da die Erwärmung von Pharmaka ein schnelleres Wachstum von pathogenen Keimen induzieren kann (272, 273, 46), wurde diese Methode jedoch in Frage gestellt.

In der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) wurde kein Vorteil einer Temperatur-Vorbehandlung nachgewiesen.

### **2.6.2.4 Veränderung der Injektionsgeschwindigkeit**

Obwohl bereits 1989 von Gillies (94) eine Studie zur Unabhängigkeit des Propofolinjektionsschmerzes von der Injektionsgeschwindigkeit vorlag, wird im klinischen Alltag häufig angenommen, den Schmerz durch eine langsame Injektion mildern zu

können. In der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) wurde kein Effekt der Injektionsgeschwindigkeit auf die Inzidenz des Injektionsschmerzes angegeben. In einer Untersuchung von Grauers (97) aus dem Jahr 2002 wurde dies erneut bestätigt.

Die Applikation von Propofol in eine schnell laufende kristalloide Infusion hat ebenfalls keinen Einfluss auf den Injektionsschmerz (172).

### **2.6.2.5 Injektionsschmerz in Abhängigkeit vom Injektionsort**

Die Injektion in dünnlumige Venen am Handrücken geht vermehrt mit Schmerzen bei Propofolinjektion einher (39, 112, 159, 261, 281). In einer Untersuchung von Scott (261) wurde eine komplett schmerzfreie Injektion in großlumige Venen der Ellenbeuge beschrieben. Da die Studien keinen doppelblinden Charakter aufweisen, stuften Picard und Tramèr (234) in ihrer Metaanalyse die Datenlage als unzureichend ein. Trotzdem wird in fast allen Untersuchungen, die sich mit dem Problem des Propofolinjektionsschmerzes befassen, ein Studiendesign mit einheitlichem Injektionsort (meistens Vene am Handrücken) gewählt.

## **2.7 Methoden zur Messung des Injektionsschmerzes**

### **2.7.1 Grundlagen zur Schmerzmessung**

Bei der Messung von Schmerz stellt sich grundsätzlich das Problem der Subjektivität der Schmerzerfahrung. Nach Handwerker (102) ist "... der Schmerz eines anderen Menschen nicht unmittelbar, sondern nur durch beabsichtigte oder unwillkürliche Mitteilungen erfassbar".

Die klinische Messung von Schmerzen besitzt deshalb keine Möglichkeit, den nozizeptiven Reiz direkt zu messen. Er ist nur indirekt durch die Erfassung von Indikatoren quantifizierbar, die auf die ganz private Schmerzerfahrung schließen lassen.

Die Reaktionen auf Schmerzen lassen sich 3 Kategorien zuordnen (31, 252):

- dem subjektiven Erleben,
- dem beobachtbaren Verhalten und
- physiologischen Prozessen.

Diese Reaktionen stellen die prinzipiell messbaren Verhaltenskorrelate bzw. Indikatoren des Schmerzes dar. Das umfassendere Konzept der Schmerzdiagnostik bezieht neben der reinen Schmerzmessung soziale Faktoren und Umgebungseinflüsse ein. Schwieriger als beim Erwachsenen gestaltet sich die Schmerzerfassung bei Kindern. Während im Säuglingsalter die Unreife des Nervensystems und ein entwicklungsbedingtes Fehlen des Körperschemas einer objektiven Schmerzmessung im Wege stehen, können im Kleinkindalter mangelnde kognitive Fähigkeiten und ein hohes Ausmaß an Emotionalität die Messung des „tatsächlich empfundenen“ Schmerzes verzerren.

### **2.7.2 Schmerzmessung im Alter von 0-3 Jahren**

Für die Schmerzmessung bei Früh- bzw. Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern (0-3 Jahr) sind zahlreiche Schmerzscores entwickelt worden. Da in dieser Altersklasse eine Selbsteinschätzung aufgrund des mangelnden verbalen Vermögens nicht möglich ist, bedienen sich diese Scores überwiegend der Fremdbeobachtung.

Die Schmerzscore dienen z.B. der Schmerzmessung bei invasiven Maßnahmen bei Früh- und Neugeborenen (NIPS, neonatal infant pain scale; 164), bei postoperativen Schmerzen in der Altersklasse für Frühgeborene bis Säuglingsalter (CRIES, crying, requires increased oxygen administration, increased vital signs, expression, sleeplessness; 153), der Beurteilung von Schmerzen und Sedierungsgrad bei beatmeten Kindern bis zum Kleinkindalter (Sedierungsbogen nach Hartwig, 108), Messung von postoperativen Schmerzen bei reifen Neugeborenen bis zum Ende des 4. Lebensjahrs (KUSS, kindliche Unbehagens- und Schmerzskala; 41), Beurteilung von postoperativen Schmerzen im Alter von 1-5 Jahren (CHEOPS, children's hospital of Eastern Ontario pain scale; 190) oder die Beurteilung von chronischen, tumorassoziierten Schmerzen im Alter von 2 bis 6 Jahren (DEGR, douleur Echelle Gustave Roussy; 91, 92).

Die genannten Schmerzscore bedienen sich u.a. der Beurteilung von Verhaltensmustern als Ausdruck von Schmerzen (Gesichtsausdruck, Weinen, Schreien, Veränderung der Körperhaltung). Daneben schließen einige auch Veränderungen der Vitalparameter ein (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung). Vitalparameter unterliegen allerdings vielerlei Einflüssen (kardiale, pulmonale, zentralnervöse und hämatologische Affektionen) und spiegeln in erster Linie das Vorliegen von allgemeinem Distress wider und sind somit als alleinige Beurteilung von Schmerzen ungeeignet (20).

### 2.7.3 Schmerzmessung ab dem 4. Lebensjahr

Entsprechend der Definition (International Association for the Study of Pain; 128), dass Schmerz „ein subjektives Phänomen“ sei, halten Finley u. McGrath (83) die Schmerzmessung mit Hilfe von Instrumenten der Selbsteinschätzung für die valideste Methode. Etwa ab dem 4.-5. Lebensjahr können derartige Instrumente verwendet werden. Wichtig dabei ist es, Sprache oder Instrumente zu verwenden, die dieser Altersgruppe gerecht werden.

Eindimensionale Ratingskalen, wie die verbale oder numerische Ratingskala, die visuelle Analogskala, das Schmerzthermometer (134) oder die Schmerzleiter (114) sind aufgrund ihrer leichten Handhabung und ihrer relativ guten testtheoretischen Absicherung im klinischen Alltag gut einsetzbar (143). Sie erlauben den Kindern eine schnelle Einschätzung der aktuellen und früheren Schmerzintensität.

Für die Gesichtsskalen „Oucher scale“ und „Smiley-Analog-Skala“ haben die Testprüfungen ergeben, dass sie bereits ab etwa dem 3. Lebensjahr (30, 131, 239) eingesetzt werden können.

## 2.8 Planungsgrundlagen der Studie

### 2.8.1 Ausgangssituation für die Planung der vorliegenden Studie:

- Der Propofolinjektionsschmerz stellt ein nur unzureichend gelöstes Problem dar mit erheblicher klinischer Relevanz.
- In der Prävention des Injektionsschmerzes von Erwachsenen wird am häufigsten die Vorinjektion von 0,5 mg/kg KG Lidocain mit einem Tourniquet über 30-120 Sekunden empfohlen. Darunter lässt sich eine NNT von 1,6-1,9 erzielen. Die Durchführung eines suffizienten Tourniquets über eine Zeit bis 120 Sekunden bei Kleinkindern ist jedoch ohne entsprechende Gegenwehr, insbesondere nach einer möglicherweise traumatischen Venenkanülierung, nicht durchführbar.
- Die Mischung von Lidocain zu der Propofollösung zur Vermeidung des Tourniquet, welche bei Kindern häufig praktiziert wird, kann zu einer Instabilität der Propofollösung führen. Außerdem schränkt die systemische Gabe von Lidocain den Freiraum zur Anwendung von Regionalanästhesien ein, da die Höchstgrenze der LA schnell überschritten werden kann, was zu toxischen

Reaktionen der Lokalanästhetika wie bradykarde Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen führen kann.

- Der Intellekt von Kleinkindern lässt es im Gegensatz zu älteren Patienten nicht zu, den drohenden Injektionsschmerz von Propofol im Vorfeld zu erklären. Da der Injektionsschmerz bei Kleinkindern aufgrund der spezifischen Venenverhältnisse und der bevorzugten Platzierung der Venenkanüle am Handrücken häufiger ist als bei älteren Patienten, hat die Lösung des Problems des Injektionsschmerzes durch Propofol bei Kleinkindern einen besonders hohen Stellenwert.
- Der Propofolinjektionsschmerz hängt maßgeblich vom Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase ab. Dieser Anteil kann durch Verdünnung des Propofols mit einer Fettemulsion reduziert werden. Propofol-®Lipuro 1% zeigt aufgrund seiner Fettemulsionzubereitung bereits ein besseres Wirkprofil in Bezug auf den Injektionsschmerz als Disoprivan® und wird daher als Vergleichssubstanz gewählt.
- Da es durch die Verdoppelung der Fettzufuhr zu einem Auftreten einer potentiell gefährlichen Hypertriglyceridämie kommen kann, wurde im Vorfeld der Studie eine Abschätzung der Fettbelastung durch die Propofol 0,5%-Gabe durchgeführt. Dazu wurde die theoretische Fettbelastung für ein 20 kg schweres Kind durch Propofol-®Lipuro 0,5% in einer Dosierung von 5mg/kg Körpergewicht /min berechnet.

Unter Verwendung des herkömmlichen Propofol 1% würde dieses Kind 1 g Fett pro Minute erhalten (10 ml Emulsion mit 0,1 g/ml Fett). Entsprechend erhöht sich die Fettbelastung unter Propofol 0,5% auf 2 g Fett pro Minute. Zur Abschätzung des resultierenden Serum-Triglyceridspiegel wurden folgende Annahmen und Werte herangezogen:

- In der SPC (Summary of product characteristics) von Lipofundin® MCT/LCT 10% wird für Kinder ein Nüchtern-Triglyceridwert, d.h. 12 Stunden nach Infusionsstopp, von 150 mg/dl angegeben.
- 20 ml Propofol 0,5% enthalten 2 g Fett
- Unter physiologischen Bedingungen beträgt das Blutvolumen bei 2- bis 15-jährigen Kindern etwa 80 ml/kg KG bei einem durchschnittlichen Hämatokrit von 37,5 %. (36). Ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg besitzt etwa ein Plasmavolumen von 1,0 Liter

- 2 g Fett in 1 Liter Serum entsprechen 200mg/dl
- 5mg/kg Propofol entsprechen einer Dosierung, die klinisch häufig unterschritten werden kann.

Insgesamt kann es kurzfristig zu Serum-Triglyceridspiegeln von 350mg/dl = 150 mg/dl (Nüchtern-Wert) + 200 mg/dl (Propofolemulsion) kommen. Diese Konzentration ist als tolerabel zu betrachten.

Zur Verifizierung wurden durch die Serum-Triglyceridspiegelbestimmungen die jeweiligen Fettbelastungen der ersten 20 Patienten während der Studie kontrolliert.

### 2.8.2 Fragestellungen für die Studie

- Lässt sich durch Verdünnung der Propofol-®Lipuro-Emulsion mit Lipofundin® eine Reduktion des Injektionsschmerzes von Propofol erreichen?
- Kommt es zu einer Veränderung der Pharmakodynamik des neuen Präparates (Induktionszeit, Aufwachverhalten etc.)?
- Entstehen durch die Verdoppelung der Fettbelastung zu hohe, nicht akzeptable Triglyceridwerte?
- Haben die potentiellen Anstiege der Serum-Triglyceridspiegel Auswirkungen auf spezifische Organfunktionen des Patienten wie z.B. Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches oder kardiovaskuläre Veränderungen?

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, kontrollierte, prospektive Doppelblindstudie zum Injektionsschmerz durch 0,5 % Propofol-®Lipuro im Vergleich mit herkömmlichem 1% Propofol-®Lipuro.

### 3.2 Patientencharakteristik

#### 3.2.1 Aufklärung und Einwilligung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt. Vor Einbeziehung der Kinder in die klinische Prüfung wurden die Erziehungsberechtigten umfassend schriftlich und mündlich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie von mindestens einem Erziehungsberechtigten mittels einem speziellen Aufklärungsbogen schriftlich eingeholt.

#### 3.2.2 Einschlusskriterien

In die klinische Prüfung wurden 2 x 32 (insgesamt n = 64) Patienten eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien mussten gegeben sein:

- Alter zwischen 2 und 6 Jahren
- Patienten unterziehen sich einem elektiven Eingriff in Allgemeinanästhesie im Fachbereich der Urologie (Phimose, Hodenhochstand, Hypospadie, Hydrocele, Vesicouretrale Refluxkrankheit) oder der Allgemein Chirurgie (Leistenhernie)
- Der venöse Zugang zur Narkoseeinleitung kann am Handrücken gelegt werden
- Eine postoperative Betreuung für mindestens 3 Stunden nach Narkoseende war gewährleistet
- Auf die Patienten durfte kein Ausschlusskriterium zutreffen

### 3.2.3 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Studie

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Propofol oder Bestandteile der Emulsion (Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Eilecithin, Natriumoleat) oder andere für die Studie notwendige Begleitmedikation (Midazolam, Paracetamol, Remifentanyl, Sevofluran)
- Begleitmedikation „Psychopharmaka“, „Sedativa“, oder „zentral wirksame Analgetika“
- Anamnestisch bekannte stark eingeschränkte Leberfunktion, Niereninsuffizienz, Anfallsleiden, Herzinsuffizienz oder kongenitale Vitien
- Ablehnung der Untersuchung durch die Erziehungsberechtigten

## 3.3 Randomisierung

Die vorliegende klinische Studie wurde im doppelblinden Studiendesign durchgeführt, d.h. weder der Patient noch der Prüfarzt waren darüber informiert, welches Anästhetikum zur Narkoseeinleitung angewendet wurde.

Zur Gewährleistung des randomisierten Studiendesigns wurde von der Abteilung „Biometrie“ der B. Braun Melsungen AG eine nicht verschlüsselte Randomisierungsliste erstellt (EDV-Programm). Diese Randomisierungsliste verblieb beim Studienkoordinator. Anhand dieser Liste wurden dem Prüfzentrum Randomisierungskverts zur Verfügung gestellt.

Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und deren Eltern der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, erhielten entsprechend der chronologischen Reihenfolge der Durchführung der Studie eine aufsteigende Patientenummer. Entsprechend den in dem zugehörigen Randomisierungskvert enthaltenen Angaben wurden die Patienten durch diese Nummer entweder der Behandlungsgruppe Propofol-®Lipuro 1% oder der Behandlungsgruppe Propofol-®Lipuro 0,5% zugeteilt. Diese Information war dem Prüfarzt nicht zugänglich, sondern wurde durch eine eingewiesene Anästhesiepflegekraft, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden war, eingesehen. Diese Anästhesiepflegekraft bereitete anschließend die Prüfmuster vor.

Diese Randomisierung enthielt weiterhin die Information, ob bei den Patienten eine Triglyceridbestimmung durchgeführt werden musste oder nicht. Pro Gruppe wurde bei einer Subgruppe der jeweils ersten 10 Patienten diese Triglyceridbestimmung durchgeführt.

### 3.4 Studienmedikation

Die Prüfmuster und die Vergleichsmuster wurden dem Leiter der klinischen Prüfung von der B. Braun Melsungen AG zur Verfügung gestellt. Zur Anwendung kamen:

1. **Propofol MCT/LCT 0,5%** (5 mg Propofol pro ml Emulsion, entsprechend Propofol-®Lipuro 0,5%)
  
2. **Propofol MCT/LCT 1%** (10 mg Propofol pro ml Emulsion, entsprechend Propofol-®Lipuro 1%)

Zur Narkoseeinleitung wurde Propofol-®Lipuro 0,5% bzw. Propofol-®Lipuro 1% via Perfusor in einer Dosis von 3mg/kg KG appliziert. Die Dosierungsgeschwindigkeit betrug 1mg/kg KG über 10 Sekunden, so dass der Initialbolus bei jedem Kind über exakt 30 Sekunden zugeführt wurde.

Da die Kapazität der Infusionspumpen (Volumen/Zeiteinheit) begrenzt ist, und eine zeitgerechte Zufuhr der 0,5%igen Propofollösung nur durch zwei parallel geschaltete Perfusoren zu bewerkstelligen war, wurden – um den Doppelblindcharakter der Studie zu gewährleisten – bei allen Patienten zwei parallel gesteuerte Perfusoren von einer eingewiesenen Anästhesiepflegekraft gerichtet.

Dreißig Sekunden nach Abschluss des Initialbolus von 3 mg/kg KG wurde bei Bedarf 1mg/kg KG Propofol über einen Zeitraum von 10 Sekunden nachinjiziert. Dieses Vorgehen wurde solange wiederholt bis es zum Erlöschen des Lidreflexes kam.

## 3.5 Begleitbehandlungen

### 3.5.1 Notwendige Begleitbehandlungen

Als Prämedikation erhielten alle Kinder Dormicum®-Saft (Midazolam) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg oral, 30 bis 45 Minuten vor dem geplanten Narkosebeginn. Zeitgleich erfolgte die Applikation von Emla®-Pflaster (Mischung aus Lidocain 2,5 % und Prilocain 2,5 %) an beiden Handrücken zur Lokalanästhesie der vorgesehenen Venenpunktionsstelle. Nach Wirkungseintritt der Prämedikation und des lokalanästhetischen Effekts des Emla®-Pflasters, erfolgte die Anlage eines intravenösen Zugangs. Dabei wurde standardisiert eine Venenverweilkanüle der Größe 0,8 mm verwendet. Bei den ersten 10 Kindern jedes Studienarmes erfolgte über diesen Venenzugang eine Blutentnahme zur Bestimmung des Ausgangswertes des Triglyceridserumspiegels (T0-Wert).

Während der anschließenden Präoxygenierung der Kinder mit einem Sauerstofffluss von 6 Liter/Minute über eine Beatmungsmaske, erfolgte exakt 60 Sekunden vor der Propofolgabe der Start der Remifentanilzufuhr in einer Dosis von 0,25 µg/kg KG/min. Die nun durchgeführte Narkoseinduktion mit Propofol wurde in der oben beschriebenen Weise vorgenommen. Nach Erlöschen des Lidreflexes und Eintritt des narkotikavermittelten Atemstillstands wurde die Oxygenierung und Ventilation zunächst mittels Maskenbeatmung sichergestellt. Sollte, in Abhängigkeit vom geplanten Eingriff, eine Intubation vorgenommen werden, erfolgte eine Muskelrelaxierung mit 0,2 mg/kg KG Mivacron® (Mivacurium). Bei Verwendung einer Kehlkopfmaske zur Sicherstellung der Atemwege wurde auf eine Relaxierung verzichtet. Die Ventilation erfolgte mittels einer druckkontrollierten Beatmung bei Verwendung eines Sauerstoffanteils von 50% im Atemgasgemisch. Die Narkoseaufrechterhaltung wurde durch die Zufuhr des Inhalationsanästhetikums Sevorane® (Sevofluran) und der intravenösen Remifentanilgabe fortgeführt. Die Dosierungen erfolgten nach dem individuellen Narkosemittelbedarf des Patienten.

Patienten, welche sich einer Phimosenoperation unterziehen mussten, erhielten zur postoperativen Schmerztherapie die Anlage eines Peniswurzelblockes. Dabei erfolgte die Injektion von 0,2 ml/kg KG Bupivacain 0,5% mit 2 paramedianen, subpubischen Injektionen nach Hautdurchstich bis zur Buck'schen Fascie zur Lokalanästhesie der Nervi dorsalis penis. Den übrigen Patienten wurden Paracetamol Suppositorien in einer Dosierung von circa 30 mg/kg/KG (250-500 mg Gesamtdosis) verabreicht.

Bei den ersten 10 Kindern jedes Studienarmes erfolgte die Anlage eines zweiten Venenzugangs um die Blutproben zur Serum-Triglyceridspiegelbestimmung zu entnehmen. Zur Vermeidung von Kontaminationen der Blutprobe mit Lipidbestandteilen der Propofolemulsion wurde diese Venenkanüle an dem zur Propofolinjektion kontralateralen Arm angelegt (siehe Kapitel 2.9.2.2).

### **3.5.2 Nicht erlaubte Begleitbehandlungen**

Zur Prämedikation war keine andere Medikation als Dormicum® (Midazolam) oral erlaubt. Ebenso durften zur Narkoseeinleitung nur die vorgenannten Anästhetika appliziert werden. Während der Propofolinjektion(en) im Rahmen der Einleitung waren die gleichzeitige Infusion oder Injektion jeglicher Medikamente oder Infusionslösungen in den venösen Zugang, in den Propofol appliziert wurde, nicht erlaubt.

### **3.5.3 Erlaubte Begleitbehandlungen**

Zur Gewährleistung der Flüssigkeitshomöostase war vor und während des chirurgischen Eingriffs die Gabe von kristalloiden (Ringer-Lösung) und kolloidalen Lösungen (Hydroxyethylstärke) erlaubt.

Atropin konnte, als Parasympathikolytikum, bei Auftreten einer Bradykardie eingesetzt werden. Auf eine routinemäßige Gabe von Atropin wurde verzichtet und die Applikation auf eine hämodynamisch relevante Bradykardie begrenzt.

Zur Behandlung einer hypotonen Kreislaufsituation – vermittelt durch Narkosemedikamente oder Hypovolämie – war der Einsatz des Betasympathikomimetikums Akrinor® (Kombinationspräparat aus Cafedrin und Theodrenalin) erlaubt.

## **3.6 Definition der Ziel- und Begleitkriterien**

### **3.6.1 Zielkriterien**

Das primäre Zielkriterium bestand in der Erfassung von Missempfindungen aufgrund des Injektionsschmerzes bei der Narkoseeinleitung mit Propofol-®Lipuro 0,5 % und Propofol-®Lipuro 1,0 %.

### 3.6.2 Begleitkriterien

Neben dem Injektionsschmerz sollte vor allem die Venenverträglichkeit der Prüfsubstanzen geprüft und postoperativ die Untersuchung der Venenpunktionsstelle erfolgen. Zum Vergleich des pharmakodynamischen Wirkprofils beider Substanzen erfolgte die Dokumentation des Gesamt-Propofolbedarfs, des zeitlichen Ablaufs der klinischen Narkosestadien (Erlöschen des Lidreflexes, Intubation, Zeitspanne zwischen dem Ende der Anästhetikazufuhr und der Extubation des Patienten), der hämodynamischen Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz), der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie die Aufzeichnung von unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen und die damit verbundenen ggf. notwendigen Begleitbehandlungen.

Schließlich wurden patientenbezogene Daten ebenso erfasst wie die Art des Eingriffes. Veränderungen in den Serum-Triglyceridspiegeln wurden auf eine Subgruppe begrenzt und entsprechend dokumentiert (siehe Kapitel 2.7.2.2).

## 3.7 Methoden

### 3.7.1 Messverfahren für die Zielparameter Injektionsschmerz

Die spontanen Äußerungen der Patienten wurden mit aufsteigenden Intensitätsgrad mit folgenden Ausführungen belegt:

- Keine Reaktion
- Grimassieren
- Weinen
- Schreien

Neben den Spontanreaktionen erfolgte die Dokumentation der motorischen Reaktionen der Patienten auf den Injektionsschmerz:

Übergreifend wurde beurteilt, ob der Arm während der Propofolinjektion weggezogen wird. Falls dies der Fall war, erfolgte die Dokumentation der Intensität (Heftigkeit) des Versuches, den Arm wegzuziehen. Folgende Ausprägungen der Intensität wurden dokumentiert:

- Leicht: anhaltender einmaliger Wegziehversuch des Armes
- Mäßig: 1 Hand war nötig, um den Arm zu fixieren
- Stark: 2 Hände nötig, um den Arm zu fixieren bzw. ein zweiter Helfer wird benötigt

Zusätzlich wurde die Reaktion des Anästhesisten auf die Patientengegenwehr bei der Propofolinjektion dokumentiert. Der Anästhesist gab an, ob er die Injektion ohne oder mit Festhalten des Armes durchgeführt hat und ob er die Hand oder sogar den ganzen Arm festhalten musste. Schließlich erfolgte die Einschätzung des Gesamtschmerzes mittels einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 durch den Anästhesisten.

### 3.7.2 Messverfahren für die Begleitparameter

#### 3.7.2.1 Propofoldosierung und –bedarf

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Wirkung mittels Bolusapplikation. Die hierzu benötigte Propofolmenge bis zum Erlöschen des Lidreflexes wurde dokumentiert.

#### 3.7.2.2 Serum-Triglyceridspiegel

Zu den unten angegebenen Zeitpunkten wurde jeweils ca. 1-2 ml venöses Blut entnommen und der Serum-Triglyceridspiegel jeder Probe in dem Labor der Klinikum Leverkusen gGmbH bestimmt (GPO-PAP-Methode: Bestimmung des freien Glycerins nach hydrolytischer Spaltung).

Die entnommenen Proben wurden eindeutig identifizierbar mit der Patientenummer, dem Abnahmedatum und der Uhrzeit beschriftet und im Kühlschrank bei +4° C bis zum Transport ins Labor aufbewahrt.

- Messzeitpunkte:
- T 0: vor der Narkoseeinleitung (0-Wert)
  - T I: 3 Minuten nach der letzten Propofolinjektion
  - T II: 20 Minuten nach der letzten Propofolinjektion

### 3.7.3 Hämodynamik und weitere Sicherheitsparameter

Als Sicherheitsparameter wurden der systolische, der diastolische und mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und die arterielle Sauerstoffsättigung erfasst (Drägermedical, Infinity® Delta).

Die Blutdruckmessung erfolgte mittels nicht invasiver Blutdruckmessung immer am zum intravenösen Zugang kontralateralen Arm. Die Herzfrequenz wurde anhand des Monitor-EKGs erfasst und die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich pulsoxymetrisch gemessen. Sämtliche Parameter wurden zu folgenden Messzeitpunkten dokumentiert:

- T0: unmittelbar vor Beginn der Anästhesie (Baseline)
- T1: unmittelbar nach Narkoseeinleitung
- T2: Erlöschen des Lidreflexes
- T3: 1 Minute nach der Intubation
- T4: 3 Minuten nach der Intubation
- T5: 5 Minuten nach der Intubation
- T6: 10 Minuten nach der Intubation
- T7: 20 Minuten nach der Intubation
- T8: unmittelbar nach Ende der Anästhetikazufuhr

#### 3.7.3.1 Begleitmedikation

Perioperativ wurde die Begleitmedikation inklusive Art der Begleitmedikation, Dosis, Zeitpunkt und Art der Applikation bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt erfasst.

#### 3.7.3.2 Eingriff

Bezüglich des Eingriffs wurden folgende Daten erhoben:

- Datum des Eingriffs
- Beschreibung des Eingriffs
- Beginn der Propofolinjektion
- Zeitpunkt des Erlöschens des Lidreflexes

- Dauer der Narkoseeinleitung mit Propofol (= Zeitintervall vom Start der Narkoseeinleitung bis zum Ende der Anästhetikazufuhr; Berechnung der Narkosedauer im Zuge der biometrischen Auswertung)

### 3.7.3.3 Venenverträglichkeit

Postoperativ wurde dokumentiert, ob es zu einer Rötung oder zu Quaddeln an der Punktionsstelle gekommen war. Beim Auftreten der oben genannten Symptome sollten diese in die Kategorien „leicht“, „mittel“ und „stark“ eingeordnet werden.

### 3.7.3.4 Unerwünschte Ereignisse

Während der gesamten Beobachtungszeit erfolgte die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen mit besonderem Augenmerk auf die folgenden Ereignisse:

Myoklonien bei Narkoseeinleitung, Husten, Singultus, Erythem, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Spontanbewegungen während des Eingriffes. Dabei wurden der Zeitpunkt, die Häufigkeit, die Dauer, die Intensität und ggf. die Lokalisation des unerwünschten Ereignisses dokumentiert.

### 3.7.3.5 Patientenbezogene Daten

Während der Prämedikationsvisite wurden folgende Daten erfasst:

- Initialen, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht
- Relevante Begleiterkrankungen hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien
- Medikamentenanamnese hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien
- Risikofaktoren (Übelkeit bei früheren Narkosen, ASA-Klassifikation, Diabetes, Allergien)
- Hauptindikation, die zu dem Eingriff geführt hat

### 3.7.4 Arzneimittelsicherheit

Während der klinischen Prüfung wurde auf die im Folgenden genannten unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Arzneimittelwirkungen besonders geachtet:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwartete unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Nebenwirkungen

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden während der klinischen Prüfung entsprechend der Richtlinien der „good clinical practice“ kontinuierlich dokumentiert und bei Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen - unabhängig von der Ursache und unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Applikation des Prüfmusters – unverzüglich, d.h. innerhalb von 24 Stunden, an den Leiter der klinischen Prüfung und den Studienkoordinator der B. Braun Melsungen AG gemeldet.

## 3.8 Statistik

### 3.8.1 Statistische Tests

Die statistische Analyse der Studiendaten wurden mithilfe des Instituts für angewandte Statistik GmbH, Bielefeld, durchgeführt.

Zur Festlegung der statistischen Testmethoden wurden die erhobenen Daten zunächst nach qualitativ-beschreibenden und quantitativ-zählenden Variablen differenziert.

Da es sich bei den qualitativen Daten ausschließlich um unverbundene Parameter handelte, wurde zur deren statistischer Analyse der Chi-Quadrat-Test (107) eingesetzt. Er wurde bei der Homogenitätsprüfung der Studienarme angewendet (Geschlecht, ASA-Klassifikation, Operationsindikation, präoperative Risikofaktoren, Verletzungen des Studienprotokolls, Abweichungen von Ein- und Ausschlusskriterien) sowie zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung bei der Anzahl der Nebenwirkungen, der Intensität des Injektionsschmerzes und der Notwendigkeit den Injektionsarm des jeweiligen Patienten zu fixieren.

Der Vergleich der quantitativen Daten wurde innerhalb und zwischen den Gruppen durchgeführt. Die Auswahl des Testes richtete sich danach, ob die Variablen normalverteilt

waren oder nicht. Zu den Parametern, die einer Normalverteilung unterlagen zählten das Körpergewicht, die Körpergröße und das Alter der Patienten sowie die Basiswerte der hämodynamischen Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz), die pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung sowie die Serum-Triglyceridspiegel. Hier kamen der t-Test zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen sowie die zweifache Varianzanalyse zur Überprüfung von Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen zur Anwendung (107).

Zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen wurden die quantitativen Daten ohne Normalverteilung mithilfe des Mann-Whitney U-Test analysiert (107). Hiermit wurden die Propofoldosierungen, die Zeitspannen bis zum Wirkeintritt des Propofols (z.B. Verlust des Lidreflexes) sowie die Beurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten mittels der visuellen Analogskala einer statistischen Analyse unterzogen.

Schließlich fand der exakte Test nach Fisher (107), zur Überprüfung der Unabhängigkeit binärer Stichproben seine Anwendung. Hierbei wurde in beiden Prüfarmen die Daten zum Auftreten oder Fehlen von Schmerzreaktionen in Form von Spontanbekundungen, Armwegziehen oder sonstigen Schmerzäußerungen statistisch verglichen.

### 3.8.2 Signifikanzniveau, Fallzahlabschätzung

Der Parameter „Häufigkeit des Injektionsschmerzes“ wurde als Zielkriterium bei der Einleitung der Narkose von Propofol-®Lipuro 0,5% versus Propofol-®Lipuro 1% auf Überlegenheit geprüft. Dazu wurde der statistische Fehler mit  $\alpha = 0,05$  und  $\beta = 0,2$  festgelegt. Das heißt, bei einem  $p < 0,05$  konnte von einem ausreichenden Signifikanzniveau ausgegangen werden.

Der Fallzahlenabschätzung bezüglich des Gruppenvergleichs wurde eine Häufigkeit in der Testgruppe von 0,5 x der Häufigkeit in der Referenzgruppe zugrunde gelegt ( $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,2$ ). Bei einer durchschnittlichen Inzidenz des Injektionsschmerzes ohne Intervention von 70% (234) resultierte daraus eine Fallzahl von 2 x 29 Patienten. Unter Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 10 % ergab sich eine Fallzahl von 2 x 32 Patienten, d.h. insgesamt mussten 64 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

### 3.8.3 Graphiken

Zur Visualisierung der Studienergebnisse erfolgte eine graphische Darstellung der entscheidenden Parameter.

Zur Darstellung der Schmerzreaktionen der Kinder auf den Propofolinjektionsschmerz (Spontanreaktionen und motorische Äußerungen der Kinder sowie ggf. notwendige Interventionen durch den Anästhesisten) wurden Stapelsäulendiagramme verwendet. Dabei wurde die Größe der einzelnen Säulenabschnitte entsprechend den Absolutwerten der Ergebnisse dargestellt.

Zum Vergleich der hämodynamischen Parameter erfolgte die Darstellung der arithmetischen Mittelwerte inklusive der Standardabweichungen in Abhängigkeit der vordefinierten Zeitpunkte in Form von Liniendiagrammen.

Neben dem Mittelwert und der Standardabweichung kann auch das Verteilungsmuster von Messergebnissen interessant sein. Daher wurde bei der Darstellung der Serum-Triglyceridspiegel und der visuellen Analogskala (Beurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten) eine Visualisierung mittels Box Plots durchgeführt. Der Boxplot (auch Box-Whisker-Plot) ist ein Diagramm, das zur graphischen Darstellung einer Reihe numerischer Daten verwendet wird. Er fasst verschiedene Maße der zentralen Tendenz, Streuung und Schiefe in einem Diagramm zusammen. Alle Werte der Fünf-Punkte-Zusammenfassung, also der Median, die zwei Quartile und die beiden Extremwerte, sind dargestellt.

Dabei werden die besonderen Quantile (Punkte einer nach Rang oder Größe der Einzelwerte sortierten statistischen Verteilung) einer Messreihe graphisch dargestellt:  $Q_{.25}$  (0,25-Quantil),  $Q_5$  (0,5-Quantil=Median) und  $Q_{.75}$  (0,75-Quantil), die auch als Q1 („*unteres Quartil*“), Q2 („*mittleres Quartil*“) und Q3 („*oberes Quartil*“) bezeichnet werden.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristik

#### 4.1.1 Demographische Daten und Studienausschlüsse

64 Kinder waren in die Studie eingeschlossen worden. Da bei insgesamt 4 Kindern (2 in jeder Gruppe) kein Venenzugang am Handrücken etabliert werden konnte, wurden diese aus der Studie ausgeschlossen. Die übrigen Kinder beendeten die Studie vollständig, so dass die Gesamtstudienpopulation aus 60 Kindern bestand. Die demographischen Daten zeigten in den beiden Studienarmen keinen statistischen Unterschied.

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	32	32	
<b>Studienausschlüsse</b>	2	2	
<b>Anzahl der Patienten mit Abschluss der Studie</b>	30	30	
<b>Alter</b> [Jahre] (MW ± SD)			
	4,6 ± 1,3	4,2 ± 1,4	0,33 (t-Test)
<b>Körpergewicht</b> [kg] (MW ± SD)			
	18,3 ± 4,1	17,6 ± 4,0	0,50 (t-Test)
<b>Körpergröße</b> [cm] (MW ± SD)			
	107 ± 9	104 ± 10	0,38 (t-Test)
<b>Geschlecht</b> (männlich/weiblich)			
	30 / 0	28 / 2	0,15 ( $\chi^2$ Test)

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.1.

#### 4.1.2 Anamnestische Daten

Das anästhesiologische Risiko wurde zu 98,3 % in ASA I klassifiziert. Ein Patient gehörte der ASA II-Klassifikation an.

4 Patienten wiesen Allergien gegen Medikamente (Penicillin), Lebensmittel oder Pflaster auf.

2 Patienten zeigten sonstige Risikofaktoren auf:

- aberrante Mitralklappenfäden
- geringgradige supra-avalvuläre Pulmonalstenose

Ein Patient erhielt als Dauermedikation Fluoretten®.

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.2.

### 4.1.3 Operationsindikationen

93,3% der Patienten wurden im Fachgebiet der Urologie versorgt, wobei insgesamt 80 % der Patienten aufgrund einer Phimose operiert wurden.

Fachgebiet		Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %
Urologie	Phimose	24 (80 %)	24 (80 %)
	Vorhautverklebung	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)
	Hodenhochstand	5 (16,7 %)	4 (13,3)
	Hypospadie	1 (3,3 %)	-
	Vesicouretrale Refluxkrankheit	3 (10,0 %)	1 (3,3 %)
	Hydrocele	-	1 (3,3 %)
Allgemeinchirurgie	Leistenhernie	-	4 (13,3 %)

Aufgrund von jeweils 2 OP-Indikationen bei insgesamt 9 Patienten, welche in einer Sitzung versorgt wurden, ergeben sich insgesamt 69 Operationen bei 60 Patienten.

### 4.1.4 Ausgangswerte der Vitalparameter und Serum-Triglyceridspiegel

Die Basisdaten von Blutdruck, Herzfrequenz, arterieller Sauerstoffsättigung und Triglyceridkonzentration zeigten keinen statistischen Unterschied in den Studienarmen.

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>		30	30	
<b>SBP</b> [mmHg]	(MW $\pm$ SD)	113,6 $\pm$ 19,9	110,3 $\pm$ 14,3	0,45 (t-Test)
<b>DBP</b> [mmHg]	(MW $\pm$ SD)	69 $\pm$ 16,1	66 $\pm$ 10,8	0,39 (t-Test)
<b>MAP</b> [mmHg]	(MW $\pm$ SD)	83,9 $\pm$ 16,7	80,8 $\pm$ 10,6	0,38 (t-Test)
<b>HF</b> [Schläge/min]	(MW $\pm$ SD)	105,5 $\pm$ 26,1	106,8 $\pm$ 28,1	0,85 (t-Test)
<b>Pulsoxymetrie</b> [%]	(MW $\pm$ SD)	98,8 $\pm$ 1,4	98,7 $\pm$ 1,6	0,93 (t-Test)
<b>Serum-Triglyceridspiegel vor Propofolgabe</b> [mg/dl]	(MW $\pm$ SD)	69,6 $\pm$ 46,6	47,5 $\pm$ 12,2	0,17 (t-Test)

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.3.

## 4.2 Studienprotokollverletzungen

Insgesamt 4 Patienten mussten aufgrund von schwerwiegenden Protokollverletzungen ausgeschlossen werden. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten, bei denen kein Venenzugang am Handrücken platziert werden konnte. Keiner dieser Patienten erhielt die Studienmedikation. Dabei verteilten sich diese Patienten gleichermaßen auf beide Studienarme. Die restlichen 60 Patienten beendeten die Studie vollständig.

## 4.3 Homogenitätsprüfung der Studienarme

Zur Überprüfung der Homogenität der beiden Studienarme erfolgte an insgesamt 20 Kriterien der Basisdaten ein Vergleich der beiden Patientengruppen. Neben den bereits demonstrierten demographischen Angaben, den Basisdaten der Hämodynamik, Pulsoxymetrie und Serum-Triglyceridspiegel sowie den Operationsindikationen gingen darin die ASA-Klassifikation, sowie Abweichungen der Ein- und Ausschlusskriterien und Verletzungen der Studienprotokolls ein. Ledigkeit bei den Hauptindikationen zur Operation ergab sich ein signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da alle Kinder mit Leistenhernie (n=4) in die Gruppe mit Propofol 1% randomisiert wurden.

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.4.

## 4.4 Daten zum Studienablauf

### 4.4.1 Ort des Venenzugangs

In beiden Studienarmen erfolgte 30-mal der Venenzugang am Handrücken. Jeweils 2-mal musste statt der im Studienprotokoll vorgeschriebenen blauen Venenverweilkanüle mit einem Innendurchmesser von 0,8 mm aufgrund der zarten Venenverhältnisse eine gelbe Kanüle mit einem Innendurchmesser von 0,6 mm verwendet werden.

### 4.4.2 Pharmakodynamische Daten des Propofols

Im Vergleich der pharmakodynamischen Daten ergaben sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede:

Zum Erlöschen des Lidreflexes kam es im Mittel nach 1,5 (Propofol 0,5%) bzw. nach 1,7 Minuten (Propofol 1%). Die Intubation bzw. das Einführen der Kehlkopfmaske erfolgte im Mittel 2,6 (Propofol 0,5%) bzw. 2,8 Minuten (Propofol 1%) nach Beginn der Propofolapplikation. Der Zeitraum zwischen Ende der Anästhetikaapplikation und der Extubation bzw. dem Entfernen der Kehlkopfmaske unterschied sich mit durchschnittlich 11,7 (Propofol 0,5%) bzw. 11,2 Minuten (Propofol 1%) bei vergleichbarer Gesamtdauer der Anästhetikazufuhr, ebenfalls nicht signifikant.

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.5.

### 4.4.3 Propofolverbrauch

Der Propofolbedarf zur Narkoseinduktion zeigte in beiden Studienarmen keinen signifikanten Unterschied. Dies gilt sowohl für den absoluten als auch für den auf das Körpergewicht bezogenen Propofolverbrauch, der bei 4,70 mg/kg KG (Propofol 0,5 %) bzw. 4,61 mg/kg KG (Propofol 1,0 %) zur Narkoseinduktion lag.

In der Detailanalyse zeigten sich auch keine Unterschiede in der Gesamtanzahl der Propofolboli bzw. der Anzahl der Bolusgaben bis zum Erlöschen des Lidreflexes oder bis zum Tolerieren der Intubation bzw der Insertion der Kehlkopfmaske.

Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.6.

#### 4.4.4 Weitere Medikation

Zur Anxiolyse erhielten alle Patienten eine orale Dosis von 0,5 mg/kg KG Dormicum®-Saft. Die Verabreichung erfolgte durchschnittlich 45 Minuten vor Start der Propofolinjektion.

Alle Patienten erhielten exakt 1 Minute vor dem Start der Propofolgabe 0,25µg/kg KG Remifentanil über einen Zeitraum von 60 Sekunden. Da die Applikation von Remifentanil bereits eine Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes hätte herbeiführen können, erfolgte eine sehr genaue Einhaltung der Zeitdauer der Opiatgabe.

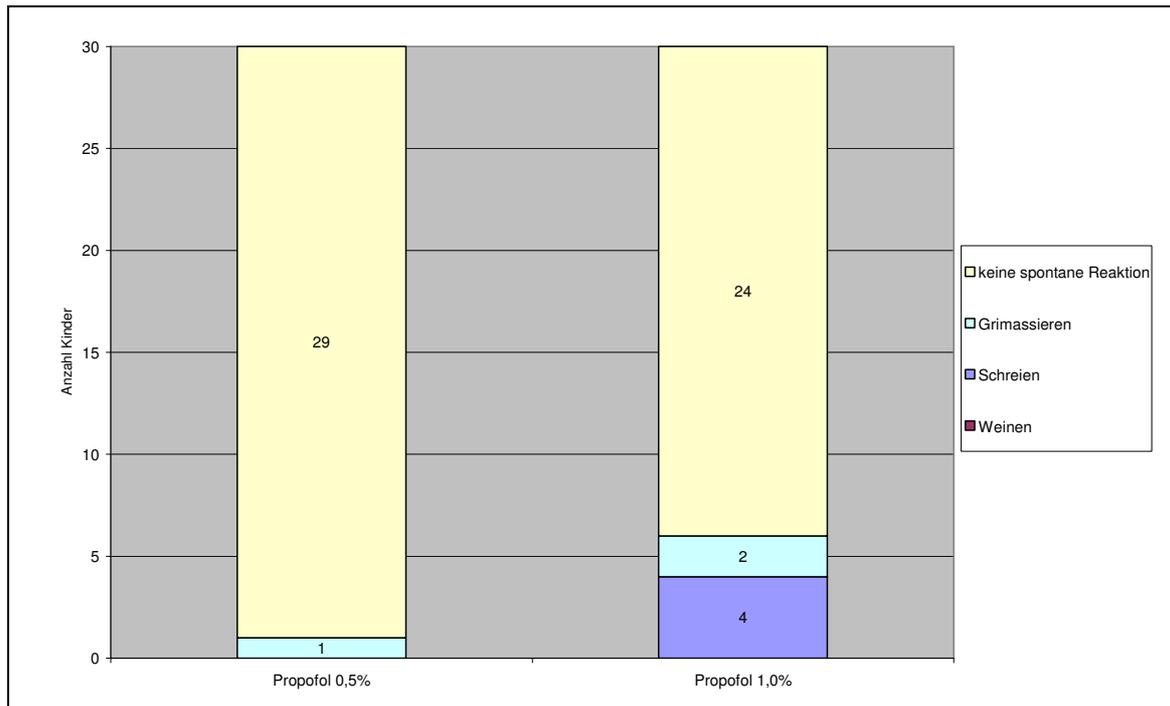
Eine detaillierte Auflistung der Daten findet sich im Anhang, Tabelle 7.7.

### 4.5 Injektionsschmerz

#### 4.5.1 Spontanäußerungen und deren Intensität

Die Inzidenz der Spontanäußerungen aufgrund des Injektionsschmerzes zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. 1 Patient in der Propofol 0,5 % Gruppe und 6 Patienten in der Propofol 1,0 % Gruppe zeigten Spontanäußerungen wie Grimassieren, Schreien oder Weinen.

Auch die Differenzierung nach der Intensität des Injektionsschmerzes erreichte kein Signifikanzniveau zwischen den Studienarmen. Obwohl nur ein Kind in der Propofol 0,5 % Gruppe grimassierte, während in der Propofol 1,0 % Gruppe 2 Kinder grimassierten und 4 weitere sogar schrien, erreichte der  $\chi^2$  Test nur einen Wert von  $p = 0,09$ .

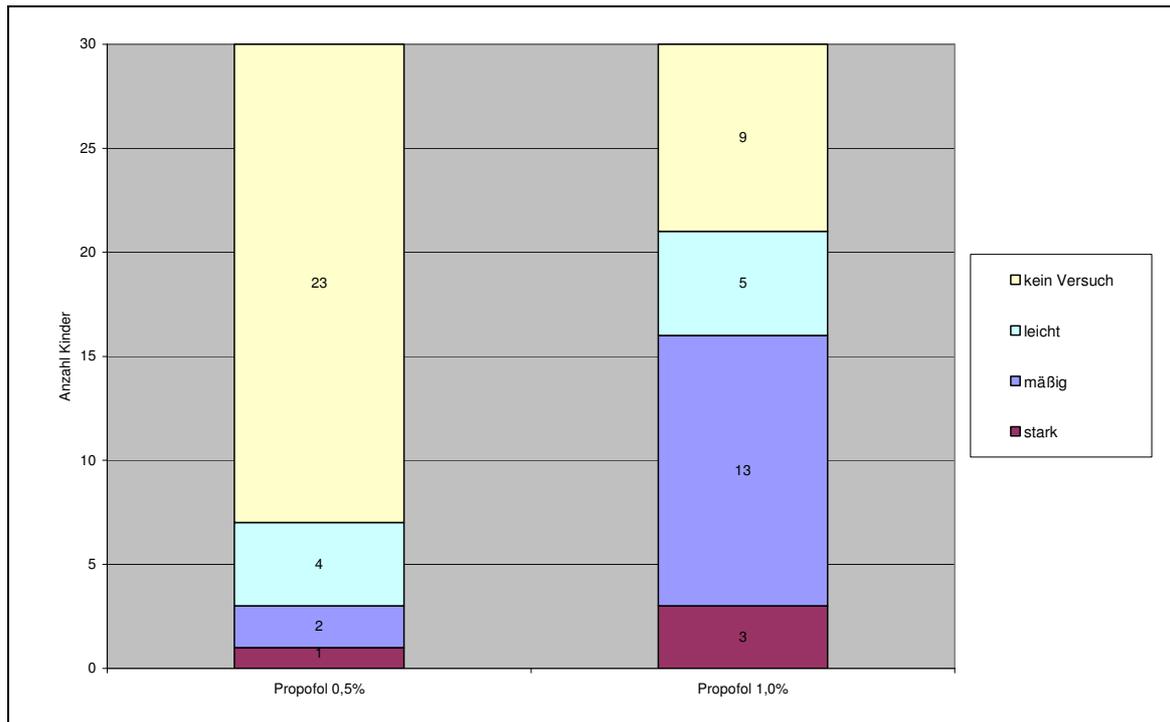


**Abbildung 4:** Spontanäußerungen auf den Injektionsschmerz (Häufigkeiten (n)).  
Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

#### 4.5.2 Motorische Reaktionen

Bei der motorischen Reaktion der Patienten auf den Injektionsschmerz zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

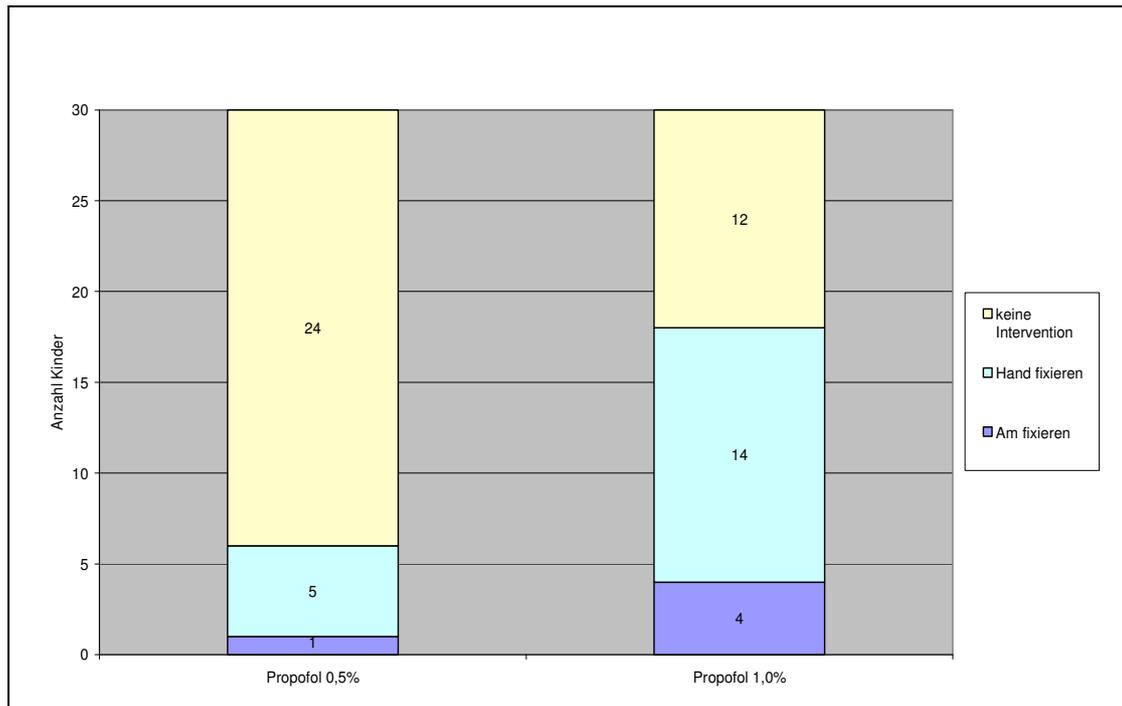
In der Propofol 1,0%-Gruppe wurde von 21 Kindern (70,0%) der Arm weggezogen, während in der Propofol 0,5%-Gruppe lediglich 7 Kinder (23,3%) diese Reaktion zeigten (Fisher-Test  $p = 0,0006$ ). Differenziert nach der Intensität des Versuches der Patienten den Arm wegzuziehen, fanden sich in der Propofol 0,5% Gruppe meist leichte Ausprägungen, während sie in der Propofol 1,0% Gruppe überwiegend als mäßig klassifiziert wurden ( $\chi^2$  Test  $p = 0,0016$ ):



**Abbildung 5:** Intensität der Versuche den Injektionsarm wegzuziehen (Häufigkeiten (n)). Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $\chi^2$ Test:  $p = 0,0016$ ).

Als eine weitere Beurteilung der motorischen Reaktion des Injektionsarmes auf den Injektionsschmerz wurde dokumentiert, ob der Anästhesist den Arm während der Injektion fixieren musste und ob dazu lediglich die Hand oder der ganze Arm festgehalten werden musste.

Auch hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Propofol 1%-Gruppe mussten bei 18 Kindern (60%), zur Gewährleistung einer Propofolinjektion, die obere Extremität fixiert werden, während dies in der Propofol 0,5%-Gruppe lediglich bei 6 Kindern (20%) erforderlich war (Fisher Test  $p = 0,0033$ ). Obwohl in beiden Gruppen überwiegend die Fixierung der Hand ausreichte, war sowohl der absolute als auch relative Anteil der Fixierung des ganzen Arms in der Propofol 1% Gruppe höher als bei den Kindern, die mit Propofol 0,5% behandelt wurden ( $\chi^2$ Test  $p = 0,0065$ ).

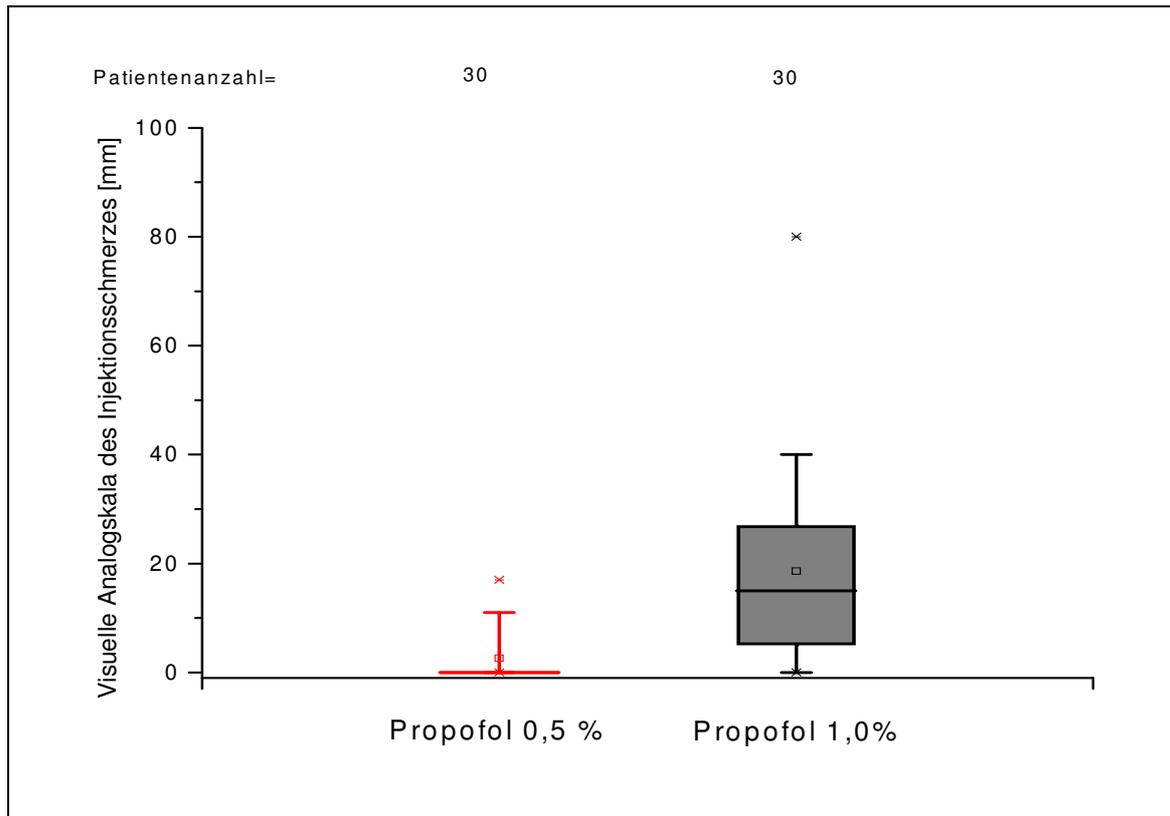


**Abbildung 6:** Grad der Intervention die obere Extremität zu fixieren (Häufigkeiten (n)). Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $\chi^2$ -Test  $p = 0,0065$ ).

### 4.5.3 Beurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten mittels VAS

Die Beurteilung des Injektionsschmerzes mittels einer visuellen Analogskala durch den Anästhesisten ergab einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Während in der Propofol 1,0%-Gruppe die durchschnittliche VAS bei  $18,6 \pm 18,6$  mm lag, ergab sich in der Propofol 0,5%-Gruppe lediglich ein Mittelwert von  $2,6 \pm 5,2$  mm (U Test:  $p < 0,0001$ ).

Das maximale Schmerzniveau lag dabei in der Propofol 1,0% Gruppe bei 80 mm und in der Propofol 0,5%-Gruppe bei 17 mm.



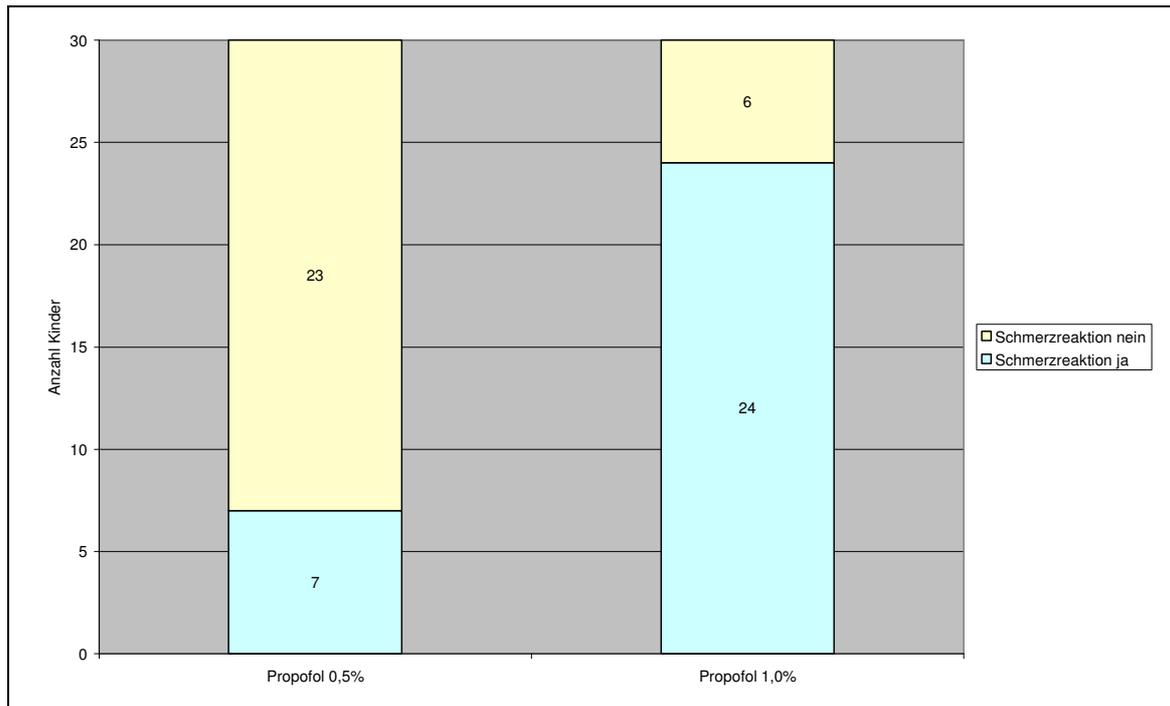
**Abbildung 7:** Bestimmung des Injektionsschmerzes mittels visueller Analogskala durch den Anästhesisten [mm]. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (U-Test:  $p < 0,001$ ).

\* : erste bzw 99ste Perzentile.  $\perp$   $\top$  : 5te bzw 95ste Perzentile.  $\square$   $\square$  : 25ste bzw 75ste Perzentile.  $-$  : Median.  $\square$  : Mittelwert.

#### 4.5.4 Zusammengefasste Reaktionen auf den Injektionsschmerz

Unter Berücksichtigung jedweder Schmerzreaktion, unabhängig ob als spontane Äußerung (Grimassieren, Schreien, Weinen), motorische Reaktion (Arm wegziehen), Notwendigkeit der Intervention zur Fixierung der oberen Extremität oder einer Beurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten mit Angabe eines Wertes der visuellen Analogskala größer als Null, ergaben sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Während in der Propofol 1,0%-Gruppe 24 Kinder (80%) eine Schmerzreaktion zeigten, waren es in der Propofol 0,5%-Gruppe lediglich 7 Kinder (23,3 %) (Fisher Test  $p < 0,0001$ ).



**Abb. 8:** Zusammenfassung der Reaktionen auf den Injektionsschmerz (Häufigkeiten (n)).  
Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Fisher Test  $p < 0,0001$ )

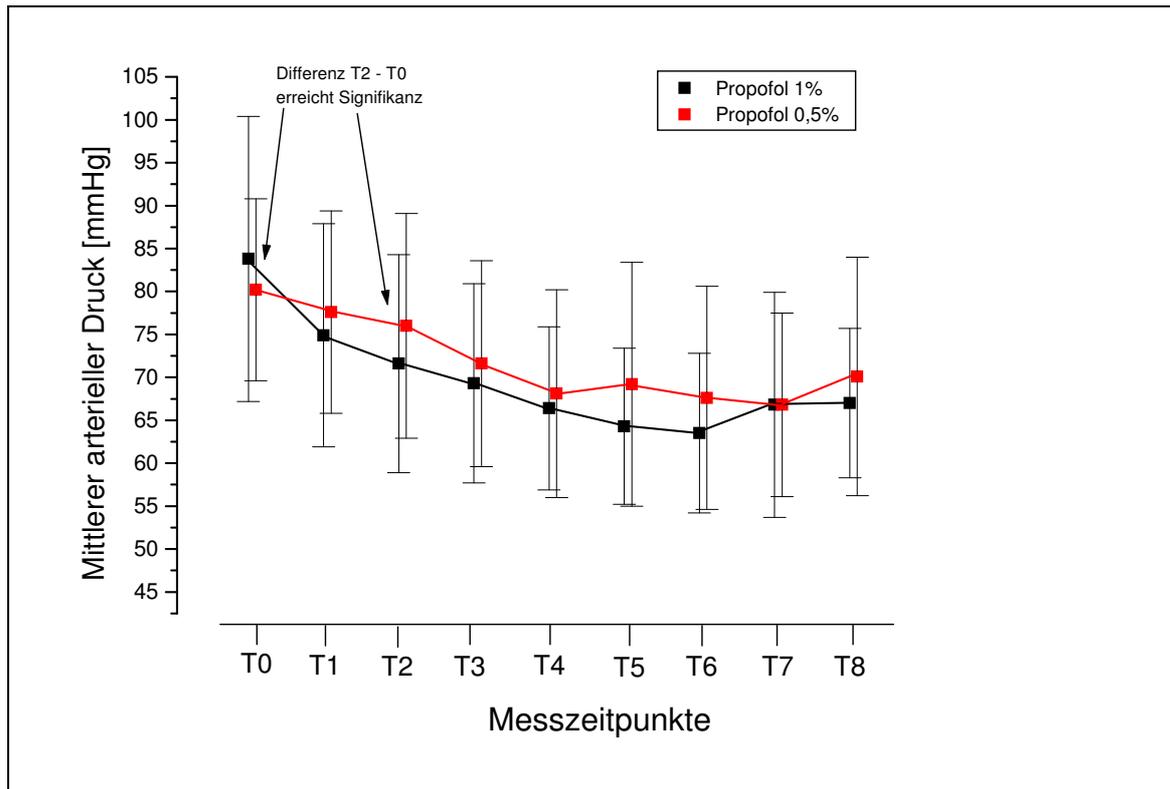
Eine detaillierte Auflistung der Datendarstellung zum Injektionsschmerz findet sich im Anhang, Tabelle 7.8.

## 4.6 Verlauf der Vitalparameter

### 4.6.1 Blutdruck

In beiden Behandlungsgruppen kam es nach der Narkoseinduktion mit Propofol zu einem mäßigen Abfall des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks. Die Absolutwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigten dabei keinen Unterschied innerhalb der Studiengruppen.

Die Differenzen zwischen den Blutdruckausgangswerten (T0) und dem Blutdruckwert zum Zeitpunkt des Verlusts des Lidreflexes (T2) waren allerdings signifikant höher in der Propofol 0,5%-Gruppe gegenüber der Propofol 1%-Gruppe. Diese Aussage gilt sowohl für den systolischen (t-test  $p = 0,019$ ), diastolischen (t-test  $p = 0,033$ ) als auch mittleren arteriellen Blutdruck (t-test  $p = 0,020$ ).



**Abbildung 9:** Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg].

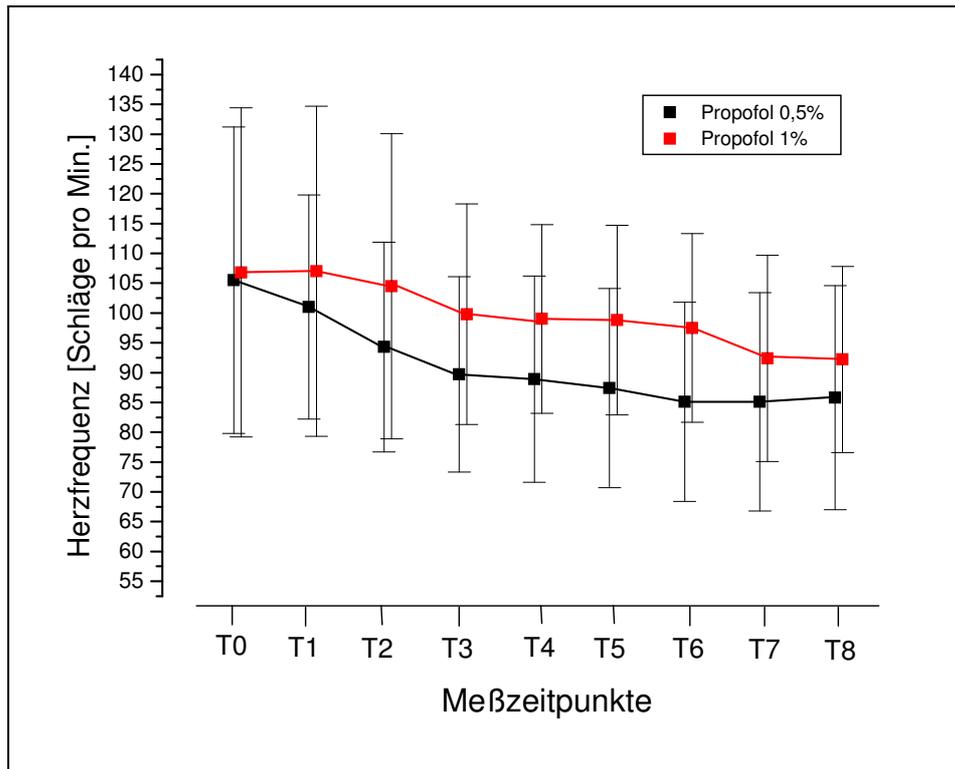
Zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Blutdruckwerten zwischen beiden Gruppen. Signifikanter Unterschied in der Differenz der Messzeitpunkte T0 (Ausgangswert) und T2 (Verlust des Lidreflexes) zwischen Propofol 0,5 % und Propofol 1,0 % (t-test  $p = 0,02$ ).

Eine detaillierte Auflistung der Blutdruckwerte findet sich im Anhang, Tabelle 7.9 bis 7.11.

Die Blutdruckveränderungen führten bei keinem der Kinder zu einer pharmakologischen Intervention (Komedikation mit Akrinor® oder Infusionen). Diese Entscheidung wurde von einem nicht in die Studie involvierten Anästhesisten getroffen.

#### 4.6.2 Herzfrequenz

In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich nach der Propofolinjektion ein mäßiger Abfall der Herzfrequenz, der im Mittel in der Propofol 0,5% Gruppe gegenüber der Propofol 1% etwas ausgeprägter war ohne allerdings einen signifikanten Unterschied zu erreichen. Die minimale mittlere Herzfrequenz lag in der Propofol 1,0%-Gruppe bei  $92,2 \pm 15,5$  bpm, in der Propofol 0,5 %-Gruppe bei  $85,1 \pm 18,3$  bpm. (U Test:  $p = 0,16$ ).



**Abbildung 10:** Herzfrequenz [Schläge/min].  
Kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine detaillierte Auflistung der Herzfrequenzwerte findet sich im Anhang, Tabelle 7.12.

#### 4.6.3 Pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

In keiner der Behandlungsgruppen zeigten sich Auffälligkeiten in der pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung. In den Absolutwerten kam es in beiden Gruppen unter kontrollierter Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion zwischen 0,3 und 0,5 zu einem Anstieg auf 99-100 %.

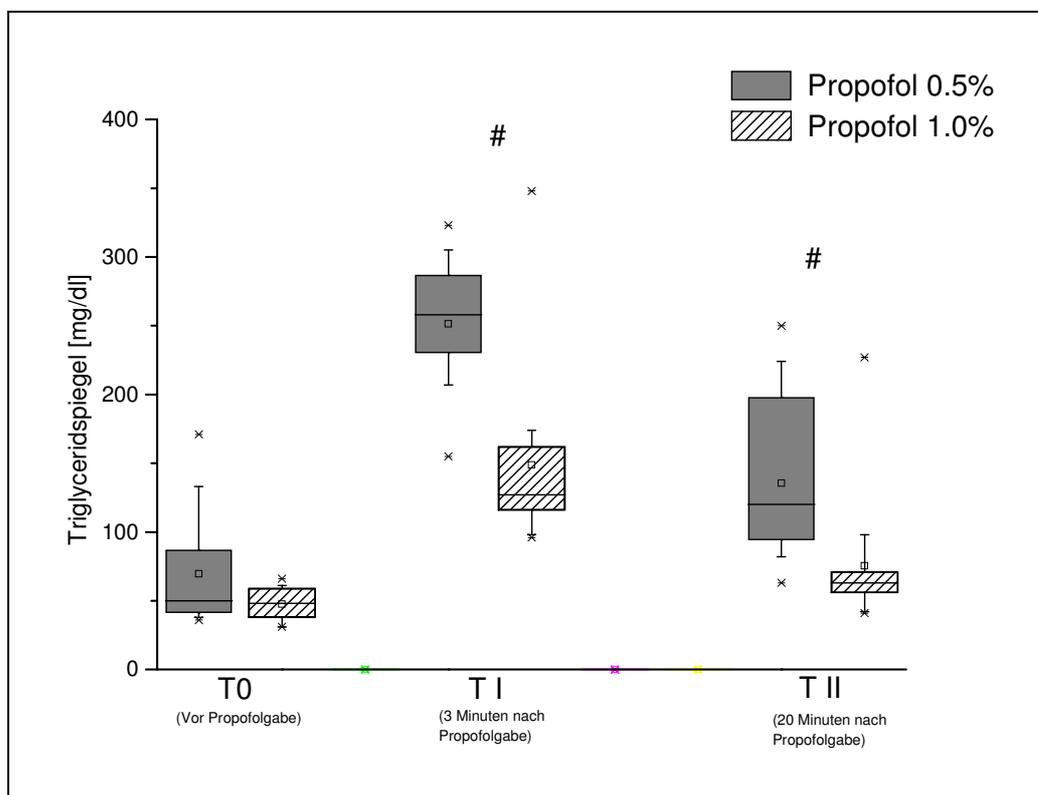
Eine detaillierte Auflistung der Sauerstoffsättigungswerte findet sich im Anhang, Tabelle 7.13.

### 4.7 Serum-Triglyceridspiegel

Die Ausgangswerte (T0) der Serum-Triglyceridspiegel unterschieden sich im Mittel nicht zwischen den Gruppen (Propofol 0,5%:  $69,6 \pm 46$  mg/dl; Propofol 1,0%:  $47,5 \pm 12,2$  mg/dl; t-Test  $p=0,15$ ). In beiden Gruppen kam es sowohl 3 Minuten (T I) als auch 20 Minuten (T II) nach Ende der Propofolgabe zu einem signifikanten Anstieg der Serum-

Triglyceridspiegel gegenüber dem Ausgangswert (Propofol 0,5% T I:  $251,7 \pm 49,4$  mg/dl; T II:  $135,5 \pm 64,5$  mg/dl; Propofol 1,0% T I:  $148,8$  mg/dl  $\pm 70,6$  mg/dl; T II:  $75,5 \pm 52,8$  mg/dl). Darüber hinaus bestanden zu den Zeitpunkten T I und T II signifikante Unterschiede der Serum-Triglyceridspiegel zwischen den Gruppen. Die Serum-Triglyceridspiegel in der Propofol 0,5% Gruppe lagen deutlich höher als in der Propofol 1% Gruppe (vergleiche Abb. 11)

Der durchschnittliche relative Abfall der Serum-Triglyceridspiegel von dem Spitzenwert 3 Minuten nach Ende der Propofolgabe bis zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Ende der Propofolgabe betrug in beiden Gruppen knapp 50 %.



**Abbildung 11:** Serum-Triglyceridspiegel [mg/dl]. #:  $p < 0,05$  für Propofol 0,5% vs. Propofol 1%  
 \* : erste bzw 99ste Perzentile.  $\perp$   $\top$  : 5te bzw 95ste Perzentile.  $\square$   $\square$  : 25ste bzw 75ste Perzentile.  $-$  : Median.  $\square$  : Mittelwert.

Eine detaillierte Auflistung der Serum-Triglyceridspiegelwerte findet sich im Anhang, Tabelle 7.14.

## 4.8 Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei 11 Kindern unerwünschte Nebenwirkungen auf. Diese verteilten sich gleichmäßig auf beide Studienarme. 10 dieser Nebenwirkungen hatten einen geringfügigen Charakter und sistierten spontan ohne jegliche Intervention. Ein Kind aus der Propofol 1%-Gruppe zeigte rezidivierendes Erbrechen und musste daher, trotz ambulant geplanter Operation, stationär aufgenommen werden.

Die Nachuntersuchung der Venenpunktionsstellen ergab bei keinem Kind einen Hinweis für eine Venenreizung.

### Zusammenfassung der unerwünschten Nebenwirkungen

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %
Anzahl der Patienten	30	30
Anzahl der Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen außer Injektionsschmerz	5 (16,7 %)	6 (20,0 %)
Anzahl der Patienten mit einer Nebenwirkung	5	4
Anzahl der Patienten mit 2 Nebenwirkungen	0	2
Gesamtanzahl der Nebenwirkungen	5 (16,7 %)	8 (26,7 %)
Gastrointestinale Nebenwirkungen		
• Postoperative Übelkeit und Erbrechen	0	2 (6,7 %)
Respiratorische Störungen		
• Postoperativer Laryngospasmus, Stridor	2	0
• Singultus	3	4
Störungen an der Haut		
• Erythem	0	2 (6,7 %)

Eine detaillierte Auflistung der Daten unerwünschten Nebenwirkungen findet sich im Anhang, Tabelle 7.15.

## 5 Diskussion

### 5.1 Kritik der Methode

#### 5.1.1 Gewährleistung des Randomisierungsplans und doppelblinden Charakters der Studie

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, doppelblinde, monozentrische Untersuchung an Parallelgruppen durchgeführt.

Die Prüfsubstanz Propofol 0,5 % beinhaltet neben der doppelten Menge an Fettgehalt, bezogen auf 1 mg Wirksubstanz (Propofol), auch das zweifache des Volumens im Vergleich zu herkömmlichem Propofol-®Lipuro 1 %. Bei der Verabreichung von Dosen oberhalb von 100 mg Propofol (= 20 ml Propofol 0,5%) zur Narkoseinduktion war deshalb die Nutzung von herkömmlichen 20ml-Ampullen nicht möglich ohne dem Doppelblindcharakter der Studie zu gefährden (Öffnen einer 2. Ampulle der Propofol 0,5% Gruppe; Arbeiten mit 1 Ampulle in der Propofol 1% Gruppe). Das Studiendesign wurde deswegen so angelegt, dass die Prüfsubstanzen in 50 ml Behältnissen geliefert (Ausschluss des Erkennens anhand der Anzahl der Ampullen) und jeweils in zwei 50 ml Perfusorspritzen zubereitet wurden (2 x 25ml/50 ml Perfusorspritze). Die Nutzung von zwei statt einer Perfusorspritze war notwendig, da die Infusionspumpen nicht für Laufgeschwindigkeiten oberhalb von 1800 ml/Stunde (=30 ml/min = 15 ml/30 sec.) geeignet waren. Die Applikationszeit der ersten Propofoldosis betrug jedoch für alle Kinder 3mg/kg KG über 30 sec. D.h. ab einem Körpergewicht von 25 kg (= 75mg Propofol = 15 ml Propofol 0,5%) waren die Injektionsgeschwindigkeiten von 15 ml und mehr pro 30 Sekunden notwendig und somit der Einsatz von 2 parallel geschalteten Infusionspumpen erforderlich. Somit wäre bei allen Kindern aus der Zahl der Infusionspumpen ein indirekter Hinweis auf die Prüfsubstanz (Propofol 0,5 oder 1%) entstanden. Daher wurden in beiden Untersuchungsgruppen ab einem Körpergewicht von > 25 kg 2 parallel geschaltete Infusionspumpen eingesetzt um den Doppelblindcharakter der Studie nicht zu gefährden.

Zusätzlich wurden die Perfusoren mit einem Tuch abgedeckt und außerhalb des Blickfeldes des Prüfarztes platziert.

### **5.1.2 Einflussfaktoren auf den Propofolinjektionsschmerz außerhalb der Modifikation der Trägerfettemulsion**

In der vorliegenden Studie erhielten die Kinder vor der Narkoseinduktion in einem zeitlichen Abstand von durchschnittlich 44 Minuten Dormicum®-Saft 0,5 mg. (Propofol 0,5%: 46 Min, Propofol 1%: 42 Min) Diese Substanz ist zwar nicht analgetisch wirksam, kann aber durch ihr anxiolytisches Wirkprofil die Verarbeitung des Schmerzerlebens beeinflussen. Zur Erzielung einer neurovegetativen Blockade vor der geplanten Intubation bzw. Platzierung der Kehlkopfmaske erhielten die Kinder exakt 1 Minute vor der Narkoseinduktion mit Propofol 0,25 µg/kg KG/min Remifentanyl. Diese Maßnahme kann bereits zu einer Reduktion des Injektionsschmerzes führen (247).

Das Ziel dieser Studie war es jedoch, praxisnah und unter üblichen klinischen Bedingungen den Einfluss einer modifizierten Propofollösung auf den Injektionsschmerz zu untersuchen. Deshalb wurde auf eine Prämedikation mit Dormicum® und die Vorgabe eines Opioids vor Intubation bzw. Kehlkopfmaskenplatzierung zur Vermittlung einer neurovegetativen Blockade, hier durch kontinuierliche Infusion von Remifentanyl, nicht verzichtet. Obwohl Interaktionen zwischen der Prüfsubstanz Propofol 0,5 % und der Vorgabe von Dormicum und Remifentanyl nicht ausgeschlossen werden können, wurde die Aussagekraft bei Verwendung derselben Dosierungen und derselben Zeiträume der Applikation der entsprechenden Substanzen in beiden Behandlungsgruppen nur unwesentlich beeinträchtigt.

### **5.1.3 Studiendesign zur Serum-Triglyceridspiegelbestimmung**

Die Durchführung der Triglyceridbestimmungen wurde auf die ersten 20 Teilnehmer der Studie beschränkt, um den logistischen Aufwand in überschaubarem Rahmen zu halten und die Belastung für die Patienten durch eine zweite Venenpunktion und entsprechende Blutentnahmen zu vermeiden. Obwohl nur 10 Patienten pro Prüfarm für die Serum-Triglyceridspiegelbestimmung berücksichtigt wurden, konnte aufgrund der Bolusgabe der Fettemulsion mit entsprechend kurzfristig hohen Serum-Triglyceridspiegeln, trotz der geringen Fallzahl mit einer für die statistische Auswertung ausreichenden Datenmenge gerechnet werden.

### **5.1.4 Messung des Injektionsschmerzes**

Die Beurteilung des Injektionsschmerzes durch Fremdbeobachtung ist, wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, ein nicht unproblematisches Vorgehen. Als primärer

Zielparameter diene daher die Erfassung von spontanen Äußerungen aufgrund des Injektionsschmerzes bei der Narkoseeinleitung, welche sich objektiv bewerten lassen. Dabei erfolgte die Abstufung der spontanen mimischen oder „verbalen“ Schmerzäußerungen in „Grimassieren“, „Weinen“ und „Schreien“ in aufsteigender Reihenfolge. Dieses Vorgehen ist auch von anderen Autoren, die sich mit der Schmerzmessung bei der Narkoseinduktion mit Propofol bei Kindern beschäftigt haben (26, 35, 116, 161), bereits gewählt worden und allgemein anerkannt.

Die Beurteilung des Injektionsschmerzes bei Kleinkindern, u.a. anhand der motorischen Reaktion, ist zwar Bestandteil fast aller Schmerzscores in der Pädiatrie bei Kleinkindern (CRIES, 153; KUSS, 41; CHEOPS, 190), die Anwendung wird aber von einzelnen Autoren im Rahmen der Messung des Propofolinjektionsschmerzes bei Kindern unterschiedlich gehandhabt.

In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung der Intensität des Injektionsschmerzes ein standardisiertes Verfahren gewählt, welches eindeutig definierte Graduierungen beinhaltet. Dies galt sowohl für die Spontanäußerungen der Kinder (keine spontane Reaktion / Grimassieren / Schreien / Weinen) sowie die motorischen Reaktionen der kleinen Patienten (keine motorische Reaktion / leicht = einmaliger Wegziehversuch des Armes / mäßig = 1 Hand war nötig, um den Arm zu fixieren / stark = 2 Hände nötig, um den Arm zu fixieren bzw. ein zweiter Helfer wird benötigt), als auch für die notwendigen Interventionen den Injektionsarm zu fixieren (kein Festhalten / Festhalten der Injektionshand / Festhalten des Injektionsarms).

Eine Abstufung der Stärke des Wegziehens des Injektionsarmes erfolgte bei anderen Autoren lediglich nach mild oder moderat (116) ohne die Abstufungen näher zu definieren bzw. nach Beteiligung von Hand, Arm oder Schulter (35), was klinisch schwer zu differenzieren ist und keine klaren Graduierungen zulässt.

Obwohl die Fremdbeurteilung des Schmerzes der eigenen Einschätzung unterlegen ist (83), erfolgte die Gesamtbeurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten anhand einer visuellen Analogskala. Der Eindruck aus dem Verhaltensmuster des Kindes vor der Propofolgabe konnte darin ebenso einfließen wie ggf. unruhiges Verhalten mit schmerzunabhängigen Bewegungen des Injektionsarmes. Obwohl die Fremdbeurteilung mittels VAS sicherlich nicht unproblematisch ist, konnte aber durch die Beurteilung von 80 % der Kinder durch ein und denselben erfahrenen Anästhesisten die interindividuelle Komponente der unterschiedlichen Schmerzbeurteilung deutlich reduziert werden. Die

Beurteilung des Injektionsschmerzes der übrigen Kinder beschränkte sich auf zwei weitere erfahrene Fachärzte, welche die gleiche, vorbeschriebene Schmerzbeurteilung anwandten.

Trotz Prämedikation stellten sich die Kleinkinder aufgrund ihrer noch eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und daraus resultierendem mangelndem Verständnis für die Vorgänge in einem Operationssaal teilweise sehr unruhig dar, ohne dabei Schmerzen zu empfinden. Die Differenzierung von motorischen Reaktionen aufgrund von Angst oder aufgrund von Injektionsschmerzen ist im Einzelfall schwierig. Dieses Problem konnte durch folgende Maßnahmen in der vorliegenden Studie weitestgehend umgangen werden:

- Gabe einer Prämedikation zur Anxiolyse in ausreichend hoher Dosierung (Dormicum®-Saft 0,5 mg/kg KG)
- Verabreichung eines Opiates (Remifentanil 0,25 µg/kg KG über 1 Minute) zur neurovegetativen Blockade
- Während der Injektion des Propofols wurde durch den Prüfarzt neben dem Injektionsarm auch der kontralaterale Arm festgehalten um ggf. auftretende seitengleiche Bewegungen zu registrieren. Dadurch konnten spontane, seitengleiche Bewegungen des Injektionsarms und des kontralateralen Arms gut von einer Propofol induzierten isolierten Schmerzabwehrbewegung des Injektionsarms differenziert werden.

Kinder ab dem 4. Lebensjahr können verbale Fähigkeiten entwickeln, die eine Selbsteinschätzung eines Schmerzreizes zulassen (65). Obwohl ein Teil der Studienkinder aufgrund des Alters dazu in der Lage gewesen wäre, wurde auf diese Methode verzichtet. Es sollte eine einheitliche Schmerzbeurteilung bei allen Kindern vorgenommen werden, die auch die Altersklasse unter 4 Jahren mit einschließt. Darüber hinaus handelte es sich um Kinder, die durch das Anxiolytikum Midazolam bereits prämediziert waren und ihren Schmerz zudem in einer Phase des Eintritts des Einschlafeffekts, verursacht durch Injektion des Hypnotikums Propofol hätten durchführen sollen.

In Untersuchungen an Erwachsenen zur Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes wurde versucht, die Einschränkung der Vigilanz durch das Hypnotikum Propofol bei der Selbsteinschätzung des Schmerzes durch ein entsprechendes Studiendesign zu verhindern: In einer Untersuchung von Klement und Arndt (150) erfolgte die Prüfung des Injektionsschmerzes an isoliert perfundierten Venen am Handrücken ohne zentrale Wirkung des Hypnotikums bei freiwilligen erwachsenen Probanden. Die fraktionierte

Gabe von Propofol mit Verabreichung eines Viertels der kalkulierten hypnotischen Gesamtdosis an Propofol und anschließender Befragung zum Injektionsschmerz (5, 6) oder der Verzicht auf jegliche Prämedikation oder Gabe von Opiaten vor Abschluss der Induktionsdosis von Propofol (2, 6, 156) sind ebenfalls zur Anwendung gekommen.

Solche methodischen Ansätze stehen nicht im Einklang mit dem ethischen Verständnis zur Durchführung von Kinderanästhesien und kamen daher in der eigenen Untersuchung nicht zur Anwendung. In der vorliegenden Studie erfolgte sowohl die Gabe einer Prämedikation als auch die Opiatgabe in Form von Remifentanyl vor der Narkoseinduktion, wie es einem zeitgemäßen modernen Anästhesiemanagement bei Kindern und Erwachsenen entspricht.

### 5.1.5 Studiendesign und „Kontrollgruppe“

Nach der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) stellt die intravenöse Vorgabe von 0,5 mg/kg KG Lidocain unter einem Tourniquet von 30-120 Sekunden die effektivste Methode dar, den Propofolinjektionsschmerz zu reduzieren. Diese Metaanalyse schloss insgesamt 6264 Patienten aus 56 Studien ein. Lediglich 3 dieser Studien (48, 78, 290) beinhalteten ausschließlich Kinder und weitere 2 Studien rekrutierten ein Kollektiv aus Erwachsenen und Kindern (57, 280). Nur eine dieser 5 Studien (290) beschäftigte sich mit der Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes durch Anwendung von Lidocain. Die Studie umfasste lediglich 40 Kinder. Im Studiendesign wurde das Lidocain mit Propofol gemischt und ohne Anwendung eines Tourniquets angewendet. Die Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) umfasst demnach keinen einzigen kindlichen Patienten, der durch eine Vorgabe von Lidocain unter Anwendung eines Tourniquets behandelt wurde. Die Übertragung der Ergebnisse dieser Metaanalyse ohne Vorbehalte auf Kleinkinder erscheint daher problematisch.

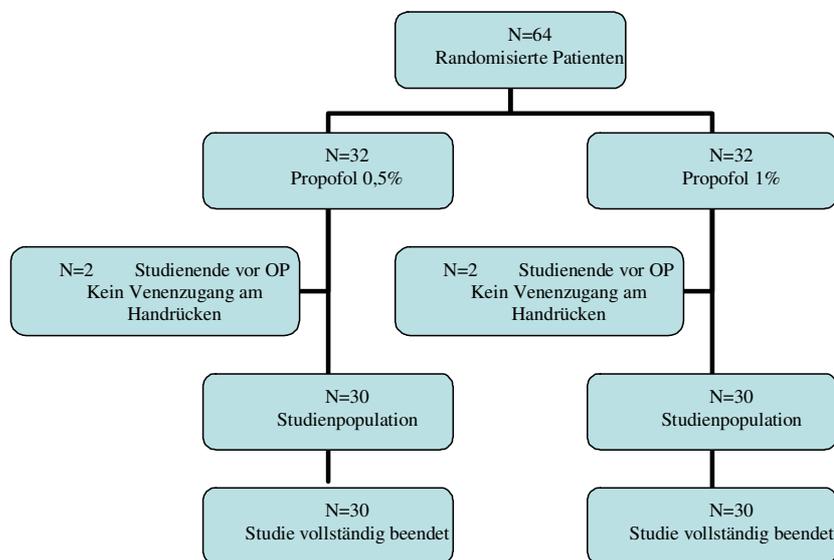
Bei der Planung der vorliegenden Studie wurde auf die Untersuchung einer Kontrollgruppe mittels Lidocainvorgabe und Anwendung eines Tourniquets verzichtet. Neben der oben erwähnten fraglichen Gültigkeit der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) für Kinder spielten folgende Überlegungen eine Rolle:

- Die Anwendung von Lidocain kann zu einer Instabilität von Propofol mit einem erhöhten Risiko einer Fettembolie führen
- Die systemische Anwendung von Lidocain bei Kindern schränkt den Spielraum für die Anwendung von zusätzlichen Regionalanästhesien mit Lokalanästhetika ein

- Jede Beimischung eines zweiten Medikamentes zu einem anderen erhöht die Gefahr einer Kontamination. Ziel der vorliegenden Studie war es, einen potentiellen Weg aufzuzeigen, den Propofolinjektionsschmerz zu vermindern ohne eine zusätzliche Gefahr durch Kontamination zu produzieren.
- Die Durchführung eines suffizienten Tourniquets bei Kleinkindern über einen Zeitraum von bis zu 120 Sekunden ist ohne Gegenwehr oft nicht möglich.

### 5.1.6 Verstöße gegen das Studienprotokoll

An der Studie nahmen insgesamt 64 Kinder teil. 4 Patienten mussten aufgrund schwerwiegender Verstöße gegen das Studienprotokoll von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten, bei denen kein Venenzugang am Handrücken platziert werden konnte. Da der Ort der Kanülierung einen erheblichen Einfluss auf den Propofolinjektionsschmerz haben kann (39, 112, 159, 261, 281), wurden diese Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Diese Patienten verteilten sich je zur Hälfte auf die Propofol 0,5 %- und Propofol 1,0 % - Gruppe. Die übrigen 60 Studienteilnehmer beendeten die Untersuchung vollständig.



**Abb. 12:** Ablaufdiagramm der Studienteilnehmer.

### **5.1.7 Homogenität der Prüfgruppen**

Zur Überprüfung der Gleichartigkeit der beiden Studienarme wurden insgesamt 20 Merkmale verglichen (Kapitel 2.8.1, statistische Tests).

Die 2 Studienarme stellten sich anhand der demographischen Daten, der Anamnese und der Ausgangswerte für Hämodynamik, Pulsoxymetrie und Serum-Triglyceridspiegel als gleichwertig dar. Die Indikationen zur Operation lagen fast ausschließlich im urologischen Fachgebiet, was an der Struktur der Klinik liegt, an der die Studie durchgeführt wurde. Die 4 Operationen aus dem Fachgebiet der Allgemeinchirurgie betrafen Leistenhernien-OPs und wurden ausschließlich für die Gruppe mit Propofol 1 % randomisiert. Da die Art der Operationen keinen Einfluss auf die Zielgröße des Propofolinjektionsschmerzes hatte, wurde dieser signifikante Unterschied in der Verteilung der OP-Indikationen als unerheblich betrachtet.

## **5.2 Ergebnisdiskussion**

### **5.2.1 Vergleich des pharmakodynamischen Wirkprofils der Prüfsubstanzen**

Der Propofolbedarf zur Narkoseinduktion zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar. Ebenso konnte kein Unterschied zwischen den Zeiten von Narkosebeginn bis zum Erlöschen des Lidreflexes bzw. bis zum Zeitpunkt der Intubation festgestellt werden.

Die Dauer der Anästhesie und das zeitliche Aufwachverhalten nach Beendigung der Anästhetikazufuhr waren ebenfalls vergleichbar. Die Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit dem Inhalationsanästhetikum Sevoflurane und der kontinuierlichen Gabe von Remifentanyl durchgeführt. Daher ist der Stellenwert des Propofols in Bezug auf das Aufwachverhalten eher nebensächlich. Allerdings war die Operationszeit in beiden Gruppen im Mittel unter einer halben Stunde, so dass zumindest mit einem partiellen Effekt des Propofols auf das Aufwachverhalten gerechnet werden muss.

Die vergleichbaren pharmakodynamischen Effekte von Propofol 0,5 % und Propofol 1 % lassen darauf schließen, dass die Verdoppelung des Volumens der Trägeremulsion von Propofol keinen Einfluss auf das Wirkprofil des Hypnotikums hat.

### **5.2.2 Interpretation der unerwünschten Nebenwirkungen der Prüfsubstanzen**

Die Interpretationen in diesem Kapitel lassen das Auftreten von Injektionsschmerz und hämodynamischen Veränderungen unberücksichtigt, weil sie an anderer Stelle diskutiert werden.

In der vorliegenden Studie traten bei insgesamt 11 Patienten (18,3 %) unerwünschte Ereignisse auf. Dabei verteilten sich die Nebenwirkungen gleichermaßen auf beide Behandlungsgruppen (Propofol 0,5 %: n = 5; Propofol 1,0 % n = 6). Bei 7 der genannten Patienten zeigte sich ein einmalig auftretender Singultus nach Platzierung der Kehlkopfmaske, welcher spontan nach Vertiefung der Narkose sistierte. Eine weitere Nebenwirkung, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz stand, war ein leichtgradiges Erythem am Injektionsarm und konnte nur in der Propofol 1,0 %-Gruppe beobachtet werden. Bei zwei Patienten aus der Propofol 0,5%-Gruppe, die postoperativ einen milden Laryngospasmus entwickelten, konnte kein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz hergestellt werden.

Bei einem Kind der Propofol 1,0%-Gruppe konnte nach Orchidopexie und postoperativer Gabe von Dipidolor® rezidivierendes Erbrechen beobachtet werden. Ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz konnte nicht hergestellt werden.

Entsprechend einer Analyse der Daten einer Multicenter-Phase-IV-Studie (195), die über 25.000 erwachsene Patienten einschloss, betrug die Inzidenz der Patienten mit „adverse events“ im Zusammenhang mit der Propofolapplikation 10,8 %.

Die hier beobachtete Inzidenz von 18,3 % erscheint zunächst vergleichsweise hoch. Unter alleiniger Berücksichtigung von Nebenwirkungen, die zumindest einen zeitlichen Zusammenhang mit der Propofolgabe hatten, reduziert sich die Nebenwirkungsinzidenz auf 11,6% und liegt damit auf dem gleichen Häufigkeitsniveau, wie in der Literatur beschrieben.

Da in keiner der Behandlungsgruppen ein Hinweis für eine Venenreizung durch die Prüfsubstanz an der Stelle der Venenkanülierung festgestellt werden konnte, muss auch bei Propofol 0,5% von einer guten Gewebeverträglichkeit ausgegangen werden.

### 5.2.3 Interpretation der Messgrößen des Injektionsschmerzes

Propofol 0,5 % führt in der vorliegenden Studie zu einem signifikant reduzierten Propofolinjektionsschmerz im Vergleich zu herkömmlichem Propofol 1,0 % bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren.

Bei nahezu allen Parametern zur Beschreibung des Injektionsschmerzes (motorische Reaktion des Injektionsarms, Notwendigkeit der Intervention zur Fixierung des Injektionsarms oder Beurteilung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten mit Angabe eines Wertes der visuellen Analogskala) ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Propofol 1% Gruppe gegenüber der Propofol 0,5% Gruppe. Lediglich der Parameter „Spontanes Missempfinden“ aufgrund des Injektionsschmerzes wie Grimassieren, Schreien oder Weinen unterschied sich nicht in beiden Gruppen.

Die Häufigkeit des Propofolinjektionsschmerzes wird in der Literatur unter der Verwendung der Standardlösung „Disoprivan®“ (Propofol 1 % in einer Fettemulsion mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren) und dem Verzicht auf eine Intervention zur Schmerzprophylaxe mit durchschnittlich 70 % angegeben (234). Dabei schwankt der angegebene Bereich zwischen 30 und 90 % (43, 160, 161, 202, 291) erheblich.

In der vorliegenden Studie trat der Propofolinjektionsschmerz unter Berücksichtigung jeglicher potentieller Schmerzäußerung in der Kontrollgruppe in 80,0 % aller Fälle auf.

Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede, ob als Schmerzindikator nur die spontanen Missempfindungen wie Grimassieren, Schreien und Weinen berücksichtigt (Propofol 0,5 % vs. Propofol 1 % = 3,3 % vs. 20 %), der Versuch, den Injektionsarm wegzuziehen, gewertet (Propofol 0,5% vs. Propofol 1% = 23,3% vs. 70%), oder gar die Beurteilung des beobachteten Anästhesisten herangezogen wurde (Propofol 0,5 % vs. Propofol 1 % = 23,3 % vs. 80 %).

Das Studiendesign war so angelegt, dass die Patienten vor Beginn der Propofolgabe Remifentanyl in einer Dosierung von  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg KG}$  über den Zeitraum von einer Minute erhalten hatten. Dieses methodische Vorgehen diente primär der neurovegetativen Blockade vor der geplanten Intubation bzw. der Platzierung der Kehlkopfmaske und entspricht einer realitätsnahen klinischen Situation. In einer von Batra (22) publizierten Studie ließ sich an einem Kollektiv von Kindern im Alter zwischen 5 und 12 Jahren durch Einsatz von Remifentanyl die Schmerzinzidenz nach Propofolinjektion dosisabhängig reduzieren. Bei fehlender Kontrollgruppe konnte durch Einsatz von  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/30 \text{ sec}$  eine Schmerzinzidenz von 60 % und bei Einsatz von  $0,5 \mu\text{g}/\text{kg KG}$  über 30 sec eine Inzidenz des Injektionsschmerzes von 23,5 % beobachtet werden. Untersuchungen bei erwachsenen Patienten, die sich mit der Schmerzreduktion während der Injektion von Propofol durch Einsatz von Remifentanyl beschäftigten (247), zeigten ähnliche Ergebnisse mit Reduktion des Schmerzinzidenz von 62 % in der Placebogruppe (ohne Remifentanylgabe) auf 30 %, in der Behandlungsgruppe (Remifentanylgabe in einer Dosierung von  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$  über einen Zeitraum von 60 sec vor Propofolinjektion). In diesen Untersuchungen wurde die Messung des Schmerzes allerdings nur anhand von groben Graduierungen wie mild, mäßig und schwer vorgenommen.

In der vorliegenden Studie könnte die Anwendung von Remifentanyl zu einer Reduktion des Injektionsschmerzes beigetragen haben. Unter Betrachtung der Spontanreaktionen (Grimassieren/Schreien/Weinen) der Patienten scheint die Zufuhr einer Remifentanyldosis von  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg KG}$  über 60 Sekunden eine gewisse Schmerzreduktion herbeigeführt zu haben. Nur 20 % der Patienten in der Propofol 1,0 % Gruppe und nur 3,3 % in der Propofol 0,5 %-Gruppe wiesen hier Reaktionen auf den Injektionsschmerz auf. Der Einfluss von Remifentanyl auf die Schmerz-induzierten motorischen Abwehrreaktionen der Patienten scheint in unserer Untersuchung von untergeordneter Bedeutung zu sein, da trotz Remifentanylgabe von  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/60 \text{ sec}$  70 % der Kinder in der Kontrollgruppe den Injektionsarm schmerzbedingt zurückzogen.

Der Einsatz von verdünntem Propofol reduziert nicht nur die Schmerzinzidenz, sondern auch den Ausprägungsgrad der Reaktion auf den Schmerz während der Injektion. Von 21 Kindern in der Propofol 1% Gruppe, die motorische Reaktionen auf den Injektionsschmerz zeigten, mussten 16 Kinder (relativer Anteil 76%) der Gruppe mit mäßigen bis starken motorischen Reaktionen zugeordnet werden, in der Propofol 0,5% Gruppe hingegen nur 3 von den 7 Kindern (relativer Anteil 43%).

Die unterschiedliche Intensität der Reaktion auf den Injektionsschmerz spiegelt sich ebenso in der Bewertung auf der visuellen Analogskala durch den Anästhesisten wider. In der Propofol 0,5% Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche VAS von 2,6 auf einer Skala bis 100, während in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 18,6 erreicht wurde.

Die Bewertungen der motorischen Reaktion sowie die durch den Anästhesisten vorgenommenen Einstufungen auf der visuellen Analogskala lassen indirekt darauf schließen, dass es in der Propofol 0,5% Gruppe neben einer Veränderung der Schmerzinzidenz auch zu einer Reduktion der Schmerzintensität während der Injektion gekommen ist.

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass höhere Konzentrationen von freiem Propofol zu einer höheren Inzidenz des Injektionsschmerzes führen (13, 68, 150, 243, 270). Obwohl bereits 1996 Doenicke (68) den Injektionsschmerz durch Verdünnung einer 20 ml Propofollösung mit 10 ml Intralipid® in der Inzidenz und Stärke signifikant senken konnte, wurde der Ansatz einer Verdünnung des Propofols durch Zufuhr einer Fettemulsion nicht weiter verfolgt. Dass eine Modifikation der Trägeremulsion von Propofol einen positiven Einfluss auf die Schmerzinzidenz hat, wurde durch die Einführung von mittelkettigen Fettsäuren in Propofol-®Lipuro bestätigt. Nahezu ausnahmslos wird von den Autoren ein Vorteil von MCT/LCT-Propofol im Gegensatz zum herkömmlichen Propofol mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren gesehen (2; 156, 160, 161, 243, 248, 254, 309).

Obwohl die Ursache des Propofolinjektionsschmerzes bis heute nicht eindeutig geklärt ist, gehen die meisten Autoren davon aus, dass der Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase den entscheidenden Einfluss auf die Intimareizung hat (13, 68t, 150, 243, 270). Dies würde auch den Vorteil von MCT/LCT-Propofol gegenüber LCT-Propofol erklären: Yamakage (307) konnte mit Hilfe von chromatographischen Untersuchungen zeigen, dass MCT/LCT-Propofol (Propofol-®Lipuro) 30 % weniger freies Propofol in der wässrigen Phase enthält als herkömmlichen Propofol mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren (Disoprivan®).

Eine Reduktion des Fettemulsionsanteils von Propofol, wie es in der Zubereitung des Präparates Ampofol® durchgeführt wurde, führt zu einem Anstieg des Propofol-Anteils in

der wässrigen Phase. Ampofol® ist eine 1%ige Propofollösung, die in einer 5%igen LCT-Fettemulsion gelöst ist. In einer Untersuchung von Song (270) stellte sich Ampofol® bezüglich der pharmakodynamischen Parameter verglichen mit Disoprivan® als gleichwertig dar. Die Schmerzinzidenz lag allerdings mit 39 % deutlich über der von Disoprivan® mit 9 % (270, 271).

In der 2%igen Propofollösung, die regelhaft in der Intensivmedizin zur Langzeitsedierung eingesetzt wird (52, 232), ist das Verhältnis des Fettemulsionsanteils von Propofol zu freiem Propofol in der wässrigen Phase ebenfalls hin zu freien Propofol-Fraktion verschoben. Es bietet gegenüber dem Propofol 1 % den Vorteil einer geringeren Fettbelastung, die bei der Langzeitanwendung von Intensivpatienten zu Problemen führen kann. Die einmalige Nutzung von Propofol 2% zur Narkoseinduktion ist von Pellégrini (231) untersucht worden mit dem Ergebnis einer Zunahme des Injektionsschmerzes im Vergleich zum 1%igen Propofol.

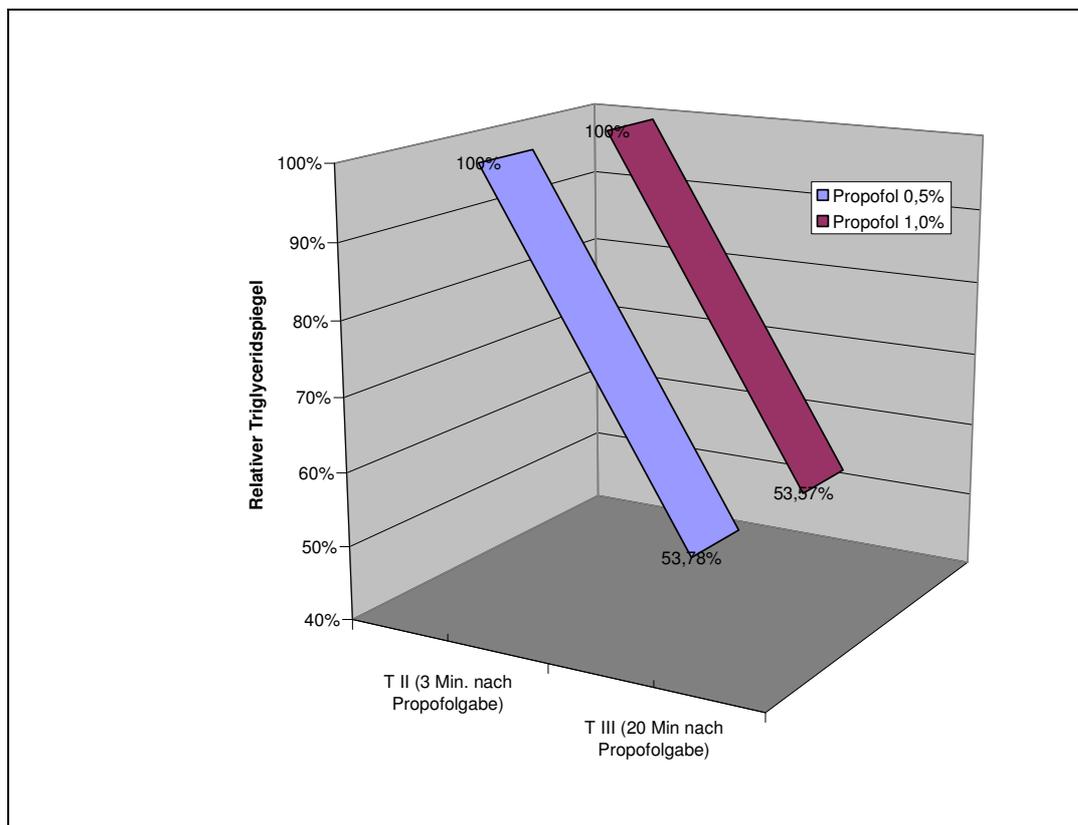
Unter Berücksichtigung der eigenen und der von anderen Autoren (13, 68, 150, 243, 270) erhobenen Befunde kann angenommen werden, dass der Propofolanteil in der wässrigen Phase einer Lösung bei identischen Mengen an Propofol mit steigender Konzentration der Fettemulsion sinkt. Gleichermaßen scheinen Schmerzinzidenz und -intensität während der Injektion mit der Reduktion des Propofolanteils in der wässrigen Phase abzunehmen.

## **5.2.4 Serum-Triglyceridspiegel**

### **5.2.4.1 Vergleich der Pharmakokinetik**

Die Gabe von Propofol 0,5 % führte in dieser Untersuchung erwartungsgemäß zu einem deutlich höheren Anstieg der Serum-Triglyceridspiegel als Propofol 1,0 %. Die durchschnittlichen Serum-Triglyceridspiegel nach 3 Minuten lagen in der Propofol 0,5 % Gruppe bei im Mittel 251 mg/dl mit einem Maximalwert von 323 mg/dl. Bereits nach 20 Minuten zeigten sich die Serum-Triglyceridspiegel mit 135 mg/dl nahezu halbiert. Ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil ergab sich in der Propofol 1 % Gruppe, bei der der durchschnittliche Serum-Triglyceridspiegel von 148 mg/dl nach 3 Minuten auf 75 mg/dl abfiel.

Der Verlauf und die Reduktion der Serum-Triglyceridspiegelkonzentrationen um nahezu 50% in beiden Behandlungsgruppen nach 20 Minuten deuten darauf hin, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv die akute hohe Fettbelastung nicht zu einer Einschränkung der Verstoffwechslung der Triglyceride geführt hat.



**Abb. 13:** Verlauf der mittleren Serum-Triglyceridspiegel in den Behandlungsgruppen [%]

#### 5.2.4.2 Risiko einer Fettembolie und sonstige pulmonale NW

Bei der Trägeremulsion des Propofols (Lipofundin® MCT/LCT 10%) handelt es sich nicht um ein Öl, sondern um eine Lipidemulsion. Wie in der Einleitung bereits dargestellt, befindet sich in einer zusammenhängenden (äußeren) Phase (=Wasser) eine verteilte (innere) Phase (=Öl) mit Hilfe eines Emulgators (=Eilecithin) fein verteilt. Fettembolien, die durch die direkte Applikation von Öl verursacht werden können, sind damit bei der Anwendung einer Lipidemulsion von vornherein ausgeschlossen.

Fettembolien treten in der Regel bei Traumapatienten auf. Forster (86) beschreibt das Vorkommen von Fettembolien folgendermaßen: „Nach Frakturen langer Röhrenknochen, Marknagelungen, Rippenserienfrakturen, stumpfen Traumen von Fettgewebe oder einer Fettleber und nach Pankreasnekrose finden sich autopsisch in etwa 90% der Patienten mikroskopisch kleine Fettembolien meist bin der Lunge [...]“. Seltener treten Fettembolien, wie in einer Autopsiestudie (21) gezeigt werden konnte, ohne Trauma auf (6%).

Driscoll (77) beschreibt in seinem Übersichtsartikel über Lipidemulsionen zur i.v. Therapie, dass von einer Fettemulsion nur dann die Gefahr einer Fettembolie ausgeht, wenn die Emulsion einen instabilen Zustand erreicht und sich ein relevanter Anteil der Emulsion als freie Fetttropfchen präsentiert. Da die kleinsten menschlichen Kapillaren einen Durchmesser von 4-5µm besitzen (98, 101), können Fetttropfchen mit einem Durchmesser ab 5µm eine klinische Relevanz haben. Wenn der Anteil an Fetttropfen, die größer sind als 5 µm, mehr als 0,4 % beträgt, wird freies Öl mit dem bloßen Auge sichtbar (73) und die Emulsion muss als pharmakologisch instabil angesehen werden (72). In der klinischen Anwendung besteht in dieser Situation die potentielle Gefahr einer plasmavermittelten Fettembolie (74-76, 80, 152).

Da in der vorliegenden Studie industriell hergestellte Propofol-Fettemulsionen verwendet wurden, die unmittelbar vor Anwendung aus ihren Behältern entnommen worden waren und ohne Zusatzstoffe zum Einsatz kamen, war das Vorliegen einer stabilen Fettemulsion gewährleistet. Im Gegensatz dazu kann die gerade in der Kinderanästhesie verbreitete Mischung von Propofol mit Lidocain (55) aber zu einer Destabilisierung der Fettemulsion führen. Lilley (173) zeigte, dass Lidocain zu einer Destabilisierung einer Propofolemulsion führt, die eine Dosis- und Zeitabhängigkeit zeigt. Masaki (183) untersuchte mittels eines gaschromatographischen Verfahrens die Größe der Fetttropfchen einer Propofolemulsion nach Zufuhr von Lidocain in Abhängigkeit von der Zeit. Nach 30 Minuten kam es zu einem Auftreten von Öltröpfchen  $>5\mu\text{m}$  in einem Gemisch von 20 bzw. 40 mg Lidocain mit 20 ml Propofol 1%. Eine makroskopisch sichtbare Ölschicht bildete sich nach 3 Stunden aus. Park (223) berichtete nach einer lasergestützten Messung, dass die Fetttropfchengröße einer Propofolemulsion nach Zufuhr von 30 mg Lidocain nach 6 Stunden auf durchschnittlich über 50 µm angestiegen war.

Masaki (183) empfiehlt daher, die Dosis von Lidocain als Mischpartner zu 20 ml Propofol 1% auf 20 mg zu begrenzen und unmittelbar nach der Herstellung zu verwenden. Diese

Dosis liegt allerdings unter der in der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) empfohlenen Dosis von 40 mg, sodass die Effektivität von 20 mg Lidocain gemischt mit 200 mg Propofol in Bezug auf die Schmerzreduktion in Frage gestellt werden muß.

Die erwähnten Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass die in der Kinderanästhesie häufig praktizierte Methode, Propofol 1% und Lidocain als Mischlösung zu verwenden, nicht ohne Risiken ist. Die Gefahr einer Fettembolie nach einmaliger Injektion einer hypnotischen Dosis Propofol ist nach Anwendung von Propofol 1% gemischt mit Lidocain möglicherweise eher von Bedeutung als nach Injektion von Propofol 0,5% ohne Lidocain-Zusatz.

Publikationen mit Hinweisen auf einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Lungenembolien und der Gabe von Propofol existieren nach intensiver Literaturrecherche nicht. Allerdings werden in der älteren Literatur einige Fallberichte von Fettembolien in der Langzeitanwendung von Fettemulsionen erwähnt. In der Erstbeschreibung einer nicht traumatischen Fettembolie bei Kindern, welche histopathologisch gesichert werden konnte, berichtete Barson (21) über vier Fälle bei Kindern mit Fettembolie nach intravenöser Gabe von Intralipid 20% und vermutete einen Kausalzusammenhang zwischen der iv-Gabe von Fettemulsionen und dem Auftreten einer Lungenembolie. In nachfolgenden Fallberichten wird kein direkter Zusammenhang zwischen Fettembolie und Lipidemulsionen mehr gesehen: Levene (169) berichtet über acht Frühgeborene, die nach Intralipidinfusion und Fettagglomeration in der Lunge verstarben. Die Dosierung lag hier zwischen 1 g Fett/kg KG/die und 3 g Fett/kg KG/die über 4 Stunden bis zu 28 Tagen. Trotz der erhöhten Dosierung ging Levene (169) nicht von einem direkten Zusammenhang zwischen Todesursache und Intralipiddosierung aus. In einer histopathologischen Untersuchung an Frühgeborenen mit Fettembolie stellte Schröder (258) in der Kontrollgruppe ohne Intralipidinfusion den gleichen Anteil an Fettagglomerationen in den Alveolar- und Bronchialzellen fest, wie bei den Kindern mit stattgehabter Zufuhr von Fettemulsionen. Paust (228) untersuchte den Fettstoffwechsel bei Früh- und Neugeborenen. Dabei kam es bei einer Tagesdosis von 3g Fett/kg KG/ die nur bei Frühgeborenen mit Sepsis gehäuft zu Hyperlipidämien.

Gemeinsam ist allen Untersuchungen, dass es sich um die Langzeitanwendung von Fettemulsionen in hohen Dosierungen bei kritisch kranken Kindern handelt. In der

vorliegenden Studie handelte es sich ausschließlich um Kinder der ASA-Klassifikation I-II ohne bekannte Stoffwechselerkrankungen, bei denen Propofol einmalig appliziert wurde. Allerdings zeigte ein Patient aus der Propofol 1 %-Gruppe mit einem Triglyceridbasiswert im oberen Normbereich von 170 mg/dl, einen Anstieg nach der Propofolzufuhr auf 270 mg/dl und nach 20 Minuten nur einen geringfügigen Abfall auf 250 mg/dl. Dieses Kind zeigte dabei keinerlei interventionsbedürftige Veränderungen in der Hämodynamik, im pulmonalen Gasaustausch oder im Säure-Basen-Haushalt. Trotz fehlender, unmittelbar klinischer Relevanz könnten diese Werte als indirekter Hinweis verstanden werden, mit der Zufuhr von Propofol 0,5 % bei Kindern mit Fettstoffwechselstörungen zurückhaltend zu sein.

Unabhängig von dem Auftreten einer durch Fettemulsion vermittelten Fettembolie kann die Zufuhr von stabilen Fettemulsionen in Mengen, die nicht unmittelbar aus dem Plasma geklärt werden, zu einer Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches führen (182, 185, 277). Anfänglich wurde insbesondere die Applikation von Fetten bei respiratorischen Funktionsstörungen als problematisch eingestuft. Diese Befürchtung basierte auf einer Studie im Jahr 1963, die über lebensbedrohliche Hypoxämien während der parenteralen Fettzufuhr berichtete Talbott (279). In der Literatur herrschte zunächst die Meinung vor, dass die potentiellen Nebenwirkungen auf die Lungenfunktion bei parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen in direktem Zusammenhang mit der Höhe des Serum-Triglyceridspiegels stehen und Ablagerungen von Fettpartikeln in der Lunge für pulmonale Diffusionsstörung und Hypoxie verantwortlich sind (100, 127, 267). In der jüngeren Literatur wird die These vertreten, dass nicht die Lipid-induzierte Hypertriglyceridämie, sondern Manipulationen im Eikosanoidstoffwechsel, die zu Verschiebungen des Thromboxan/Prostaglandin-Gleichgewichts führen, der Grund für die pulmonalen Effekte sind: in Abhängigkeit von der Fettinfusionsrate und den Vorerkrankungen des Patienten treten durch den Umbau von freigesetzten, ungesättigten Fettsäuren zu Prostaglandinen und Thromboxanen sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatatorische Effekte auf und es kommt damit zu einem vermehrten intrapulmonalen Shuntvolumen mit Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches (3, 127, 64). Unterstützt wird diese These durch einen im Tiermodell beobachteten Anstieg des pulmonalen Drucks sowie die Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks während der parenteralen Fettzufuhr, der durch den

Zyklooxygenasehemmer Indomethazin gehemmt werden konnte, aber nicht durch Senkung des Serum-Triglyceridspiegels mittels Heparin (193).

Die meisten klinischen Untersuchungen im Zusammenhang von Fettemulsionen und Lungenfunktion sind bei Erwachsenen durchgeführt worden. Bei Säuglingen wird ein direkter Zusammenhang zwischen parenteraler Gabe von Fettemulsionen und der Beeinträchtigung der Lungenfunktion in Frage gestellt. In einer neueren Untersuchung von Ramos-Silva (241) werden Störungen des pulmonalen Gasaustausches eher im Zusammenhang mit anderen Kofaktoren wie z.n. Frühgeburt und Länge des Krankenhausaufenthaltes gesehen, nicht jedoch mit der parenteralen Fettapplikation in Verbindung gebracht

Keines der Studienkinder zeigte eine auch nur temporäre Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches. Es kam weder zu einem Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung, noch konnten, nach stattgehabter Intubation, niedrigere endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Werte in der Propofol 0,5 % Gruppe im Vergleich zu der Propofol 1 % Gruppe gemessen werden, welche als typische Zeichen einer Lungenembolie zu deuten gewesen wären.

#### 5.2.4.3 Fat overload syndrome

Die mittels Fettemulsionen infundierten Fette müssen durch die Lipasen hydrolysiert und in die Zellen transportiert werden, bevor die intramitochondriale oxidative Fettsäureverwertung erfolgen kann. Wird die Kapazität dieses Systems überschritten, kommt es zur Akkumulation der Liposomen im Plasma mit Ausbildung eines so genannten „Fat overload syndrom“ (280). Neben der obligatorischen Hypertriglyceridämie (44, 45, 59, 233) kommt es dabei zu massiven Störungen der Leberfunktion mit Ikterus, Transaminasenanstieg und Beeinträchtigung der Gerinnung (27, 56, 99, 115, 255), zusätzlich treten Störungen der Immundefunktion auf (262) und es kommt zu Beeinträchtigungen der Lungenfunktion mit Abfall der pulmonalen Diffusionskapazität, Verschlechterung der Oxygenierung und Vergrößerung des intrapulmonalen Shunts (100, 127, 267, 296). In der Regel wird das „fat overload syndrom“ nur bei der parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen in Verbindung mit bereits bestehenden Vorerkrankungen wie primäre Hyperlipoproteinämien, Sepsis, Schock, Kreislaufdysregulation, Lebererkrankungen, akute oder chronische Niereninsuffizienz, Hypothyreose oder

Pankreatitis beobachtet (175, 257). Das „Fat overload syndrom“ scheint sich dosisunabhängig auch bei relativ niedriger Fettzufuhr entwickeln zu können: So beschreibt Haber (99) bei einem 9 Jahre alten Kind mit Mukoviszidose unter der parenteralen Zufuhr von 0,9 g/kg KG/die Fett (Intralipid 20%) die Ausbildung einer Leberfunktionsstörung mit Koagulopathie, die zum Tode führte.

Für den Fettabbau ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus unabdingbar. Da sich die tatsächliche oxidative Fettverwertung mit Routineuntersuchungen nicht erfassen lässt, muss sich die intravenöse Fettzufuhr an den Triglyceridkonzentrationen orientieren. Ein solch kritischer Wert scheint bei 350 mg/dl überschritten zu sein, so dass dieser Wert als Anhaltspunkt für eine gestörte Fettverwertung gelten kann (149). Alle Studienkinder lagen mit ihren maximalen Serum-Triglyceridspiegel unterhalb des genannten Grenzwertes.

Wiederholt haben sich Studien auch mit dem Auftreten von Hypertriglyceridämien in Zusammenhang mit der Infusion von Propofolemulsionen beschäftigt, insbesondere in der Langzeitsedierung. Selbst bei hoher Dosierung der Propofolemulsion liegt dabei die Fettbelastung allerdings unterhalb der empfohlenen Maximaldosierung für Fette von 2,5 g/kg KG/die (207). Die meisten Studien über Fettspiegelbestimmungen bei Langzeitsedierung mit Propofol berichten über normale Fettwerte (194, 52, 207, 232, 229). Allerdings schilderten Eddleston und Shelly (81) einen Fall eines Patienten, der nach 10tägiger kontinuierlicher Propofolinfusion 4fach erhöhte Serum-Triglyceridspiegel aufwies, welche noch 72 Stunden nach Ende der Propofolgabe erhöht blieben. Mateu und Barrachina (184) beobachteten dass sich bei 5 kritischen Intensivpatienten, unter Propofolinfusion (24-96 h, 3-8 mg/kg/h) relevante Hypertriglyceridämien entwickelten.

Die Literaturangaben basieren überwiegend auf dem Einsatz von Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung über mehrere Tage bis Wochen. In einem Übersichtsartikel empfehlen Klein und Miles (148), die Dosierung von langkettigen Triglyceriden zur parenteralen Langzeiternährung bei Erwachsenen auf eine Rate von 0,11g/kg KG/Stunde zu beschränken. Obwohl entsprechende Empfehlungen für Kinder in der aktuellen Literatur nicht existieren, bedeutet die in der vorliegenden Studie praktizierte Applikation von 3 mg/kg KG Propofol, bei der Prüfsubstanz Propofol 0,5 % eine Fettbelastung von 0,06g/kg KG. Selbst bei der Gabe von 5mg/kg KG Propofol 0,5 % liegt die Fettbelastung mit 0,10 g/kg KG immer noch unter der von Klein und Miles (148) geforderten

Höchstbelastung von 0,11g/kg KG/Stunde, auch wenn sie über einen kurzen Zeitraum appliziert wird.

Der in der vorliegenden Studie maximal gemessenen Serum-Triglyceridspiegel lag bei 348 mg/dl. Bei einem T0-Wert von 66 mg/dl stellte sich 3 Minuten nach Ende der Propofolapplikation (T II) der erwähnte Wert von 348 mg/dl ein um 20 Minuten nach der Propofolapplikation auf 227 mg/dl Serum-Triglyceridspiegel abzufallen. Diesem Kind wurden 5 mg/kg KG Propofol 1% injiziert ohne dass es zu klinischen Auffälligkeiten gekommen war. Dieser Werteverlauf demonstriert, dass es selbst bei niedrigen Ausgangswerten des Serum-Triglyceridspiegels nach Bolusapplikation einer klinisch üblichen Propofoldosierung zu temporär stark erhöhten Serum-Triglyceridspiegeln kommen kann. Daraus lässt sich schließen, dass erstens eine Basisbestimmung der Serum-Triglyceridspiegels keine zuverlässige Prognose im Hinblick auf den Serum-Triglyceridspiegel nach der Propofolbolusgabe erwarten lässt und dass zweitens die Aufrechterhaltung einer Narkose mit Propofol 0,5% zu deutlich erhöhten Serum-Triglyceridspiegeln führen könnte, die eventuell nicht tolerabel sind. Bei einer geplanten TIVA (Total intravenöse Anästhesie) ist daher nach einer schmerzfreien Narkoseinduktion mit Propofol 0,5% ein Wechsel auf z.B. Propofol 2% zur Aufrechterhaltung der Narkose zu empfehlen.

#### **5.2.4.4 Propofolapplikation und Propofol-Infusionssyndrom**

Die Langzeitsedierung schwer kranker Kinder mit Propofol ist mit der Komplikation des lebensbedrohlichen „Propofol-Infusionssyndrom“ assoziiert. Dieses Syndrom ist charakterisiert durch eine metabolische Azidose, Multiorganversagen, Lipidämie, Hepatomegalie, Rhabdomyolyse und Tod (37, 109, 203, 225, 305). Daher ist Propofol nicht zur Langzeitsedierung bei Kindern zugelassen (66). Es wird angenommen, dass dem Syndrom ursächlich eine Propofol-bedingte Störung der Fettsäureoxidation in den Mitochondrien zugrunde liegt (303).

Propofolgabe zur Sedierung in einer Dosierung von 50 µg/kg/min stellte sich in einer Untersuchung an 142 intensivpflichtigen Kindern als sicher dar (52). Polaner (237) nennt in seinem Übersichtsartikel zur Sedierung von kindlichen Intensivpatienten eine Maximaldosis von 0,75 µg/kg/h, die auf 24 Stunden beschränkt werden sollte.

Obwohl die Patienten, bei denen ein Propofol-Infusionssyndrom diagnostiziert wurde, zumeist über mehr als 48 Stunden mit Propofol sediert wurden, konnte für die Infusionsdauer keine eindeutige Schwelle diagnostiziert werden. In einem Fall war bereits nach einer 5-stündigen Infusionsdauer und einer Infusionsrate von 6 mg/kg/h eine schwere metabolische Azidose mit erhöhtem Serumlaktat nachweisbar (198). In der daraufhin vorgenommenen Muskelbiopsie fanden sich Hinweise auf eine Funktionsstörung der Enzyme der Atmungskette. Es ist allerdings kein Fall in der Literatur beschrieben, bei dem durch eine einmalige Propofolgabe ein Propofol-Infusionssyndrom aufgetreten ist.

Obwohl es nach wie vor keine klare Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des genannten Syndroms und der Propofolinfusion gibt (278), empfehlen einige Autoren, vor dem Einsatz von Propofol zur Langzeitsedierung ein Screening der Triglyceride vorzunehmen bzw. das Serum im Hinblick auf das Vorliegen einer Laktatazidose oder Lipidämie zu untersuchen (109).

## 5.2.5 Hämodynamik

### 5.2.5.1 Blutdruck

Propofol führt regelhaft zu einem Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der auf einer negativ inotropen und vasodilatatorischen Wirkung beruht (49, 50, 51, 204, 213, 224, 275). Dabei scheint die Dosis und insbesondere die Geschwindigkeit der Injektion erheblichen Einfluss auf das Ausmaß des Blutdruckabfalls zu haben (53, 230).

Propofol zeigt seine maximale Wirkung - inklusive seiner Effekte auf die Hämodynamik - ca. 3,5 Min. nach Applikation (260, 263). Dieser Zeitpunkt war in der vorliegenden Studie mit dem Zeitpunkt „T 3“ identisch (1 Minute nach der Intubation bzw. Platzierung der Kehlkopfmaske). In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein vergleichbarer Blutdruck (Propofol 1%  $72 \pm 12$  mmHg vs. Propofol 0,5%  $69 \pm 12$  mmHg). Im Vergleich zu den Basiswerten ergab sich im Mittel damit in der Propofol 1% Gruppe

ein relativer Blutdruckabfall von 14% und in der Propofol 0,5% Gruppe ein relativer Blutdruckabfall von 16%. Das im weiteren Verlauf der Anästhesie beobachtete Blutdruckverhalten (Zeitpunkte „T 4“ bis „T8“) ist aufgrund der kurzen Wirkdauer von Propofol, mit fortschreitender Zeit nach dem Ende der Propofolapplikation, ursächlich immer weniger der Propofolbolusgabe sondern vielmehr den zur Narkoseaufrechterhaltung verwendeten Substanzen zuzuschreiben (Remifentanyl und Sevofluran). Andere Faktoren wie erhöhter intraoperativer Blutverlust, kardiale Kompromittierung oder Gabe von vasodilatatorischen Substanzen waren bei den hier durchgeführten kleineren ambulanten Operationen nicht zu berücksichtigen. In dem genannten Zeitabschnitt („T 4“ bis „T 8“) zeigten beide Behandlungsgruppen im Mittel einen weiter zunehmenden Blutdruckabfall. Gemessen am Basiswert vor Propofolgabe und dem niedrigsten, im Verlauf der Anästhesie registrierten Blutdruckwert, zeigten sich dabei beide Behandlungsgruppen vergleichbar (Propofol 1,0 % Gruppe: -24,4 % maximaler Blutdruckabfall; Propofol 0,5 % Gruppe -27,8 % maximaler Blutdruckabfall).

Obwohl sich zwischen den Blutdruckwerten zu den einzelnen Messzeitpunkten keine Unterschiede ergaben, zeigte sich in der Propofol 0,5 %-Gruppe doch ein stärkerer Blutdruckabfall im zeitlichen Fenster nach der Propofolgabe und vor dem maximalen Wirkeffekt des Propofols. So stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Blutdruckabfall von den Basiswerten (Zeitpunkt T0) zu dem Zeitpunkt des Verlustes des Lidreflexes (Zeitpunkt T2) ein, welcher im Mittel in der Propofol 0,5% Gruppe 1,47 min und in der Propofol 1% Gruppe 1,67 min nach dem Beginn der Propofolinjektion lag.

Bei keinem Patienten stellten sich Kreislaufverhältnisse ein, die eine medikamentöse Therapie notwendig machten, sei es durch Volumengabe oder durch Gabe von Vasopressoren. Daher muss die klinische Relevanz des unterschiedlichen Blutdruckabfalls in den Behandlungsgruppen in Frage gestellt werden.

Ursächlich können 2 Mechanismen für den unterschiedlichen Blutdruckabfall in den Behandlungsgruppen diskutiert werden:

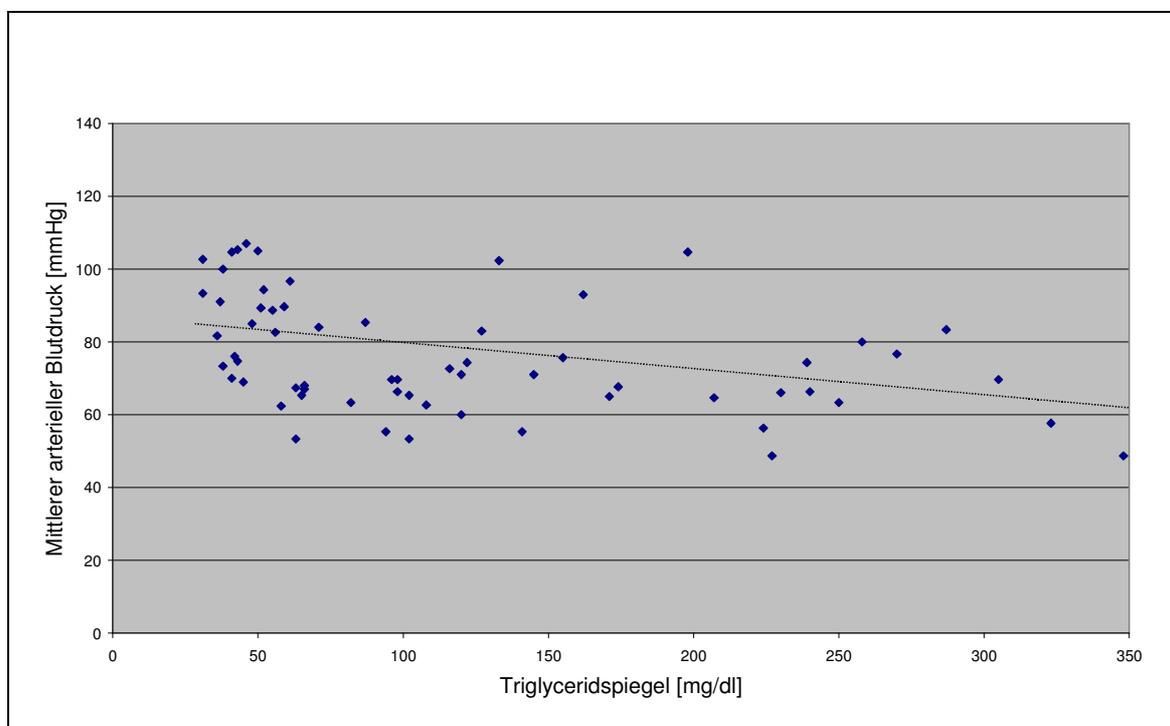
- In der Propofol 0,5 %-Gruppe hatte der größte Teil der Patienten (80 %) keinerlei Injektionsschmerz. Im Gegensatz dazu zeigten nur 23,3 % der Patienten in der Propofol 1,0 %-Gruppe keine Schmerzreaktionen. Das höhere Schmerzniveau in der Propofol 1,0 %-Gruppe könnte zu einer höheren endogenen Freisetzung von Stresshormonen mit nachfolgend durchschnittlich höheren Blutdruckwerten als unter Propofol 0,5 % geführt haben.

- Die höhere Fettbelastung durch Propofol 0,5 % könnte zu einer gegenüber der Propofol 1% Gruppe stärkeren hämodynamischen Beeinträchtigung beigetragen haben.

Um einen potentiellen Zusammenhang zwischen Serum-Triglyceridspiegel und arteriellen Blutdruck zu überprüfen, erfolgte die statistische Analyse des Zusammenhangs. Bei der durchgeführten Korrelationsanalyse stellten die Serum-Triglyceridspiegel die unabhängigen und die mittleren arteriellen Blutdruckwerte die abhängigen Variablen dar. Dabei wurde auf die bei insgesamt 21 Kindern durchgeführten Serum-Triglyceridspiegelbestimmungen, die zu jeweils 3 definierten Zeitpunkten durchgeführt worden waren, zurückgegriffen. Die Zeitpunkte waren, wie in dem Abschnitt „Material und Methode“ beschrieben, folgendermaßen festgelegt worden:

- I. Basiswert vor der Propofolinjektion
- II. 3 Minuten nach Abschluss der Propofolinjektion
- III. 20 Minuten nach Abschluss der Propofolinjektion

Die Serum-Triglyceridspiegel wurden mit den zeitgleich erhobenen Parametern des mittleren arteriellen Blutdrucks korreliert (Einzelwerte siehe Tab. 7.16):



**Abbildung. 14:** Abhängigkeit des mittleren arteriellen Blutdruckes vom Serum-Triglyceridspiegel ergibt keine klare Korrelation.

Die Regressionsgerade stellte sich mathematisch folgendermaßen dar:

$$Y = -0,07 \text{ mmHg/mg} * X + 84,90 \text{ mmHg}$$

Dabei errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von -0,40.

Die wolkenhafte Verteilung der Serum-Triglyceridspiegel/Blutdruckwerte und der Korrelationskoeffizient von -0,40 lassen darauf schließen, dass zwischen den Serum-Triglyceridspiegeln und dem mittleren arteriellen Blutdruck bei den von uns untersuchten Kindern kein Zusammenhang besteht. Es kann daher angenommen werden, dass das unter der Injektion von Propofol 1% gegenüber Propofol 0,5% höhere Schmerzniveau und die damit möglicherweise verbundene stärker ausgeprägte Freisetzung von Stresshormonen zu einer geringeren Abnahme des arteriellen Blutdrucks in der Propofol 1% Gruppe geführt hat.

### 5.2.5.2 Herzfrequenz

Propofol kann vermehrt zu Bradykardien führen (130, 286). Im Gegensatz zu anderen Hypnotika wie Thiopental, nach dessen Injektion die Herzfrequenz nach hypotoner Dysregulation reflektorisch ansteigt, ist die Herzfrequenz nach Injektion von Propofol auch bei Hypotension wenig verändert und es kommt bei leicht überwiegendem parasymphatischen Tonus eher zu einer Bradykardie (122). In einer Übersichtsarbeit von Tramèr (286) benennt der Autor unter Berücksichtigung von über 250 Berichten ein im Vergleich zu anderen Anästhetika (Thiopental, Inhalationsanästhetika, Etomidat) durchschnittlich 3fach erhöhtes Risiko unter Propofol eine Bradykardie zu bekommen.

Bei der Propofolanwendung im Kindesalter sind Bradykardieraten bei 10 – 20 % der Patienten beschrieben mit einer Abnahme der Herzfrequenz vom im Mittel 24% (265).

In der vorliegenden Studie zeigten beide Behandlungsgruppen einen mäßigen Abfall der Herzfrequenz. Die minimale Herzfrequenz wurde dabei in beiden Gruppen am Ende der Operation nach Beendigung der Anästhetikazufuhr erreicht. Dabei waren die Veränderungen in der Propofol 0,5% Gruppe stärker ausgeprägt als in der Propofol 1% Gruppe ohne allerdings ein statistisch signifikante Unterschiedsniveau zu erreichen. Der relative Abfall der Herzfrequenz lag in der Propofol-1,0 %-Gruppe bei 14 % und in der Propofol- 0,5 %-Gruppe bei 19 %. Die Veränderungen der Herzfrequenz sind allerdings in der vorliegenden Studie sicherlich durch die Verwendung des Opioids Remifentanyl, einem

reinen  $\mu$ -Agonisten, der einen ausgeprägten bradytropen Effekt vermittelt, mit beeinflusst (40).

Bei keinem der Patienten trat eine therapierelevante Bradykardie während der Studie auf, welche z.B. den Einsatz von Atropin notwendig gemacht hätte. Daher muss die klinische Relevanz des unterschiedlich starken Abfalls der Herzfrequenz in den Behandlungsgruppen in Frage gestellt werden.

### **5.3 Vergleich von Propofol 0,5% mit etablierten Methoden zur Injektionsschmerzprophylaxe**

In der Metaanalyse von Picard und Tramèr (234) wurde zum klinischen Vergleich der einzelnen Methoden die „Number needed to treat“ verwendet, die besagt wie viel Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Behandlung profitiert. Errechnet wird dieser Wert aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion (163). In der vorliegenden Studie zeigt die Anwendung von Propofol 0,5% (Schmerzinzidenz 23,3 %) gegenüber Propofol 1,0 % (Schmerzinzidenz 80%) eine absolute Risikoreduktion der Schmerzauslösung unter Berücksichtigung jedweder Schmerzreaktion von 56,7 %. Dies entspricht einer Number needed to treat (NNT) von nur 1,76 [1,55 – 1,96]. Das heißt, mindestens jeder zweiter Patient erleidet keinen Injektionsschmerz von Propofol 0,5% Lipuro den er unter der Gabe von Propofol 1% Lipuro ohne Prophylaxe des Injektionsschmerzes erlitten hätte.

Insgesamt stehen mit der Gabe von Lidocain unter Tourniquet, der Zufuhr von Opiaten oder Antiemetika in der Erwachsenenästhesie bereits mehrere Methoden zur Prophylaxe des Propofolinjektionsschmerzes zur Verfügung. In der Kinderanästhesie ist die Anlage eines Tourniquets über den notwendigen Zeitraum allerdings schwierig und wenig komfortabel, die Gabe von Antiemetika ist bei Kindern häufig nicht notwendig und die Anwendung von Opioiden nicht immer gewünscht. Um trotzdem eine effektive Prophylaxe des Propofolinjektionsschmerzes durchzuführen, ist die Verwendung von Propofol 0,5 % mit einer NNT von 1,76 eine effektive und für Arzt und Patient komfortable Alternative. Die temporär höhere Fettbelastung scheint bei gesunden Kindern im Alter von 2-6 Jahren keine Rolle zu spielen.

## 5.4 Ausblick und offene Fragestellungen

Mit Propofol 0,5 % konnte in der vorliegenden Studie eine deutliche Reduktion des Propofolinjektionsschmerzes im Vergleich zu herkömmlichem Propofol 1,0 % erzielt werden. Studien zur Inzidenz des Propofolinjektionsschmerzes in Abhängigkeit der Zusammensetzung der verwendeten Emulsion deuten auf einen günstigen Effekt eines steigenden Fettanteils bei erniedrigter Propofolkonzentration auf den Injektionsschmerz hin. Während bei hohem Propofol/Fett-Koeffizient, wie bei Propofol 2% und Ampofol® (Propofol 1 % mit 5 %iger Fettemulsion), eine höhere Schmerzinzidenz zu verzeichnen ist als bei Propofol 1 % (mittlerer Propofol/Fett-Koeffizient) (231, 270, 271), liegt die Schmerzinzidenz unter Verwendung von Propofol 0,5% (niedriger Propofol/Fett-Koeffizient) in der vorliegenden Studie deutlich darunter. Ob hier eine lineare Abhängigkeit besteht oder ggf. Propofol 0,75 % bereits eine relevante Reduktion der Schmerzinzidenz vermitteln könnte, bleibt offen. Interessant wären in diesem Zusammenhang Untersuchungen zur Beeinflussung der Schmerzinzidenz und -intensität bei wechselndem freien Anteil an Propofol in der wässrigen Phase in Verdünnungsreihen mit unterschiedlichem Fettgehalt. Da in der Literatur (13, 68, 150, 243, 270) der Injektionsschmerz mit dem freien Anteil des Propofols korreliert wird, ließe sich ggf. dadurch ein optimaler Propofol/Fett-Koeffizient ermitteln.

Obwohl in der vorliegenden Studie die Serum-Triglyceridspiegel im tolerablen Bereich lagen, muss die Anwendung bei Kindern mit einer Fettstoffwechselstörung kritisch gesehen werden. Die Aufrechterhaltung einer Anästhesie nach Narkoseinduktion mit Propofol 0,5 % sollte unbedingt vermieden werden, um unnötig hohe Serum-Triglyceridspiegel zu vermeiden.

Auch wenn bei keinem Kind der Propofol-0,5 %-Gruppe hämodynamisch relevante Veränderungen auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikant stärkerer Abfall im Blutdruck. Obwohl aus der dargelegten Literaturrecherche kein direkter Zusammenhang zwischen einer temporär hohen Fettbelastung bei gesunden Kindern und einem Blutdruckabfall herzuleiten ist, sollten nachfolgende Untersuchungen dazu durchgeführt werden. Interessant wären dazu Studien zum Blutdruckverhalten unter einer Bolusinfusion einer isolierten Fettemulsion mit unterschiedlichem Fettgehalt ohne gleichzeitig Propofol zu applizieren.

Da durch Verwendung eines Gemisches von mittel- und langkettigen Fettsäuren unter Gabe von Propofol-®Lipuro im Vergleich zu Disoprivan® bei gleichem Fettgehalt bereits eine deutliche Reduktion des Injektionsschmerz erreicht werden konnte, wäre die Entwicklung anderer Fettemulsionen als Trägersubstanz von Propofol zur weiteren Reduktion des Injektionsschmerzes ebenfalls ein viel versprechender Ansatz.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adam HK, Kay B, Douglas EJ:  
Blood disoprolol levels in anaesthetised patients. Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity  
*Anaesthesia* 1982; 37: 536-540
2. Adam S, van Bommel J, Pelka M, Dirckx M, MD, Jonsson D, Klein J:  
Propofol-Induced Injection Pain: Comparison of a Modified Propofol Emulsion to Standard Propofol with Premixed Lidocaine  
*Anesth Analg* 2004; 99:1076–1079
3. Adamkin DH, Gelke KN, Andrews BF:  
Fat emulsions and hypertriglyceridemia.  
*J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 563-567.
4. Adolph M:  
Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition  
*Annals of Nutrition & Metabolism* 1999; 43:1-13
5. Agarwal A, Ansari F, Gupta D, Pandey R, Raza M, Singh K, Shiopriye, Dhiraj S, Singh U:  
Pretreatment with Thiopental for Prevention of Pain Associated with Propofol Injection  
*Anesth Analg* 2004; 98: 683-686
6. Agarwal A, Raza M, Dhiraaj S, Pandey R, Gupta D, Pandey C K, Singh P K, Singh U:  
Pain During Injection of Propofol: The Effect of Prior Administration of Butorphanol  
*Anesth Analg* 2004; 99:117–119
7. Allsop E, Innes P, Jackson M, Cunliffe M:  
Dose of propofol required to insert the laryngeal mask airway in children  
*Paediatr Anaesth* 1995; 5 (1): 47-51

8. Alyafi WA, Rangasami J:  
Reduction of propofol pain: fentanyl vs lidocaine  
Middle East J Anesthesiol 1996; 13: 613-619
9. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK:  
Ondasedron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized,  
controlled, double-blinded study  
Anesth Analg 1999; 89: 197-199
10. Ando R, Watanabe C:  
Characteristics of propofol-evoked vascular pain in anaesthetized rats.  
Br J Anesth 2005; 95: 384-392
11. Anon. Centers for Disease Control and Prevention:  
Follow-up on septicemias associated with contaminated Abbot intravenous fluids  
MMWR 1971; 20: 91-92
12. Azma T, Kawai K, Tamura H, Okada K, Okida M:  
Comparative benefit of preemptively applied thiopental for injection pain: the advantage  
over lidocaine  
Hiroshima J Med Sci 2004; 53: 13-16
13. Babl J, Doenicke A, Mönch V:  
New Formulation of Propofol in an LCT/MCT Emulsion. Approach to Reduce Pain on  
Injection  
EHP - January 1995, volume 1, no. 1
14. Bachmann-Mennenga B, Ohlmer A, Heesen M:  
Incidence of pain after intravenous injection of a medium-/long-chain triglyceride  
emulsion of propofol  
Arzneimittelforschung 2003; 53: 621-626

15. Bahar M, McAteer E, Dundee JW, Briggs LP:  
Aspirin in the prevention of painful intravenous injection of disoprolol (ICI35,868) and diazepam (Valium)  
*Anaesthesia* 1982; 37: 847-848
16. Baker M, Naguib M:  
Propofol: The Challenges of Formulation  
*American Society of Anesthesiologists, Inc. Volume 103(4), Oct 2005, 860-876*
17. Barbi E, Marchetti F, Gerarduzzi T, Neri E, Gagliardo A, Sarti A, Ventura A:  
Pretreatment with intravenous ketamine reduces propofol injection pain  
*Paediatric Anaesthesia* 2003; 13 Issue 9 Page 764
18. Barker P, Langton JA, Murphy P, Rowbotham DJ:  
Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection: a comparison with cold propofol and propofol with lignocaine  
*Anaesthesia* 1991; 46: 1069-1070
19. Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, Teres D:  
Caution metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function  
*Intensive Care Med* 2000; 26(suppl 4): 433-442
20. Barr R:  
Is this infant in pain? Caveats from the clinical setting.  
*Am Pain Soc J* 1992; 1: 187-190
21. Barson AJ, Chiswick ML, Doig CM:  
Fat embolism in infancy after intravenous fat infusion  
*Archives of Disease in Childhood* 1978: 218-223
22. Batra YK, Al-Qattan AR, Ward VD, Kuriakose D, Ali SS, Dubikaitis A:  
Remifentanil pretreatment for propofol injection pain in children  
*Canadian Journal of Anesthesia* 2004; 51: 519-520

23. Basar H, Sayin M, Ketene A, Okten F:  
Propofol ve etomidate enjeksiyon agrisini lignokain ve metoklopramid ile onlenmesi  
Turk Anest Rean 1995; 23: 87-90
24. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H:  
Reduction of Pain on Injection of Propofol: A Comparison of Fentanyl with Remifentanil  
Anesth Analg 2002; 94: 1040-1045
25. Beck PW, Handwerker HO:  
Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres  
Eur J Physiology 1974; 347: 209-222
26. Beh T, Splinter W, Kim J:  
In children, nitrous oxide decreases pain on injection of propofol mixed with lidocaine  
Can J Anesth 2002; 49 (10): 1061-1063
27. Belin RP, Bivins BA, Jona JZ, Young VL:  
Fat overload with a 10% soybean oil emulsion  
Arch Surg. 1976 Dec; 111(12): 1391-1393
28. Benita S, Levy MY:  
Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration:  
Comprehensive physicochemical characterization  
J Pharm Sci 1993; 82: 1069-1079
29. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA:  
Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol  
N Engl J Med. 1995; 333: 147-154
30. Beyer JE:  
The Oucher: a user's manual and technical report  
Judson, Evanston, IL 1984

31. Birbaumer N:  
Psychologische Analyse und Behandlung von Schmerzzuständen  
In: Zimmermann M, Handwerker HO (Hrsg): Schmerzkonzepte und ärztliches Handeln  
Springer, Berlin Heidelberg New York, 1984; 124–153
32. Block LH:  
Pharmaceutical emulsions and microemulsions, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse  
Systems  
Edited by Lieberman HA, Rieger M, Banker GS. N. York, Marcel Dekker, 1996; 47–109
33. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M:  
Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal  
morphine  
Anesthesiology 1992; 76(4): 510-522
34. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Suter PM:  
The nonhypnotic therapeutic applications of propofol  
Anesthesiology 1994; 80: 642-656
35. Borgeat A, Fuchs T, Tassonyi E:  
Induction characteristics of 2% propofol in children  
British Journal of anaesthesia, 1997; 78; 433-435
36. Brambrink A:  
Altersspezifische Besonderheiten bei Kleinkindern, Schulkindern und Jugendlichen  
Aus: Praxis der Kinderanästhesie, Wiss. Verlagsabt. Abbot GmbH 2002, Kapitel 1.4
37. Bray RJ:  
Propofol infusion syndrome in children  
Paediatr Anaesth 1998; 8: 491-499
38. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J:  
An adverse reaction to the administration of disoprofol (Diprivan)  
Anaesthesia 1982; 37:1099–1101

39. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D:  
Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation  
Drugs 1995; 50 (3): 513-559
40. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie:  
Fachinformation Ultiva®  
Fachinfo-Service, Aulendorf 1996
41. Büttner W:  
Die Erfassung des postoperativen Schmerzes beim Kleinkind  
Arcis, München 1998
42. Cairns PA, Wilson DC, Jenkins J, McMaster D, McClure BG:  
Tolerance of mixed lipid emulsion in neonates: Effect of concentration  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996; 75: 113-116
43. Cameron E, Johnston G, Crofts S, Morton NS:  
The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due to propofol in children  
Anaesthesia 1992; 47: 604-606
44. Carpentier Y, Richelle M, Bury J:  
Phospholipid excess of fat emulsion slows triglyceride removal and increases lipoprotein remodeling  
Arteriosclerosis 1987; 7: 541 A
45. Carpentier Y, Van Gossum A, Dubois DY:  
Lipid metabolism in parenteral nutrition.  
In: Rombeau JL, Caldwell MD, eds. Clinical nutrition, parenteral nutrition  
Philadelphia: WB Saunders, 1993: 35-74.
46. Cheam EW:  
Emergency obstetric anaesthetic drugs and the risk of microbial contamination  
Anaesthesia 1994; 49: 555

47. Cheng KI, Tang CS, Chiu SL, et al. :  
Injection pain with propofol. The effectiveness of thiopentone on induction  
Kaohsiung J Med Sci 1998; 14: 480-485
48. Chessa D, Cossu F, Serra G:  
Il fentanyl previene il dolore nella sede di iniezione del propofol  
Minerva Anestesiol 1992; 58: 1319-1321
49. Claeys MA, Gepts E, Camu F:  
Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol  
Br J Anaesth 1988; 60: 3-9
50. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M:  
Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during  
nitrous oxide anesthesia in humans  
Anesth Analg 1987; 66: 64-70
51. Cook DJ, Housmans PR:  
Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular  
myocardium  
Anesthesiology 1994; 80: 859-71
52. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M:  
Continuous propofol infusion in 142 critically ill children  
Pediatrics 2002; 110: 1177-1181
53. Coursange F, Aubert M  
Effect of the rate of injection of propofol on blood pressure and heart rate  
Ann Fr Anesth Reanim. 1987; 6(4): 258-260
54. Cox EH, Knibbe CA, Koster VS, Langemeijer MW, Tukker EE, Lange R, Kuks PF:  
Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the  
pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol  
Pharm Res 1998; 15: 442-448

55. Cox Robin G.:  
Are children just little adults when it comes to propofol injection pain?  
Can J Anesth 2002; 49 (9): 1016–1020
56. Cozette P, Laxenaire MC, Borgo J:  
Fat overload during intake of lipids  
Ann Anesthesiol Fr. 1977; 18(11): 911-915
57. Croston J, Espinosa V, de Henriquez L, de Jimenez L:  
Changes in the pain produced by the peripheral venous injection of propofol when it is combined with lidocaine or fentanyl  
Rev Med Panama 1992; 17:199–202
58. Cummings GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JP, Major E, Morgan M, Sear JW, Spence AA, Stephenson DK:  
Dose requirements of ICI 35,868 (propofol, “Diprivan”) in a new formulation for induction of anaesthesia  
Anaesthesia 1984; 39: 1168–1171
59. Dahlstrom KA, Goulet OJ, Roberts RL, Ricour C, Ament ME:  
Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: a biochemical and immunologic study  
J Pediatr. 1989 Sep; 115(3): 498-499
60. Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T, Moser A:  
Hydrolysis of medium vs. long chain triglycerides in pure and mixed intravenous lipid emulsions by purified lipoprotein lipases in vitro  
Clin. Nutr. 1986; 5, spec. suppl. abstr. O. 27
61. Deckelbaum RJ, Hamilton JA, Moser A, Bengtsson-Olivecrona G, Butbul E, Carpentier YA, Gutman A, Olivecrona T  
Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action  
Biochemistry 1990; 29: 1136-1142

- 
62. De Grood PM, Coenen LG, van Egmond J, Booij LH, Crul JF:  
Propofol emulsion for induction and maintenance of anaesthesia. A combined technique  
of general and regional anaesthesia  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 219-223
63. Desai N, Tao C, Yu C, Trieu V, Soon-Shiong P:  
A novel propofol analog with increased potency and improved therapeutic index (abstract)  
*Anesthesiology* 2004; 101: 133
64. D'Harlingue A, Hopper AO, Stevenson DK, Shahin SM, Kerner Jr. JA:  
Limited value of nephelometry in monitoring the administration of intravenous fat in  
neonates  
*J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 55-58
65. Denecke H, Hünseler C:  
Messen und Erfassen von Schmerz  
*Der Schmerz* 2000; 14: 302-308
66. Diprivan (propofol), Medwatch:  
The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2001 safety  
information summaries. Washington, D.C.,  
U.S. Food and Drug Administration, April 25, 2001
67. Divatia JV, Patil VP, Halikar V, Nagbhidkar Y, Kulkarni AP, Dasgupta D  
Efficacy of Lignocaine Pretreatment and Cold Propofol in Reducing Pain during  
Injection of Propofol  
*J. Anaesth. Clin. Pharmacol.* 1999; 15 (3): 279-283
68. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J:  
Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent  
*Anesth Analg* 1996; 82: 472-474

- 
69. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J:  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent  
*Anesth Analg* 1997; 85: 1399–1403
  
  70. Donmez A, Koya H, Haberol A, Kutsal A, Arslan G:  
The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery  
*J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 182—185
  
  71. Doyle E, McFadzeon W, Morton NS:  
IV anaesthesia with propofol using a target controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedure in children  
*Br. J Anaesth* 1993; 70: 542-545
  
  72. Driscoll DF:  
Total nutrient admixtures: theory and practice  
*Nutr Clin Pract.* 1995; 10: 114-119
  
  73. Driscoll DF, Bhargava HN, Li L:  
Physicochemical stability of total nutrient admixtures  
*Am J Health-Syst Pharm.* 1995; 52: 623-634
  
  74. Driscoll DF, Bacon MN, Bistrrian BR:  
Effects of in-line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures  
*JPEN* 1996; 20: 296-301
  
  75. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP:  
Physicochemical stability assessments of fat emulsions of varying oil composition  
*Clin Nutr.* 1999; 18 (Suppl 1): 16, 60A
  
  76. Driscoll DF, Bacon MN, Bistrrian BR:  
Physicochemical stability of two different types of intravenous lipid emulsion as total nutrient admixtures  
*JPEN* 2000; 24: 15-22

77. Driscoll DF:  
Lipid Emulsions in I.V. Therapy. Clinical and pharmaceutical issues  
Anesthesil News, CME 2001: 1-8
78. Dru M, Lory C, Journois D, Playe E:  
Influence de l'alfentanil sur la douleur à l'injection de propofol, lors de l'induction  
anesthésique pédiatrique  
Cah Anesth 1991; 39: 383-386
79. Dubey PK, Prasad SS:  
Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment  
Clin J Pain 2003; 19: 121-124
80. Du Plessis J, van Wyk CJ, Ackermann C:  
The stability of parenteral fat emulsions in nutrition mixtures  
J Clin Pharm Ther 1987; 12: 307-318
81. Eddleston JM, Shelly MP:  
The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol:  
hypertriglyceridemia associated with propofol administration  
Intensive Care Med 1991; 17: 424-426
82. Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P:  
Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain  
British Journal of Anaesthesia 1997; 78: 502-506
83. Finley GA, McGrath PJ:  
Introduction: the roles of measurement in pain management and research  
In: Measurements of pain in infants and children  
IASP 1998; Seattle, pp 1-4
84. Fletcher GC, Gillespie JA, Davidson JA:  
The effect of temperature upon pain during injection of propofol  
Anaesthesia 1996; 51: 498-499

85. Fletcher JE, Seavell CR, Bowen DJ:  
Pretreatment with alfentanil reduces pain caused by propofol  
British Journal of Anaesthesia 1994; 72: 342—344
  
86. Forster C, Jöhr M, Gebbers J-O:  
Fettembolie und Fettembolie-Syndrom  
Schweiz Med Forum 2002; 28: 673-678
  
87. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE:  
Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal  
bacteremia in neonatal intensive care units  
N Engl J Med 1990; 323: 301-308
  
88. Frenkel C, Urban BW:  
Molekulare Wirkprofile intravenöser Anästhetika  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1992; 27: 101-108
  
89. Gajraj NM, Nathanson MH  
Preventing pain during injection of propofol: the optimal dose of lidocaine  
J Clin Anesth 1996; 8: 575–577
  
90. Ganta R, Fee JP:  
Pain on injection of propofol: comparison of lignocaine with metoclopramide  
Br J Anaesth 1992; 69: 316–317
  
91. Gauvain-Piquard A, Rodary C, Rezvani A, LeMerle J:  
Pain in children aged 2–6 years: a new observational rating scale elaborated in a pediatric  
oncology unit  
Preliminary report Pain 1987; 31: 177–188
  
92. Gauvain-Piquard A, Rodary C, Francois P, Rezvani A, Kalifa C, Lecuyer N, Cosse M,  
Lesbros F:  
Validity assessment of DEGRscale for observational rating of 2–6 year old child  
J Pain Symptom Manage 1991; 6: 171

- 
93. Gehan G, Karoubi F, Quinet A:  
Optimal dose of lidocaine for preventing pain on injection of propofol  
*Anaesth* 1991; 66: 324-326
  
  94. Gillies GW, Lees NW:  
The effect of speed of injection on induction with propofol  
*Anaesthesia* 1989; 44: 386-388
  
  95. Glen JB, Hunter SC:  
Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868  
*Br J Anaesth* 1984; 56: 617-626
  
  96. Gran L, Bleie H, Jeppson R, Maartmann-Moe H:  
Etomidat mit Intralipid. Eine Lösung zur schmerzfreien Injektion  
*Anaesthesist* 1983; 53: 475-477
  
  97. Grauers A, Liljeroth E, Akesson J:  
Propofol infusion rate does not affect local pain on injection  
*Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 361-363
  
  98. Guyton AC:  
The microcirculation and lymphatic system: capillary fluid exchange, intestinal fluid and lymphflow  
*Textbook of Medical Physiology*. Ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 1991: 170-184
  
  99. Haber LM, Hawkins EP, Seilheimer DK, Saleem A:  
Fat overload syndrome. An autopsy study with evaluation of the coagulopathy  
*Am J Clin Pathol*. 1988; 89: 223-227
  
  100. Hageman JR, Hunt CE:  
Fat emulsions and lung function  
*Clin Chest Med* 1986; 7: 69-77

- 
101. Han J, Davis SS, Washington C:  
Physical properties and stability of two emulsion formations of propofol  
Int J Pharm 2001; 215: 207–220
102. Handwerker HO:  
Experimentelle Schmerzanalyse beim Menschen.  
In: Zimmermann M, Handwerker HO (Hrsg.) Schmerz. Konzepte und ärztliches Handeln  
Springer, Berlin Heidelberg New York, 1984: 87–123
103. Hannallah RS, Baker SB, Casey W, McGill WA, Broadman LM, Norden JM:  
Propofol: Effective Dose and Induction Characteristics in Unpremedicated Children  
Anesthesiology 1991; 74: 217-219
104. Hara M, Kai Y, Ikemoto V:  
Propofol activates GABAA receptor-chloride Ionophore complex in dissociated  
hippocampal pyramidal neurons of the rat  
Anesthesiology 1993; 79: 781—788
105. Harmon D, Rozario C, Lowe D:  
Nitrous oxide/oxygen mixture and the prevention of pain during injection of propofol  
Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 158-161
106. Hart B:  
Diprivan: a change of formulation  
Eur J Anaesthesiol 2000; 17: 71–73
107. Hartung J, Elpelt B, Klösenr KH:  
Statistik  
Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. 4. Auflage. R. Oldenbourg Verlag, 1985
108. Hartwig S, Roth B, Theisohn M:  
Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl  
in the pediatric intensive care unit  
Eur J Pediatr 1991; 150: 784–788

- 
109. Hatch DJ:  
Propofol-infusions syndrome in children  
Lancet 1999; 353: 1117-1118
110. Haugen RD, Vaghadia H, Waters T, Merrick PM:  
Thiopentone pretreatment for propofol injection pain in ambulatory patients  
Can J Anaesth 1995; 42: 1108-1112
111. Helbo-Hansen S, Westergaard V, Krogh BL, Svendsen HP:  
The reduction of pain on injection of propofol: the effect of addition of lignocaine  
Acta Anaesth Scand 1988; 32: 502-504
112. Helmers JH, Kraaijenhagen RJ, van Leuwen L, Zuurmond WWA:  
Reduction of pain on injection caused by propofol  
Can J Anaesth 1990; 37: 267-268
113. Hertzog JH, Campbell JK, Dalton HJ:  
Propofol anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children:  
experience in the pediatric intensive care unit  
Pediatrics 1999; 103(3): E30
114. Hester NO, Foster R, Kristensen K:  
Measurement of pain in children: generalizability and validity of the pain ladder and the  
poker chip tool  
In: Tyler DC, Krane EJ (eds) Pediatric pain. Advances in pain research and therapy  
Raven Press, New York 1990; Vol 15: 79-84
115. Heyman MB, Storch S, Ament ME:  
The fat overload syndrome. Report of a case and literature review  
Am J Dis Child. 1981 Jul; 35(7): 628-630

- 
116. Hiller A, Saarnivaara L:  
Injection pain, cardiovascular changes and recovery following induction anaesthesia with propofol in combination with alfentanil or lignocaine in children  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 1992; 36: 564-568
117. Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L:  
Tracheal intubation after anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 725-729
118. Hobbhahn J:  
Inhalationsanästhetika  
Anästhesiologie, AINS 2001, Georg Thieme Verlag
119. Holzki J:  
Maskeneinleitung in der Kinderanästhesie: Kontra.  
*Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* 2001; 36:434-436
120. Holzwarth U:  
Verwertung und Stoffwechsel mittelkettiger Triglyceride in Kombination mit langkettigen Triglyceriden bei enteraler und parenteraler Applikation  
Inaug. Diss. J.W. Goethe-Universität Frankfurt (1991)
121. Huang YW, Buerkle H, Lee TH, Lu C, Lin C, Lin SH, Chou A, Muhammad R, Yang LC:  
Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection  
*Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46: 1021-1024
122. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML:  
Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients  
*Anesth Analg* 1993; 77: 21-29

- 
123. Hughes MA, Jacobs RJ, Glass PSA:  
Context-sensitive halftime in multicompartent pharmacokinetic model for intravenous anesthetic drugs  
*Anesthesiology* 1992; 76: 334-341
124. Hulman G:  
The pathogenesis of fat embolism  
*J Pathol.* 1995; 176: 3-9
125. Hultin M, Müllertz A, Zundel MA, Olivecrona G, Hansen TT, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T:  
Metabolism of emulsions containing medium- and long-chain triglycerides or interesterfied triglycerides  
*J. Lipid. Res.* 1994; 35: 1850-1860
126. Hultin M, Carneheim C, Rosenqvist K, Olivecrona T:  
Intravenous lipid emulsions: Removal mechanisms as compared to chylomicrons  
*J Lipid Res* 1995; 36: 2174-184
127. Hwang TL, Huang SL, Chen MF:  
Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure  
*Chest* 1990; 97: 934-938
128. IASP – International Association for the Study of Pain:  
Pain terms: a list with definitions and notes for usage  
*Pain* 1979; 6: 249-252
129. Iwana H, Nakane M, Ohmori S:  
Nafamostat mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol  
*Br J Anaesth* 1998; 81: 963-964

- 
130. Iwana H:  
A randomized, double-blind trial comparing the effect of mixing propofol with either lidocaine or nafamostat mesilate on injection pain  
J Anesth 2000; 14: 164-165
131. Jakobs H, Rister M:  
Die Fremdeinschätzung von Schmerzen bei Kindern  
Klin Padiatr 1997; 209: 384-388
132. James R, Glen JB:  
Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents  
J Med Chem 1980; 23: 1350-1357
133. Jarvis WR, Highsmith AK, Allen JR  
Polymicrobial bacteremia associated with the use of lipid emulsion in neonatal intensive care unit  
Pediatr Infect Dis 1983; 2: 203-209
134. Jay SM, Ozolins M, Elliott CH, Caldwell S:  
Assessment of children's distress during painful medical procedures  
Health Psychol 1983; 2: 133-147
135. Jeevanandam M, Holaday NJ, Voss T:  
Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients  
Nutrition 1995; 11: 309-310
136. Jobalia N, Mathieu A:  
A metaanalysis of published studies confirms decreased postoperative nausea/vomiting with propofol  
Anesthesiology 1994; 81: Suppl 3A

- 
137. Johnson R A, Harper NJN, Chadwick S, Vohra A:  
Pain on injection of propofol. Methods of alleviation  
*Anaesthesia* 1990; 45: 439-442
138. Jöhr M:  
Paediatric anaesthesia: inhaled or intravenous technique?  
*Anaesthesiol Reanim.* 2004; 29(3): 64-68
139. Jones D, Pranker R, Lang C, Chilvers M, Bignell S, Short T:  
Propofol-thiopentone admixture-hypnotic dose, pain on injection and effect on blood pressure  
*Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 346-356
140. Jones RDM, Chan KA:  
Pharmacokinetics of Propofol in children  
*Br J Anaesth* 1990; 65: 661-667
141. Kam E, Abdul-Latif MS, McCluskey A:  
Comparison of Propofol-Lipuro with propofol mixed with lidocaine 10 mg on propofol injection pain  
*Anaesthesia* 2004; 59: 1167-1169
142. Karasawa F, Ehata T, Okuda T, Satoh T:  
Propofol injection pain is not alleviated by pretreatment with flurbiprofen axetil, a prodrug of nonsteroidal antiinflammatory drug  
*J Anesth* 2000; 14: 135-137
143. Karoly P:  
Assessment of pediatric pain. In: Bush JP, Harkins SW (eds) *Children in pain*  
Springer, Berlin Heidelberg New York 1991: 59

- 
144. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus H, Hoy GR, Lea D, Dubois M, Mandema JW, Shafer SL:  
The pharmacokinetics of Propofol in children using three different data analysis  
approaches  
Anesthesiology 1994; 80: 104-122
145. Kau YC, Wu RS, Cheng KS:  
Propofol-sodium thiopental admixture reduces pain on injection  
Acta Anaesthesiol Sin 2000; 38: 9-13
146. Kay B, Rolly G:  
ICI 35868, a new intravenous induction agent  
Acta Anaesthesiol Belg 1977; 28: 303
147. King SY, Davis FM, Wells JE:  
Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol  
Anesth Analg 1992; 74: 246-249
148. Klein S, Miles JM:  
Metabolic effects of long-chain and medium-chain triglycerides in humans  
JPEN. 1994; 18: 396 - 397
149. Kleinberger G:  
Relative und absolute Kontraindikationen einer parenteralen Fettapplikation  
Infusionstherapie Klin Ernähr 1986; 13: 154-177
150. Klement W, Arndt JO:  
Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent  
Br. J Anaes 1991; 67: 281-284
151. Kobayashi Y, Naganuma R, Seki S:  
Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with lidocaine  
Masui 1998; 47: 963-967

- 
152. Koster VS, Kuks PFM, Lange R, Talsma H  
Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations?  
Int J Pharm 1996; 134: 235–238
153. Krechel S, Bildner J:  
CRIES: a neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability  
Paediatr Anaesth 1995; 5: 53–61
154. Kretz FJ:  
The future of paediatric anaesthesia is total intravenous anaesthesia  
Curr Opin Anaesthesiol 2002; 15: 305-307
155. Kulling D, Rothenbuhler R, Inauen W:  
Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy  
Endoscopy 2003; 35: 679–682
156. Kunitz O., Lösing R., Schulz-Stübner S., Haaf-von-Below S., Rossaint R., Kuhlen R.:  
Propofol-LCT versus Propofol-MCT/LCT mit oder ohne Lidocain – Vergleichende Untersuchung zum Injektionsschmerz  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie 2004; 39: 10-14
157. Langevin PB:  
Propofol containing sulfite—potential for injury.  
Chest 1999; 116: 1140–1141
158. Langevin PB, Gravenstein N, Doyle TJ, Roberts SA, Skinner S, Langevin S, Gulig P:  
Growth of Staphylococcus aureus in Diprivan and Intralipid: Implications on the pathogenesis of infections  
Anesthesiology 1999; 91: 1394–1400

- 
159. Langley MS, Heel RC:  
Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic  
Drugs. 1988 Apr; 35(4): 334-372
160. Larsen B, Beerhalter U, Biedler A:  
Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT  
Anaesthesist 2001; 50: 842-845
161. Larsen R, Beerhalter U, Erdkönig R, Larsen B:  
Injektionsschmerz durch Propofol-MCT/LCT bei Kindern  
Anaesthesist 2001 50: 676-678
162. Lassnigg A, Janoschek U, Gschanes A, Liedler A, Hutschala D, Eggenreich U, Hiesmayr:  
Propofol 2% in two different oil-in-water emulsions: a randomized, double-blind study  
Canadian Journal of Anesthesia 2003; 50: 964-996
163. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS:  
An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment  
N Engl J Med 1988; 318: 1728-1733
164. Lawrence J, Alcock D, McGrath PJ, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C:  
The development of a tool to assess neonatal pain  
Neonatal Network 1993; 12: 59-66
165. Ledingham IW, Watt I:  
Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients  
Lancet 1983; 1: 1270 (letter)
166. Lee TW, Loewenthal AE, Strachan JA, Todd BD.  
Pain during injection of propofol. The effect of prior administration of thiopentone  
Anaesthesia 1994; 49: 817-818

- 
167. Lembeck F, Popper H, Juan H:  
Release of prostaglandins by bradykinin as an intrinsic mechanism of its algescic effect  
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1976; 294: 69-73
168. Lember N, Wodey E, Geslot D, Ecoffey C:  
Prévention de la douleur à l'injection du propofol chez l'enfant: comparaison de  
l'inhalation de protoxyde d'azote à l'injection de lidocaine  
Ann Fr Anesth Réanim 202; 21: 263-270
169. Levene MI, Wigglesworth JS, Desai R:  
Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant  
The Lancet 1980; 18: 815-819
170. Levenson SM, Hopkins BS, Waldron M:  
Early history of parenteral nutrition  
Fed Proc. 1984; 43: 1391-1406
171. Liaw WJ, Pang WW, Chang DP, Hwang MH:  
Pain on injection of propofol: the mitigating influence of metoclopramide using different  
techniques.  
Acta Anaesth Scand 1999; 43: 24-27
172. Liljeroth E, Grauers A, Akeson J:  
Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid  
Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Aug; 45(7): 839-841
173. Lilley EMM, Isert PR, Carasso ML, Kennedy RA  
The effect of die addition of lignocaine on propofol emulsion stability  
Anaesthesia 1996; 51: 815-818
174. Lin SS, Chen GT, Lin JC:  
Pain on injection of propofol  
Acta Anaesth Sin 1994; 32: 73-76

- 
175. Lindholm N:  
Critically ill patients and fat emulsions  
*Minerva Anesthesiol* 1992; 58: 875-879
176. Lutz O, Lave T, Frey A:  
Activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase on long -and medium-chain triglyceride emulsions used in parenteral nutrition  
*Metabolism* 1989; 38: 507-513
177. Lyons B, Lohan D, Flynn C, McCarroll M:  
Modification of pain on injection of propofol: a comparison of pethidine and lignocaine  
*Anaesthesia* 1996;51: 394-395
178. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M:  
Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Both Common and Important to Avoid? The Perspective of a Panel of Expert Anesthesiologists  
*Anesth Analg* 1999; 88: 1085-1091
179. Maleck WH, Piper SN, Roehm KD:  
Lttter to the Editor: Propofol-Induced Injection Pain: Comparison of a Modified Propofol Emulsion and Standard Propofol with Premixed Lidocaine  
*Anesth Analg* 2005; 100: 1858
180. Mangar D, Holak EJ:  
Tourniquet at 50 mm Hg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection.  
*Anesth Analg* 1992; 74: 250-252
181. Manschot HJ, Meursing AEE, Axt P, Byttebier GO, Erdmann W:  
Propofol Requirements for Induction of Anesthesia in Children of Different Age Groups  
*Aneth Analg* 1992; 75: 876-879

- 
182. Marks KH, Turner MJ, Rothberg AD  
Effect of Intralipid infusion on transcutaneous oxygen and carbon dioxide tension in sick neonates.  
S Afr Med J 1987; 72: 389-391
183. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T:  
Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture  
Anesth Analg 2003; 97: 1646-1651
184. Mateu J, Barrachina F:  
Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients  
Intensive Care Med 1996; 22: 834-835
185. Mathru M, Dries DJ, Zecca A:  
Effect of fast vs slow Intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics and prostaglandin metabolism  
Chest. 1991; 99: 426-429
186. McCirrick A, Hunter S:  
Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature  
Anaesthesia 1990; 45: 443-444
187. McCluskey A, Curren BA, Sayeed I:  
The efficacy of 5% lidocaine-prilocaine (EMLA) cream on pain during intravenous injection of propofol  
Anesth Analg 2003; 97: 713-714
188. McCulloch M, Lees N:  
Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan)  
Anaesthesia 1985; 40: 1117-20
189. McDonald DS, Jameson P:  
Injection pain with propofol. Reduction with aspiration of blood  
Anaesthesia. 1996 Sep; 51(9): 878-880

190. McGrath PJ, Johnson G, Goodman JT, Schillinger J, Dunn J, Chapman JA:  
CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children  
In: Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds) *Advances in pain research and therapy*, vol 9.  
*Proceedings of the Fourth World Congress on Pain*. Raven Press, New York, 1991; pp 395–402
191. McKeage K, Perry CM:  
Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults  
*CNS Drugs* 2003; 17: 235–272
192. McKee KT, Melly MA, Greene HH:  
Gram-negative bacillary sepsis associated with the use of lipid emulsion in parenteral nutrition  
*Am J Dis Child* 1979; 133: 649–650
193. McKeen CR, Brigham KL, Bowers RE, Harris TR:  
Pulmonary vascular effects of fat emulsion infusion in unanesthetized sheep  
*J Clin Invest* 1978; 61: 1291–1297
194. McLeod G, Dick J, Wallis C:  
Propofol 2% in critically ill patients: effects on lipids  
*Crit Care Med* 1997; 25: 1976–1981
195. McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA,  
White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH, Hugg CC:  
Adverse events in a Multicenter Phase IV Study of Propofol: Evaluation by  
anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses  
*Anesth Analg* 1993; 77: 3–9
196. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ:  
Propofol as an i.v. anaesthetic induction agent in variegate porphyria  
*Br J Anaesth* 1991; 66: 60–65

- 
197. Melly MA, Meng HC, Schaffner W:  
Microbial growth of lipid emulsions used in parenteral nutrition  
Arch Surg 1975; 110: 1479-1481
198. Metha N, DeMunter C, Habibi P:  
Shortterm propofol infusion in children  
Lancet 1999; 354: 866-867
199. Meyer RR:  
Praxis der Kinderanästhesie  
Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden 2002
200. Miller R, Katzung BG:  
Local anesthetics, Basic and Clinical Pharmacology  
Edited by Katzung BG. New York, McGraw-Hill, 2001: 436-445
201. Momot KI, Kuchel PW, Chapman BE, Deo P, Whittaker D:  
NMR study of the association of propofol with nonionic surfactants  
Langmuir 2003; 19: 2088-2095
202. Morton NS, Wee M, Christie G, Gray IG, Grant IS:  
Propofol for induction of anaesthesia in children. A comparison with thiopentone and  
halothane inhalation induction  
Anaesthesia 1988; 43: 350-355
203. Motsch, Roggenbach J:  
Propofol-Infusionssyndrom  
Anästhesist 2004; 53: 1009-1024
204. Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M, Viars P:  
Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance  
in an isolated rabbit heart.  
Anesthesiology 1994; 80: 634-641

- 
205. Müller RH, Harnisch S:  
Physicochemical characterization of propofol-loaded emulsions and interaction with plasma proteins  
Eur Hosp Pharm 2000; 6: 24-31
206. Murat I, Biffard V, Vernors V, Zaouter M, Marsol P, Souron R, Farinotti:  
Pharmacokinetics of Propofol after a single dose of children aged 1-3 years with minor burns: comparison of three data analysis approaches  
Anesthesiology 1996; 84: 526-532
207. Myles PS, Buckland MR, Morgan DJ, Weeks AM:  
Serum lipid and glucose concentrations with a propofol infusion for cardiac surgery  
J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9: 373-378
208. Naguib M, Baker MT, Gregerson M, Desai N, Trieu V:  
Potency of albumin-stabilized propofol formulations containing low and no oil  
Anesthesiology 2003; 99: A507
209. Nakane M, Iwama H:  
A potential mechanism of propofol-induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate  
Br J Anaesth 1999; 83: 397-404
210. Nathanson MH, Gajraj NM, Russell, JA:  
Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil  
Anesth Analg 1996; 82: 469-471
211. Newcombe GN:  
The Effect, on Injection Pain, of Adding Lignocaine to Propofol  
Anaesthesia and Intensive 1990; 18: 105-107

- 
212. Nicol M, Moriarty J, Edwards J:  
Modification of pain on injection of propofol: a comparison between lignocaine and procaine  
*Anaesthesia* 1991; 46: 67-69
213. Nimmo GR, McKenzie SJ, Grant IS:  
Haemodynamic and oxygen transport effects of propofol infusion in critically ill adults  
*Anaesthesia* 1994; 49: 485-489
214. Nonaka A, Tamaki F, Sugawara T, Oguchi T, Kashimoto S, Kumazawa T:  
Premixing of 5% dextrose in Ringer's acetate solution with propofol reduces incidence and severity of pain on propofol injection  
*Masui*. 1999 Aug; 48(8): 862-867
215. Nonaka A, Tamaki F, Suzuki M, Suzuki S, Kumazawa T:  
Effect of pre-mixed lidocaine with propofol on propofol injection pain in elderly patients  
*Masui* 2000 Nov; 49 (11): 1235-1238
216. Nyman Y, von Hofsten K, Georgiadi A, Eksborg S, Lönnqvist PA:  
Propofol injection pain in children: a prospective randomized double-blind trial of a new Propofol formulation versus propofol with added lidocaine  
*British Journal of Anaesthesia* 2005 95(2): 222-225
217. O'Hara JF Jr, Sprung J, Laseter JT:  
Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection  
*Anesth Analg* 1997; 84: 865-869
218. Ozkocak I, Gumus T, Gogus N:  
Propofolun enjeksiyon agrisini onlemede metoklopramid ve dehydrobenzperidol  
*Turk Anest Reanim* 1995; 23: 395-397

- 
219. Pang WW, Huang S, Chung Y-T, Chang D-P, Lin S-S-, Hong M-H:  
Comparison of Intravenous Retention of Fentanyl and Lidocaine on Local Analgesia in Propofol Injection Pain  
*Acta Anaesthesiol* 1997; 35: 217-221
220. Pang WW, Mok MS, Huang S:  
The peripheral analgesic effect of meperidine in reducing propofol injection pain is not naloxone-reversible  
*Reg Anesth PainMed* 1998; 2: 197-200
221. Pang WW, Mok MS, Huang S, Hwang M-H:  
The Analgesic Effect of Fentanyl, Morphine, Meperidine, and Lidocaine in the Peripheral Veins: A Comparative Study  
*Anesth Analg* 1998; 86: 382-386
222. Pang WW, Huang PY, Chang DP:  
The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with licocain  
*Reg Anesth Pain Med* 1999; 3: 246-249
223. Park JW, Park E-S, Chi S-C:  
The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions  
*Anesth Analg* 2003; 97: 769-771
224. Park WK, Lynch C:  
Propofol and thiopental depression of myocardial contractility: A comparative study of mechanical and electrophysiologic effects in isolated guinea pig ventricular muscle  
*Anesth Analg* 1992; 74: 395-405
225. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C:  
Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports  
*BMJ* 1992; 305: 613-616

- 
226. Parmar AK, Koay CK:  
Pain on injection of propofol: A comparison of cold propofol with propofol premixed with lignocaine  
*Anaesthesia* 1998; 53: 79-88
227. Patel DK, Keeling PA, Newman GB:  
Induction dose of propofol in children  
*Anaesthesia* 1988; 43 (11): 949-952
228. Paust H, Park W, Schröder H:  
Aktueller Stand der parenteralen Ernährung mit Fettinfusionen. Klinische Erfahrungen bei Früh- und Neugeborenen  
*Infusionstherapie* 1983: 216-222
229. Paust H, Scvhroder H, Park W, Jakobs C, Frauendienst G:  
Fat elimination in parenterally fed low birth weight infants during the first two weeks of life  
*J Parent Ent Nutr* 1983; 6: 557-559
230. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS:  
Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients  
*Br J Anaesth* 1990; 65: 346-52
231. Pellégrini M, Lysakowski C, Dumont L, Borgeat A, Tassoyi E:  
Propofol 1% versus propofol 2% in children undergoing minor ENT surgery  
*British Journal of Anaesthesia* 2002; 90 (3): 375-377
232. Pepperman ML, MacRae D:  
A comparison of Propofol and other sedative use in paediatric care in the United Kingdom  
*Paed Anaesth* 1997; 7: 143-153

- 
233. Periera GR, Fox WW, Stanley CA, Baker L, Schwartz JG:  
Decreased oxygenation and hyperlipemia during intravenous fat infusions in premature infants  
*Pediatrics* 1980; 66: 26-30
234. Picard P, Tramèr MR:  
Prevention of Pain on Injection with Propofol: A Quantitative Systematic Review  
*Anesth Analg* 2000; 90: 963-969
235. Picard V, Dumont L, Pellegrini M:  
Quality of recovery in children: sevofluorane versus propofl  
*Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 307-310
236. Pickford A, Burden J, Lewis I:  
Propofol and pain on induction: the effect of injectate temperature in children  
*Paediatr Anaesth* 2000; 10: 129-132
237. Polaner DM:  
Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit  
*Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 695-714
238. Pollard RC, Makky S, McFadzean J, Ainsworth L, Goobie SM, Montgomery CJ:  
An admixture of 3 mg·kg<sup>-1</sup> of propofol and 3 mg·kg<sup>-1</sup> of thiopentone reduces pain on injection in pediatric anesthesia  
*Can J Anesth* 2002; 49: 1064-1069
239. Pothmann R, Goepel R:  
Comparison of the visual analog scale (VAS) and a smiley analog scale (SAS) for the evaluation of pain in children  
In: Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds) *Advances in pain research and therapy Proceedings of the Fourth World Congress on Pain*. Raven Press 1985; New York, vol 9

- 
240. Purcell-Jones G, Yates A, Baker JR, James IG  
Comparison of induction characteristics of thiopentone and propofol in children  
Br J Anaesth 59: 1431-1436, 1987
241. Ramos-Silva V, Castello JS, da Motta LL, Pereira FEL, Oliveira NS, Lamounier JA:  
Pulmonary lesions and total parenteral nutrition in children admitted to a pediatric  
intensive care unit  
J. Pediatr. (Rio de J.) 2005; 81 No 2
242. Raof AA, Van Obbergh LJ, Verbeck RK:  
Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia  
Br J Anaesth 1995; 74: 46-49
243. Rau J, Roizen M, Doenicke A:  
Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain  
Anesth Analg 2001; 93: 382-384
244. Reed M, Marx C, Ymashita T, Myers C, Blunier I:  
Integrated pharmacokinetic - pharmacodynamic evaluation of propofol in critically ill,  
mechanically ventilated infants  
Can J Physiol Pharmacol [Suppl] 1994; 72: 205
245. Reinhold P, Kraus G, Schlüter E:  
Allgemeinanästhesie: Propofol zur Narkose und Kurzzeitsedierung. Plädoyer für die  
Anwendung auch bei Kindern unter drei Jahren  
Anästhesist 1998; 7(3): 229-237
246. Rieschke P, LaFleur BJ, Janicki PK:  
Effects of EDTA- and sulfite-containing formulations of propofol on respiratory system  
resistance after tracheal intubation in smokers  
Anesthesiology 2003; 98: 323-328

- 
247. Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J.  
Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanyl: a placebo-controlled comparison with lidocaine  
*Anaesthesia*. 2003 Feb; 58(2): 165-170
248. Roehm KD, Piper SN, Schöllhorn TAH, Suttner SW, Maleck WH, Boldt J:  
Injektionsschmerz unter Propofol-MCT/LCT und Propofol-LCT – Vergleich einer Prophylaxe mit Lidocain  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 643-647
249. Rosoff M:  
Pharmaceutical suspensions, *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*  
Edited by Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. New York, Marcel Dekker, 1988, pp 245–83
250. Saint-Maurice C, Cockshott ID, Douglas EJ, Richard MO, Harmey JL  
Pharmacokinetics of propofol in young children after single dose  
*Br J Anaesth* 1989; 63: 667–670
251. Sakuragi T, Yanagisawa K, Shirai Y, Dan K:  
Growth of *Escherichia coli* in propofol, lidocaine, and mixtures of propofol and lidocaine  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 476–479
252. Sanders SH:  
A trimodal behavioural conceptualization of clinical pain  
*Percept Mot Skills* 1979; 48: 551–555
253. Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K:  
Structured triglycerides were well tolerated and induced increased whole body fat oxidation compared with long-chain triglycerides in postoperative patients  
*J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 381–386

- 
254. Schaub E, Kern C, Landau R:  
Pain on Injection: A Double-Blind Comparison of Propofol with Lidocaine Pretreatment Versus Propofol Formulated with Long- and Medium-Chain Triglycerides  
*Anesth Analg* 2004; 99: 1699–1702
255. Schindel L:  
Meyler's Side Effects of Drugs  
Ed. by MNG. Dukes, Excerpta Medica Amsterdam 1975; Vol 8: 738-763
256. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL:  
The influence of age on propofol pharmacodynamics  
*Anesthesiology* 1999; 90(6): 1502-1516
257. Schricker T, Geisser W, Georgieff M:  
Die parenterale Ernährungstherapie; Energetische und nicht-energetische Wirkungen von Kohlenhydraten und Fetten  
*Anaesthesist* 1997; 46: 371-384
258. Schröder H, Paust H, Schmidt R:  
Pulmonary Fatembolism after Intralipid Therapy – a Post-Mortem Artefact?  
*Acta Paediatr Scand*, 1984: 461-464
259. Schüttler J:  
Pharmakokinetik und -dynamik des intravenösen Anästhetikums Propofol. Grundlagen für eine optimierte Dosierung  
*Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1990; Bd 202. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
260. Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J:  
Closed-loop control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans  
*Brit J Anaesth* 1989; 62: 290-296

- 
261. Scott RP, Saunders DA, Norman J:  
Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection  
*Anaesthesia* 1988; 43: 492-494
262. Seidner DL, Mascioli EA, Istfan NW:  
Effects of long-chain triglyceride emulsions on reticuloendothelial system function in humans  
*JPEN* 1989; 13: 614-619
263. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF:  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia  
*Anesthesiology* 1988; 69: 348-356
264. Shao X, Li H, White PF, Klein KW, Kulstad C, Owens A:  
Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia?  
*Anesth Analg* 2000; 91: 871-875
265. Short SM, Aun CS:  
Haemodynamic effects of propofol in children  
*Anaesthesia*. 1991 Sep; 46(9): 783-785
266. Simmons BP, Hooten TM, Wong ES:  
Guidelines for the prevention of intravascular infections. Centers for Disease Control and Prevention: guidelines and control of nosocomial infections  
*NITA* 1982; 5: 40-46
267. Skeie B, Askanazi J, Rothkopf MM:  
Intravenous fat emulsions and lung function: a review  
*Crit Care Med* 1988; 16: 183-194

- 
268. Smith AJ, Power I:  
The effect of pretreatment with ketorolac on pain during intravenous injection of propofol  
*Anaesthesia* 1996; 51: 883-885
269. Sneyd JR:  
Recent advances in intravenous anaesthesia  
*British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(5): 725-736
270. Song D, Hamza M, White PF:  
The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: a comparison with  
the standard propofol emulsion  
*Anesth Analg* 2004; 98: 687-691
271. Song D, Hamza MA, White PF, Byerly SI, Jones SB, Macaluso AD:  
Comparison of a Lower-lipid Propofol Emulsion with the Standard Emulsion for  
Sedation during Monitored Anesthesia Care  
*Anesthesiology* 2004; 100: 1072-1075
272. Sosis MB, Braverman:  
Growth of *Staphylococcus aureus* in four intravenous anesthetics  
*B. Anesth Analg* 1993; 77: 766-768
273. Sosis MB, Braverman B, Villaflor E.  
Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*.  
*Anesth Analg* 1995; 81: 132-134
274. Stokes DN, Robson N, Hutton P:  
Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae  
*Br J Anaesth* 1989; 62: 202-203
275. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP:  
Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function  
and metabolism of isolated hearts  
*Anesth Analg* 1992; 74: 547-558

- 
276. Strauß JM, Giest J:  
Total intravenöse Anästhesie: Auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern  
*Anaesthesist* 2003; 52: 763—777
277. Sun SC, Ventura C, Verasestakul S:  
Effect of Intralipid-induced lipaemia on the arterial oxygen tension in preterm infants  
*Resuscitation* 1978; 6: 265-270
278. Susla GM:  
Propofol toxicity in critically ill pediatric patients: Show us the proof  
*Crit Care Med* 1998; 26: 1959–1960
279. Talbott GD, Frayser R:  
Hyperlipidaemia: a cause of decreased oxygen saturation  
*Nature* 1963; 200: 684
280. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW:  
The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women  
*Anaesthesia* 1998; 53(3): 302-305
281. Tan CH, Onsiong MK:  
Pain on injection of Propofol  
*Anaesthesia*. 1998 May; 53(5): 468-476
282. Tham C, Khoo S:  
Modulating effects of lignocaine on propofol  
*Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 154–157
283. Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M:  
Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects  
*Anesth Analg* 2002; 95: 923–929

- 
284. Thompson KA, Goodale DB:  
The recent development of propofol (Disoprivan®)  
Intensive Care Med 2000; 26(suppl 4): 400-404
285. Tobias JD:  
Prevention of pain associated with the administration of propofol in children: lidocain  
versus ketamine  
Am J Anesthesiol 1996; 2: 231-232, 241
286. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ:  
Propofol and bradycardia: causation, frequency, and severity  
Br J Anaesth 1997; 78: 642-651
287. Traul KA, Driedger A, Ingle DL, Nakhasi D:  
Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides  
Food Chem Toxicol 2000; 38: 79-98
288. Uda R, Ohtsuka M, Doi Y:  
Sixty percent lidocain tape alleviates pain on injection of propofol after diminishing  
venepuncture pain  
Masui 1998; 47: 843-847
289. United States Pharmacopeia (USP) monograph:  
Intravenous Fat Emulsions  
Pharm Forum 1998; 24: 6836-6841
290. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P:  
Propofol as an induction in children: pain on injection and pharmacokinetics  
Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 152-155
291. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Tikkanen J:  
Comparison between propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in  
children.  
Anaesthesia 1998; 43: 696-699

- 
292. Veyckemans F:  
Exitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children  
Curr Opin Anaesthesiol 2001; 14: 339-343
293. Wachowski I, Jolly DT, Hrazdil J, Galbraith JC, Greacen M, Clanachan AS:  
The Growth of Microorganisms in Propofol and Mixtures of Propofol and Lidocaine  
Anesth Analg 1999; 88: 209-212
294. Wall R, Zacharias M:  
Effects of alfentanil on induction and recovery from propofol anaesthesia in day surgery  
Anaesth Intensive Care 1990; 18: 214-218
295. Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL:  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion  
Anesthesiology 2002; 97: 1401-1408
296. Wesson DE, Rich RH, Zlotkin SH, Pencharz PB:  
Fat overload syndrome causing respiratory insufficiency  
J Pediatr Surg 1984; 19: 777-778
297. Westphal K, Strouhal U, Kessler P, Schneider J:  
Arbeitsplatzbelastung durch Sevofluran – Konzentrationsmessungen während Bronchoskopien bei Kindern.  
Anaesthesist 1997; 46: 677-682
298. Westrin P:  
Methohexital dissolved in lipid emulsion for intravenous induction of anesthesia in infants and children  
Anesthesiology 1992; 76: 917-921
299. White PF:  
Propofol formulation and pain on injection (letter)  
Anesth Analg 2002; 94: 1042

- 
300. Wicklmayr M, Rett K, Dietze G:  
Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients  
*Nutrition* 1995; 11: 309–310
301. Wilkinson D, Anderson M, Gaunlett IS:  
Pain on injection of propofol: modification by nitroglycerin  
*Anesth Analg* 1993; 77: 1139-1142
302. Wilmington, Delaware:  
Propofol (Verbraucherinformation)  
AstraZeneca, 2002
303. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J:  
Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome  
*Lancet* 2001; 357: 606
304. Wong WH, Cheong KF:  
Role of tramadol in reducing pain on propofol injection  
*Singapore Med J* 2001; 42: 193-195
305. Wooltorton E:  
Propofol: contraindicated for sedation of pediatric intensive care patients  
*CMAJ* 2002; 167: 507
306. Wrench IJ, Girling KJ, Hobbs GJ  
Alfentanil-mediated analgesia during propofol injection: no evidence for a peripheral action  
*Br J Anaesth* 1996; 77(6): 735-738
307. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh JI, Namiki A:  
Changes in Concentrations of Free Propofol by Modification of the Solution  
*Anesth Analg* 2005; 101: 385-388

- 
308. Ye JH, Miu WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK:  
Ondaseron exhibits the properties of a local anesthetic  
*Anesth Analg* 1997; 85: 1116-1121
309. Yew WS, Chong SY, Tan KH, Goh MH:  
The Effects of Intravenous Lidocaine on Pain During Injection of Medium- and Long-  
Chain Triglyceride Propofol Emulsions  
*Anesth Analg* 2005; 100: 1693-1695
310. Yokota S, Komatsu T, Komura Y, Nishiwaki K, Kirmura T, Hosoda RH, Shimada Y:  
Pretreatment with Topical 60% Lidocaine Tape Reduces Pain of Injection of Propofol  
*Anesth Analg* 1997; 85: 672-674
311. Zhang Y, Lou Z, Ding J, Zhou R:  
Comparison of microbial growth retardation of propofol formulations: Ampofol vs  
Disoprivan with and without EDTA  
*Anesthesiology* 2003; 99: A57

## 7 Anhang

### 7.1 Demographische Daten

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1%	Gesamtstudienpopulation	
<b>Anzahl der Patienten</b>		<b>30</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	
<b>Alter</b> [Jahre]	<b>Mittelwert</b>	<b>4,6</b>	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,3</b>	
	Minimum	2,2	2,1	2,1	
	Maximum	6,6	6,3	6,6	
	Median	4,8	4,4	4,5	
	2-<3	5 (16,7%)	8 (26,7%)	13 (21,7%)	
	3-<4	5 (16,7%)	6 (20 %)	11 (18,3%)	
	4-<5	6 (20,0%)	6 (20 %)	12 (20,0 %)	
	5-<6	10 (33,3%)	8 (26,7 %)	18 (30,0 %)	
	>6	4 (13,3%)	2 (6,7%)	6 (10,0%)	
	<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	30 (100 %)	28 (93,3 %)	58 (96,7 %)
		<b>weiblich</b>		2 (6,7 %)	2 (3,3 %)
<b>Körpergewicht</b> [kg]	<b>Mittelwert</b>	<b>18,3</b>	<b>17,6</b>	<b>17,9</b>	
	<b>Standardabweichung</b>	<b>4,1</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	
	Minimum	11,0	12,0	11,0	
	Maximum	30,0	30,0	30,0	
	Median	18,0	18,0	18,0	
	<b>Körpergröße</b> [cm]	<b>Mittelwert</b>	<b>107</b>	<b>104</b>	<b>105</b>
<b>Standardabweichung</b>		<b>9</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	
Minimum		90	90	90	
Maximum		120	122	122	
Median		107	103	105	

## 7.2 Anamnestische Daten

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1,0%	Gesamtstudien- population
<b>Anzahl der Patienten</b>		30	30	60
<b>Diabetes mellitus</b>	Nein	30 (100 %)	30 (100 %)	60 (100 %)
	Ja	-	-	-
<b>Z.n. PONV</b> (postoperative nausea and vomiting)	Nein	30 (100 %)	30 (100 %)	60 (100 %)
	Ja	-	-	-
<b>Allergien</b>	Nein	27 (90 %)	29 (96,7 %)	56 (93,3 %)
	Ja	3 (10 %)	1 (3,3 %)	4 (6,7 %)
• Antibiotika		1		1
• Lebensmittel		1	1	2
• Pflaster		1		1
<b>Dauermedikation</b>	Nein	29 (96,7 %)	30 (100 %)	59 (98,3%)
	Ja	1 (3,3 %)	-	1 (1,7 %)
• Fluoridtabletten		1	-	1
<b>ASA</b> (American Society of Anesthesiology)	ASA I	30 (100 %)	29 (96,7 %)	59 (98,3 %)
	ASA II	-	1 (3,3 %)	1 (1,7 %)
	ASA III	-	-	-

### 7.3 Ausgangswerte der Vitalparameter und Serum-Triglyceridspiegel

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %	Gesamtstudien- population
<b>Anzahl der Patienten</b>		30	30	60
<b>Systolischer Blutdruck</b> [mmHg]	<b>Minimum</b>	80	89	80
	<b>Maximum</b>	150	150	150
	<b>Median</b>	114,5	110	110,5
	<b>Mittelwert</b>	113,6	110,3	111,9
	<b>Standardabweichung</b>	19,9	14,3	17,3
<b>Diastolischer Blutdruck</b> [mmHg]	<b>Minimum</b>	44	42	42
	<b>Maximum</b>	99	85	99
	<b>Median</b>	67,5	64	65
	<b>Mittelwert</b>	69	66	67,5
	<b>Standardabweichung</b>	16,1	10,8	13,6
<b>Mittlerer arterieller Blutdruck</b> [mmHg]	<b>Minimum</b>	56,3	60	56,3
	<b>Maximum</b>	110	102,7	110
	<b>Median</b>	82,2	79,7	81,5
	<b>Mittelwert</b>	83,9	80,8	82,3
	<b>Standardabweichung</b>	16,7	10,6	14
<b>Herzfrequenz</b> [Schläge/min]	<b>Minimum</b>	69	70	69
	<b>Maximum</b>	163	174	174
	<b>Median</b>	99	97,5	98
	<b>Mittelwert</b>	105,5	106,8	106,1
	<b>Standardabweichung</b>	26,1	28,1	26,9
<b>Pulsoxymetrie</b> [%]	<b>Minimum</b>	95	93	93
	<b>Maximum</b>	100	100	100
	<b>Median</b>	99	99	99
	<b>Mittelwert</b>	98,8	98,7	98,8
	<b>Standardabweichung</b>	1,4	1,6	1,5
<b>Triglyceridwerte vor Anästhetikagabe</b> [mg/dl]	<b>Minimum</b>	36	31	31
	<b>Maximum</b>	171	66	171
	<b>Median</b>	48	48	48
	<b>Mittelwert</b>	69,6	47,5	58
	<b>Standardabweichung</b>	46,6	12,2	34,3

## 7.4 Homogenität der Behandlungsgruppen

Parameter	Test	p-Wert
Abweichung von den Einschlusskriterien	$\chi^2$ Test	0,389
Abweichung von den Ausschlusskriterien	$\chi^2$ Test	0,316
Abweichungen vom Studienprotokoll	$\chi^2$ Test	0,297
Alter	t-Test	0,333
Geschlecht	$\chi^2$ Test	0,150
Körpergewicht	t-Test	0,509
Körpergröße	t-Test	0,388
ASA-Klassifikation	$\chi^2$ Test	0,313
Hauptindikationen zur OP <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leistenhernie</li> <li>• Phimose</li> <li>• Hodenhochstand</li> </ul>	$\chi^2$ Test $\chi^2$ Test $\chi^2$ Test	<b>0,038</b> 1,000 0,687
Allergien	$\chi^2$ Test	0,300
Andere Risiken	$\chi^2$ Test	0,150
Systolischer Blutdruck	t-Test	0,459
Diastolischer Blutdruck	t-Test	0,393
Mittlerer arterieller Blutdruck	t-Test	0,389
Herzfrequenz	t-Test	0,857
Pulsoxymetriewerte	t-Test	0,930
Triglyceridwerte	t-Test	0,176

## 7.5 Venenzugang und Pharmakodynamik

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Venenzugang</b>	Handrücken	30 (100%)	30 (100%)	$\chi^2$ Test: p= 1,00
	anderer Zugang	-	-	
	Blaue Nadel (Ø 0,8 mm)	28 (93,3 %)	28 (93,3 %)	
	Gelbe Nadel (Ø 0,6 mm)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	
<b>Zeitraum von Beginn der Propofolinjektion bis :</b>				
· Erlöschen des Lidreflexes (= „T 2“) [min] (Mittelwert ± SD)		1,47±0,94	1,67±0,88	U Test: p=0,305
· Intubation [min] (Mittelwert ± SD)		2,60±1,07	2,77±0,97	U Test: p=0,553
· Beginn der Operation (Schnitt) [min] (Mittelwert ± SD)		15,07±5,68	15,60±5,81	U Test: p=0,964
· Ende der Operation (Hautnaht) [min] (Mittelwert ± SD)		39,20±28,20	44,43±28,89	U Test: p=0,411
· Ende der Anästhetikazufuhr [min] (Mittelwert ± SD)		37,50±27,82	42,47±28,85	U Test: p=0,539
· Extubation [min] (Mittelwert ± SD)		49,17±27,97	53,63±29,36	U Test: p=0,722
· Gesamtdauer der Anästhetikazufuhr (Mittelwert ± SD)		34,90±27,96	39,70±28,96	U Test: p=0,614

## 7.6 Propofolverbrauch

Parameter		Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>		30	30	
<b>Anzahl der Propofolboli bis zum Erlöschen des Lidreflexes</b>				
	1	3 (10,0%)	5 (16,7%)	U-Test: p=0,82
	2	17 (56,7%)	14 (46,7%)	
	3	7 (23,3%)	9 (30,0%)	
	4	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
	5	-	-	
	6	1 (3,3%)	-	
<b>Anzahl der Propofolboli nach Erlöschen des Lidreflexes</b>				
	1	23 (76,7%)	23 (76,7%)	U-Test: p=1,00
	2	5 (16,7%)	5 (16,7%)	
	3	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
<b>Gesamtanzahl der Propofolboli</b>				
	Minimum	1	1	U-Test: p=0,93
	Median	2,5	2,5	
	Maximum	6	4	
<b>Dauer der Gesamtpropofolapplikation [min:sec]</b>				
	Minimum	0.5	0.5	U-Test: p=0,95
	Maximum	5.5	4.5	
	Median	1.92	1.75	
	Mittelwert	2.16	2.08	
	Standardabweichung	1.15	0.92	
<b>Gesamtmenge der Propofolapplikation [mg]</b>				
	Minimum	39,0	36,0	U-Test: p=0,64
	Maximum	150,0	120,0	
	Median	82,5	76,0	
	Mittelwert	85,6	80,1	
	Standardabweichung	26,9	18,4	
<b>Gesamtmenge der Propofolapplikation in mg pro kg Körpergewicht [mg/kg KG]</b>				
	Minimum	3	3	U-Test: p=0,72
	Maximum	8	6	
	Median	4	4	
	Mittelwert	4,70	4,61	
	Standardabweichung	1,19	0,89	

## 7.7 Weitere Medikation

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
Anzahl der Patienten	30	30	
Applikation von 0,5 mg/kg KG Dormicum vor Start der Anästhesie	30 (100%)	30 (100%)	
Latenzzeit zwischen Dormicumgabe und Start der Anästhesie [min]			U-Test: P=0,36
Minimum	23	16	
Maximum	136	98	
Median	46	42	
Mittelwert	55,5	47,1	
Standardabweichung	29,8	15,5	
Applikation von Remifentanyl 0,25µg/kg KG/min über 1 Minute vor Beginn der Propofolapplikation	30	30	
Applikation von Paracetamol nach der Anästhesieeinleitung	25 (83,3%)	23 (76,7%)	$\chi^2$ Test: p=0,51
Dosis von Paracetamol [mg]			U-Test: P=0,37
250	8	12	
500	16	8	
750	-	2	
1000	1	1	
Applikation von Sevoflurane (1/3 MAC) nach Intubation	29 (96,7%)	30 (100%)	$\chi^2$ Test: p=0,31

## 7.8 Injektionsschmerz

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
Anzahl der Patienten	30	30	
<b>Spontanäußerungen zum Injektionsschmerz</b>			
Nein	29 (96,7%)	24 (80%)	Fisher: p=0,102
Ja	1 (3,3 %)	6 (20%)	
<b>Intensität des Injektionsschmerzes</b>			
Kein Schmerz	29 (96,7%)	24 (80%)	$\chi^2$ Test: p= 0,090
Grimassieren	1 (3,3 %)	2 (6,7%)	
Weinen	-	4 (13,3%)	
Schreien	-	-	
<b>Wurde der Arm weggezogen?</b>			
Nein	23 (76,7%)	9 (30%)	Fisher: p=0,0006
Ja	7 (23,3%)	21 (70%)	
<b>Intensität des Versuchs den Arm wegzuziehen</b>			
Kein Versuch	23 (76,7%)	9 (30%)	$\chi^2$ Test: p=0,0016
Leicht	4 (13,3%)	5 (16,7%)	
Mäßig	2 (6,7%)	13 (43,3%)	
Stark	1 (3,3%)	3 (10%)	
<b>Musste der Arm festgehalten werden?</b>			
Nein	24 (80%)	12 (40%)	Fisher: p=0,0033
Ja	6 (20%)	18 (60%)	
<b>Ausmaß der Notwendigkeit den Arm festzuhalten</b>			
Keine Intervention	24 (80%)	12 (40%)	$\chi^2$ Test: p=0,0065
Hand wurde fixiert	5 (16,7%)	14 (46,7%)	
Arm wurde fixiert	1 (3,3%)	4 (13,3%)	
<b>Einschätzung des Injektionsschmerzes durch den Anästhesisten mittels VAS</b>			
Minimum	0	0	U Test: p<0,0001
Maximum	17	80	
Mittelwert	2,6	18,6	
Standardabweichung	5,2	18,6	
<b>Vorkommen jedweder Schmerzäußerung</b> (Spontanäußerung, Armwegziehen, Beurteilung durch den Anästhesisten)			
Nein	23 (76,7%)	6 (20%)	Fisher: P<0,0001
Ja	7 (23,3%)	24 (80%)	

## 7.9 Systolischer Blutdruck

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
<b>Zeitpunkt T0: Baseline</b>			
Minimum	80	89	t-Test:
Maximum	150	150	
Mittelwert	113,6	110,3	p=0,4596
Standardabweichung	19,9	14,3	
<b>Zeitpunkt T1: unmittelbar nach Initialbolus</b>			
Minimum	72	82	t-Test:
Maximum	143	143	
Mittelwert	103	107,6	p=0,2744
Standardabweichung	15,7	16,4	
<b>Zeitpunkt T2: Erlöschen des Lidreflexes</b>			
Minimum	70	73	t-Test:
Maximum	135	136	
Mittelwert	99,7	104,2	p=0,2887
Standardabweichung	16	16,4	
<b>Differenz T2 - T0:</b>			
Minimum	-49	-25	t-Test:
Maximum	7	21	
Mittelwert	-13,9	-6,1	p=0,0188
Standardabweichung	14	10,8	
<b>Niedrigster Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	70	71	U Test:
Maximum	107	121	
Mittelwert	87,5	90,1	p=0,5688
Standardabweichung	9,3	12,8	
<b>Größter Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	80	88	U Test:
Maximum	143	152	
Mittelwert	108,3	112,3	p=0,4201
Standardabweichung	14,4	16,8	
<b>Zeitpunkt T8: Ende der Anästhetikazufuhr</b>			
Minimum	74	77	t-Test:
Maximum	128	130	
Mittelwert	95,5	97,8	p=0,4877
Standardabweichung	10,9	15	
<b>Differenz T8 - T0</b>			
Minimum	-60	-42	t-Test:
Maximum	17	16	
Mittelwert	-18,1	-12,4	p=0,2171
Standardabweichung	20,7	14,1	

## 7.10 Diastolischer Blutdruck

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
<b>Zeitpunkt T0: Baseline</b>			
Minimum	44	42	t-Test: p=0,3939
Maximum	99	85	
Mittelwert	69	66	
Standardabweichung	16,1	10,8	
<b>Zeitpunkt T1: unmittelbar nach Initialbolus</b>			
Minimum	41	36	t-Test: p=0,5944
Maximum	91	92	
Mittelwert	60,9	62,6	
Standardabweichung	12,9	11,1	
<b>Zeitpunkt T2: Erlöschen des Lidreflexes</b>			
Minimum	40	36	t-Test: p=0,1777
Maximum	81	97	
Mittelwert	57,5	62	
Standardabweichung	12,3	13,1	
<b>Differenz T2 - T0:</b>			
Minimum	-47	-25	t-Test: p=0,0331
Maximum	16	38	
Mittelwert	-11,5	-4	
Standardabweichung	13,6	13	
<b>Niedrigster Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	29	30	U Test: P=0,7166
Maximum	70	71	
Mittelwert	46,1	45,6	
Standardabweichung	8,6	8,2	
<b>Größter Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	43	42	U Test: P=0,6411
Maximum	93	97	
Mittelwert	68,3	69,8	
Standardabweichung	13,8	12,4	
<b>Zeitpunkt T8: Ende der Anästhetikazufuhr</b>			
Minimum	35	35	t-Test: p=0,5002
Maximum	84	83	
Mittelwert	53,9	56,1	
Standardabweichung	10,6	14,3	
<b>Differenz T8 - T0</b>			
Minimum	-50	-45	t-Test: p=0,2488
Maximum	20	25	
Mittelwert	-15,1	-9,9	
Standardabweichung	16,6	18,1	

## 7.11 Mittlerer arterieller Blutdruck

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
<b>Zeitpunkt T0: Baseline</b>			
Minimum	56,3	60	t-Test:
Maximum	110	102,7	
Mittelwert	83,9	80,8	p=0,3899
Standardabweichung	16,7	10,6	
<b>Zeitpunkt T1: unmittelbar nach Initialbolus</b>			
Minimum	51,3	51,3	t-Test:
Maximum	102,3	104,7	
Mittelwert	75	77,6	p=0,4213
Standardabweichung	13,2	12	
<b>Zeitpunkt T2: Erlöschen des Lidreflexes</b>			
Minimum	50	51	t-Test:
Maximum	95,7	107,3	
Mittelwert	71,6	76,1	p=0,1909
Standardabweichung	12,9	13,2	
<b>Differenz T2 – T0:</b>			
Minimum	-45,7	-24	t-Test:
Maximum	13	32,3	
Mittelwert	-12,3	-4,7	p=0,0206
Standardabweichung	13,1	11,6	
<b>Niedrigster Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	44,7	45,3	U Test:
Maximum	80	89	
Mittelwert	60,5	61,1	p=0,9293
Standardabweichung	8,2	9,4	
<b>Größter Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	54	57,3	U Test:
Maximum	104,7	107,3	
Mittelwert	81,3	83,1	p=0,6048
Standardabweichung	13,2	12,8	
<b>Zeitpunkt T8: Ende der Anästhetikazufuhr</b>			
Minimum	50,3	49,3	t-Test:
Maximum	89,7	98,7	
Mittelwert	67,8	70	p=0,4727
Standardabweichung	10	14	
<b>Differenz T8 – T0</b>			
Minimum	-47,7	-44	t-Test:
Maximum	19	20,4	
Mittelwert	-16,1	-10,7	p=0,2139
Standardabweichung	17,3	16	

## 7.12 Herzfrequenz

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
<b>Zeitpunkt T0: Baseline</b>			
Minimum	69	70	t-Test:
Maximum	163	174	
Mittelwert	105,5	106,8	p=0,8570
Standardabweichung	25,7	28,1	
<b>Zeitpunkt T1: unmittelbar nach Initialbolus</b>			
Minimum	62	66	t-Test:
Maximum	140	183	
Mittelwert	100,8	106,9	P=0,3406
Standardabweichung	18,8	28,3	
<b>Zeitpunkt T2: Erlöschen des Lidreflexes</b>			
Minimum	64	69	t-Test:
Maximum	138	168	
Mittelwert	94,3	104,5	p=0,0843
Standardabweichung	17,6	26,1	
<b>Differenz T2 - T0:</b>			
Minimum	-61	-71	t-Test:
Maximum	28	47	
Mittelwert	-11,2	-2,3	p=0,1008
Standardabweichung	19,4	21,7	
<b>Niedrigster Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	55	62	U Test:
Maximum	102	120	
Mittelwert	78,5	85,8	p=0,0521
Standardabweichung	14,5	15	
<b>Größter Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	68	80	U Test:
Maximum	145	183	
Mittelwert	107,1	115,8	p=0,2485
Standardabweichung	18,7	25,3	
<b>Zeitpunkt T8: Ende der Anästhetikazufuhr</b>			
Minimum	56	68	t-Test:
Maximum	130	122	
Mittelwert	85,8	92,3	p=0,1558
Standardabweichung	19,1	15,8	
<b>Differenz T8 - T0</b>			
Minimum	-74	-89	t-Test:
Maximum	53	28	
Mittelwert	-19,7	-14,5	p=0,4543
Standardabweichung	27,8	26	

## 7.13 Pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
<b>Zeitpunkt T0: Baseline</b>			
Minimum	95	93	t-Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	98,8	98,7	p=0,9308
Standardabweichung	1,4	1,6	
<b>Zeitpunkt T1: unmittelbar nach Initialbolus</b>			
Minimum	94	97	t-Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	99,5	99,5	p=0,8020
Standardabweichung	1,2	0,9	
<b>Zeitpunkt T2: Erlöschen des Lidreflexes</b>			
Minimum	98	99	t-Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	99,8	99,9	p=0,3426
Standardabweichung	0,5	0,3	
<b>Differenz T2 - T0:</b>			
Minimum	0	0	t-Test:
Maximum	4	7	
Mittelwert	1	1,2	p=0,7176
Standardabweichung	1,2	1,6	
<b>Niedrigster Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	94	96	U Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	99,2	99,2	p=0,4320
Standardabweichung	1,4	1,1	
<b>Größter Wert nach Zeitpunkt T0</b>			
Minimum	99	99	U Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	99,9	99,9	p=1,0000
Standardabweichung	0,3	0,3	
<b>Zeitpunkt T8: Ende der Anästhetikazufuhr</b>			
Minimum	97	98	t-Test:
Maximum	100	100	
Mittelwert	99,7	99,8	p=0,6743
Standardabweichung	0,7	0,5	
<b>Differenz T8 - T0</b>			
Minimum	-3	-1	t-Test:
Maximum	4	5	
Mittelwert	0,9	1	p=0,7894
Standardabweichung	1,6	1,3	

## 7.14 Serum-Triglyceridspiegel

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
Anzahl der Patienten	30	30	
<b>Zeitpunkt A0: Vor Propofolgabe</b>			
Minimum	36	31	t-Test:
Maximum	171	66	
Mittelwert	69,6	47,5	P=0,1457
Standardabweichung	46,6	12,2	
<b>Zeitpunkt A1: 3 Minuten nach Narkoseinduktion</b>			
Minimum	155	96	t-Test:
Maximum	323	348	
Mittelwert	251,7	148,8	P=0,0011
Standardabweichung	49,4	70,6	
<b>Verlauf A1 - A0</b>			
Minimum	99	59	Zweifache
Maximum	270	282	Varianz-
Mittelwert	182,1	101,3	analyse:
Standardabweichung	59,4	62,7	P=0,0070
<b>Zeitpunkt A2: 20 Minuten nach Narkoseinduktion</b>			
Minimum	63	41	t-Test:
Maximum	250	227	
Mittelwert	135,5	75,5	P=0,0301
Standardabweichung	64,5	52,8	
<b>Verlauf A2 - A0</b>			
Minimum	20	6	Zweifache
Maximum	137	161	Varianz-
Mittelwert	65,9	27,9	analyse:
Standardabweichung	32	45	P=0,0397

## 7.15 Unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Untersuchungsphase

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	p-Wert
<b>Anzahl der Patienten</b>	30	30	
Myoklonien während der Narkoseeinleitung	0	0	
Husten	0	0	
Singultus	3	4	$\chi^2$ Test: p= 0,6876
<b>Erythem, Exanthem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesichtserythem</li> <li>• Erythem des Injektionsarmes</li> </ul>	0	2  1 1	$\chi^2$ Test: p= 0,1503
<b>Übelkeit, Erbrechen</b>	0	2	$\chi^2$ Test: p= 0,1503
<b>Kopfschmerzen</b>	0	0	
<b>Spontanbewegungen während der Operation</b>	0	0	
<b>Andere Ereignisse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milder Laryngospasmus</li> <li>• Inspiratorischer Stridor nach Extubation</li> </ul>	2  1 1	0	$\chi^2$ Test: p= 0,1503
<b>Venenreizungen</b>	0	0	

## 7.16 MAP in Abhängigkeit vom Serum-Triglyceridspiegel

Serum-TG-Spiegel [mg/dl]	MAP [mmHg]	Serum-TG-Spiegel [mg/dl]	MAP [mmHg]	Serum-TG-Spiegel [mg/dl]	MAP [mmHg]
31	103	61	97	133	102
31	93	63	53	141	55
36	82	63	67	145	71
37	91	65	65	155	76
38	73	66	67	162	93
38	100	66	68	171	65
41	105	71	84	174	68
41	70	82	63	198	105
42	76	87	85	207	65
43	105	94	55	224	56
43	75	96	70	227	49
45	69	98	70	230	66
46	107	98	66	239	74
48	85	102	65	240	66
50	105	102	53	250	63
51	89	108	63	258	80
52	94	116	73	270	77
55	89	120	71	287	83
56	83	120	60	305	70
58	62	122	74	323	58
59	90	127	83	348	49

## 8 Publikation

Eine Veröffentlichung zu der vorliegenden Dissertation ist bereits unter folgenden Daten erfolgt:

Autoren: Soltesz, Stefan; Silomon, Malte; Gräf, Gerhard; Mencke, Thomas; Boulaadass, Sabiha; Molter, Gerd Peter

Titel: Effect of a 0.5% dilution of propofol on pain on injection during induction of anesthesia in children.

Fachzeitschrift: Anesthesiology 106(1):80-84, January 2007

## 9 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. G. P. Molter, Direktor der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin des Klinikums Leverkusen gGmbH danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und fortwährende Unterstützung sowie den Ansporn, die Arbeit fertig zu stellen.

Der Firma B. Braun Melsungen danke ich für die Überlassung der Prüfsubstanzen sowie der Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Ebenso möchte ich mich bei Frau T. Dehnhardt, Studienkoordinatorin von B. Braun Melsungen, bedanken für die gute Kontrolle der Studienprotokolle und die Überwachung der formalen Studienaufgaben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. S. Soltész, Oberarzt in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Klinikum Leverkusen, für die stete und hochkompetente Unterstützung im Studienablauf sowie den zahlreichen Anregungen zur Umsetzung dieser Untersuchung.

Schließlich bedanke ich mich bei der gesamten Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Klinikum Leverkusen gGmbH ohne deren Mithilfe die Rekrutierung und Aufklärung der Patienten zur Studie sowie die praktische Durchführung der Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

## 10 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name	Gräf
Vorname	Gerhard
Geburtsdatum	19.01.1965
Geburtsort	Opladen, jetzt Leverkusen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Ernst Gräf und Maria Gräf, geb. Etkorn
Kinder	27.02.1995 Geburt von Carola 19.04.1998 Geburt von Christoph

### Schulbildung

08/71 – 07/75	Grundschule Leverkusen-Lützenkirchen
08/75 – 06/84	Werner-Heisenberg-Gymnasium Abschluss allgemeine Hochschulreife
07/84 – 02/86	Zivildienst St. Remigius-Krankenhaus Opladen, Pflegedienst

### Studium

03/86 – 09/91	Humanmedizinisches Studium an der Universität zu Köln
10/91 – 10/92	Praktisches Jahr im Städt. Krankenhaus Leverkusen

### Studienbegleitende Tätigkeit

03/86 – 10/92	Pflegerische Tätigkeit im Remigius-Krankenhaus Opladen und Städtischen Krankenhaus Leverkusen
10/88 – 03/90	Tutor in den Kursen der makro- und mikroskopischen Anatomie des anatomischen Instituts der Universität zu Köln

### Beruflicher Werdegang

02/93 – 07/94	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Städtischen Krankenhaus Leverkusen
ab 08/94	Beschäftigung als voll approbierter Arzt in der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Klinikum Leverkusen
07/97	Anerkennung Facharzt für Anästhesiologie
07/99 – 09/01	Funktionsoberarzt mit Leitung der operativen Intensivstation
03/01	Anerkennung der Fakultativen Weiterbildung Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin
ab 10/01	OP-Manager im Klinikum Leverkusen
ab 03/03	Bestellung zum Oberarzt im Klinikum Leverkusen

