

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

---

**Vergleich von Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 1% und  
Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 0,5% im Hinblick auf Injektions-  
schmerz und Verträglichkeit bei der  
Narkoseeinleitung von Erwachsenen**

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

vorgelegt von

Markus Diekmann

geb. am: 28.8.1968 in Cloppenburg

## **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 die 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. PD. 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 vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher Weise 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.

Köln, den 17.8.2015

# Zusammenfassung

Einleitung: Der Propofolinjektionsschmerz stellt ein relevantes Problem in der klinischen Anästhesie dar. Kürzlich konnte bei der Verwendung einer verdünnten 0,5%igen Propofol-Emulsion in der Kinderanästhesie eine deutliche Reduzierung der Schmerzinzidenz beobachtet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Injektionsschmerz beim Einsatz von Propofol 0,5% bei erwachsenen Patienten untersucht.

Methode: Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, monozentrische Untersuchung an 100 Erwachsenen im Alter von 18-80 Jahren konzipiert, die entweder Propofol 0,5% oder Propofol 1% zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie in einer 10%igen MCT/LCT-Emulsion erhielten. Die Schmerzintensität wurde anhand der numerischen Rating Skale (NRS) im zeitlichen Verlauf 5, 20 und 35 Sekunden nach Beginn der Propofolinjektion dokumentiert. Zusätzlich wurden bei allen Patienten die Plasma-Triglyceridwert gemessen, um mögliche Hypertriglyceridämien zu erfassen.

Ergebnisse: Unter Berücksichtigung der totalen Schmerzinzidenz gaben 46% der Patienten in der Propofol 0,5%-Gruppe im Vergleich zu 66 % in der Propofol 1%-Gruppe einen Schmerz größer 0 (NRS) an ( $P=0.044$ ). Der mediane NRS Score war sowohl 20 Sekunden (0, Propofol 0,5% vs. 2, Propofol 1%;  $P=0.0002$ ), als auch 35 Sekunden (0, Propofol 0,5% vs. 3, Propofol 1%;  $P=0.0006$ ) nach Beginn der Propofolinjektion signifikant niedriger in der Propofol 0,5% Gruppe gegenüber der Propofol 1%-Gruppe. Temporär erhöhte Plasma-Triglyceridwerte zeigten sich in der Propofol 0,5%-Gruppe ( $284.4 \pm 75$  mg/dl) im Vergleich zur Propofol 1% Gruppe ( $239.3 \pm 91.6$  mg/dl;  $P=0.0087$ ). Andere relevante Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden.

Zusammenfassung: Die Injektion von Propofol 0,5% zur Narkoseeinleitung bei Erwachsenen führt im Vergleich zu Propofol 1% zu einer signifikanten Reduzierung der Schmerzinzidenz und der Schmerzintensität. Durch die Anwendung von Propofol 0,5% kann somit der Patientenkomfort während der Narkoseeinleitung deutlich verbessert werden.

## Abstract

Introduction: Pain on injection of Propofol is a frequently occurring adverse event in clinical anaesthesia. Recently a dilution of Propofol to a 0.5% emulsion has proved to be effective in reducing the incidence of pain on injection in children. The present study assessed this concept in adult patients.

Methods: The study design was prospective, monocenter, controlled, double-blind and randomized. One hundred patients from 18 to 80 years were scheduled to receive Propofol 0.5% (Group 0.5%) or 1% (Group 1%) in a 10% medium-chain-triglycerid/long-chain-triglycerid emulsion. The intensity of pain was assessed by means of numerical rating scale (NRS) 5, 20 and 35 seconds after start of Propofol injection. Additionally Plasma triglyceride levels were measured in order to assess potential hyperlipemia in all patients.

Results: With regard to the total pain incidence, 46% of the patients in the group 0.5% and 66% in the group 1% rated their NRS higher than 0 ( $P=0.044$ ). Median NRS scores were significantly lower in the group 0.5% compared to group 1% 20s after start of Propofol injection (0 in group 0.5% vs. 2 in group 1%;  $P=0.0002$ ) and 35s after start of Propofol injection (0 in group 0.5% vs. 3 in group 1%;  $P=0.0006$ ). Triglycerid values were temporarily elevated in group 0.5% ( $284.4 \pm 75$  mg/dl) compared to group 1% ( $239.3 \pm 91.6$  mg/dl;  $P=0.0087$ ). Other adverse events could not be observed.

Conclusions: In adult patients the incidence and intensity of pain during injection of Propofol 0.5% for induction of anaesthesia is significantly lower than with Propofol 1%. Thus, Propofol 0.5% provides higher patient comfort during induction of anaesthesia.

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE STRUKTUR VON PROPOFOL UND WEITERENTWICKLUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.2</b>	<b>FETTEMULSION ALS TRÄGERSUBSTANZ FÜR PROPOFOL</b>	<b>4</b>
1.2.1	DEGRADATION VON FETTEMULSIONEN	5
1.2.2	INFEKTIONSPROBLEMATIK BEI FETTEMULSIONEN	5
<b>1.3</b>	<b>PHARMAKOKINETIK/-DYNAMIK VON PROPOFOL</b>	<b>6</b>
<b>1.4</b>	<b>URSACHEN DES PROPOFOL-INJEKTIONSSCHMERZES</b>	<b>8</b>
<b>1.5</b>	<b>SCHMERZMESSUNG BEIM ERWACHSENEN</b>	<b>9</b>
<b>1.6</b>	<b>KLINISCHE STRATEGIEN ZUR PRÄVENTION DES PROPOFOL-INDUZIERTEN INJEKTIONSSCHMERZES</b>	<b>10</b>
1.6.1	EINSATZ VON LOKALANÄSTHETIKA	10
1.6.2	EINSATZ VON OPIOIDEN	11
1.6.3	EINSATZ VON NICHT-OPIOID-ANALGETIKA	12
1.6.4	EINSATZ VON INJEKTIONSNARKOTIKA	13
1.6.5	EINSATZ VON ANTIEMETIKA	14
1.6.6	EINSATZ VON MEDIKAMENTEN MIT EINFLUSS AUF NORADRENERGE UND ADRENERGE SYSTEME	14
1.6.7	EINSATZ WEITERER PHARMAKA	15
1.6.8	VERDÜNNUNG DER LÖSUNG	16
1.6.9	MODIFIKATION DER EMULGIERUNG VON PROPOFOL	17
1.6.10	TEMPERATUR VORBEHANDLUNG	18
1.6.11	VARIATION DER INJEKTIONSGESCHWINDIGKEIT	18
1.6.12	AUSWAHL DES INJEKTIONSORTES	19
<b>1.7</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>AUSWAHL UND AUSSCHLUSS VON PATIENTEN</b>	<b>21</b>
2.1.1	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	21

2.1.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	21
2.1.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
2.1.3.1	Patientenbezogene Daten	23
<b>2.2</b>	<b>STUDIENDESIGN</b>	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>RANDOMISIERUNG, VERBLINDUNG</b>	<b>25</b>
<b>2.4</b>	<b>PRÜFPRODUKTE</b>	<b>26</b>
2.4.1	BEZEICHNUNG UND BESCHREIBUNG DES PRÜFPRODUKTES/ DER PRÜFPRODUKTE	26
2.4.2	DOSIERUNG UND FORMULIERUNG DER PRÜFPRODUKTE	28
<b>2.5</b>	<b>ZEITLICHER ABLAUF UND BEGLEITBEHANDLUNG</b>	<b>28</b>
2.5.1	NICHT ERLAUBTE BEGLEITBEHANDLUNG	30
<b>2.6</b>	<b>DEFINITION DER PRIMÄR- UND SEKUNDÄRVARIABLEN</b>	<b>30</b>
2.6.1	PRIMÄRVARIABLEN	30
2.6.2	SEKUNDÄRVARIABLEN	30
<b>2.7</b>	<b>METHODEN</b>	<b>31</b>
2.7.1	MESSMETHODEN FÜR ZIELVARIABLE INJEKTIONSSCHMERZ	31
2.7.2	MESSMETHODEN FÜR DIE BEGLEITPARAMETER	32
2.7.2.1	Propofolbedarf	32
2.7.2.2	Triglyceridspiegel	32
2.7.3	HÄMODYNAMIK UND WEITERE PARAMETER	33
2.7.3.1	Begleitmedikation	34
2.7.3.2	Unerwünschte Ereignisse	34
2.7.4	ARZNEIMITTELSICHERHEIT	35
<b>2.8</b>	<b>STATISTIK</b>	<b>35</b>
2.8.1	STATISTISCHE TESTS	35
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>STICHPROBENBESCHREIBUNG / PATIENTENMERKMALE</b>	<b>38</b>
3.1.1	DEMOGRAFISCHE MERKMALE	38
3.1.2	ANAMNESTISCHE MERKMALE	39

3.1.3	OPERATIONSINDIKATIONEN	41
3.1.4	BASELINE-WERTE DER VITALPARAMETER UND DES PLASMA- TRIGLYCERIDSPIEGELS	43
<b>3.2</b>	<b>HOMOGENITÄT DER STUDIENARME</b>	<b>44</b>
<b>3.3</b>	<b>DATEN ZUM STUDIENABLAUF/ EFFIZIENZANALYSEN</b>	<b>44</b>
3.3.1	ORT DES VENENZUGANGS	44
3.3.2	ABLAUF DER ANÄSTHESIE	44
3.3.3	PROPOFOLVERBRAUCH	45
3.3.4	WEITERE MEDIKATIONEN	46
<b>3.4</b>	<b>ERGEBNISSE ZU DEN PRIMÄREN ZIELKRITERIEN</b>	<b>47</b>
3.4.1	KRITERIUM: INJEKTIONSSCHMERZ	47
3.4.1.1	Spontane Schmerzäußerungen	47
3.4.1.2	Schmerzbeurteilung anhand der numerischen Analogskala (NRS)	47
3.4.1.3	Postoperative Schmerzbeurteilung	52
3.4.1.4	Kumulative totale Schmerzinzidenz der Studie	52
3.4.2	KRITERIUM: VENENVERTRÄGLICHKEIT	53
3.4.3	NEBENZIELKRITERIUM: PATIENTENZUFRIEDENHEIT NARKOSEEINLEITUNG	54
3.4.4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE ZU DEN PRIMÄREN ZIELKRITERIEN	54
<b>3.5</b>	<b>VITALPARAMETER IM ZEITLICHEN VERLAUF</b>	<b>55</b>
<b>3.6</b>	<b>PLASMA-TRIGLYCERIDSPIEGEL IM ZEITLICHEN VERLAUF</b>	<b>56</b>
<b>3.7</b>	<b>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE</b>	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>59</b>
<b>4.1</b>	<b>DISKUSSION DER METHODE</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>	<b>63</b>
<b>4.3</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>

<b>6</b>	<b>PUBLIKATION</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>79</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASA	American Society of Anaesthesiologists
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin
DBP	Diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	und andere
EKG	Elektrokardiogramm
G	Gauge
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ggf.	gegebenenfalls
gr	Gramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
5-HT <sub>3</sub>	Hydroxytryptamin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCT	Langkettige Triglyceride
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCT	Mittelkettige Triglyceride
mg	Milligramm

µg	Mikrogramm
min.	Minute
ml	Milliliter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
NIBP	Nicht invasiver Blutdruck
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number needed to treat
NRS	Numerische Rating Skale
o/w	Öl-in-Wasser-Emulsion
OP	Operation
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
pH	Maß für die Wasserstoffionenkonzentration
pKs	Stärke der Proteolyse eines Säuren-Basen-Paares
PONV	Postoperative nausea and vomiting
SAS	Statistical Analysis System
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
Sec.	Sekunde
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TCI	Targed controlled Infusion

TG	Triglyceride
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TPRV	Transient Rezeptor Potential Vanilloid-1-Rezeptor
Vgl.	Vergleiche
w/o	Wasser-in-Öl-Emulsion
Vol %	Volumenprozent

# 1 Einleitung

Propofol ist seit seiner klinischen Zulassung 1988 in Deutschland inzwischen das am häufigsten eingesetzte intravenöse Anästhetikum. Sowohl für die Narkoseeinleitung, als auch für die Narkoseaufrechterhaltung im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie präsentiert es sich dank seiner schnellen Anschlagzeit, der kurzen Wirkdauer, seines ausgesprochen günstigen Nebenwirkungsprofils und der leicht durchzuführenden Titration ohne nennenswerte Kumulationseffekte als nahezu ideales Hypnotikum [72]. So kommt es nach der Anwendung nur sehr selten zu postoperativer Übelkeit, Erbrechen oder Unruhezuständen [51, 106].

Zudem eignet sich Propofol hervorragend zur Kurzzeitsedierung, was nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden klinischen Praxis, kleinere Operationen sowie diagnostische Eingriffe, z.B. in der Endoskopie oder Radiologie ambulant durchzuführen, einen enormen Stellenwert besitzt [61, 106].

Der weltweite Einsatz von Propofol zog eine Vielzahl von Studien nach sich. Neben der Etablierung neuerer pharmakologischer Modelle, die im Rahmen der kontinuierlichen Verabreichung zum Prinzip der sog. „Target-controlled-Infusion“ führten [40, 111] kam es allerdings auch zur Beobachtung von schweren unerwünschten Nebenwirkungen wie dem Propofol-Infusionssyndrom, welches den Einsatz von Propofol in der Langzeitsedierung im Rahmen der Intensivbehandlung [75, 85] deutlich einschränkt.

Eine in der klinischen Anästhesie bedeutsame Nebenwirkung von Propofol ist der Injektionsschmerz während der Propofolapplikation. Die hohe Inzidenz ist nach wie vor ein relevantes Problem. Er tritt beim Gebrauch einer herkömmlichen Long-Chain-Triglycerid (LCT)-Propofollösung ohne protektive Zusatzmaßnahmen nach einer Übersichtsarbeit von Picard und Tramer [88] bei bis zu 70% der Erwachsenen während der Narkoseeinleitung auf.

Hierdurch kommt es zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Patientenkomforts. Nach einer Untersuchung von Marcario [70] steht der Propofol-Injektionsschmerz unter Berücksichtigung der Häufigkeit und Schwere aller an-

ästhesiologischen Nebenwirkungen an 7. Position der wichtigsten Nebenwirkungen, die es zu verhindern gilt.

Zur Injektionsschmerzprophylaxe von Propofol wurden vielfältige Strategien untersucht. Keine dieser Strategien konnte das Problem bisher gänzlich lösen. Als die bisher effektivsten Methoden zur Verhinderung des Propofol-Injektionsschmerzes konnten die Vorinjektion von 0,5 mg/kg/KG Lidocain in die Injektionsvene nach Etablierung eines Venenstaus mittels Tourniquet und Verbleib des Tourniquets über 30-120 Sekunden vor der Applikation von Propofol, sowie die Verwendung großer Venen im Bereich der Ellenbeuge zur Narkoseinduktion detektiert werden [46, 88].

Der klinischen Umsetzung dieser beiden Strategien sind aber im praktischen Alltag nicht selten Grenzen gesetzt, weil zum einen die Anwendung einer zusätzlichen durchaus unangenehmen Prozedur während der Narkoseeinleitung (Anlage des Tourniquet über 30-120 Sekunden) insbesondere von Kindern oder ängstlichen und agitierten Patienten nicht immer toleriert wird und zudem eine Verzögerung der Narkoseeinleitung dem Ziel, eine möglichst zügige und sanfte Narkoseinduktion zu etablieren, entgegensteht. Zum anderen stellt die primäre Punktion der Ellenbeugen Vene nicht den klinischen Standard dar, da bei der Nutzung der Ellenbeugen Vene zur Narkoseinduktion eine versehentliche paravasale Injektion nicht so schnell detektiert wird wie bei der Auswahl einer Handrückenvene.

Dementsprechend wäre es sinnvoll, sich auf einfach umzusetzende Strategien, die einem modernen Anästhesiemanagement entsprechen, zu konzentrieren.

Die Ursache des Injektionsschmerzes ist bisher nicht genau geklärt. Wahrscheinlich spielt der Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase der Emulsion eine entscheidende Rolle [27, 59]. Propofol wird üblicherweise in Form einer 1%igen Lipid-Emulsion mit einem 10%igen Triglyceridanteil eingesetzt. Eine Reduzierung der Konzentration des Propofols bei identischer Lipid-Emulsion könnte den Injektionsschmerz durch eine Verminderung des freien Propofols in der wässrigen Phase reduzieren. Dies konnte bei der Anwendung von Propofol 0,5% in der Kinderanästhesie bereits gezeigt werden [103].

## 1.1 Chemisch-pharmazeutische Struktur von Propofol und Weiterentwicklung

Propofol ( $C_{12}H_{18}O$ ) besteht aus einem Phenolring mit 2 Isopropylgruppen (2-,6-Di-isopropylphenol).

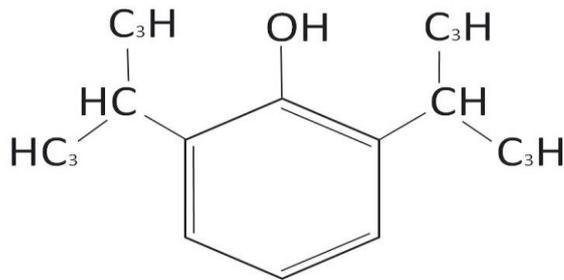


Abb.1: Strukturformel von 2,6-Diisopropylphenol

Der Schmelzpunkt liegt bei 18 Grad Celsius, der Siedepunkt bei 256 Grad Celsius. Mit einem pKs-Wert (Maß der Stärke eines Säure-Basen-Paars) von 11 ist Propofol für eine Zubereitung in einer Salzlösung, in der die meisten intravenösen Anästhetika vorliegen, unbrauchbar [19].

Als alkyliertes Phenol ist es nahezu wasserunlöslich und wird daher als Öl-in-Wasser-Emulsion vertrieben [30]. Die Emulsion enthält Sojabohnenöl, mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Eilecithin, Natriumoleat und Wasser für Injektionszwecke.

Nachdem anfängliche Versuche, Propofol in Cremophor EL [54] zu lösen, aufgrund anaphylaktoider Reaktionen scheiterten, wurde Propofol 1984 erstmalig in einer Fettemulsion mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden (LCT-Emulsion) und einem Wirkstoffgehalt von 1% zubereitet. Diese Formulierung wurde beispielsweise unter dem Handelsnamen Disoprivan<sup>®</sup> von Astra-Zeneca vermarktet. Die Fettemulsion wurde als Intralipid<sup>®</sup> bereits seit Jahren zur parenteralen Ernährung und 1983 erfolgreich beim Injektionshypnotikum Etomidat als Trägeremulsion eingesetzt [36].

Bei der seit 1999 erhältlichen Substanz Propofol<sup>®</sup>Lipuro 1% der B. Braun-Melsungen AG handelt es sich um eine pharmazeutische Zubereitung des gleichen Wirkstoffes unter Verwendung einer Fettemulsion aus mittel- und langkettigen Triglyceriden (MCT/LCT-Emulsion) und einem Wirkstoffgehalt von 1%. Die zur Herstellung von Propofol<sup>®</sup>Lipuro 1% verwendete Fettemulsion befand sich ebenfalls seit mehreren Jahren unter dem Namen Lipofundin<sup>®</sup>-MCT zur Kaloriensubstitution im Rahmen der parenteralen Ernährung im klinischen Einsatz.

Seit April 2009 ist mit Propofol<sup>®</sup>Lipuro 0,5% (B. Braun Melsungen AG) eine neue pharmazeutische Zubereitung des gleichen Wirkstoffes und der gleichen Fettemulsion aus mittel- und langkettigen Triglyceriden (MCT/LCT-Emulsion) zugelassen. Die aufgrund der niedrigen Konzentration von freiem Propofol zu erwartende Reduktion des Injektionsschmerzes konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie in der Kinderanästhesie bestätigt werden [103].

Die Verwendung von unterschiedlichen Emulsionen hat, wie aus Studien ersichtlich, weder einen Einfluss auf die Pharmakodynamik noch auf die Pharmakokinetik der Substanz [25].

## 1.2 Fettemulsion als Trägersubstanz für Propofol

Emulsionen sind sogenannte disperse Systeme und bestehen aus zwei miteinander nicht mischbaren flüssigen Phasen. Man unterscheidet eine innere, auch disperse Phase genannte, von einer äußeren, kontinuierlichen Phase. Emulsionen aus Wasser und Öl existieren als 1. Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion) wo Wasser die äußere Phase bildet, in welche die innere Phase, meist in Öl, fein dispergiert ist und 2. als Wasser-in-Öl-Emulsion mit umgekehrten Verhältnissen. Da die äußere Phase für die physikochemischen Eigenschaften einer Substanz verantwortlich ist, handelt es sich bei parenteral zu applizierenden Fettemulsionen grundsätzlich um O/W-Emulsionen, weil aufgrund der hydrophilen Eigenschaften des Blutes eine W/O-Emulsion bei parenteraler Verabreichung zu schweren Nebenwirkungen wie z. B. einer pulmonalen Fettembolie führen könnte.

Da Emulsionen thermodynamisch instabil sind, werden zur Stabilisierung grenzflächenaktive Stoffe, sogenannte Emulgatoren eingesetzt. So enthält die ursprüngliche Lipid-Emulsion, neben Sojaöl, Glycerol zur Isotonisierung und als äußere Phase Wasser für Injektionszwecke, sowie Ei-Lecithin als Emulgator. Durch die Verbindung von Sojaöl und Lecithin wird ein emulgierter Tropfen mit einer hohen Konzentration Propofol im lipophilen Inneren erzeugt.

An der hydrophilen Außenseite der Tröpfchenoberfläche herrscht eine überwiegend negative Ladung, was zu einer Abstoßung der Tropfen untereinander führt, und somit eine Degradation verhindert [15].

### **1.2.1 Degradation von Fettemulsionen**

Die Möglichkeit der Degradation von Fettemulsionen mit der potentiellen Gefahr einer Verschmelzung der Tropfen, welches zu relevanten Konzentrationsänderungen der Wirkstoffe, sowie der Gefahr von Mikroembolien führen könnte, ist durch eine Vielzahl von äußeren Einflüssen möglich. So führen hohe Temperaturen, Einfrieren, starke pH-Veränderungen und eine Vielzahl von Medikamenten zu einer Instabilität der Präparate [19].

Aus diesem Grunde sollte gemäß den Fachinformationen der jeweiligen Produkte die Emulsion nicht mit anderen Substanzen gemischt werden und die Vorgaben der Hersteller zu den Lagerungsbedingungen berücksichtigt werden.

### **1.2.2 Infektionsproblematik bei Fettemulsionen**

Da Fettemulsionen aufgrund ihrer Zusammensetzung für bakterielles Wachstum anfällig sind, wird den Propofol-Emulsionen häufig der Chelatbildner EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) als mikrobieller Hemmstoff zugefügt. So konnte in Untersuchungen ein deutlich stärkeres Wachstum für verschiedene Keime (S.aureus, E.coli, Candida albicans) nachgewiesen werden, wenn die Zubereitung ohne EDTA als Zusatz verwendet wurde [15, 48].

Ebenso konnte im Vergleich zu anderen Hypnotika, die nicht als Fettemulsionen vorliegen, ein deutlich geringeres Wachstum von pathogenen Keimen verzeichnet werden, wenn ein EDTA-Zusatz verwendet wurde. [104, 105].

Aufgrund der fehlenden Zulassung des Chelatbildners EDTA als Konservierungsmittel, sowie einer nicht nachgewiesenen Wirksamkeit gegenüber allen potentiellen Mikroorganismen werden die meisten in Deutschland erhältlichen Propofol-Emulsionen ohne EDTA-Zusatz hergestellt [19]. Da auch das 1999 zugelassene Präparat Propofol<sup>®</sup>Lipuro von B. Braun Melsungen ohne entsprechende antimikrobielle Zusätze vermarktet wird, müssen die vom Hersteller empfohlenen Hinweise zum Umgang mit Propofol strikt befolgt werden. So ist die Einhaltung einer strengen Asepsis unabdingbar, sowie ein Verbrauch der Fettemulsion innerhalb von 12 Stunden, nach Verdünnen oder Umfüllen in andere Spritzensysteme sogar innerhalb von 6 Stunden vorgeschrieben.

### **1.3 Pharmakokinetik/-dynamik von Propofol**

Propofol wirkt wie die meisten Hypnotika über eine Verstärkung des inhibitorischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptors im Gehirn. Durch Bindung an den Rezeptor, der an einen Chloridkanal gekoppelt ist, öffnet sich der Kanal und es resultiert eine Hyperpolarisation mit einhergehendem kurzfristigen Ausfall der Nervenzelle [118]. Zum anderen wird als weiterer Mechanismus die Inhibition von exzitatorischen Neurotransmittersystemen diskutiert [39]. Dank seiner hohen Lipidlöslichkeit verteilt sich Propofol rasch über das Blut in das Zentralnervensystem.

Nach intravenöser Injektion von Propofol setzt die hypnotische Wirkung schnell ein, abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit binnen 30-40 Sekunden. Die maximale Wirkung ist nach ca. 3-4 Minuten erreicht, die Wirkdauer einer einzelnen Bolusgabe ist mit 6-10 Minuten kurz [97, 99]. Propofol besitzt ein Verteilungsvolumen von 10l/kg, wobei es zu 98% an Plasmaproteine gebunden wird [30]. Der zeitliche Verlauf der Konzentrationen eines Pharmakons im Blut und Plasma lässt sich am besten mit sogenannten Kompartiment-Modellen beschreiben. So fällt der initiale Blutspiegel von Propofol nach intravenöser Bo-

lusapplikation rasch ab, da es zu einer schnellen Verteilung in verschiedene Kompartimente kommt ( $\alpha$ -Phase). Die Verteilungshalbwertszeit beträgt 2-4 Minuten. Während der Eliminationsphase fällt der Blutspiegel langsamer ab. Die Eliminationshalbwertszeit der  $\beta$ -Phase liegt im Bereich von 30-60 Minuten. Daran anschließend wird ein drittes Kompartiment erkennbar, das die Rückverteilung von Propofol aus schwach durchbluteten Geweben wiedergibt.

Die metabolische Inaktivierung von Propofol erfolgt hauptsächlich in der Leber und zu 14% in der Lunge. Nach Konjugation mit Glucuron- bzw. Schwefelsäure werden die Metabolite mit dem Harn eliminiert (Ausgangssubstanz < 1%). Etwa 2% des Propofols werden unverändert über den Stuhl und ca. 0,3% unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Clearance von Propofol beträgt bei Erwachsenen etwa 30ml/min/kg KG [99]. Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Clearance bei Kindern höher und kann Werte bis 50ml/min/kg KG erreichen. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Gegebenheiten verliert Propofol auch bei längerdauernder Infusion nicht seine gute Steuerbarkeit. Die günstige kontext-sensitive Halbwertszeit zeigt, dass nach einer Infusionsdauer von 8 Stunden die Plasmaspiegel von Propofol innerhalb von 40 Minuten auf 50% der Ausgangskonzentration abgefallen sind. Diese Zeit verlängert sich auf 60 Minuten, wenn die „bedeutsame Konzentrationsabfallzeit“ für einen 80%igen Abfall gemessen wird [30]. Neben der beschriebenen hypnotischen Wirkung führt Propofol auch zu einer Anxiolyse und Amnesie. Über eine Reduktion des cerebralen Blutflusses kommt es zu einer Abnahme des intrakraniellen Druckes. Zusätzlich induziert Propofol eine starke Reflexdämpfung, was klinisch bei der Anwendung von supraglottischen Atemwegsmitteln (Larynxmaske) von Vorteil ist. Des Weiteren vermittelt Propofol einen ausgeprägten antiemetischen Effekt. Von Seiten der Hämodynamik kommt es über eine ausgeprägte Venodilatation [77] und aufgrund einer negativ inotropen Wirkung zu einem Blutdruckabfall.

Die für die klinische Anwendung empfohlene Einleitungs-dosis beträgt bei Erwachsenen 1,5-2,5mg/kg KG. Sie sollte aber individuell an die klinische Situation angepasst werden. So ist bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, eine deutlich geringere Einleitungs-dosis erforderlich.

Bei Kindern und Säuglingen liegt die Dosis zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie, bezogen auf das Körpergewicht und den beschriebenen höheren Verteilungsvolumina, sowie dem Clearanceverhalten der Substanz bei 2,5-4mg/kg KG. Unterhalb eines Alters von 1. Lebensmonat ist Propofol nicht zugelassen.

## **1.4 Ursachen des Propofol-Injektionsschmerzes**

Obwohl sich seit der klinischen Erstbeschreibung von Propofol vor mehr als 30 Jahren [54] viele klinische und auch präklinische Studien mit der Ursache des Propofol-Injektionsschmerzes befasst haben [6], sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zur Genese des Injektionsschmerzes nicht vollständig geklärt. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen scheint eine Stimulation der Nozizeptoren an den freien Nervenendigungen direkt mit dem Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase der Emulsion assoziiert zu sein [13, 15, 27, 59, 91, 108].

So konnte in einer Studie von Yamake und Mitarbeitern [117] gezeigt werden, dass durch eine Modifikation der Fettemulsion zugunsten einer LCT/MCT-Zubereitung, im Vergleich zu einer ausschließlich aus LCT-bestehenden Emulsion, der Anteil des freien Propofols um 30% gesenkt werden konnte, was mit einer deutlichen Reduzierung des Propofol-Injektionsschmerzes einherging. Außerdem scheinen auch die Osmolalität und der pH-Wert der Zubereitung eine Rolle zu spielen [58].

Als weiterer Mechanismus wird eine Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems diskutiert, die über eine lokale Vasodilatation und Hyperpermeabilität den Kontakt zwischen der Propofollösung und den freien Nervenendigungen ermöglicht. Durch Applikation eines Kallikrein-Inhibitors kann eine Reduzierung des Injektionsschmerzes herbeigeführt werden [80, 107]. In diesem Zusammenhang scheint eine Bradykinin vermittelte Prostaglandin E<sub>2</sub>-Freisetzung ebenso eine Bedeutung in der Schmerzentstehung zu haben [9].

Nach neueren Studien gibt es Hinweise auf eine Aktivierung von endothelialen Schmerzmediatoren. Pathophysiologisch soll es zu einer Aktivierung spinaler

Hinterhornneurone über spezifische Rezeptoren, Transient Receptor Potential Vanilloid-1-Rezeptoren (TRPV1-Rezeptoren) kommen, die dann eine neurogene Entzündung induzieren [32]. TRPV-1 ist ein Transportmembranprotein in den Nervenzellen des zentralen und peripheren Nervensystems, welches als Schmerzrezeptor für die Wahrnehmung schädlicher Reize verantwortlich ist.

## **1.5 Schmerzmessung beim Erwachsenen**

Schmerz wird nach der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis definiert, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird. Da es sich beim Schmerzerlebnis um eine sehr individuelle Empfindung handelt, können valide Angaben zur Schmerzintensität letztendlich nur vom Patienten selbst gemacht werden. In der klinischen Routine wird mit Hilfe von eindimensionalen Skalen die Schmerzintensität gemessen. Die am häufigsten genutzten sind dabei die visuelle Analogskala (VAS), die verbale Ratingskala (VRS) und die numerische Ratingskala (NRS), welche im Vergleich alle ein hohes Maß an Übereinstimmung zeigen [18, 49]. Da sich die numerische Ratingskala durch eine geringe Fehlerquote, hohe Akzeptanz, sowie eine einfache Handhabung auszeichnet, liefert sie die besten Ergebnisse der Schmerzerfassung [11, 41]. Mit Hilfe der NRS erfolgt die Schmerzmessung anhand einer 11-stufigen numerischen Ratingskala mit den Endpunkten 0= keine Schmerzen und 10= stärkste vorstellbare Schmerzen.

## **1.6 Klinische Strategien zur Prävention des Propofol-induzierten Injektionsschmerzes**

Im Rahmen der Untersuchungen, den Propofol-induzierten Venenschmerz zu reduzieren oder zu verhindern, ist es aufgrund der klinischen Relevanz inzwischen zu einer großen Datensammlung gekommen.

Die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zur Injektionsschmerzreduktion getesteten Präventionsmöglichkeiten umfassen den Einsatz von Pharmaka, die sowohl vor, als auch parallel zur Propofolapplikation verabreicht werden, sowie diverse physikalisch-technische Maßnahmen [12, 46, 88], die im Folgenden detaillierter beschrieben werden.

### **1.6.1 Einsatz von Lokalanästhetika**

Die Wirksamkeit der intravenösen Applikation des Amid-Lokalanästhetikums Lidocain zur Prävention des Propofol-induzierten Injektionsschmerzes konnte in zahlreichen Studien sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern nachgewiesen werden [21, 34, 35, 42, 69]. So wurden in einer aktuellen Metaanalyse von Jalota und Mitarbeitern [46], in der 177 Studien eingeschlossen wurden, allein 63 Studien zur Lidocain-Applikation aufgenommen. Ursächlich scheint Lidocain neben einem lokalanästhetischen Effekt an der Vene selbst, über eine Stabilisierung der Kininkaskade zu einer Reduktion von Schmerzereignissen zu führen [26, 98].

Zur erfolgreichen Reduktion des Injektionsschmerzes zeigt sich eine Abhängigkeit von der Wirkstoffmenge und der Applikationsart des Lokalanästhetikums (Lidocain-Vorinjektion ohne/mit Venenstau, Zumischen von Lidocain zu Propofol). Hierbei erwies sich die intravenöse Applikation von 0,5 mg Lidocain/kg/KG kombiniert mit einem Venenstau über 30-120 Sekunden als effektivste Methode, um den Propofol-Injektionsschmerz zu verhindern [88]. Eine Lidocain Vorinjektion ohne Venenstau, sowie ein vor der Injektion erfolgtes direktes Zumischen des Lidocain zum Propofol zeigten sich hingegen deutlich weniger effek-

tiv. Bei der direkten Zumischung des Lidocain zum Propofol kann es außerdem zu einer Degradation der Emulsion kommen. Bei der Injektion besteht dann die Gefahr des Auftretens von Mikroembolien. Außerdem kann es aufgrund nicht vorhersehbarer Konzentrationsänderungen der Lösung zu einer veränderten Wirksamkeit kommen [15, 84].

## 1.6.2 Einsatz von Opioiden

Durch eine intravenöse Applikation von Opioiden kann der Propofol-induzierte Injektionsschmerz ebenfalls bedeutsam gesenkt werden. Als ursächliche Wirkmechanismen werden eine rezeptorvermittelte Analgesie sowohl über zentrale, als auch über periphere Opiatrezeptoren angenommen [4, 82, 92].

Zudem wird eine direkt lokalanästhetische Wirkung diskutiert. So konnte in einer Untersuchung von Pang und Mitarbeitern, die durch Vorinjektion des Opioids Meperidine in Verbindung mit einem über 1 Minute fixierten Tourniquet erreichte Schmerzreduktion bei der Injektion von Propofol nicht durch den Opiat-Antagonisten Naloxon antagonisiert werden [83].

Picard und Tramer [88] fanden in ihrer Übersichtsarbeit für die Opioide Alfentanil, Fentanyl und Meperidine eine Effektivität mit einer „Number needed to treat“ (NNT) von 3-4, wenn die Opioide 2-3 Minuten vor der Propofolinjektion verabreicht wurden. Studien, die den Einsatz des Opiats Remifentanil untersuchten, konnten ebenfalls eine signifikante Reduktion des Injektionsschmerzes zeigen [17, 43, 66]. In einer Untersuchung von Roehm et al. wird berichtet, dass eine intravenöse Applikation von Remifentanil mit einer Dosis von  $0,25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über 1 Minute vor der Propofolinjektion den Injektionsschmerz von 60 auf 30% reduziert, eine gegenüber der Vorinjektion von 40mg Xylocain ohne Venenstau vergleichbare Rate [92].

Die in der Übersichtsarbeit von Picard und Tramer [88] gefundene Effektivität der Opiate zur Schmerzreduktion des Propofol-Injektionsschmerzes konnte in einer aktuellen Metaanalyse für die Opiate Remifentanil, Alfentanil, Sufentanil, Fentanyl, Tramadol und Meperidine (Pethidin) bestätigt werden [46].

Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der applizierten Dosis. So wurde für Alfentanil in einer Dosis von 10µg/kg eine NNT von 4,3 im Vergleich zu einer NNT von 1,4 bei Applikation von 20 µg/kg beobachtet.

Die Autoren empfehlen in einer abschließend vorgestellten Strategie zur Minimierung des Propofol-Injektionsschmerzes den routinemäßigen Einsatz eines Opiates vor der Narkoseinduktion, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Dies entspricht ohnehin der täglichen klinischen Praxis.

### **1.6.3 Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika**

Ausgehend von der Überlegung, dass die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems eine mögliche Ursache der Genese des Propofol-Injektionsschmerzes darstellt, sollten Nicht-Opioid-Analgetika über ihren Wirkmechanismus als Cyclooxygenasehemmer für den Einsatz zur Injektionsschmerz-Prophylaxe geeignet sein. In einer Untersuchung von Smith et al. [102] konnte die Gabe von Ketorolac in einer Dosis von 10mg ohne Venenstau keine Schmerzreduktion bewirken. Durch eine Erhöhung der Dosis auf 15mg oder einer Kombination mit Venenstau bei der Applikation von 10mg Ketorolac zeigte sich allerdings eine Reduktion des Injektionsschmerzes [45].

Neuere Untersuchungen zeigen für Flurbiprofen-Axetil, ein in Japan häufig eingesetztes Medikament für die perioperative Schmerztherapie, eine vergleichbare Schmerzreduktion unter der Propofolinjektion gegenüber der Applikation von 40mg Xylocain und 10mg Metoclopramid mit einem Venenstau über 2 Minuten vor der Propofolinjektion [120]. In einer weiteren Untersuchung, in der zusätzlich die freie Konzentration von Propofol gemessen wurde, konnte für die Applikation von Flurbiprofen (zugemischt zum Propofol-Lipuro) eine Schmerzreduktion, sowie eine deutliche Reduktion des Anteils von freiem Propofol in der wässrigen Phase nachgewiesen werden [94].

In einem aktuellen systematischen Review wird allerdings der Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika wegen der insgesamt heterogenen Datenlage und der

Tatsache, dass diese Medikamente selbst bei der Injektion Schmerzen verursachen können, nicht empfohlen [46].

#### **1.6.4 Einsatz von Injektionsnarkotika**

Für die klinisch gebräuchlichen intravenösen Injektionsnarkotika Thiopental und Ketamin liegen die meisten Untersuchungen zur Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes vor. So wurde für Thiopental sowohl in hypnotischer (3mg/kg/KG) als auch in subanästhetischer Dosierung (0,25-0,5 mg/kg/KG) eine Reduktion des Injektionsschmerzes beobachtet [23]. Neben einer Vorinjektion von Thiopental erwiesen sich auch Thiopental-Propofol-Mischungen als effektiv [52, 53, 89]. Agarwal und Mitarbeiter fanden in ihrer Untersuchung nach der Applikation von 0,5mg/kg/KG Thiopental mit einem Venenstau über eine Minute im Vergleich zur Applikation von 40mg Xylocain mit Venenstau eine effektivere Schmerzreduktion bei der Verabreichung von Thiopental [2].

Für Ketamin in einer Dosis von 0,2-0,5mg/kg als Bolus, 30 Sekunden vor der Applikation von Propofol verabreicht, konnte ebenfalls eine effektive Schmerzreduktion gezeigt werden [109]. Neuere Untersuchungen zeigen für niedrig dosiertes Ketamin (100µg/kg/KG) eine vergleichbar effektive Schmerzreduktion, wie es nach der Vorinjektion von 40mg Xylocain zu beobachten ist [60, 121]. Im direkten Vergleich der Vorinjektion von Thiopental (0,5 mg/kg), Ketamin (0,4 mg/kg), Meperidin (0,4 mg/kg) und Lidocain (1 mg/kg) in Verbindung mit einem Tourniquet fand sich die effektivste Schmerzreduktion für Ketamin [95]. Die kreislaufstabilisierende Wirkung von Ketamin zeigte sich als weiterer günstiger Nebeneffekt dieser Kombination. Eine 1:1 Mischung von Propofol und Ketamin in einer Spritze wird als „Ketofol“ bezeichnet und z.B. zur Analgosedierung eingesetzt [114]. Letztendlich ist aber der Stellenwert einer solchen Mischung, sowie der pharmakologische Effekt auf die Lipidemulsion nicht ausreichend geklärt [19, 101].

### 1.6.5 Einsatz von Antiemetika

Aufgrund ähnlicher chemischer Eigenschaften des Antiemetikums Metoclopramid und dem Lokalanästhetikum Procain wird der Substanz eine lokalanästhetische Potenz zugesprochen [7]. Da die 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Hydroxytrptamin) auch schwache lokalanästhetische Eigenschaften besitzen [50] und sie wegen ihrer antiemetischen Wirkung fest in der klinischen Anästhesie implementiert sind, wurde deren Eignung zur Verminderung des Propofol-Injektionsschmerzes ebenfalls untersucht. So konnte in der Übersichtsarbeit von Picard und Tramer [88] für 10mg Metoclopramid eine NNT von 2,7 (Vorinjektion ohne Venenstau), bzw. 2,2 (Vorinjektion mit Venenstau) gezeigt werden.

Ebenso konnte eine signifikante Verminderung sowohl der Inzidenz als auch der Intensität von Injektionsschmerzen nach der intravenösen Applikation von Ondansetron und Granisetron gezeigt werden [8, 28].

Eine vergleichende Untersuchung der intravenösen Applikation von Lidocain (40mg), Metoclopramid (10mg) und Flurbiprofen-Axetil (50mg) in Verbindung mit einem Tourniquet über zwei Minuten zeigte eine vergleichbar effektive Reduktion des Injektionsschmerzes für alle drei Medikamente [120].

### 1.6.6 Einsatz von Medikamenten mit Einfluss auf noradrenerge und adrenerge Systeme

Unter der Annahme, dass neben dem rein lokalanästhetischen Effekt von Lidocain eine Veränderung des pH der Lösung durch Zusatz von Lidocain (Hydrochloridanteil im Lidocain) einen Einfluss auf den Propofol-Injektionsschmerz hat und Ephedrin wie Lidocain in einer Hydrochlorid gepufferten Lösung mit einem pH von 6-7 vorliegt, wurde der Vasopressor im Hinblick auf die Injektionsschmerz-Prävention untersucht [24, 31]. Die Inzidenz und Schwere des Propofol-Injektionsschmerzes konnten signifikant reduziert werden. In neueren Untersuchungen zeigte sich sowohl der Zusatz von 30mg Ephedrin im Vergleich zu 10mg Lidocain zum Propofol, als auch eine kombinierte intravenöse Vorinjekti-

on aus Ephedrin und Lidocain effektiv in der Verminderung des Propofol-Injektionsschmerzes [47, 57]. Ein zusätzlicher positiver Effekt durch den Zusatz von Ephedrin zeigte sich in einer verbesserten hämodynamischen Stabilität der Patienten.

In Einzelstudien wurde ebenso die Wirksamkeit von Metoprolol [10], Esmolol [55], sowie eine Prämedikation mit 5,5µg/kg Clonidin 120 min vor Narkoseeinleitung [119] untersucht. Auch hier konnte eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden.

### **1.6.7 Einsatz weiterer Pharmaka**

Lokale Behandlungen mit Nitroglycerinsalbe zur Lumenvergrößerung der zur Injektion vorgesehenen Vene zeigten nach einer Untersuchung von Wilkinson eine Reduktion des Propofol-induzierten Injektionsschmerzes [113]. Dieser Effekt konnte allerdings in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigt werden [79].

Da Magnesium über eine Calcium-Kanal blockierende Eigenschaft antinozepetive Effekte besitzt und als Antagonist zum NMDA Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) agiert, wurden dessen Eigenschaften zur Verhinderung des Propofol-Injektionsschmerzes im Vergleich zu 40mg Lidocain mit anschließendem Venenstau über eine Minute untersucht. Magnesium zeigte sich zwar gleich effektiv in der Verminderung des Propofol-induzierten Injektionsschmerzes gegenüber der Anwendung von Lidocain, allerdings war die Applikation von Magnesium selbst bei 31% der Patienten schmerzhaft, so dass dieses Vorgehen nicht empfohlen werden konnte [3].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte bei der intravenösen Verabreichung von Hydrocortison, von dessen antiinflammatorischen Eigenschaften eine günstige Wirkung erwartet wurde, kein Effekt auf den Propofol-Injektionsschmerz beobachtet werden [116].

### 1.6.8 Verdünnung der Lösung

Da der Anteil des freien Propofols in der wässrigen Phase einen entscheidenden Einfluss auf die Intimareizung und damit auf die Genese des Propofol-Injektionsschmerzes zu haben scheint, sind verschiedene Versuche unternommen worden, durch eine Verdünnung der Lösung und der damit einhergehenden Konzentrationsminderung des Wirkstoffes, den Injektionsschmerz zu mildern [59].

Doenicke untersuchte schon sehr früh die Auswirkungen einer verdünnten Lösung auf die Inzidenz des Injektionsschmerzes, indem er eine 20ml Propofollösung mit einer 10%igen Fettemulsion aus langkettigen Fettsäuren (Intralipid®) verdünnte [27]. Hierbei gaben 50% der Patienten keinerlei Schmerzen an. Von den verbliebenden 50% wurden die Injektionsschmerzen als leicht eingestuft.

Ebenso konnte durch den Zusatz von 2ml Dextrose 5% zu 200mg Propofol eine geringere Schmerzinzidenz im direkten Vergleich zu der Applikation von 40mg Lidocain zum Propofol gezeigt werden [78].

In einer Untersuchung von McDonald [74] ergab die Verdünnung der Propofollösung durch Blutaspiration (2ml Blut in 20ml Propofol 1%) eine signifikante Abnahme des Injektionsschmerzes, die der Wirksamkeit des Zusatzes von 20mg Lidocain zu 20ml Propofol 1% entsprach.

Neuere Studien, die eine Verdünnung von Propofol 1% durch den Zusatz von Kochsalz zu Propofol 0,5% und Propofol 0,33% untersuchten, zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes [5].

Entscheidender Nachteil der beschriebenen Vorgehensweisen zur Verdünnung der Propofol-Emulsion sind der zeitliche Aufwand zur Herstellung der Lösung, die potenzielle Gefahr der Kontamination mit nachfolgender Infektion, sowie methodenbedingte Fehler in der Zumischung mit resultierender unterschiedlicher Propofolkonzentration und damit klinischer Wirksamkeit. Durch eine kommerziell hergestellte Lösung mit reduziertem Wirkstoffanteil von Propofol könnten diese Probleme umgangen werden. Eine Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes, sowie die Sicherheit in der klinischen Anwendung einer

solchen Propofol-Zubereitung (Propofol-®Lipuro 0,5%) konnte in der Kinderanästhesie bereits beobachtet werden [103].

### 1.6.9 Modifikation der Emulgierung von Propofol

Da Propofol als alkyliertes Phenol nahezu wasserunlöslich ist, wird es in einer Öl-in-Wasser-Emulsion vertrieben. Das bei der Markteinführung von Propofol verwendete Lösungsmittel Cremophor EL zeigte eine hohe Inzidenz von Injektionsschmerzen und anaphylaktoiden Reaktionen. Eine darauf folgende Formulierung mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden zeigte bezüglich der Injektionsschmerz-Reduktion kaum eine verbesserte Verträglichkeit [98].

Die seit 1999 in Deutschland erhältliche Propofol-Zubereitungsform mit einer Mischung aus lang- und mittelkettigen Triglyceriden (Propofol-®Lipuro) von B. Braun Melsungen zeigte im Vergleich mit der Zubereitungsform mit ausschließlich langkettigen Triglyceriden in mehreren Studien eine deutliche Schmerzreduktion [64, 91], obwohl die Inzidenz des Injektionsschmerzes beim Einsatz von Propofol-MCT/LCT ohne zusätzliche Maßnahmen (Lidocainzusatz mit/ohne Venenstau) mit 37-47% immer noch sehr hoch war [63, 93, 96].

Neben dem Injektionsschmerz ist das Risiko von Hyperlipidämien [29], postoperativen Infektionen aufgrund einer bakteriellen Kontamination der Lösung [104], sowie das Risiko von Fettembolien und der Induktion einer Pankreatitis [90] als nachteilige Eigenschaft einer Lipid-basierten Formulierung von Propofol zu werten. Auf der Suche nach Alternativen bezüglich einer Reduzierung des Injektionsschmerzes zeigte sowohl der Einsatz von lipidfreien Emulsionszubereitungen, als auch eine Inklusion von Propofol in Cyclodextrinen keine Vorteile hinsichtlich des Injektionsschmerzes. Es kam dabei sogar zu einer deutlichen Zunahme, sowohl der Intensität als auch der Häufigkeit des Propofol-Injektionsschmerzes [100, 112]. Als mögliche Ursache konnte die erhöhte Konzentration von Propofol in der wässrigen Phase ermittelt werden [65].

Der Stellenwert neuerer Formulierungen, wie die des wasserlöslichen Prodrug Fospropofol, ist zurzeit noch unklar. Es wird hepatisch durch die alkalische

Phosphatase zu Propofol metabolisiert [68]. Die Anwendung von Fospropofol scheint mit einem geringeren Injektionsschmerz assoziiert zu sein [87]. Fospropofol wurde 2008 durch die FDA in den USA zur Sedierung Erwachsener zugelassen. Eine entsprechende Zulassung in Deutschland existiert bisher nicht [20].

### **1.6.10 Temperatur Vorbehandlung**

Obwohl in Einzeluntersuchungen bei der Injektion von gekühltem Propofol eine signifikante Abnahme des Propofol-Injektionsschmerzes nachgewiesen werden konnte [16, 73], ist dies in Folgeuntersuchungen nicht bestätigt worden [81, 86]. Auch wenn in einer Untersuchung von Fletcher et al. die Erwärmung von Propofol auf 37 Grad Celsius eine Reduktion des Injektionsschmerzes um 37% bewirkte [33], sollte dieses Vorgehen heute als obsolet gelten, da die Erwärmung von Pharmaka, gerade in Lipidemulsionen, ein schnelleres Wachstum von pathogenen Keimen induzieren und zu schwersten Komplikationen führen kann [22, 104].

Zusammenfassend zeigten sowohl die Metaanalyse von Picard und Tramer [88], als auch von Jalota und Mitarbeitern [46] keinerlei Vorteil einer Temperatur-Behandlung zur Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes.

### **1.6.11 Variation der Injektionsgeschwindigkeit**

Postulierend, dass es bei einer langsamen Applikation von Propofol zu einer verlängerten Kontaktzeit mit der Venenintima und damit einhergehender stärkerer Reizung der Nervenendigungen kommt, wurde untersucht, ob die Injektionsgeschwindigkeit einen Einfluss auf den Propofol-Injektionsschmerz hat. Dies konnte allerdings nicht nachgewiesen werden [37]

### **1.6.12 Auswahl des Injektionsortes**

Obwohl in einigen Studien schon sehr früh ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der Schwere des Propofol-Injektionsschmerzes in Bezug auf die Auswahl des Applikationsortes aufgezeigt werden konnte [98, 108, 110], schätzten Picard und Tramer [88] in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2000 diesbezüglich die Datenlage als unzureichend ein.

In einer neueren Metaanalyse von Jalota et al., in der 177 kontrollierte Studien mit insgesamt 25.260 Patienten eingeschlossen wurden [46], konnten die Autoren den Gebrauch einer großlumigen Ellenbeugenvene und den Einsatz von Lidocain in Verbindung mit einem Venenstau als die zwei effektivsten Methoden zur Reduzierung des Propofol-Injektionsschmerzes detektieren. Der Gebrauch einer großlumigen Ellenbeugenvene erwies sich mit einer relativen Risikoreduktion von 0,14 sogar als die effektivste Methode.

Einschränkend für diese Methode zur Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes wird von den Autoren selbst die klinisch nicht immer durchzuführende Punktion der Ellenbeugenvene angeführt. So können intraoperative Lagerungen zu einer Beugung des Armes führen, was einer kontinuierlichen Infusion entgegensteht. Zudem besteht die Gefahr einer verzögerten Detektion einer unbeabsichtigten Extravasation im Vergleich zur Auswahl einer Handrückenvene.

## **1.7 Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob die Anwendung einer 0,5%igen Propofol Middle-Chain/Long-Chain-Triglycerid(MCT/LCT)-Emulsion im Vergleich zur handelsüblichen 1%igen Propofol MCT/LCT-Emulsion bei Erwachsenen zu einer Reduktion der Intensität oder Inzidenz des Injektionsschmerzes führt. Zudem sollte evaluiert werden, ob es zu relevanten Veränderungen der Pharmakodynamik (Narkoseinduktionszeit, kumulative Einleitungsdosis, Aufwachverhalten) bei der Anwendung des neuen Präparates

kommt. Des Weiteren wurde untersucht, wie sich eine Verdopplung der Fettbelastung beim Gebrauch der 0,5%igen Propofol MCT/LCT-Emulsion die Plasma-Triglyceridwerte verändern und ob ggf. dadurch potenziell negative Auswirkungen auf spezifische Organfunktionen, wie eine Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches oder kardiovaskuläre Veränderungen, auftreten.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Auswahl und Ausschluss von Patienten**

#### **2.1.1 Aufklärung und Einwilligung**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt.

Von allen Patienten wurde anhand einer nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und den einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen des jeweiligen Landes abgefassten Einwilligungserklärung eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung eingeholt.

Vom Prüfer wurden Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie erläutert, und dem Patienten eine schriftliche Patientenaufklärung ausgehändigt. Vor der Entscheidung für oder gegen die Studienteilnahme wurde den Patienten eine ausreichende Bedenkzeit (in aller Regel 24 Stunden) eingeräumt.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

Um für die Studie teilnahmeberechtigt zu sein, mussten die Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Lebensalter von 18 bis 80 Jahren;
- ASA-Klassifizierung I-III;
- Elektiver Eingriff in Allgemeinanästhesie;
- Einwilligung in die Studienteilnahme nach Erläuterung von Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie durch Unterschrift der von der Ethikkommission zustimmend bewerteten Patienteneinwilligungserklärung vor Studienbeginn.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste in einem Standard-Schwangerschaftstest (Plasma- $\beta$ -HCG, Total hCG ADVIA Centaur-System von Bayer Health Care LLC) ein negatives Testergebnis vorliegen. Da die Studienphase intraoperativ verlief, war für die Dauer der Studie die Anwendung empfängnisverhütender Maßnahmen nicht nötig.

Darüber hinaus musste in allen Fällen gewährleistet sein, dass eine stationäre Betreuung für mindestens 3 Stunden nach Narkoseende gegeben war.

### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, falls eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung;
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus;
- Überempfindlichkeit gegen Propofol oder Bestandteile der Emulsion (Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Eilecithin, Natriummoleat) oder andere für die Studie notwendige Begleitmedikation;
- Nicht erlaubte Begleitmedikation (Psychopharmaka, Sedativa oder zentral wirksame Analgetika);
- Einnahme von Lipidsenkern;
- Anamnestisch stark eingeschränkte Leberfunktion, Leberzirrhose;
- Dekompensierte Niereninsuffizienz;
- Angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung (KHK) oder zentrale Durchblutungsstörungen;
- Anamnestisch zerebrales Anfallsleiden;
- Dekompensierte Herzinsuffizienz;
- Hypovolämie;

- Erhöhter intrakranieller Druck;
- Schwangerschaft (positiver  $\beta$ -HCG Test) oder Stillzeit;
- Venöser Zugang (18 G) zur Narkoseeinleitung konnte nicht am Handrücken angelegt werden;
- Notfallpatienten;
- Präoperativ parenterale Gabe von Fettemulsionen;
- Patienten, die selbst keine Einwilligung erteilen konnten (Demenzkranken, Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder auch Patienten mit Erkrankungen, die mit Bewusstseinsstörungen, bzw. Bewusstlosigkeit einhergehen).

### 2.1.3.1 Patientenbezogene Daten

Während der Prämedikationsvisite wurden folgende patientenbezogene Daten erfasst:

- Geschlecht, Geburtsdatum, Größe und Gewicht
- Ergebnis des Schwangerschaftstests
- Relevante Begleiterkrankungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien
- Medikamentenanamnese hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien
- Risikofaktoren (Übelkeit und Erbrechen bei früheren Narkosen, ASA-Klassifikation, Diabetes mellitus, Allergien, sonstige Risikofaktoren für eine Narkose inklusive Spezifikation)
- Indikation für den operativen Eingriff
- Datum des operativen Eingriffs
- Beschreibung des operativen Eingriffs
- Beginn der Narkoseeinleitung (Start der Propofolinjektion)

- Zeit bis zum Erlöschen des Lidreflexes
- Dauer der Narkoseeinleitung mit Propofol (Zeitintervall vom Start der Narkoseeinleitung mit Propofol bis zum Erlöschen des Lidreflexes (Berechnung der Einleitungsdauer im Zuge der biometrischen Auswertung))
- Zeit bis zur Intubation bzw. bis zur Platzierung der Kehlkopfmaske
- Uhrzeit des Hautschnitts
- Uhrzeit der Hautnaht
- Ende der Narkose (= Ende der Anästhetikazufuhr)
- Uhrzeit der Extubation
- Dauer der Anästhetikazufuhr (Zeitintervall vom Start der Narkoseeinleitung bis zum Ende der Anästhetikazufuhr; Berechnung der Narkosedauer im Zuge der biometrischen Auswertung)

## 2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine monozentrische, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign.

Hauptziel der Studie war der Vergleich der Venenverträglichkeit von Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 0,5% gegenüber Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 1% während der Narkoseeinleitung. Darüber hinaus sollte überprüft werden ob die Anwendung von Propofol 0,5% zur Narkoseeinleitung gegenüber der Applikation der etablierten Substanz Propofol 1% zu Veränderungen der Pharmakodynamik der Substanz oder zu einer höheren Nebenwirkungsrate führt.

## 2.3 Randomisierung, Verblindung

Die vorliegende Studie wurde im doppelblinden Studiendesign durchgeführt, d.h. weder die Patienten noch der Prüfer, der die Schmerzempfindung abfragte, waren darüber informiert, welches Anästhetikum zur Narkoseeinleitung verwendet wurde. Die Prüfmedikation blieb während der Studie verblindet.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anhand einer aufsteigenden sequenziellen Patientenummer in der Reihenfolge ihres Einschlusses in die klinische Prüfung aufgenommen. Die Zuordnung der Behandlung war in fortlaufend nummerierten, verschlossenen Umschlägen enthalten. Zur Gewährleistung des randomisierten Prüfdesigns wurde diese Randomisierungsliste, anhand derer dem Prüfzentrum die Randomisierungsküverts zur Verfügung gestellt wurden, von der Abteilung Biometrie der Fa. B. Braun Melsungen erstellt. Die Patienten wurden nach den Angaben der zu öffnenden Umschläge entweder der Behandlung mit Propofol 0,5% oder der Behandlung mit Propofol 1% zugeführt. Das Öffnen eines Randomisierungsumschlages war von der betreffenden Prüfperson durch Angabe von Datum, Uhrzeit und Unterschrift zu bestätigen. Da die Randomisierung unmittelbar vor dem geplanten Eingriff stattfand, stimmten Randomisierungsnummer und Patientenummer überein. Bei Abweichungen wurde dies dokumentiert.

Die Studienmedikation wurde von einer ersten Prüfperson vorbereitet und verabreicht. Die Inzidenz und die Stärke des Injektionsschmerzes, sowie das Verhalten des Patienten wurden von einer zweiten Prüfperson, der die Prüfmedikation nicht bekannt war, erfasst und dokumentiert. Die Dokumentation der verabreichten Studienmedikation (Propofolmenge, Triglyceridspiegel und Einkleben der Random-Labels in den CRF) wurde von der Prüfperson durchgeführt, die die Studienmedikation vorbereitete. Alle anderen Parameter wurden von der Prüfperson dokumentiert und signiert, die den Injektionsschmerz beurteilte.

Die Injektion der Prüfmedikation wurde wegen der unterschiedlichen Volumina in der Spritze so vorgenommen, dass die Prüfperson, die das Zielkriterium Injektionsschmerz erfasste, die Prüfmusterapplikation nicht beobachten konnte. Hierzu wurde mittels eines OP-Tuches (Abb2.), das als Vorhang über einen am

OP-Tisch montierten Bügel gehängt wurde, ein entsprechender Sichtschutz etabliert.



Abb.2: Etablierter Sichtschutz zur Gewährleistung der Verblindung der Prüfmedikation

## 2.4 Prüfprodukte

Das Prüfprodukt wurde dem Leiter der klinischen Prüfung von der Fa. B. Braun Melsungen AG zur Verfügung gestellt.

### 2.4.1 Bezeichnung und Beschreibung des Prüfproduktes/ der Prüfprodukte

Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 0,5% (5mg Propofol/ml) ist das Prüf- und Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 1% (10 mg Propofol/ml) das Referenzprodukt. Der aktive Wirkstoff beider Produkte

ist Propofol (2,6-Diisopropylphenol). Die folgende Tabelle fasst die Zusammensetzung des Prüf- und Referenzproduktes zusammen.

Tab.1: Zusammensetzung der Prüf-/Referenzprodukte; 1000 ml Emulsion enthalten

	<b>Prüfprodukt</b>	<b>Referenzprodukt</b>
	Propofol MCT/LCT 0,5%	Propofol MCT/LCT 1%
	Propofol- <sup>®</sup> Lipuro 0,5%	Propofol- <sup>®</sup> Lipuro 1%
<b>Behältnis</b>		
	20 ml Glas-Ampullen	20 ml Glas-Ampullen
<b>Zusammensetzung</b>		
<b>Propofol</b>	5,000 g	10,000 g
<b>Sojaöl</b>	50,000 g	50,000 g
<b>Mittelkettige Triglyceride</b>	50,000 g	50,000 g
<b>Glycerol</b>	25,000 g	25,000 g
<b>Eilecithin</b>	12,000 g	12,000 g
<b>Natriumoleat</b>	0,300 g	0,300 g
<b>Wasser für Injektionszwecke</b>	855 ml	850 ml
<b>Darreichungsform</b>		
	weiße, milchige Öl-in-Wasser-Emulsion	weiße, milchige Öl-in-Wasser-Emulsion

### **2.4.2 Dosierung und Formulierung der Prüfprodukte**

Das Prüf- und Referenzprodukt wurde jeweils in 20ml-Ampullen zur Verfügung gestellt. Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist in beiden Formulierungen der aktive Wirkstoff. Bei beiden Produkten handelt es sich um eine weiße, milchige Öl-in-Wasser-Emulsion.

Zur Narkoseeinleitung erfolgte die intravenöse Gabe von Propofol als Bolus in einer Dosierung von 2mg/kg/KG innerhalb von 60 Sekunden und danach fraktionierte nach einem festen Zeitschema bis zum Erlöschen des Lidreflexes. Hierbei wurde die erste Repetitionsdosis von 0,5 mg/kg/KG 30 Sekunden nach Injektionsende des Einleitungsbolus über einen Zeitraum von 15 Sekunden verabreicht. Alle weiteren Repetitionsgaben erfolgten 30 Sekunden nach Ende der vorherigen Injektion ebenfalls über 15 Sekunden.

Die Anwendung des Prüf- und Referenzproduktes beschränkte sich auf die Phase der Narkoseeinleitung.

## **2.5 Zeitlicher Ablauf und Begleitbehandlung**

Zur Prämedikation erhielten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten 1mg Lorazepam (Tavor<sup>®</sup>) 45-60 Minuten vor der geplanten Narkoseeinleitung.

Nach Etablierung des Routinemonitorings (EKG, NIBP und Pulsoxymetrie) erfolgte die Anlage eines intravenösen Zugangs. Dabei wurde standardisiert eine Venenverweilkanüle der Größe 18G am Handrücken der Patienten angelegt. Über diesen Venenzugang erfolgte die Blutabnahme zur Bestimmung eines Ausgangswertes für die Triglyceridkonzentration im Plasma (T0-Wert). Im weiteren Verlauf wurde nach Einleitung der Narkose an der kontralateralen oberen Extremität ein weiterer venöser Zugang für die Blutentnahmen zur Bestimmung der Triglyceridkonzentrationen angelegt.

Nach Präoxygenierung mit einem Sauerstofffluss von 8 Litern/Minute über 3 Minuten erfolgte die Gabe von Fentanyl (Fentanyl Curamed<sup>®</sup>) in einer Dosierung von 2µg/kg/KG. Eine Minute nach Applikation des Opioid-Bolus erfolgte

die Injektion des Hypnotikums. Nach Erlöschen des Lidreflexes wurde die Ventilation und Oxygenierung mittels Maskenbeatmung sichergestellt. Je nach operativem Eingriff erfolgte die weitere Sicherung des Atemwegs mit einer Kehlkopfmaske oder nach Muskelrelaxierung mittels endotrachealer Intubation. Die zur Intubation erforderliche Muskelrelaxierung wurde mit Atracurium (Atracurium<sup>®</sup>) in einer Dosis von 0,5mg/kg/KG etabliert.

Die Ventilation erfolgte mit druckkontrollierter Beatmung mit einem Luft/Sauerstoff-Atemgasgemisch. Die Narkoseaufrechterhaltung wurde durch die Zufuhr des Inhalationsanästhetikums Isofluran (Isofluran<sup>®</sup>) (0,4-0,8 Vol.%) endtidal, einer intravenösen Remifentanilinfusion (Ultiva<sup>®</sup>) in einer Dosierung von 0,1-0,25µg/kg/KG/min, sowie bedarfsadaptiert durch Fentanylbolusgaben (1-2µg/kg/KG) fortgeführt. Die Dosierungen richteten sich nach dem individuellen Narkosemittelbedarf unter zusätzlicher Berücksichtigung des durchgeführten operativen Eingriffs.

Zur postoperativen Analgesie wurde 30 Minuten vor Narkoseausleitung Metamizol (Novaminsulfon<sup>®</sup>) 1-2,5g als Kurzinfusion oder Paracetamol (Perfalgan<sup>®</sup>) 1,0g als Kurzinfusion verabreicht. Bei nicht ausreichender Analgesie konnte sowohl intraoperativ als auch im Aufwachraum bedarfsadaptiert mit Piritramid (Dipidolor<sup>®</sup>) in einer Dosis von 0,1-0,2mg/kg/KG intravenös supplementiert werden.

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Volumenstatus erfolgte perioperativ die Applikation einer balancierten Kristalloid-Infusionslösung (Jonosteril<sup>®</sup>) und bei Bedarf die Gabe eines Kolloids (Voluven<sup>®</sup> 6 %130/0,4).

Zur perioperativen Therapie hypotoner Kreislaufsituationen war die Gabe von Ephedrin (Ephedrin<sup>®</sup>) und Noradrenalin (Arterenol<sup>®</sup>) erlaubt. Behandlungsbedürftige Bradykardien konnten mit Atropinsulfat (Atropin<sup>®</sup>) therapiert werden. Eine ggf. intraoperativ erforderliche Muskelrelaxierung erfolgte mit Atracurium (Atracurium<sup>®</sup>) in einer Repetitionsdosis von 0,1mg/kg/KG.

### **2.5.1 Nicht erlaubte Begleitbehandlung**

Zur Prämedikation, Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung waren nur die oben erwähnten Anästhetika erlaubt. Während der Propofolinjektion zur Narkoseeinleitung war die gleichzeitige Injektion jeglicher anderer Medikamente in den venösen Zugang untersagt.

## **2.6 Definition der Primär- und Sekundärvariablen**

### **2.6.1 Primärvariablen**

Hauptziel der Studie war die Erfassung von Schmerzen und spontanen Missempfindungen unter der Injektion von Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 0,5% bzw. Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 1% während der Narkoseeinleitung.

Außer dem Injektionsschmerz wurde die Venenverträglichkeit der Prüfsubstanzen dokumentiert und es erfolgte postoperativ (3-6 Stunden nach Narkoseende) eine klinische Untersuchung der entsprechenden Punktionsstelle. Es wurde dokumentiert, ob es zum Beispiel zu einer Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle gekommen war. War dies der Fall, wurden die Befunde in die Kategorien „leicht“, „mittel“ und „stark“ eingeordnet. Zudem wurden die Patienten gebeten, retrospektiv ein abschließendes Urteil bezüglich der Qualität der Narkoseeinleitung abzugeben.

### **2.6.2 Sekundärvariablen**

Zur Erfassung des pharmakodynamischen Wirkprofils beider Substanzen erfolgte die Dokumentation des Gesamt-Propofolbedarfs zur Narkoseeinleitung, sowie des zeitlichen Ablaufs der Narkose (Erlöschen des Lidreflexes, Zeit bis zur Insertion der Larynxmaske/Intubation, Beendigung der Anästhetikazufuhr und Extubation des Patienten). Die hämodynamischen Parameter (systolischer/diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz), die arterielle Sauerstoffsätti-

gung, sowie unerwünschte Ereignisse oder Arzneimittelnebenwirkungen und die damit einhergehenden Begleitbehandlungen wurden protokolliert. Zudem erfolgte eine Dokumentation der Plasma-Triglyceridkonzentrationen bei allen Patienten zu festgelegten Zeitpunkten (vgl.2.7.2.2).

Des Weiteren wurden die biometrischen Daten der Patienten sowie die Art des operativen Eingriffes erfasst.

## **2.7 Methoden**

### **2.7.1 Messmethoden für Zielvariable Injektionsschmerz**

Die Erfassung von Schmerzen unter der Injektion von Propofol erfolgte anhand der numerischen Ratingskala (Zahlenwert 0-10), die dem Patienten ausführlich während des Vorgesprächs zur Studie erläutert wurde. Die Dokumentation erfolgte zu genau definierten Zeitpunkten (vor der Propofolinjektion, gefolgt von 5, 20 und 35 Sekunden nach Beginn der Injektion).

Eine zusätzliche Beurteilung der Schmerzintensität (kein Schmerz, leicht, mittel oder stark) wurde nur bei der statistischen Auswertung der Studiendaten durchgeführt. Folgende Einteilung wurde hier festgelegt:

NRS 0	kein Schmerz
NRS 1-3	leichter Schmerz
NRS 4-6	mittlerer Schmerz
NRS 7-10	starker Schmerz

Spontane motorische oder verbale Reaktionen auf den Injektionsschmerz (z.B. Grimassieren, Fluchen oder Arm wegziehen) wurden gesondert dokumentiert.

Postoperativ (3-6 Stunden nach Narkoseende) wurden die Patienten im Rahmen der postanästhesiologischen Visite befragt, ob sie sich an Missempfindungen oder Injektionsschmerzen während der Narkoseeinleitung erinnern können. War eine Erinnerung an einen Injektionsschmerz vorhanden, wurde auch hier um eine Einschätzung bezüglich der Intensität gebeten (leicht, mittel oder stark).

Zudem sollten die Patienten ihre Zufriedenheit mit der Narkoseeinleitung anhand von Schulnoten von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend) bewerten.

## **2.7.2 Messmethoden für die Begleitparameter**

### **2.7.2.1 Propofolbedarf**

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Wirkung anhand der vorgegebenen Dosierungen (Einleitungsbolus von 2mg/kg/KG, gefolgt von Repetitionsgaben von 0,5mg/kg/KG). Die hierzu benötigte Gesamt-Propofolmenge bis zum Erlöschen des Lidreflexes wurde dokumentiert. (Siehe Dosierung und Formulierung der Prüfprodukte).

### **2.7.2.2 Triglyceridspiegel**

Zu den unten angegebenen Zeitpunkten wurden jeweils 4,5ml venöses Blut entnommen und die Plasma-Triglyceridspiegel jeder Probe in der Laborgemeinschaft des Klinikums Leverkusen gGmbH bestimmt (GPO-PAP Methode: Bestimmung des freien Glycerins nach hydrolytischer Spaltung).

Die Bestimmung der Triglyceridkonzentrationen im Plasma wurde bei allen Studienpatienten durchgeführt. Hierzu erfolgte die Blutentnahme zu den Messzeitpunkten T1 und T2 aus einer zur Injektionskanüle kontralateral gelegenen Vene.

Die abgenommenen Proben wurden eindeutig identifizierbar mit der Patientennummer, dem Abnahmedatum sowie der Uhrzeit beschriftet und im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius bis zum Abtransport aufbewahrt. Der Probentransport zum Labor erfolgte durch einen hauseigenen Transportdienst. Das Ergebnis der Plasma-Triglyceridwert-Bestimmung war anhand der Auftragsnummer jederzeit eindeutig zuzuordnen.

Messzeitpunkte:   T 0    vor der Narkoseeinleitung  
                      T 1    3 Minuten nach der letzten Propofolinjektion  
                      T 2    20 Minuten nach der letzten Propofolinjektion

### **2.7.3    Hämodynamik und weitere Parameter**

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

Die Blutdruckwerte wurden mittels nicht invasiver, automatischer Blutdruckmessung, am zum intravenösen Zugang kontralateral gelegenen Arm gemessen. Der mittlere arterielle Druck wurde anhand dieser Daten im Rahmen der biometrischen Auswertung errechnet.

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich anhand eines 3-Pol-Elektrokardiogramms bestimmt.

Herzfrequenz, Blutdruckwerte und die arterielle Sauerstoffsättigung wurden zu den entsprechenden Zeitpunkten vom Monitor abgelesen und im Prüfbogen dokumentiert.

Sämtliche Parameter wurden zu folgenden Zeitpunkten gemessen und dokumentiert:

T 0: Unmittelbar vor Beginn der Anästhesie (Baseline)  
T 1: Unmittelbar nach Narkoseeinleitung  
T 2: Erlöschen des Lidreflexes

- T 3: 3 Minuten nach Erlöschen des Lidreflexes
- T 4: 5 Minuten nach Erlöschen des Lidreflexes
- T 5: 10 Minuten nach Erlöschen des Lidreflexes
- T 6: 20 Minuten nach Erlöschen des Lidreflexes
- T 7: Unmittelbar nach Ende der Anästhetikazufuhr

### 2.7.3.1 Begleitmedikation

Perioperativ wurden Dosis, Zeitpunkt sowie die Art der Applikation (intravenös, per os) sämtlicher Begleitmedikationen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt erfasst.

### 2.7.3.2 Unerwünschte Ereignisse

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes erfolgte die Dokumentation unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die folgenden Ereignisse gelegt:

- Myoklonien bei Narkoseeinleitung      Lokalisation, Dauer, Intensität
- Husten      Zeitpunkt, Häufigkeit, Dauer
- Singultus      Zeitpunkt, Dauer
- Erythem, Exanthem      Lokalisation, Dauer, Intensität
- Übelkeit, Erbrechen      Zeitpunkt, Dauer, Intensität
- Kopfschmerzen      Zeitpunkt, Dauer, Intensität
- Spontanbewegungen      Zeitpunkt, Dauer, Intensität

### **2.7.4 Arzneimittelsicherheit**

Während des gesamten Verlaufs der klinischen Prüfung wurde auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen geachtet.

Die aufgetretenen Ereignisse wurden während der klinischen Prüfung entsprechend den Leitlinien der „good clinical practice“ (Deklaration von Helsinki) dokumentiert und unabhängig von der Ursache oder einem möglichen Zusammenhang mit der Applikation der Prüfmedikation, unverzüglich innerhalb von 24 Stunden an den Leiter der klinischen Prüfung und den Studienkoordinator der Fa. B. Braun Melsungen AG gemeldet.

## **2.8 Statistik**

### **2.8.1 Statistische Tests**

Die statistische Analyse der Studiendaten wurde im Institut für angewandte Statistik GmbH, Bielefeld, durchgeführt.

Um die Ausprägungen normalverteilter stetiger Variablen (z.B. Patientenalter, Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Triglyceridspiegel) auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu testen, wurde der parametrische t-Test angewendet. Im Falle der Testung von statistischen Interaktionen zwischen mehreren Design-Faktoren (z.B. Studienarm \* Injektionsschmerz; Studienarm \* Injektionsschmerz \* Messzeitpunkt) wurde entsprechend auf die Varianzanalyse (ANOVA) zurückgegriffen.

Studienarmdifferenzen bezüglich ordinalskalierten Variablen sowie nicht-normalverteilter stetiger Variablen (z.B. NRS-Schmerzratings, Zeitmessungen der operativen Vorgänge, Propofolverbrauch, Isofluran-Dosierung, Schulnoten zur Patientenzufriedenheit etc.) wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signi-

fikanz geprüft. Der U-Test wurde ebenfalls bei Variablen mit ordinaler Klassen- oder Kategorienbildung herangezogen, z.B. bei Erfassung der Schmerzklassifikation in "kein/geringer/mittlerer/starker Schmerz".

Schließlich erfolgte der Einsatz des Chi-Quadrat-Testes bei allen Variablen mit Nominalskalenniveau ("Häufigkeitsvariablen"), wie z.B. bei(m) Patientengeschlecht, Auftreten von Risikofaktoren, Häufigkeit von OP-Indikationen, Verteilung von Studienprotokollverletzungen, Medikationshäufigkeiten, kumulative Schmerzinzidenzen und Auftreten unerwünschter Ereignisse.

Als basales Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0.05$  (zweiseitig) festgelegt. Als Möglichkeit einer weiteren Abstufung der Wirkeffekte nach ihrer jeweiligen Stärke wurde innerhalb des Ergebniskapitels auch folgendes Signifikanzstufensystem notiert:  $p \leq 0.05$  ("signifikant")/  $p \leq 0.01$  ("sehr signifikant")/  $p \leq 0.001$  ("hoch signifikant").

Als Verfahren zur grafischen Analyse wurde auf Kreis-, Säulen- und Liniendiagramme sowie Boxplots zurückgegriffen. In den Boxplot Darstellungen des Ergebniskapitels werden das untere Quartil, der Durchschnittswert, der Median und das obere Quartil abgebildet. Die Länge der Whisker erstrecken sich bis zu einer Distanz von höchstens 1,0 des Interquartilabstandes von der Box (Abstand zwischen unterem und oberem Quartil). Werte außerhalb dieser Bereiche (Ausreißer) werden anhand eines kleinen Quadrates dargestellt. In der folgenden Abbildung (Abb3.) ist die Legende nochmals erläutert.

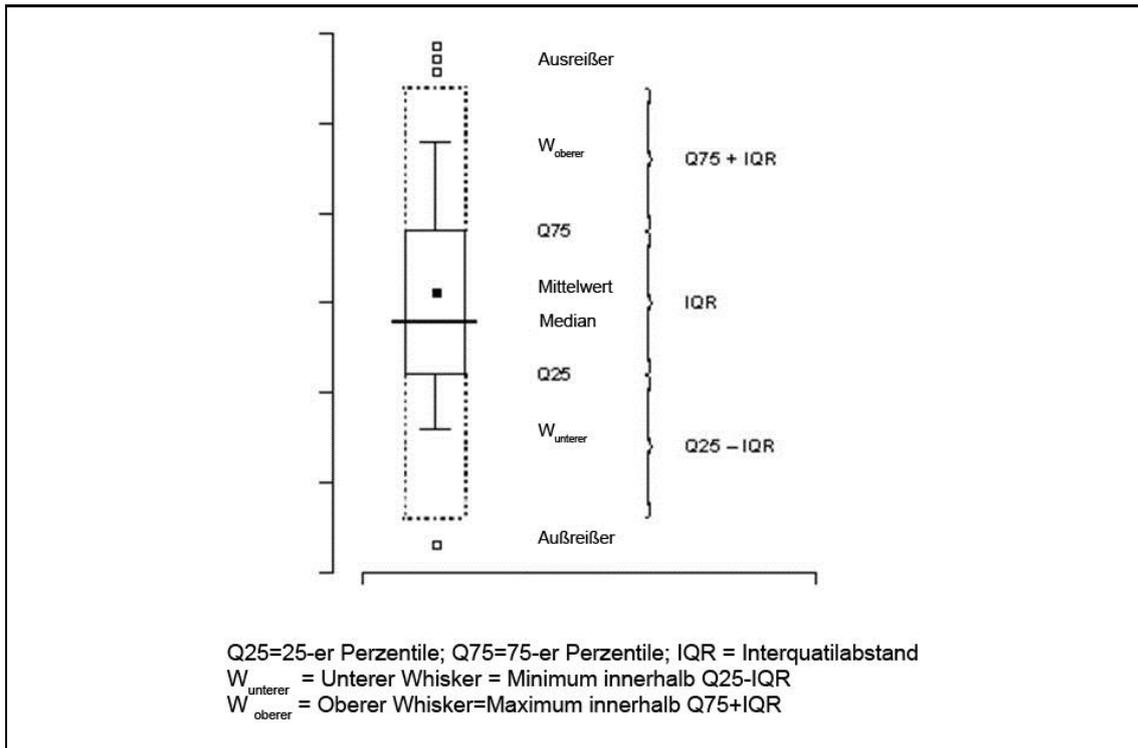


Abb.3: Legende der Boxplot-Darstellung

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm-System SAS (Statistical Analysis System), Version 8 oder höher, durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobenbeschreibung / Patientenmerkmale

##### 3.1.1 Demografische Merkmale

Tabelle 2 zeigt die demografischen Merkmale aller in die Studie aufgenommenen Patienten.

Tab.2: Verteilung demografischer Merkmale bei den Studienarmen

Medikation		Propofol 0.5%	Propofol 1.0%	Gesamt
Patienten		50	50	100
Geschlecht	männlich	39 (78.0%)	35 (70.0%)	74 (74.0%)
	weiblich	11 (22.0%)	15 (30.0%)	26 (26.0%)
Alter [Jahre]	männl. M ± SD	55.3 ± 14.0	54.5 ± 14.5	54.9 ± 14.1
	weibl. M ± SD	51.5 ± 17.0	56.7 ± 12.8	54.5 ± 14.6
	total M ± SD	54.4 ± 14.6	55.2 ± 13.9	54.8 ± 14.2
Körpergewicht [kg]	männl. M ± SD	84.8 ± 9.8	86.0 ± 16.0	85.4 ± 13.0
	weibl. M ± SD	73.2 ± 12.4	75.3 ± 14.3	74.4 ± 13.3
	total M ± SD	82.3 ± 11.4	82.8 ± 16.1	82.5 ± 13.9
Körpergröße [cm]	männl. M ± SD	177 ± 6	178 ± 7	177 ± 7
	weibl. M ± SD	166 ± 4	165 ± 8	165 ± 7
	total M ± SD	175 ± 8	174 ± 9	174 ± 9

Vergleich der Studienarme/Studiengruppen:

Geschlecht:  $\chi^2=0.83$ ,  $df=1$ ,  $p=0.362$ ; Alter:  $t=0.26$ ,  $df=98$ ,  $p=0.796$

Körpergewicht:  $t=0.37$ ,  $df=72$ ,  $p=0.713$  (Männer);  $t=0.39$ ,  $df=24$ ,  $p=0.701$  (Frauen)

Körpergröße:  $t=0.11$ ,  $df=72$ ,  $p=0.911$  (Männer);  $t=0.40$ ,  $df=24$ ,  $p=0.693$  (Frauen)

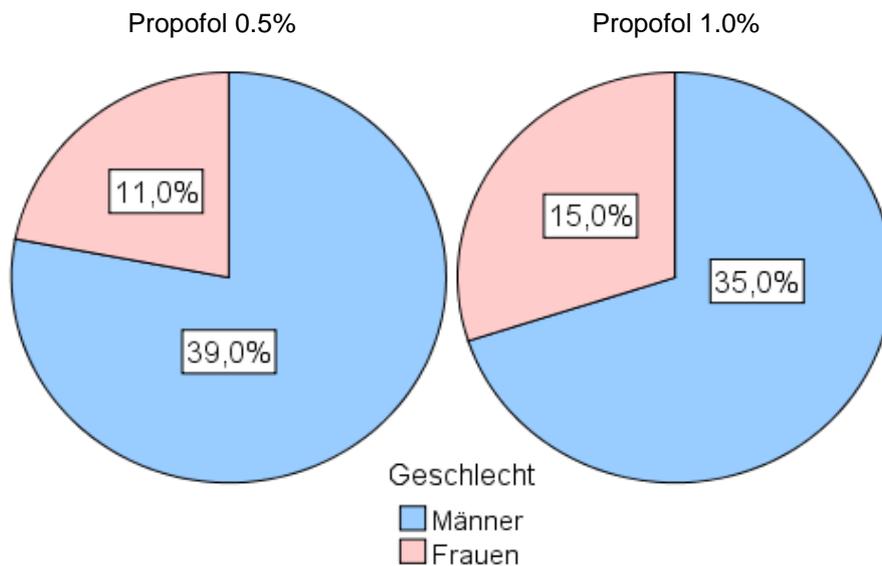


Abb.4: Geschlechtsverteilung in den Studienarmen

Im gesamten Studienkollektiv der 100 Patienten variierte das Alter zwischen 18 und 77 Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen innerhalb des Gesamtkollektivs betrug etwa 3:1 (Abb.4); das mittlere Alter betrug bei Männern und Frauen 55 ( $\pm$  15) Jahre.

Die Verteilungen der demografischen Merkmale zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (Tab.2).

### 3.1.2 Anamnestische Merkmale

Das anästhesiologische Risiko der Patienten wurde gemäß ASA (American Society of Anesthesiologists) klassifiziert. Der Vergleich der Studienarme ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Klassifikation erbrachte innerhalb der Gesamtstudienpopulation folgende Verteilung (Tab.3):

Tab.3: Verteilung der ASA-Klassifikation in beiden Studiengruppen

Medikation	Propofol 0,5 %	Propofol 1 %	Gesamtanzahl
Patientenanzahl	50	50	100
ASA I	13 (26%)	14 (28%)	27 (27%)
ASA II	37 (74%)	36 (72%)	73 (73%)
ASA III	-	-	-

Die folgende Tabelle (Tab.4) zeigt die Verteilung der anamnestisch zu eruiierenden Vorerkrankungen bzw. anästhesiologischen Besonderheiten im Gesamtkollektiv sowie die Ergebnisse des Signifikanzvergleichs der Studiengruppen. Hiernach können die Studienarme bezüglich der Verteilungen von präoperativ bekanntem Diabetes mellitus, positiver Anamnese für postoperatives Auftreten von Übelkeit/Erbrechen (PONV), sowie bekannte Allergien als homogen bezeichnet werden. Die Inzidenz weiterer erfasster Risikofaktoren wie Asthma, Hypothyreose und Bluthochdruck war jedoch innerhalb der Propofol 1,0%-Gruppe gegenüber der Propofol 0,5%-Gruppe signifikant erhöht.

Tab.4: Anamnestisch relevante Vorerkrankungen/anästhesiologische Besonderheiten

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test:p-value
Patientenanzahl	50	50	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Ja (%)	1 (2%)	3 (6%)	X <sup>2</sup> -Test p=0,3074
Nein (%)	49 (98%)	47 (94%)	
<b>PONV</b>			
Ja (%)	4 (8%)	5 (10%)	X <sup>2</sup> -Test p=0,7268
Nein (%)	46 (92%)	45 (90%)	
<b>Allergien</b>			
Ja (%)	19 (38%)	14 (28%)	X <sup>2</sup> -Test p=0,2876
Nein (%)	31 (62%)	36 (72%)	
<b>Andere Risikofaktoren*</b>			
Ja (%)	10 (20%)	20 (40%)	X <sup>2</sup> -Test p=0,0291
Nein (%)	40 (80%)	30 (60%)	

\* Asthma, Hypothyreose, Bluthochdruck

### 3.1.3 Operationsindikationen

Die eingeschlossenen Patienten verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen operativen Fachgebiete:

Tab.5: Aufteilung des Gesamtkollektivs auf die operativen Fachgebiete

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Gesamtanzahl
Patientenanzahl	50	50	100
Allgemein, Visceral/Thoraxchirurgie	22 (44%)	19 (38%)	41 (41%)
Unfallchirurgie und Orthopädie	15 (30%)	18 (36%)	33 (33%)
Urologie	10 (20%)	5 (10%)	15 (15%)
Gynäkologie	3 (6%)	4 (8%)	7 (7%)
Gefäßchirurgie	1 (2%)	3 (6%)	4 (4%)

Die Verteilung der Operationsindikationen zeigte im Vergleich der beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab.6)

Tab.6: Verteilung der Operations-Indikationen in beiden Studienarmen

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1,0%	Gesamt
Patientenanzahl	50	50	100
1 Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1 (2.0%)	-----	1 (1.0%)
2 Angeborene, familiäre Erkrankungen	-----	1 (2.0%)	1 (1.0%)
3 Gastrointestinale Erkrankungen	12 (24.0%)	13 (26.0%)	25 (25.0%)
4 Darmpolypen	1 (2.0%)	-----	1 (1.0%)
5 Hepatobiliäre Erkrankungen	3 (6.0%)	-----	3 (3.0%)
6 Infektionen	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (4.0%)
7 Traumata, Folgeoperationen	10 (20.0%)	15 (30.0%)	25 (25.0%)
8 Muskuloskeletale Erkrankungen	5 (10.0%)	3 (6.0%)	8 (8.0%)
9 Neoplasien	9 (18.0%)	6 (12.0%)	15 (15.0%)
10 Nieren-und Harnwegserkrankungen	3 (6.0%)	1 (2.0%)	4 (4.0%)
11 Gynäkologische Erkrankungen	3 (6.0%)	3 (6.0%)	6 (6.0%)
12 Materialentfernungen	2 (4.0%)	2 (4.0%)	4 (4.0%)
13 Gefäßerkrankungen	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (4.0%)

Vergleich der Studienarme/Studiengruppen:

- 1)  $X^2=1.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.315$
- 2)  $X^2=1.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.315$
- 3)  $X^2=0.05$ ,  $df=1$ ,  $p=0.817$
- 4)  $X^2=1.01$ ,  $df=1$ ,  $p=0.315$
- 5)  $X^2=3.09$ ,  $df=1$ ,  $p=0.079$
- 6)  $X^2=1.04$ ,  $df=1$ ,  $p=0.307$
- 7)  $X^2=1.33$ ,  $df=1$ ,  $p=0.248$

- 8)  $X^2=0.54$ ,  $df=1$ ,  $p=0.461$
- 9)  $X^2=0.71$ ,  $df=1$ ,  $p=0.401$
- 10)  $X^2=1.04$ ,  $df=1$ ,  $p=0.307$
- 11)  $X^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$
- 12)  $X^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$
- 13)  $X^2=1.04$ ,  $df=1$ ,  $p=0.307$

### 3.1.4 Baseline-Werte der Vitalparameter und des Plasma-Triglyceridspiegels

Wie Tabelle 7 zeigt existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Ausgangswerte des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung, sowie der Plasma-Triglyceridkonzentration.

Tab.7: Verteilung der Vitalparameter und des Plasma-Triglyceridspiegels in beiden Studienarmen

Parameter	Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %	Gesamtpopulation
Patientenanzahl	50	50	100
Systolischer Blutdruck (SBP) [mmHg]			
Minimum	112.0	113.0	112.0
Maximum	193.0	214.0	214.0
Mittel	143.9	150.8	147.4
SD	17.4	24.1	21.2
Diastolischer Blutdruck (DBP) [mmHg]			
Minimum	65.0	65.0	65.0
Maximum	120.0	120.0	120.0
Mittel	87.2	88.0	87.6
SD	11.4	11.8	11.5
Arterieller Mitteldruck (MAP) [mmHg]			
Minimum	81.7	83.0	81.7
Maximum	144.3	143.3	144.3
Mittel	106.1	108.9	107.5
SD	12.3	14.3	13.4
Herzfrequenz (HF) [bpm]			
Minimum	54.0	52.0	52.0
Maximum	95.0	107.0	107.0
Mittel	73.6	72.6	73.1
SD	10.3	13.2	11.8
Sauerstoffsättigung (SO <sub>2</sub> ) [%]			
Minimum	93.0	93.0	93.0
Maximum	100.0	100.0	100.0
Mittel	97.3	97.4	97.4
SD	2.0	1.8	1.9
Triglyceride* (TG) [mg/dl]			
Minimum	42.0	51.0	42.0
Maximum	296.0	401.0	401.0
Mittel	132.7	155.3	143.9
SD	60.5	84.1	73.6

[\*: 1 missing value]

Triglycerid-Werte über 200 mg/dL wurden bei insgesamt 18 Patienten beobachtet.

*Vergleich der Studienarme/Studiengruppen:*

SBP:  $t=1.64$ ,  $df=98$ ,  $p=0.103$

HF:  $t=0.41$ ,  $df=98$ ,  $p=0.680$

DBP:  $t=0.34$ ,  $df=98$ ,  $p=0.737$

SO<sub>2</sub>:  $t=0.05$ ,  $df=98$ ,  $p=0.959$

MAP:  $t=1.06$ ,  $df=98$ ,  $p=0.293$

TG:  $t=1.53$ ,  $df=97$ ,  $p=0.128$

## 3.2 Homogenität der Studienarme

Es wurden insgesamt 34 exploratorische Signifikanztests zur Prüfung der Homogenität der Studienarme bezüglich der demographischen Daten, der Anamnesen, sowie der Ausgangswerte für die Hämodynamik, Pulsoxymetrie und der initialen Plasma-Triglyceridsoiegel durchgeführt.

Insgesamt waren lediglich bei 14,7% (n=5) dieser Tests die p-Werte unterhalb  $p=0,15$  lokalisiert. Somit konnte das Ziel, durch die Randomisierung der Patienten in beiden Studienarme vergleichbare (homogene) Versuchsgruppen zu generieren, realisiert werden.

## 3.3 Daten zum Studienablauf/ Effizienzanalysen

### 3.3.1 Ort des Venenzugangs

Der Venenzugang erfolgte bei allen Patienten der Studie auf dem Handrücken. Ebenfalls wurde bei allen Patienten die im Studienprotokoll vorgeschriebene Venenverweilkanüle der Größe 18G verwendet.

### 3.3.2 Ablauf der Anästhesie

Die Zeit bis zum Erlöschen des Lidreflexes betrug unter Propofol 0,5%  $1,38 \pm 0,38$  min und unter Propofol 1%  $1,44 \pm 0,45$  min (U-Test:  $p=0.837$ ). Die Intubation erfolgte im Mittel  $3,14 \pm 0,96$  min (Propofol 0,5%) bzw.  $2,97 \pm 0,70$  min (Propofol 1%) nach Beginn der Propofolapplikation (U-Test:  $p=0.499$ ). Die mittlere Dauer der Anästhesie betrug in der Propofol 0,5%-Gruppe  $103,10 \pm 64,33$  min und in der Propofol 1%-Gruppe  $117,59 \pm 70,09$  min (U-Test:  $p=0.177$ ).

Die Extubation erfolgte durchschnittlich  $114,60 \pm 63,84$  min (Propofol 0,5%-Gruppe) bzw.  $129,68 \pm 70,72$  min (Propofol 1%-Gruppe) nach Beginn der Anäs-

thesieeinleitung (U-Test:  $p=0.220$ ). Schließlich betrug die Dauer zwischen der Fertigstellung der Hautnaht und der Extubation  $8,56 \pm 3,55$  min (Propofol 0,5%-Gruppe) bzw.  $8,28 \pm 4,77$  min (Propofol 1%-Gruppe) (U-Test:  $p=0.364$ ).

Zusammenfassend resultierten keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Differenzen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen bezüglich der Zeitvariablen zu den Anästhesien.

### 3.3.3 Propofolverbrauch

Sowohl der absolute als auch auf das Körpergewicht bezogene Propofolbedarf zur Narkoseinduktion zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (Tab. 8)

Tab.8: Mittlere Propofol-Dosis zur Narkoseinduktion

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test: p-value
Patientenanzahl	50	50	
Mittlere Propofol-Dosis mg	$179.6 \pm 30.1$ mg	$189.4 \pm 49.1$ mg	U-Test $p=0.728$
Mittlere Propofol-Dosis mg/kg/Kg	$2.19 \pm 0.25$ mg/kg	$2.28 \pm 0.31$ mg/kg	U-Test: $p=0.120$

Auch die Detailanalyse bezüglich der Anzahl der Patienten, die zusätzliche Bolusgaben bis zum Erlöschen des Lidreflexes benötigten, ergab keine signifikante Differenz zwischen den Untersuchungsgruppen. (Tab.9)

Tab.9: Zusätzliche Propofolgaben/boli bis zum Erlöschen des Lidreflexes

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test: p-value
Patientenanzahl	50	50	
1. Zusätzlicher Bolus	33 (66%)	28 (56%)	U Test $p= 0,2250$
2. Zusätzlicher Bolus	17 (34%)	19 (38%)	
3. Zusätzlicher Bolus	---	3 (6%)	

### 3.3.4 Weitere Medikationen

Alle Patienten erhielten, wie im Studienprotokoll vorgesehen, zur Prämedikation (45-60 Minuten vor Narkoseeinleitung) eine Dosis von 1 mg Lorazepam (Tavor®). Eine Minute vor Narkoseinduktion wurden 2µg/kg Fentanyl (Fentanyl Curamed®) verabreicht. Bei allen Patienten erfolgte die Verabreichung von Lorazepam (Tavor®), Fentanyl (Fentanyl Curamed®), sowie die Fortführung der Narkose mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran (Isofluran®) und dem Opiat Remifentanyl (Ultiva®), wie im Studienprotokoll vorgeschrieben.

Lediglich bei einem Patienten erfolgte die Gabe weiterer Medikamente vor der Anästhesieeinleitung (H1/H2-Rezeptor-Antagonisten bei präexistenter Allergie) ( $\chi^2$ -Test:  $p=0.315$ ).

Bezüglich der individuellen Dosierung (endtidale Konzentration in Vol %) des Inhalationsanästhetikums Isofluran (Isofluran®) zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde kein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet wie aus der Tabelle 10 zu entnehmen ist.

Tab.10: Endtidale Isoflurankonzentration in Vol %

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test: p-value
Patientenanzahl	50	50	
Isofluran (Vol% endtidal)			
0,3 Vol %	1 (2,0%)	-	U-Test $p=0,648$
0,4 Vol %	46 (92,0%)	49 (98,0%)	
0,5 Vol %	3 (6,0%)	1 (2,0%)	

Bei der Betrachtung der postoperativ zugelassenen analgetischen Begleitmedikation, die mit Metamizol (Novaminsulfon®), Paracetamol (Perfalgan®) und Piritramid (Dipidolor®) erfolgte, zeigte sich ein deutlich erhöhter postoperativer Bedarf an analgetischen Substanzen in der Propofol 0,5% Gruppe ( $n=14$ ; 28.0%) gegenüber der Propofol 1%-Gruppe ( $n=7$ ; 14.0 %) ( $\chi^2$ -Test: $p=0,086$ ).

## **3.4 Ergebnisse zu den primären Zielkriterien**

### **3.4.1 Kriterium: Injektionsschmerz**

#### **3.4.1.1 Spontane Schmerzäußerungen**

Als spontane Schmerzäußerungen wurden motorische Reaktionen, Grimassieren, Zurückziehen/-zucken) des Injektionsarmes und verbale Reaktionen (Fluchen und Worte/Sätze mit Schmerzbedeutung) gewertet.

Die Häufigkeit solcher Spontanäußerungen betrug in der Gruppe Propofol 0,5% n=1 (2,0%) und in der Gruppe Propofol 1% n=7 (14,0%), so dass hieraus ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen resultierte (Tab. 11).

#### **3.4.1.2 Schmerzbeurteilung anhand der numerischen Analogskala (NRS)**

Wie Tabelle 11 im Überblick zeigt, ergaben sich auch bei der Analyse der NRS-Schmerzbeurteilung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Häufigkeit spontaner Schmerzäußerungen, die Inzidenz und die Ausprägung des Injektionsschmerzes waren in der Propofol 1%-Gruppe gegenüber der Propofol 0,5%-Gruppe signifikant erhöht (Tab.11).

Tab.11: Spontane Schmerzäußerungen und NRS-Schmerzbeurteilung der Patienten (maximaler Wert, mittlerer Wert und totale Inzidenz im Zeitverlauf der Messungen) während der Injektion von Propofol in den beiden Studiengruppen

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test: p-value
Patientenanzahl	50	50	
Spontane Schmerzäußerungen	1 ( 2.0%)	7 (14.0%)	X <sup>2</sup> -Test: p=0.027*
Schmerz NRS (Maximum)			U-Test: p=0.006**
• kein (NRS=0) n(%)	27 (54.0%)	18 (36.0%)	
• mild (NRS=1,2,3) n(%)	19 (38.0%)	14 (28.0%)	
• mittel (NRS=4,5,6) n(%)	3 (6.0%)	13 (26.0%)	
• stark (NRS=7,8,9,10) n(%)	1 (2.0%)	5 (10.0%)	
NRS-Mittelwert ± SD	1.00 ±1.48	2.88 ± 2.95	U-Test: p=0.001***
Mittlerer-/starker Schmerz n (%)	4 (8.0%)	18 (36.0%)	X <sup>2</sup> -Test: p=0.0007
Gesamter Schmerz n (%)	23 (46.0%)	33 (66.0%)	X <sup>2</sup> -Test: p=0.044*

Basales Signifikanzniveau:  $p \leq 0.05$  (zweiseitig)

Zusätzliche Abstufung der Signifikanzwerte:

\* signifikant ( $p \leq 0.05$ )

\*\* sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ )

\*\*\* hoch signifikant ( $p \leq 0.001$ )

Diesen Analysen wurden folgende statistische Kennwerte zugrunde gelegt:

(a) die *Maxima* der NRS-Werte der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei Propofol-Injektion, (b) der *arithmetische Mittelwert* der NRS-Werte der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten bei Propofol-Injektion und (c) die Inzidenz des *Auftretens einer mittleren bis starken Ausprägung* des maximalen NRS-Wertes der Patienten.

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen exemplarisch die maximalen NRS-Schmerz-Werte und die Häufigkeit mittlerer bis starker Schmerzausprägungen in den beiden Studiengruppen.

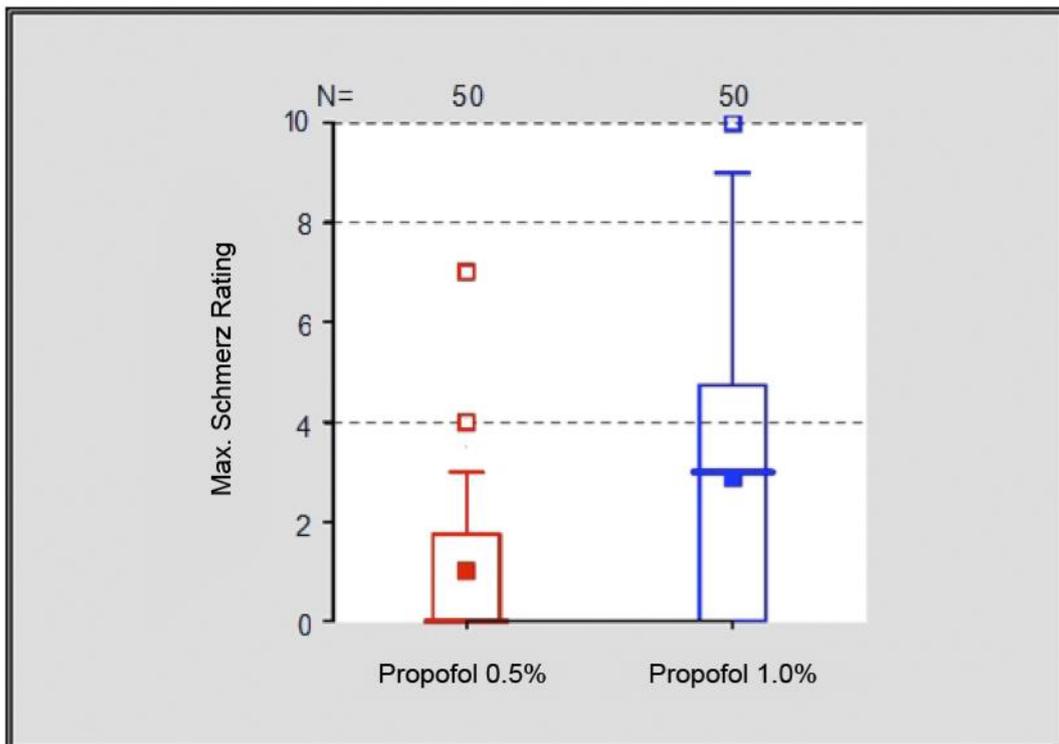


Abb.4: Maximale NRS-Schmerz-Ratings (NRS 0-10) 5, 20 und 35 sec. nach Beginn der Propofolinjektion in den beiden Studienarmen. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (U-Test:  $p=0,006$ ).

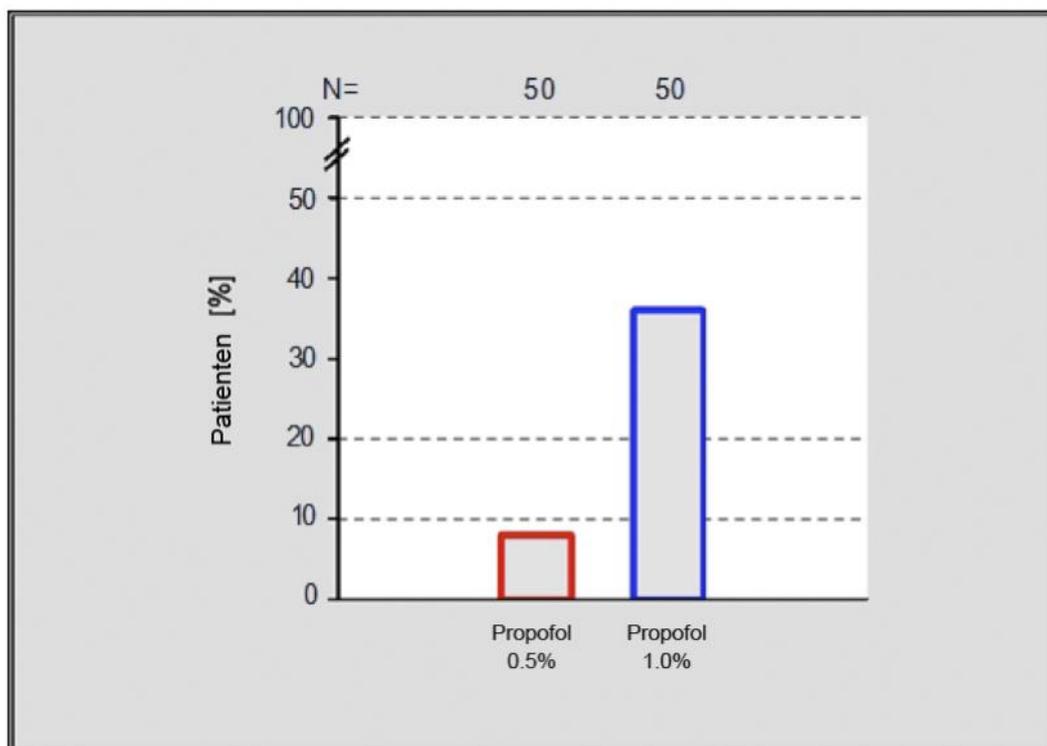


Abb.5: Häufigkeit (in %) mittlerer bis starker Schmerz-Ratings (NRS4-10) in den beiden Studienarmen. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $\chi^2$ -Test:  $p=0.0007$ )

Des Weiteren wurden spezifische Analysen für die einzelnen Messzeitpunkte "vor Injektion" sowie "5/20/35 sec nach Beginn der Injektion" ausgeführt.

Signifikante Studienarm-Differenzen in der NRS-Bewertung des Injektions-schmerzes wurden 20 sec und 35 sec nach Injektion beobachtet. In beiden Fällen lagen die NRS-Werte im Studienarm Propofol 1% signifikant höher als im Studienarm Propofol 0,5% (Tab.12).

Tab.12: NRS-Schmerzbeurteilung der Patienten 5, 20 und 35 Sekunden nach Beginn der Propofolinjektion in den beiden Studiengruppen

Medikation	Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test: p-value
Patientenanzahl	50	50	
Schmerz nach 5 sec			
Kein NRS=0	41 (82%)	41 (82%)	U-Test: p=0.930
Mild NRS=1-3	9 (18%)	7 (14%)	
Mittel NRS=4-6	-	1 (2.0%)	
Stark NRS=7-10	-	1 (2.0%)	
Patientenanzahl	50	50	
Schmerz nach 20 sec			
Kein NRS=0	35 (70.0%)	21 (42.0%)	U-Test: p=0.0025
Mild NRS=1-3	15 (30.0%)	22 (44.0%)	
Mittel NRS=4-6	-	4 (8.0%)	
Stark NRS=7-10	-	3 (6.0%)	
Patientenanzahl	49	44	
Schmerz nach 35 sec			
Kein NRS=0	27 (55.1%)	15 (34.1%)	U-Test: p=0.015
Mild NRS=1-3	18 (36.7%)	11 (25.0%)	
Mittel NRS=4-6	3 (6.1%)	13 (29.5%)	
Stark NRS=7-10	1 (2.0%)	5 (11.4%)	

missing values bei NRS 35 sec nach Injektion: n=1 (Propofol 0.5%) ; n=6 (Propofol 1.0%)

Basales Signifikanzniveau:  $p \leq 0.05$  (zweiseitig)/Zusätzliche Abstufung der Signifikanzwerte:

\* signifikant ( $p \leq 0.05$ ) \*\* sehr signifikant ( $p \leq 0.01$ ) \*\*\* hoch signifikant ( $p \leq 0.001$ )

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen exemplarisch die NRS-Schmerz-Bewertungen, bzw. relative Häufigkeiten der Schmerz-Bewertungs-Kategorien „kein/geringer/mittlerer/starker Schmerz“ 5, 20 und 35 sec nach Beginn der Propofol-Injektion für die beiden Studienarme.

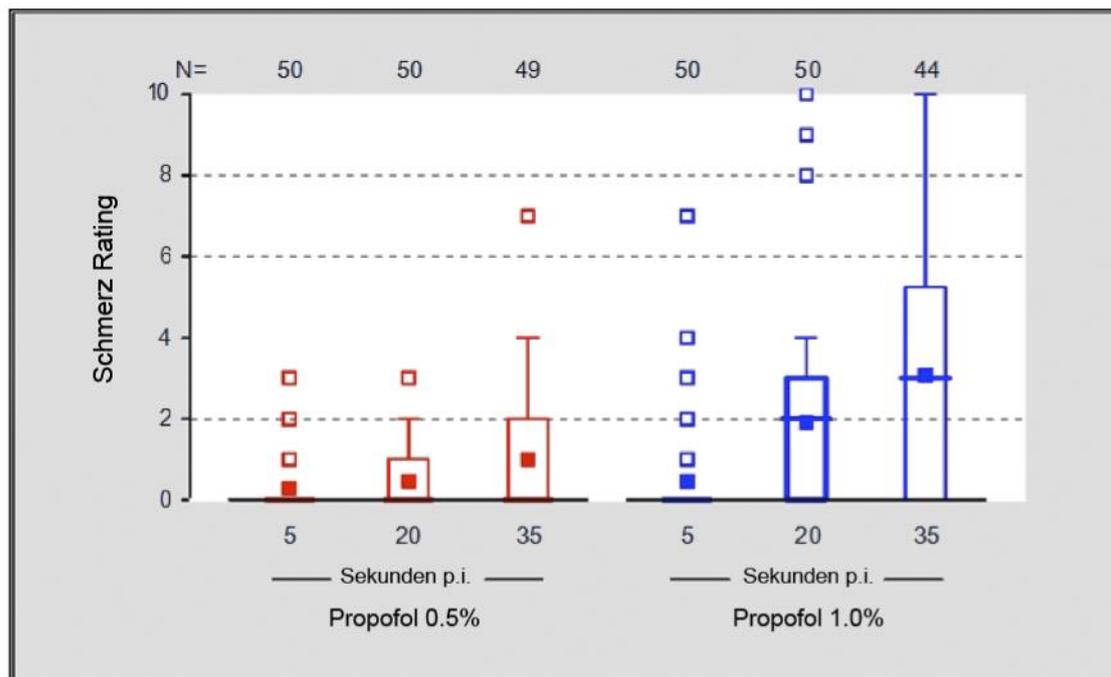


Abb.6: NRS-Schmerz-Ratings (NRS0-10) zu den Messzeitpunkten 5, 20 und 35 sec nach Beginn der Injektion von Propofol (p.i.) in den beiden Studienarmen. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 20 sec. (U-Test,  $p=0,0002$ ) bzw. 35 sec. (U-Test,  $p=0,0006$ ) nach Beginn der Propofol-Injektion.

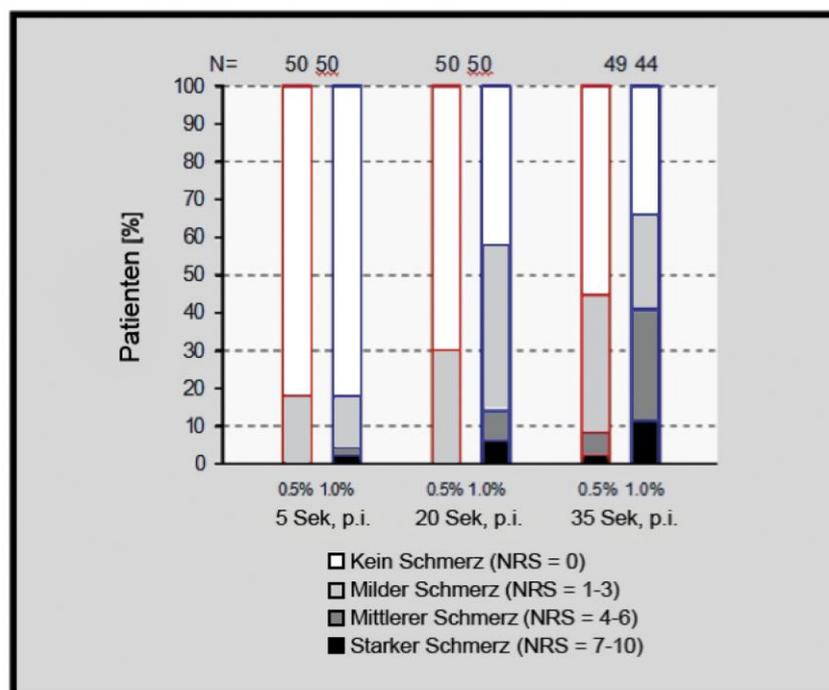


Abb.7: Verteilung der NRS-Schmerz-Kategorien zu den Zeitpunkten 5, 20 und 35 sec nach Beginn der Injektion von Propofol (p.i.) in den beiden Studienarmen. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Qualität „mittlerer Schmerz“ zwischen den Gruppen 20 sec. (U-Test,  $p=0,025$ ) bzw. 35 sec (U-Test,  $p=0,015$ ) nach Beginn der Propofol-Injektion

### 3.4.1.3 Postoperative Schmerzbeurteilung

Bei der 3 bis 6 Stunden nach Extubation im Rahmen der postanästhesiologischen Visite erfolgenden Befragung der Patienten, ob sie sich an Schmerz während der Anästhesieeinleitung erinnern können, wiesen 45 (90,0%) Patienten aus dem Studienarm Propofol 0,5% und 48 (96,0%) Patienten aus dem Studienarm Propofol 1% eine entsprechende Schmerzerinnerung auf. Diese Differenz war nicht signifikant ( $X^2$ -Test:  $p=0.240$ ).

Allerdings konnte im Hinblick auf die Schmerzerinnerung ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Schmerzintensität nachgewiesen werden: Während die Intensität des Schmerzes in der Erinnerung der Patienten im Propofol 0,5%-Kollektiv im Median bei 0,00 (Spannweite: 4) lag, ließ sich für die Patienten des Propofol 1,0%-Kollektivs ein Median von 2,50 (Spannweite: 10) ermitteln (U-Test:  $p=0.003^{**}$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen betragen jeweils  $0,80 \pm 1,10$  (Propofol 0,5%) bzw.  $2,29 \pm 2,46$  (Propofol 1%).

### 3.4.1.4 Kumulative totale Schmerzinzidenz der Studie

Unter gemeinsamer Berücksichtigung des gemessenen Injektionsschmerzes während der Narkoseeinleitung, sowie der postoperativ dokumentierten Schmerzerinnerung der Patienten resultierte für die Studiengruppe Propofol 0,5% eine kumulative Totalinzidenz des Schmerzes von  $n=23$  (46,0%) und für die Gruppe Propofol 1% eine Totalinzidenz von  $n=33$  (66,0%). (Abb. 8)

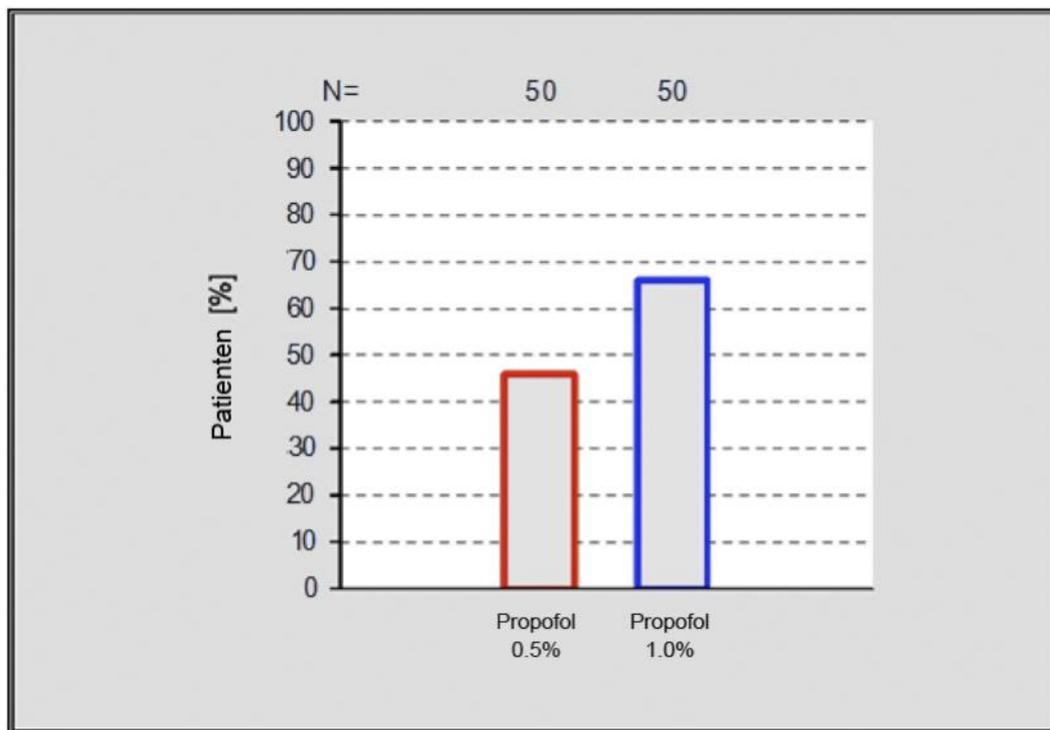


Abb.8: Totale Schmerz-Inzidenz in den beiden Studienarmen (%). Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (  $\chi^2$ -Test,  $p=0.044$ ).

Auch diese Verteilungsdifferenz erwies sich nach dem Chi-Quadrat-Test als signifikant ( $p=0.044^*$ ) und bestätigte noch einmal die Überlegenheit der Prüfmedikation Propofol 0,5% gegenüber Propofol 1%.

### 3.4.2 Kriterium: Venenverträglichkeit

Rötungen, Quaddeln oder andere Hautreaktionen wurden in den beiden Studiengruppen bei keinem der Patienten in den beiden Studiengruppen beobachtet.

### 3.4.3 Nebenzielkriterium: Patientenzufriedenheit Narkoseeinleitung

Tabelle 13 zeigt die Werte der Patientenzufriedenheit mit der Narkoseeinleitung. Signifikante Unterschiede in der Bewertung der Narkoseeinleitung zwischen den beiden Untersuchungsgruppen bestanden nicht.

Tab.13: Verteilung der Patientenzufriedenheit bezüglich der Anästhesieeinleitung

Medikation	Propofol 0,5 %	Propofol 1,0 %	U-Test
Patientenanzahl	50	50	
Schulnoten			
1=sehr gut (%)	7 (14%)	7 (14%)	p=0.1594
2=gut (%)	42 (84%)	35 (70%)	
3=befriedigend (%)	1 (2%)	8 (16%)	
4=ausreichend (%)	-	-	
5=mangelhaft (%)	-	-	
6=ungenügend (%)	-	-	

### 3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zu den primären Zielkriterien

Zusammenfassend ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten der Propofol 0,5%-Gruppe für folgende Parameter aufzeigen:

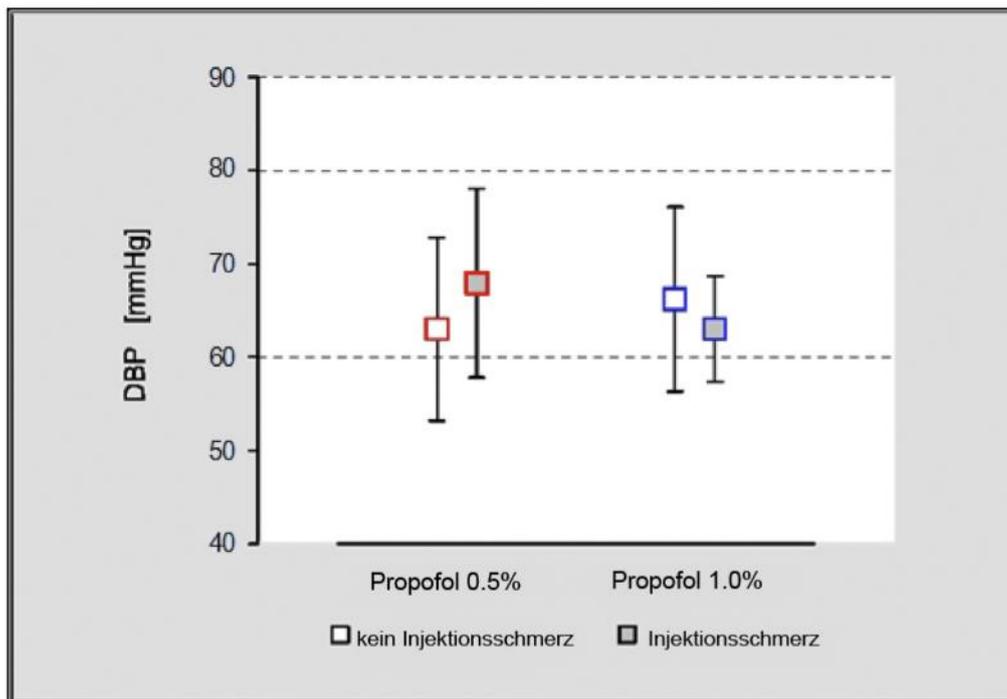
- Spontane Schmerzäußerungen unter initialer Injektion
- Maximalwert der NRS-Schmerzbeurteilung eines Patienten im Beobachtungszeitraum unter initialer Injektion
- Mittelwert der NRS-Schmerzbeurteilung eines Patienten im Beobachtungszeitraum unter initialer Injektion
- Häufigkeit mittlerer bis starker NRS-Schmerzwerte (Maximalwerte im Beobachtungszeitraum) unter initialer Injektion
- NRS-Bewertung des Injektionsschmerzes 20 sec und 35 sec nach Beginn der Injektion
- Postoperative Erinnerung an die Intensität des Injektionsschmerzes

Ein Vorteil von Propofol 0,5% bezüglich der Venenverträglichkeit und der Patientenzufriedenheit konnte nicht beobachtet werden.

### **3.5 Vitalparameter im zeitlichen Verlauf**

Im gesamten Beobachtungszeitraum konnte für keinen der erfassten Vitalparameter (systolischer, diastolischer, sowie arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, sowie die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung) ein signifikanter Unterschied innerhalb oder zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden. Mögliche Einflüsse des Faktors "Auftreten von Injektionsschmerz" (ja/nein) auf die gemessenen Vitalparameter wurden ebenfalls untersucht, wobei die Vitalparameter als „abhängige Variablen“ fungierten.

Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb oder zwischen den Untersuchungsgruppen. Lediglich der diastolische arterielle Blutdruck war bei Patienten mit Injektionsschmerz unter Propofol 0,5 % gegenüber den Patienten in der Propofol 1%-Gruppe, mäßig aber signifikant erhöht. Insgesamt sind die beschriebenen Differenzen jedoch minimal und als klinisch nicht signifikant einzustufen (Abb.9).

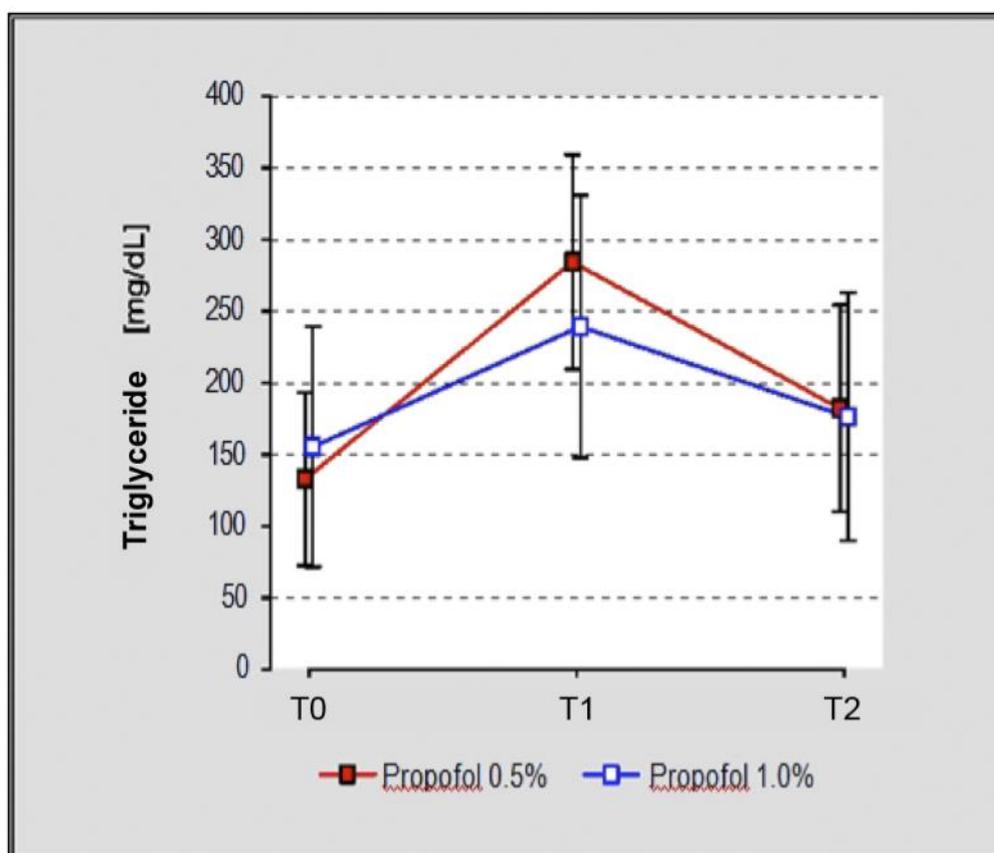


**Abb.9:** Wechselwirkung zwischen Injektionsschmerz und diastolischem Blutdruck in beiden Studiengruppen. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (ANOVA und Injektionsschmerz als Kofaktor,  $p=0,0257$ )

### 3.6 Plasma-Triglyceridspiegel im zeitlichen Verlauf

Bei der Betrachtung der Ausgangswerte (T0) für die Plasma-Triglyceridkonzentrationen unterschieden sich diese im Mittel nicht zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (Propofol 0,5 %:  $132,7 \pm 60,5$  mg/dl; Propofol 1%:  $155,3 \pm 84,1$  mg/dl; t-Test  $p=0.1282$ ). In der Propofol 0,5%-Gruppe kam es sowohl 3 Minuten (T1) als auch 20 Minuten (T2) nach Beendigung der Narkoseeinleitung zu signifikanten Anstiegen der mittleren Plasma-Triglyceridkonzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten (T1  $284,4 \pm 75,0$  mg/dl; t-Test  $p < 0,0001$ ; T2  $182,1 \pm 72,1$  mg/dl; t-Test  $p < 0,0001$ ). In der Propofol 1%-Gruppe zeigten sich zu den jeweiligen Zeitpunkten T1 und T2 ebenfalls signifikante Unterschiede für die mittleren Plasma-Triglyceridkonzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten (T1  $239,3 \pm 91,6$  mg/dl; t-Test  $p < 0,0001$ ; T2  $176,2 \pm 86,2$  mg/dl; t-Test  $p < 0,0001$ ).

Beim direkten Vergleich der mittleren Plasma-Triglyceridkonzentrationen zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Propofol 0,5% Gruppe 3 Minuten (T1) nach Beendigung der Narkoseeinleitung mit  $284,4 \pm 75,0$  mg/dl signifikant höhere Werte im Vergleich zur Propofol 1%-Gruppe mit  $239,3 \pm 91,6$  mg/dl; t-Test  $p=0,0087$ ). 20 Minuten (T2) nach Beendigung der Narkoseeinleitung zeigte sich im Vergleich der Untersuchungsgruppen jedoch kein signifikanter Unterschied mehr (Propofol 0,5%  $182,1 \pm 72,1$  mg/dl; Propofol 1%  $176,2 \pm 86,4$  mg/dl; t-Test  $p=0,7143$ , (Abb.10).



**Abb.10:** Mittlere Triglyceridwerte (mg/dL) vor (T0), sowie 3 Minuten (T1) und 20 Minuten (T2) nach Beendigung der Narkoseeinleitung in den Studienarmen Propofol 0,5% und Propofol 1% im zeitlichen Verlauf. Signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt T1 und T2 gegenüber T0 für beide Untersuchungsgruppen (Propofol 1%, t-Test  $p<0,0001$  für T1 und T2; Propofol 0,5 %, t-Test  $p<0,0001$  für T1 und T2) und zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt T1 (t-Test,  $p=0,0087$ )

### 3.7 Unerwünschte Ereignisse

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes erfolgte die Dokumentation unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter besonderer Berücksichtigung von Myklonien, Husten, Singultus, Erythem, Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Spontanbewegungen unter der initialen Injektion von Propofol während der Narkoseeinleitung (Siehe 2.7.3.2).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tab.14: Unerwünschte Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum

Medikation		Propofol 0,5%	Propofol 1%	Test:p-value
Patientenanzahl		n=50	n=50	
Myklonien	Ja	-	1 (2,0%)	X <sup>2</sup> Test: p=0.3149
	Nein	50 (100%)	49 (98,0%)	
Husten	Ja	1 (2,0%)	-	X <sup>2</sup> Test: p=0.3149
	Nein	49 (98,0%)	50 (100%)	
Singultus	Ja	-	-	
	Nein	50 (100%)	50 (100%)	
Erythem	Ja	-	-	
	Nein	50 (100%)	50 (100%)	
Übelkeit/Erbrechen	Ja	-	2 (4,0%)	X <sup>2</sup> Test: p=0.1531
	Nein	50 (100%)	48 (96,0%)	
Kopfschmerzen	Ja	-	-	
	Nein	50 (100%)	50 (100%)	
Spontanbewegungen	Ja	-	-	
	Nein	50 (100%)	50 (100%)	

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methode

Obwohl eine Vielzahl von Einzelmethoden, beziehungsweise eine Kombination verschiedener Methoden zur Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes existieren, konnte das Schmerzproblem der Propofol-Injektion bisher nicht zufriedenstellend gelöst werden. Die Vorinjektion von 0,5 mg/kg/KG Lidocain in Verbindung mit der Anwendung eines Tourniquet über 30-120 Sekunden vor der Applikation von Propofol ist eine nachweislich sehr effektive Methode zur Verhinderung des Propofol-Injektionsschmerzes [88]. In der klinischen Praxis hat sich jedoch dieses Vorgehen nicht als Routinemaßnahme durchgesetzt. So ist die Anlage eines Tourniquets bei ängstlichen und agitierten Patienten, sowie bei Kindern häufig nicht durchführbar. Bei der Anwendung von Propofol im Rahmen einer Sedierung zu diagnostischen Prozeduren stößt dieses Vorgehen ebenfalls an seine Grenzen.

Da eine Verdünnung der Propofolemulsion ebenso zu einer deutlichen Reduktion des Propofol-Injektionsschmerzes beiträgt [5, 59, 103], sollte dies anhand einer kommerziell hergestellten Lösung mit definiert reduzierter Wirkstoffkonzentration (Propofol-<sup>®</sup>Lipuro 0,5%) bei der Narkoseeinleitung von Erwachsenen im Vergleich zu einer üblicherweise eingesetzten 1%igen Propofol-Lipidemulsion untersucht werden. Zur Prüfung der Homogenität der Studiengruppen wurden insgesamt 34 exploratorische Signifikanztests durchgeführt. Es zeigten sich anhand der demografischen Daten, der Anamnesen, sowie der Ausgangswerte für die Hämodynamik, Pulsoxymetrie und der initialen Plasma-Triglyceridspiegel keinerlei Unterschiede in den beiden Studiengruppen.

Da eine Verdünnung der Lösung von Propofol 1% auf 0,5 % mit einer doppelten Volumengabe einhergeht, wurde die Verabreichung so vorgenommen, dass die Prüfperson, die das Zielkriterium Injektionsschmerz erfasste, die Prüfmusterapplikation nicht beobachten konnte. Hierzu wurde an einen seitlich am OP-Tisch angebrachten Narkosebügel mit Hilfe eines OP-Tuches ein Vorhang etabliert, so dass die Medikamentenapplikation nicht beobachtet werden konnte.

Kritisch ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass die Medikamente über einen definierten Zeitraum (Initialbolus von 2 mg/kg/Kg über 60 Sekunden, Repetitionsdosen von 0,5 mg/kg/Kg über 15 Sekunden) per Hand verabreicht wurden, was allein aufgrund der unterschiedlichen Volumina zu einer unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeit führte. Hier hätte man den Einsatz von Spritzenpumpen in Erwägung ziehen können. Andererseits konnte in keiner der zahlreichen Studien zur Untersuchung des Propofol-Injektionsschmerzes nachgewiesen werden, dass die Injektionsgeschwindigkeit einen Einfluss auf den Propofol-Injektionsschmerz hat. Außerdem war der Versuchsaufbau bewusst so konzipiert, da er in dieser Form am ehesten den klinischen Routinebetrieb der Narkoseeinleitung widerspiegelt.

Um der zu erwartenden erhöhten Fettbelastung beim Gebrauch der 0,5%igen Propofol MCT/LCT-Emulsion Rechnung zu tragen, wurden bei allen Studienpatienten Plasma-Triglyceridwert-Bestimmungen zu fest definierten Zeitpunkten durchgeführt.

Die Erfassung des Propofol-Injektionsschmerzes erfolgte in der vorliegenden Studie anhand der in der Schmerzmessung etablierten 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) mit den Endpunkten 0= keine Schmerzen und 10= stärkste vorstellbare Schmerzen, die den Patienten eingehend im Rahmen des Narkosevorgesprächs erläutert wurde. Die Dokumentation erfolgte zu festgelegten Zeitpunkten (vor der Propofolinjektion, gefolgt von 5, 20 und 35 Sekunden nach Beginn der Injektion). Die zusätzliche Kategorisierung der Schmerzintensität (kein Schmerz =0, leicht=1-3, mittel=4-6 oder stark=7-10) erfolgte ausschließlich zur statistischen Auswertung der Studiendaten. Ein Vorteil im Vergleich zu Untersuchungen, bei denen die Schmerzerfassung mittels Fremdbeurteilung durch die Untersucher vorgenommen wird, besteht darin, dass eine durch den Patienten selbst erfolgte Einschätzung zuverlässigere und exaktere Ergebnisse liefert. Obwohl es sich bei der numerischen Rating Skala um eine sehr anerkannte und ein auch in vielen Studien praktiziertes Vorgehen zur Schmerzerfassung durch die Patienten handelt, sind folgende Punkte kritisch zu beleuchten.

Neben einer 11-stufigen numerischen Ratingskala wurden auch 4-stufige numerische Ratingskalen [14, 56, 112] zur Erfassung des Propofol-Injektionsschmerzes in verschiedenen Studien verwendet (0=kein Schmerz, 1=leichter Schmerz, 2=mittlerer Schmerz, 3=starker Schmerz), um die Schmerzerfassung für die Patienten einfacher zu gestalten. Um diesem Problem zu begegnen, wurde den Patienten im Rahmen der Studienvorbereitung mehrfach die anzuwendende numerische Rating Skala erklärt. Dadurch waren alle Patienten in der Lage adäquat ihre Schmerzen zu den verschiedenen Messzeitpunkten anzugeben. In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, dass ein NRS-Score von mehr als 3 in der klinischen Schmerzmessung als behandlungsbedürftig angesehen wird. Die Tatsache, dass 36% der Patienten in der Propofol 1%-Gruppe gegenüber 8% in der Propofol 0,5%-Gruppe ihre Schmerzen mit einer Stärke > 3 angegeben haben, unterstreicht die klinisch relevante Reduktion der Schmerzstärke durch den Einsatz von Propofol 0,5%, zumal der Diskomfort von den Patienten selbst nicht vergessen wird. So konnte sich die Mehrheit der Patienten an ihre empfundene Schmerzstärke während der Narkoseeinleitung in der postoperativen Nachvisite sehr wohl explizit erinnern.

Da es bisher keine Studien gibt, die den zeitlichen Verlauf des Propofol-Injektionsschmerzes unter der Injektion untersucht haben, war die Erfassung zu den gewählten Zeitpunkten (5, 20 und 35 Sekunden nach Beginn der Injektion während der Narkoseinduktion) insoweit von klinischer Bedeutung, als überprüft werden sollte, ob es unter der Injektion eine Dynamik in der Empfindung der Schmerzintensität gibt. So konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass ein zu dokumentierendes Maximum der Schmerzempfindung zum Zeitpunkt „35 sec“ nach Beginn der Propofol-Injektion existiert. Ob zu diesem Zeitpunkt tatsächlich der „Peak“ (Höhepunkt) der Schmerzempfindung anzunehmen ist, bleibt allerdings spekulativ, da eine Erfassung der Schmerzstärke zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund der zunehmenden Schlafentiefe der Patienten inkonsistente Daten geliefert hätte.

Durch die im Studiendesign vorgesehene Prämedikation mit einem Benzodiazepin und durch die Applikation eines Opioids vor der Narkoseeinleitung bestand die Möglichkeit, dass es hierdurch bereits zu einer Reduktion der Schmerzempfindung kommen würde, zumal dies beim Einsatz von Opioiden nachgewiesen ist [44]. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung bestätigen allerdings für die Propofol 1%-Gruppe mit einer Schmerzinzidenz von 66% die in der Literatur dokumentierte Schmerzinzidenz von bis zu 70%. Da in der Propofol 0,5%-Gruppe eine Schmerzinzidenz von 46% gefunden werden konnte, was einer statistisch signifikanten Reduktion der Schmerzinzidenz entspricht, deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die eine Minute vor Propofolinjektion erfolgte Applikation des Opioids Fentanyl, welches in beiden Untersuchungsgruppen mit identischer Dosierung, sowie identischem zeitlichen Abstand zur initialen Propofolinjektion erfolgte, keinen wesentlichen Einfluss auf die Schmerzinzidenz bzw.-intensität gehabt hat. In verschiedenen Untersuchungen ist im Studiendesign auf Substanzen zur Vermittlung von Anxiolyse, sowie auf die Gabe von Opioiden vor der Narkoseeinleitung verzichtet worden [1, 4, 63] um eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung des Injektionsschmerzes auszuschließen. Da der Verzicht auf eine pharmakologische Prämedikation und die Gabe eines Opioids unmittelbar vor der Narkoseeinleitung nicht der klinischen Praxis eines modernen Anästhesiemanagements entspricht, insbesondere im Hinblick auf eine adäquate Reflexdämpfung bei der Insertion einer Kehlkopfmaske oder bei der endotrachealen Intubation, wurde auf die Verabreichung der genannten Substanzen bewusst nicht verzichtet. Die Studienbedingungen sollten einem gängigen „klinischen Setting“ entsprechen.

Des Weiteren ist kritisch zum Studienablauf anzumerken, dass zwar bei allen Patienten eine Venenverweilkanüle mit der nach Studiendesign vorgegebenen Größe (18 Gauge) am Handrücken etabliert werden konnte, die Anzahl der Punktionsversuche allerdings nicht dokumentiert wurde. Hier ist eine mögliche Beeinflussung des Schmerzempfindens durch vorangegangene Venenpunktionen denkbar.

Ein methodischer Nachteil der durchgeführten Untersuchung ist sicherlich die fehlende Möglichkeit des Vergleichs mit den bisher als effektiv nachgewiesenen

Methoden der Schmerzreduktion, wie der intravenösen Vorgabe von 0,5mg/kg/Kg Lidocain in Verbindung mit einem Tourniquet [88] oder dem primären Gebrauch einer großlumigen Ellenbeugenvene zur Narkoseeinleitung [46]. Ziel der vorliegenden Studie war es, klinisch einfach umzusetzende und zeitgemäße Strategien zu untersuchen, die sich an einem im modernen klinischen Alltag realisierten Anästhesiemanagement orientieren. Da die Etablierung eines Tourniquets zeitintensiv, komplex und für den Patienten unangenehm ist, hat sich diese Technik verständlicherweise in einer modern ausgerichteten klinischen Anästhesie nie durchgesetzt.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bezüglich des pharmakologischen Wirkprofils der eingesetzten Studienmedikation ergaben sich in beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. So unterschieden sich weder die Zeit bis zum Erlöschen des Lidreflexes, noch das Zeitintervall von Beginn der Narkoseeinleitung bis zur Intubation. Es ergaben sich auch im Körpergewichtsbezogenen Propofolbedarf zur Narkoseinduktion keinerlei Unterschiede. Ebenso zeigten sich sowohl die Anästhesiedauer, als auch das zeitliche Aufwachverhalten nach Beendigung der Anästhetikazufuhr vergleichbar. Im Hinblick auf die individuelle Dosierung der Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose zeigten sich weder bei dem Inhalationsanästhetikum Isofluran (Isofluran<sup>®</sup>), noch beim Opiat Remifentanil (Ultiva<sup>®</sup>) signifikante Unterschiede. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Verdoppelung des Volumens und die Halbierung der Konzentration bei der Prüfsubstanz Propofol 0,5% keinen Einfluss auf das pharmakologische Wirkprofil, weder pharmakokinetisch, noch pharmakodynamisch hat. Unerwünschte Ereignisse wie Myoklonien, Husten, Erythem, Singultus oder postoperative Übelkeit/Erbrechen, auf die ein besonderes Augenmerk gelegt wurde, traten sehr selten auf und es ergaben sich auch hier keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Lediglich postoperativ war der Bedarf an den im Studiendesign zugelassenen analgetischen Substanzen Metamizol (Novaminsulfon<sup>®</sup>), Paracetamol (Peralgan<sup>®</sup>) und Piritramid (Dipidolor<sup>®</sup>) in der Propofol 0,5%-Gruppe mit n=13 (26%) deutlich höher als in der Propofol 1%-Gruppe mit n=7 (14%). Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Einsatz der Prüfsubstanz Propofol 0,5% kann jedoch nicht angenommen werden, da Propofol ausschließlich zur Narkoseinduktion verwendet wurde. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften ist bei einer mittleren Operationsdauer aller eingeschlossenen operativen Prozeduren von 103,1 Minuten keine Beeinflussung des postoperativen Analgetikabedarfs durch das Einleitungshypnotikum mehr zu erwarten. Die Häufigkeit des Propofol-Injektionsschmerzes wird in Übersichtsarbeiten [46, 88] mit einer Häufigkeit von bis zu 70% angegeben, wenn keinerlei Interventionen zur Schmerzprophylaxe vorgenommen werden. In der vorliegenden Studie konnte eine Reduzierung des Propofol-Injektionsschmerzes von 66% in der Propofol 1%-Studiengruppe auf 46% in der Propofol 0,5%-Studiengruppe beobachtet werden. Hierbei zeigten sich die deutlichsten Unterschiede bei der Analyse der spontanen Schmerzäußerungen und beim Auftreten von mittleren bis starken Schmerzen während der Narkoseeinleitung. So betrug die Häufigkeit von spontanen Schmerzäußerungen in der Gruppe Propofol 0,5% n=1 (2%), gegenüber n=7 (14%) in der Propofol 1%-Gruppe. Mittlere bis starke Schmerzen, quantifiziert anhand einer NRS > 4, traten in der Propofol 0,5%-Studiengruppe in 8% im Vergleich zu 36% in der Propofol 1%-Studiengruppe auf. So konnte in den eigenen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine 0,5%-ige Propofol-LCT-MCT-Lösung nicht nur die kumulative Schmerzzinzidenz, sondern besonders die Schmerzintensität reduziert. Damit werden die bereits publizierten Ergebnisse beim Einsatz von Propofol 0,5% zur Narkoseeinleitung in der Kinderanästhesie [103] bestätigt.

Dass höhere Konzentrationen von freiem Propofol mit einem verstärkten Injektionsschmerz einhergehen, konnte auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden [27, 59]. Ebenso ergaben sich deutliche Vorteile in der Verwendung von MCT/LCT-Propofol-Lösungen im Vergleich zu reinen LCT-Propofol-Lösungen [1, 63, 64], sowie durch eine unmittelbar vor der Injektion hergestellte Verdün-

nung der Propofol-Lösung durch zum Beispiel den Zusatz von Kochsalz oder Dextrose 5%. Dies wurde bereits 1991 in einer Untersuchung von Klement [59] gezeigt und konnte in der Folge durch weitere Untersuchungen bestätigt [5, 74] werden. Aufgrund der potenziellen Gefahr einer bakteriellen Kontamination, sowie chemischer Inkompatibilitäten mit unvorhersehbaren Konzentrationsveränderungen bei einer selbst hergestellten und nicht fertig konfektionierten verdünnten Lösung ist dieses Vorgehen jedoch insgesamt kritisch zu bewerten. In diesem Zusammenhang ist auch das Zumischen von Lidocain zum Propofol kritisch zu sehen, da es bereits, wie in der Untersuchung von Masaki [115] gezeigt werden konnte, 30 Minuten nach Durchmischung mit Lidocain zu einem Auftreten von Öltröpfchen mit einer Größe  $> 5 \mu\text{m}$  kommt. In der klinischen Anwendung besteht nun die potentielle Gefahr einer plasmavermittelten Fettembolie, da die kleinsten menschlichen Kapillaren einen Durchmesser von 4-5  $\mu\text{m}$  besitzen. Hier bietet eine kommerziell hergestellte „verdünnte“ Propofol-Lösung mit definiertem Wirkstoffanteil eindeutige Vorteile und stellt ein Konzept dar, das dem Anspruch an ein modernes Anästhesiemanagement gerecht wird und nicht zuletzt aus Sicherheitsgründen einzufordern ist.

Ein Nachteil bei der Verwendung von Propofol 0,5% ist allerdings die damit einhergehende Verdopplung des Volumens mit entsprechender Lipidbelastung für den Organismus im Vergleich zum Propofol 1%. Da dies auch in unserer Untersuchung zu erwarten war, erfolgte bei allen Patienten eine Bestimmung der Plasma-Triglyceridspiegel vor Beginn der Narkoseeinleitung, sowie zu genau definierten Zeitpunkten im Verlauf der Untersuchung. Patienten, die bei bekannter Hypertriglyceridämie einen Lipidsenker einnahmen wurden aus Sicherheitsgründen von der Studie ausgeschlossen. Zusammenfassend zeigte sich bei vergleichbaren Ausgangswerten für die Plasma-Triglyceridspiegel in den beiden Gruppen ein deutlich höherer Anstieg der Triglyceride 3 Minuten nach Narkoseeinleitung in der Propofol 0,5%-Studiengruppe mit einem mittleren Plasma-Triglyceridspiegel von 284,4mg/dl im Vergleich zu einem mittleren Plasma-Triglyceridspiegel von 239,3mg/dl in der Propofol 1%-Studiengruppe. Hierbei handelte es sich aber um eine kurz dauernde, flüchtige Veränderung, da in der Kontrolle der Plasma-Triglyceridspiegel 20 Minuten nach Narkoseeinleitung in

beiden Gruppen wieder ein deutlicher Abfall zu verzeichnen war und zu diesem Zeitpunkt im Vergleich der Untersuchungsgruppen kein wesentlicher Unterschied mehr beobachtet werden konnte (Propofol 0,5% 182,1mg/dl, Propofol 1% 176,2mg/dl). Durch den schnellen Abfall der Plasma-Triglyceridkonzentration nach initial hoher Fettbelastung erscheint hier eine negative Beeinflussung in der Verstoffwechslung der Triglyceride durch die Prüfsubstanzen als sehr unwahrscheinlich. Das Auftreten von Hypertriglyceridämien im Zusammenhang mit der Anwendung von Propofol ist in der Literatur beschrieben [71]. In seltenen Fällen kann es sogar aufgrund einer Hypertriglyceridämie zu einer Pankreatitis kommen [38, 62], obwohl in solchen Fällen in aller Regel Triglyceridwerte um 1000mg/dl und mehr detektiert wurden. Der höchste Triglyceridwert in der von uns durchgeführten Untersuchung lag bei einem Patienten 3 Minuten nach Narkoseeinleitung bei 492mg/dl und somit über dem in der Literatur beschriebenen kritischen Grenzwert von 350 mg/dl, der für die Entstehung eines „fat overload syndrom“ angegeben wird. Klinische Hinweise auf eine Fettembolie ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Zum einen war die Entstehung einer instabilen Fettemulsion bei industrieller Herstellung und sachgerechter Anwendung der Lösung (Entnahme unmittelbar vor Verabreichung) ohne Zumischen weiterer Substanzen nicht zu erwarten. Zum anderen wird das „fat overload syndrom“ in der Regel bei der parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen in Verbindung mit bereits bestehenden Vorerkrankungen, wie primäre Hyperlipoproteinämien, Sepsis, Schock, Lebererkrankungen, sowie chronischer Niereninsuffizienz und Pankreatitis gesehen, wo es aufgrund der schweren Vorerkrankung zu einer gestörten Transport und Fettsäureverwertungstörung mit resultierender Akkumulation im Plasma kommen kann [67]. Hingegen konnten in einer Untersuchung von Pradeep und Mitarbeitern [90] weder eine Erhöhung der Pankreasenzyme noch bedrohliche Hypertriglyceridämien nach Einmalgaben von Propofol in einer Dosierung von 2,5mg/kg/Kg beobachtet werden. Die Gefahr von Hypertriglyceridämien und Pankreatitiden bei der Anwendung von Propofol bei intensivmedizinischen Patienten zur Langzeitsedierung ist hingegen wesentlich höher einzustufen. Dies bezieht sich auch auf die Gefahr des Auftretens eines Propofol-

Infusionssyndroms. Hierbei handelt es sich um eine lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung, die mit einer Herzinsuffizienz, Hypertriglyceridämie, Laktatazidose, Herzrhythmusstörungen, Rhabdomyolyse, Hyperthermie und Nierenversagen einhergeht [76] und durch einen zellulären ATP-Mangel ausgelöst wird. Aus diesem Grunde sollte kritisch kranken Patienten Propofol nicht länger als 7 Tage und einer Dosis von max. 4 mg/kg/Kg/h verabreicht werden [20]. In der Literatur ist bisher kein einziger Fall erwähnt, bei dem es durch eine einmalige Propofolgabe im Rahmen der Narkoseeinleitung zu einem Propofol-Infusionssyndrom gekommen ist. Abschließend muss allerdings festgestellt werden, dass eine vorübergehende, 20 Minuten dauernde Hypertriglyceridämie (>200 mg/dl) als unerwünschtes Ereignis bei insgesamt 44 (88%) Patienten im Studienarm Propofol 0,5% und nur bei 26 (52%) Patienten im Studienarm Propofol 1% zu verzeichnen war, ein Unterschied, der statistisch signifikant ist. Es ist aber davon auszugehen, dass eine kurzzeitige Hypertriglyceridämie im Rahmen der Narkoseeinleitung ohne klinische Relevanz ist, zumal die insgesamt applizierte Triglyceridmenge in der durchgeführten Untersuchung sehr gering war. So erhält ein Patient bei einer Einleitungs-dosis von 2mg/kg/Kg Propofol 0,5% bei einem Körpergewicht von 70kg 28ml der 10%igen Propofol-Fettemulsion. Dies entspricht einer Fettbelastung von 2,8 Gramm. Im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie mit Propofol 1% würde der gleiche Patient im Rahmen der Narkoseeinleitung bei identischer Einleitungs-dosis (2mg/kg/KG) 1,6g Fett appliziert bekommen, gefolgt von einer kontinuierlichen Zufuhr von 2,8-4,2 Gramm pro Stunde bei einer Aufrechterhaltungsdosis Propofol von 4-6 mg/kg/KG/h.

Aufgrund der beschriebenen Hypertriglyceridämie sollte Propofol 0,5% aber aus Sicherheitsgründen nicht bei Patienten mit einer bekannten Fettstoffwechselstörung oder zur Durchführung einer TIVA (Totale intravenöse Anästhesie) verwendet werden. Bezüglich des Einsatzes zur Narkoseeinleitung kann zur Vermeidung einer unnötigen Fettbelastung folgendes Vorgehen empfohlen werden: Beginn einer schmerzfreien Narkoseinduktion mit Propofol 0,5% bis eine ausreichende Sedierung erreicht ist, danach erfolgt die weitere Narkoseinduktion mit Propofol 1%. Dieses Vorgehen ist in unserer Klinik seit einiger Zeit fest

etabliert. Neben einer erhöhten Sicherheitsreserve zur Vermeidung einer Hypertriglyceridämie, ist dies auch wirtschaftlich ein sinnvolles Konzept. Eine alleinige Narkoseeinleitung mit Propofol 0,5% würde über eine Verdopplung des Propofolvolumens zu einer deutlichen Steigerung der Kosten führen, da sowohl Propofol 1%, als auch Propofol 0,5 % als 20 ml Ampullen, mit jeweils vergleichbarem Preis, konfektioniert angeboten werden.

Ob es hierdurch zu einer mit den eigenen Ergebnissen vergleichbaren Schmerzreduktion und gleichzeitig zu einer reduzierten Inzidenz von Hypertriglyceridämien kommt, müsste in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

### **4.3 Ausblick**

Obwohl in der durchgeführten Untersuchung eine deutliche Reduktion der Injektionsschmerzen durch den Einsatz von Propofol 0,5% im Vergleich zu Propofol 1% zur Narkoseeinleitung beobachtet werden konnte, bleibt festzustellen, dass das Schmerzproblem der Propofolinjektion allein durch Einzelmethoden bisher nicht vollständig gelöst werden kann. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde neben der Verwendung der Prüfsubstanz vor der Narkoseeinleitung ein Opioid verabreicht. Die Gabe eines Opioids vor der Narkoseeinleitung gehört zwar zu einem gängigen und nahezu durchgehend international praktizierten Konzept, das Opioid selbst kann aber per se zu einer Reduktion des Schmerzreizes während der Propofolinjektion führen. Die Kombination verschiedener methodischer Ansätze, die jeweils zu einer Reduzierung des Injektionsschmerzes beitragen können, ist mit den Anforderungen eines modernen Anästhesiemanagements in klinischen Alltag durchaus vereinbar, um situationsgerecht agieren zu können, vorausgesetzt dass aktuell geltende Sicherheitskriterien bei der Medikamentenherstellung und- verabreichung berücksichtigt werden. Dies kann für die derzeit gebräuchlichste Methode zur Schmerzreduktion bei der Injektion von Propofol, der vorangehenden Applikation eines Lokalanästhetikums in die Injektionsvene bei gleichzeitiger Anwendung eines „blutstauenden“ Tourniquets an der entsprechenden oberen Extremität oder der Mischung von

Propofol mit einem Lokalanästhetikum vor der Injektion, sicher bei den aktuell geltenden Sicherheitskriterien nicht bescheinigt werden.

Deshalb ist es praktikabel und wünschenswert, wirksame und sichere Präventionsmöglichkeiten im Repertoire zu haben, die sich einfach in die klinische Routine implementieren lassen. Durch den regelhaften Einsatz einer fertig konfektionierten in der Lipidzusammensetzung veränderten MCT-LCT-Propofol Lösung im Vergleich zu einer LCT-Propofol-Lösung konnte bereits 1999 eine gewisse Reduktion des Injektionsschmerzes erreicht werden [64, 91]. Diese Ergebnisse beflügelten den Ansporn, die Entwicklung anderer Fettemulsionen oder Trägersubstanzen von Propofol voranzutreiben. Hierbei erwiesen sich allerdings die Anwendung von Microemulsionen [100] oder eine Inklusion des Propofol in Cyclodextrinen als nicht erfolgreich [112]. Es bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert das wasserlösliche Produkt Fospropofol, eine Entwicklung auf dem US-amerikanischen Markt, diesbezüglich einnehmen wird.

Neben einer Modifikation der Emulgierung von Propofol führte in jüngster Zeit auch eine Konzentrationsminderung des Wirkstoffes zu einer Reduktion des Injektionsschmerzes, ein Effekt, der bei der Verwendung von Propofol<sup>®</sup>-Lipuro 0,5% in der Kinderanästhesie bereits eindrucksvoll demonstriert werden konnte und [103] in der vorliegenden Studie bei der Verwendung von Propofol 0,5% zur Narkoseeinleitung bei Erwachsenen erneut bestätigt wurde.

Obwohl die Universallösung einer schmerzfreien Propofolinjektion noch nicht gefunden wurde, gibt es mit Propofol 0,5% für den klinischen Alltag eine wirkungsvolle und vor allem sichere Substanz, die zu einer effektiven Reduktion des Injektionsschmerzes bei Erwachsenen führt. Gegenstand weiterer Untersuchungen könnte es sein, ein optimales Verhältnis von Propofolkonzentration einerseits und Fettgehalt andererseits in Injektionslösungen zu ermitteln, um neben einer effektiven Schmerzreduktion die Gefahr auftretender Hypertriglyceridämien weitestgehend zu vermeiden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Adam, S., et al., *Propofol-induced Injection Pain: Comparison of a modified Propofol Emulsion to Standard Propofol with premixed Lidocaine*. Anesthesia and Analgesia, 2004. **99**: p. 1076-1079.
2. Agarwal, A., et al., *Pretreatment with Thiopental for Prevention of Pain associated with propofol injection*. Anesthesia and Analgesia, 2004. **98**: p. 683-686.
3. Agarwal, A. and Dhiraj, S., *Vein pretreatment with Magnesium-Sulfate to prevent pain on injection of propofol is not justified*. Can J Anaesthesia, 2004. **51**: p. 130-133.
4. Agarwal, A., et al., *Pain during injection of propofol the effect of prior administration of Butorphanol* Anesthesia and Analgesia, 2004. **99**: p. 117-119.
5. Aggarwal, S., Kumar, M., and Sharma, V., *A single-centre randomized-controlled trial to study the effect of dilution on propofol-induced injection pain at injection site*. Saudi J Anaesthesia, 2011. **5**(3): p. 282-285.
6. Akeson, J., *Pain on injection of Propofol-why bother ?* Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**: p. 591-93.
7. Alibi, R. and Mc Callum, R., *Metoclopramid: Pharmacology and clinical application*. Ann Intern Med, 1983. **98**: p. 86-95.
8. Ambesh, S., Dubey, P., and Sinha, P., *Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double blinded study*. Anesthesia and Analgesia, 1999. **89**: p. 197-199.
9. Ando, R. and Watnabe, C., *Characteristics of propofol-evoked vascular pain in anaesthetized rats*. Br J Anaesthesia, 2005. **95**: p. 384-92.
10. Asik, I., et al., *Pain on injection of propofol: Comparison of Metoprolol with lidocain*. European J Anaesthesiol, 2003. **20**: p. 487-489.
11. Aubrun, F., et al., *What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit ?* Euro J Anaesthesiol, 2003. **20**(9): p. 745-749.
12. Auerswald, K., et al., *Injektionsschmerzen nach Propofolgabe*. Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 2005. **40**: p. 259-66.
13. Babl, J., Doenicke, A., and Moench, V., *Propofol LCT/MCT fat emulsions as solvent approach to reducing pain on injection of Propofol ?* Eur Hosp Pharm, 1995. **1**: p. 15-21.
14. Bachmann-Mennenga, B., et al., *Preventing pain during injection of Propofol: effect of a new emulsion with lidocain addition*. Euro J Anaesthesiol, 2007. **24**: p. 33-38.

15. Baker, M. and Naguib, M., *Propofol The challenges of Formulation*. Anesthesiology, 2005. **103**: p. 860-76.
16. Barker, P., et al., *Effect of prior administration of cold saline during propofol injection. A comparison with cold propofol and propofol with lignocaine*. Anaesthesia, 1991. **46**: p. 1069-1070.
17. Basaranoglu, G., Erden, V., and Delatioglu, H., *Reducing of pain on injection of propofol a comparison of fentanyl with remifentanyl*. anesthesia and Analgesia, 2002. **94**: p. 1040-1041.
18. Breivik, E., Björnsson, G., and Skovland, E., *A Comparison of pain Rating Scales by Sampling from clinical trial data*. The Clinical Journal of Pain, 2000. **16**(1): p. 22-28.
19. Bushausen, S. and Heise, D., *Propofol up2date Teil 1 Geschichte und pharmakologische Charakteristika* Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 2013. **48**: p. 378-84.
20. Bushuven, S. and Heise, D., *Propofol up2date Teil2: Patientengruppen, unerwünschte Nebenwirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol*. Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 2013. **48**: p. 444-451.
21. Cameron, E., et al., *The minimum effective dose of lignocaine to prevent injection pain due propofol in children*. Anaesthesia, 1992. **47**: p. 604-606.
22. Cheam, E., *Emergency obstetric anaesthetic drugs and the risk of microbial contamination*. Anaesthesia, 1994. **49**: p. 555.
23. Cheng, K., et al., *Injection pain with propofol the effectiveness of thiopentone induction*. Kaohsiung J Med Sci, 1998. **14**: p. 408-485.
24. Cheong, M., Kim, K., and Choi, W., *Ephedrin reduces the pain from propofol injection*. Anesthesia and Analgesia, 2002. **95**: p. 1293-1296.
25. Cox, E., et al., *Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Propofol*. Pharm Res, 1998. **15**(3): p. 442-448.
26. Doenicke, A., Roizen, M., and Rau, J., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent*. Anesthesia and Analgesia, 1997. **85**: p. 1399-1403.
27. Doenicke, A., et al., *Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent*. Anesthesia and Analgesia, 1996. **82**: p. 472-474.
28. Dubey, P. and Prasad, S., *Pain on injection of propofol: The effect of granisetron pretreatment*. Clin J Pain, 2003. **19**: p. 121-124.
29. Eddeleston, J. and Shelly, M., *The effect on Plasma lipid concentration of prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridaemia associated with propofol administration*. Intensiv Care Med, 1991. **17**: p. 424-426.
30. Engelhard, K. and Werner, C., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2009: Urban und Fischer Verlag.
31. Eriksson, M., et al., *Effect of lignocain an pH on propofol-induced pain*. Br J Anaesthesia, 1997. **78**: p. 502-506.

32. Fisher, M. e. a., *The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV and TRPA 1 rather than GABA-A receptors*. J Biol Chem, 2010. **285**: p. 34781-34792.
33. Fletcher, G., Gillepsie, J., and Davidson, J., *The effect of temperature upon pain during injection of propofol*. Anaesthesia, 1996. **51**: p. 498-499.
34. Gajraj, N. and Nathanson, M., *Preventing pain during injection of propofol The optimal dose of lignocain*. J Clin Anesth, 1996. **8**: p. 575-77.
35. Goldmann, R., Bomscheuer, A., and Kirchner, E., *Einfluss und Applikationsart von Lidocain auf die Verminderung des Injektionsschmerzes von Propofol*. Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 1997. **32**: p. 98-100.
36. Gran, L., et al., *Etomidat mit Intralipid Eine Lösung zur schmerzfreien Injection*. Anaesthesist, 1983. **53**: p. 475-77.
37. Grauers, A. L., E. Akeson, J., *Propofol infusion rate does not affect pain on injection*. Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**: p. 361-363
  
38. H., B. and V., B., *Propofol and postoperative pancreatitis*. Anaesthesia, 2000. **55**: p. 506-507.
39. Hara, M., Kai, Y., and Ikemoto, V., *Propofol activates GABA receptor-chlorid Ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat*. Anesthesiology, 1993. **79**: p. 781-88.
40. Heidegger, T., Minto, C., and Schnider, T., *Modern concepts in pharmacokinetics of intravenous anesthetics*. Anästhesist, 2004. **53**: p. 95-110.
41. Herr, K., et al., *Pain intensity Assessment in older Adults*. The Clinical Journal of Pain, 2004. **20**: p. 207-219.
42. Ho, C., et al., *The optimal effective concentration of lidocain to reduce pain on injection of propofol*. J Clin Anesth, 1999. **11**: p. 296-300.
43. Honamand, A. and Safavi, M., *Prevention of propofol induced injection pain by sufentanil a placebo-controlled comparison with remifentanil*. Clin Drug Investig, 2008. **28**: p. 27-35.
44. Honarmand, A. and Safavi, M., *Prevention of propofol-induced injection pain by sufentanil: a placebo-controlled comparison with remifentanil*. Clin Drug Investig, 2008. **28**: p. 27-35.
45. Huang, Y., et al., *Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection*. Acta Anaesthesiol Scand, 2002. **46**: p. 1021-1024.
46. Jalota, L., Kalira, V., and George, E., *Prevention of pain on injection with propofol systemic review and meta-analysis* BMJ, 2011. **342**: p. d 1100.
47. James, D. A. and Timothy, J., *Admixture of ephedrine to offset side effects of propofol: a randomized, controlled trial*. Journal of Clinical Anesthesia, 2009. **21**: p. 44-49.

48. Jansson, J., *Propofol EDTA and reduced incidence of infection*. *Anaesth Intensive Care* 2006. **34**: p. 362-386.
49. Jensen, M., Karoly, P., and Braver, S., *The Measurement of clinical Pain Intensity: A comparison of six methods*. *Pain*, 1986. **27**(1): p. 117-126.
50. JH., Y., et al., *Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic*. *Anesthesia and Analgesia*, 1997. **85**: p. 1116-1121.
51. Jobalia, N. and Mathieu, A., *A metaanalysis of published studies confirms decreased postoperative nausea and vomiting with propofol*. *Anesthesiology*, 1994. **81**(Suppl 3 A).
52. Jones, D., et al., *Propofol-thiopentone admixture-hypnotic dose pain on injection and effect on blood pressure*. *Anaesth Intensive Care*, 1999. **27**: p. 346-356.
53. Kau, Y., Wu, R., and Cheng, K., *Propofol sodium thiopental admixture reduces pain on injection*. *Acta Anaesthesiologie Sin*, 2000. **38**: p. 9-13.
54. Kay, B. and Rolly, G., *ICI 35868 a new intravenous inducent agent*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1977. **28**: p. 303.
55. Kaya, F. and Yavascaoglu, B., *Esmolol reduces pain on injection of propofol*. *The Pain Clinic*, 2006. **18**(4): p. 361-366.
56. Kaya, S., et al., *Lidocain for Prevention of Propofol Injection-Induced Pain: a prospective, Double-Blind, controlled Study o the Effect of Duration of Venous occlusion with a Tourniquet in adults*. *Current Therapeutic Research*, 2008. **69**(1): p. 29-35.
57. Khezri, M. and Kayalha, H., *The effect of combined Ephedrin and Lidocain pretreatment on pain and hämodynamic changes due propofol injection*. *Acta Anaesthesiologica Taiwan*, 2011. **49**: p. 54-58.
58. Klement, W. and Arndt, J., *Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations*. *Br J Anaesthesia*, 1991. **66**: p. 189-95.
59. Klement, W. and Arndt, J., *Pain on injection of Propofol: Effects of concentration and diluent*. *Br J Anaesthesia*, 1991. **67**: p. 281-284.
60. Koo, S., et al., *Small dose Ketamine reduces the pain of Propofol injection*. *Anesthesia and Analgesia*, 2006. **103**: p. 1444-1447.
61. Kretz, F., *The future of paedriatric anaesthesia is total intravenous anaesthesia*. *Curr Opin Anasthesiol*, 2002. **15**: p. 305-307.
62. Kumar, A., Schwartz, D., and Lim, K., *Propofol-induced pancreatitis*. *Chest*, 1999. **115**: p. 1198-1199.
63. Kunitz, O., et al., *Propofol-LCT versus Propofol-MCT/LCT mit oder ohne Lidocain. Vergleichende Untersuchung zum Injektionsschmerz*. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 2004. **39**: p. 10-14.
64. Larsen, R., Berrhalter, U., and Biedler, A., *Weniger Injektionsschmerz durch Propofol LCT/MCT ?* *Anaesthesist*, 2001. **50**: p. 842-845.

65. Lee, E., Lee, S., and Park, D., *Physicochemical properties, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a reformulated microemulsion propofol in rats*. *Anesthesiology*, 2008. **109**: p. 436-447.
66. Lee, J., Jubg, C., and Lee, Y., *Reduction of pain during injection with target-controlled propofol and remifentanyl*. *Br J Anaesthesia*, 2007. **99**: p. 876-880.
67. Lindholm, N., *Critically ill patients and fat emulsions*. *Minerva Anesthesiol*, 1992. **58**: p. 875-879.
68. Mahajan, B., Kaushal, S., and Mahajan, R., *Fospropofol*. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2012. **3**: p. 293-296.
69. Mallick, A., et al., *Lidocaine is more efficient than the choice of propofol formulations to reduce incidence of pain on induction*. *Eur J Anaesthesiology*, 2007. **24**: p. 403-407.
70. Marcario, A., et al., *Which clinical Anaesthesia outcomes are both common and important to avoid? The Perspective of an Panel of Expert Anesthesiologists*. *Anesthesia and Analgesia*, 1999(88): p. 1085-1091.
71. Marik, P., *Propofol: Therapeutics indications and side effects*. *Curr Pharma Des*, 2004. **10**: p. 3639-3649.
72. Marik, P. E., *Propofol: therapeutic indications and side-effects*. *Curr Pharm Des*, 2004. **10**(29): p. 3639-49.
73. Mc Cirrick, A. and Hunter, S., *Pain on injection of Propofol: The effect of injectate temperature*. *Anaesthesia*, 1990. **45**: p. 443-444.
74. Mc Donald, D. and Jameson, P., *Injection pain with Propofol: Reduction with aspiration of blood*. *Anaesthesia*, 1996. **51**: p. 878-880.
75. Motsch, J. and Roggenbach, J., *Propofol-Infusionssyndrom*. *Der Anästhesist*, 2004. **53**: p. 1009-1024.
76. Motsch, J. and Roggenbach, J., *Propofol-Infusionssyndrom*. *Anaesthesist*, 2004. **10**: p. 1009-1024.
77. Muzi, M. e. a., *Venodilation contributes to Propofol-mediated Hypotension in humans*. *Anesthesia and Analgesia*, 1992. **74**: p. 877-883.
78. Nonaka, A. and Tamaki, F., *Premixing of 5 % dextrose in Ringeracetate solution with propofol reduces incidence and severity of pain on propofol injection*. *Masui*, 1999. **48**: p. 862-867.
79. O Hara, J. and Sprung, J., *Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocain on propofol-induced pain on injection*. *Anesthesia and Analgesia*, 1997. **84**: p. 865-869.
80. Ohmizo, H., Obara, S., and Iwama, H., *Mechanism of injection pain with long-medium chain triglyceride emulsion of propofol*. *Can J Anaesthesia*, 2005. **52**: p. 595-99.
81. Ozturk, E., et al., *Temperature of propofol does nit reduce the incidence of injection pain*. *Anesthesiology*, 1998. **89**: p. 1041.
82. Pang, W., et al., *The peripheral analgetic effect of tramadol in reducing propofol injection pain a comparison with lidocain*. *Reg Anesth Pain Med*, 1999. **24**: p. 246-249.

83. Pang, W. and Mok, M., *The peripheral Analgetic Effect of Meperidin in Reducing Propofol Injection Pain is not Naloxon-Reversible*. Reg Anesth Pain Med, 1998. **23**: p. 197-200.
84. Park, L., Park, E., and Chi, S., *The effect of lidocain on the globule site distrubution of Propofol emulsions*. Anesthesia and Analgesia, 2003. **97**: p. 769-771.
85. Parke, T. J., *Metabolic acidosis and fatal mycardial failure after Propofol infusion in children*. BMJ, 1992. **305**: p. 613-616.
86. Parmar, A. and Koay, C., *Pain on injection of Propofol. A comparison of cold propofol with propofol remixed with lignocaine*. Anaesthesia, 1998. **53**: p. 79-83.
87. Patwatdhan, A. and Edelmayr, R., *Receptor Specificity Defines Algogenic Properties of Propofol and Fospropofol*. Anesthesia and Analgesia, 2012. **115**(4): p. 837-840.
88. Picard, P. and Tramer, M., *Prevention of pain on injection with propofol Systemic review*. Anesthesia and Analgesia, 2000. **90**: p. 963-969.
89. Pollard, R., et al., *An mixture of 3 mg/kg of Propofol and 3 mg/kg Thiopentone reduces pain on injection in paedriatic anesthesia*. Can J Anaesthesia, 2002. **49**: p. 1064-1069.
90. Pradeep, K., et al., *Dose-related effect of Propofol on pancreatic enzymes and triglycerid levels in patients undergoing non-abdominal surgery*. Anaesth Intensive Care, 2009. **37**: p. 27-31.
91. Rau, J., et al., *Propofol in emulsion of long and medium-chain triglycerides The effect on pain*. Anesthesia and Analgesia, 2001. **93**: p. 382-84.
92. Roehm, K., et al., *Prevention of Propofol induced injection pain by Remifentanil A placebo controlled comparison with lidocain*. Anaesthesia, 2003. **58**: p. 165-170.
93. Röhm, K., et al., *Injektionsschmerz unter Propofol-MCT/LCT und Propofol LCT im Vergleich einer Prophylaxe mit Lidocain*. Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie, 2003. **38**: p. 643-647.
94. Ryusuke, U., Masaaki, T., and Tsuneko, T., *Emulsion of flurbiprofen axetil reduces propofol injection pain due a decrease in free propofol concentration*. Journal of Anesthesia, 2007. **21**: p. 325-329.
95. Saadawy, I. and Ertok, E., *Painless injection of Propofol Pretreatment with Ketamine vs Thiopental, Meperidine and Lidocaine*. Middle East J Anesthesiol, 2007. **19**: p. 631-644.
96. Schaub, E., Kern, C., and Landau, R., *Pain on injection: a double-blind comparison of propofol with lidocain pretreatment versus propofol formulation with long and medium-chain triglycerides*. Anesthesia and Analgesia, 2004. **99**: p. 1699-1702.
97. Schwilden, H., Stoeckel, H., and Schüttler, J., *Closed-loop control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans*. Brit Journal Anaesth, 1989. **62**: p. 290-96.

98. Scott, R., Saunders, D., and Norman, J., *Propofol Clinical strategies for preventing the pain of injection*. Anaesthesia, 1988. **53**: p. 492-494.
99. Shafer, A., et al., *Pharmakokinetics and pharmakodynamics of propofol infusions during general anesthesia*. Anesthesiology, 1988. **69**: p. 348-56.
100. Sim, J., et al., *Pain on injection with microemulsion propofol*. Br J Clin Pharmacol, 2009. **67**: p. 316-325.
101. Smischney, N. e. a., *Ketamine/Propofol admixture (Ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: A randomizes, controlled trial*. J Trauma Acute Care Surg, 2012. **73**: p. 94-101.
102. Smith, A. and Power, I., *The effect of pretreatment with ketorolac on pain during injection of propofol*. Anaesthesia, 1996. **51**: p. 883-885.
103. Soltesz, S., et al., *Effect of a 0,5 % Dilution of Propofol on injection pain during induction of anesthesia in children*. Anesthesiology, 2007. **106**: p. 80-84.
104. Sosis, M. and Bravermann, B., *Growth of Staphylococcus aureus in four intravenous anesthetics*. Anesthesia and Analgesia, 1993. **77**: p. 766-68.
105. Sosis, M., Bravermann, B., and Villafior, E., *Propofol but not thiopental supports the growth of Candida albicans*. Anesthesia and Analgesia, 1995. **81**: p. 132-34.
106. Strauß, J. and Giest, J., *Total intravenöse Anästhesie: Auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern*. Anaesthesist, 2003. **52**: p. 763-777.
107. T., N., *How do decrease pain at rapid injection of Propofol*. J Anesth, 2005. **19**: p. 273-76.
108. Tan, C. and Onsiong, M., *Pain on injection of Propofol*. Anaesthesia, 1998. **53**: p. 468-76.
109. Tan, C., Onsiong, M., and Kuas, S., *The effect of ketamin pretreatment on propofol injection pain*. Anaesthesia, 1998. **53**: p. 302-305.
110. Tariq, M. and Kamran, M., *Incidence of pain on propofol injection and efficacy of addition of lignocaine or selecting big vein or both combined in reducing it. A randomized control trial*. J Postgrad Med Inst 2006. **20**: p. 8-11.
111. Viterbo, J., *Prospective randomised comparison of Marsh and Schnider pharmacokinetics models for propofol during induction of anaesthesia in elective cardiac surgery*. Euro J Anaesthesiol, 2012. **29**: p. 477-483.
112. Wallentine, C., et al., *Propofol in a modified Cyclodextrin Formulation: First Human Study of Dose-Response with emphasis on Injection Pain*. Anesthesia and Analgesia, 2011. **113**: p. 738-741.
113. Wilkinson, D., Anderson, M., and Gaunlett, I., *Pain on injection of Propofol: Modification by Nitroglycerin* Anesthesia and Analgesia, 1993. **77**: p. 1139-1142.

114. William, E. and Andolfatto, G., *A prospective evaluation of "Ketofol" (Ketamine/Propofol Combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department.* Ann Emerg Med, 2007. **49**: p. 23-30.
115. Y., M., M., T., and T., N., *Physicocemical Compability of Propofol-Lidocaine Mixture.* Anesthesia and Analgesia, 2003. **97**: p. 1646-1651.
116. Yadav, M., Durja, P., and Gopinath, R., *Role of Hydrocortison in prevention of pain on propofol injection.* J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011. **27**(4): p. 470-474.
117. Yamake, M., et al., *Changes in Concentrations of free Propofol by Modification of the solution.* Anesthesia and Analgesia, 2005. **101**: p. 385-88.
118. Yip, G., et al., *A propofol binding site on mammalian GABA-A-Receptors identified by photolabeling.* Nature Chemical Biology, 2013. **9**: p. 715-720.
119. Yoshikawa, T., Wajima, Z., and Ogura, A., *Orally administered clonidine significantly reduces pain during injection of propofol.* Br J Anaesthesia, 2001. **86**: p. 874-876.
120. Yoshitaka, F. and Itakura, M., *Comparison of Lidocain, Metoclopramid and Flurbiprofen Axetil for reducing pain on injection of propofol in adult Japanese patients a prospective randomized double blind placebo-controlled study.* Clinical Therapeutics, 2008. **30**(2): p. 280-286.
121. Zahedi, H., Nikooseresht, M., and Seifrabie, M., *Prevention of propofol injection pain with small-dose ketamine.* Middle East J Anaesthesiol, 2009. **20**: p. 401-404.

## 6 Publikation

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

Autoren: Soltész, Stefan; Diekmann, Markus; Mitrenga-Theusinger, Anja; Keilen, Matthias; Molter, Gerd Peter

Titel: Reduced pain on injection with a 0,5 % propofol emulsion during induction of anaesthesia: a prospective, randomized double-blind and single-center trial

Fachzeitschrift: European Journal of Anaesthesiology 2012; 29: 162-163

## 7 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. G. P. Molter, Direktor der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Klinikum Leverkusen gGmbH danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und fortwährende, geduldige 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. Hier möchte ich mich bei Frau T. Dehnhardt und A. Kaiser, Studienkoordinatorinnen von B. Braun Melsungen für die gute Kontrolle der Studienprotokolle und die Überwachung der formalen Studienauflagen bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. S. Soltész, Direktor der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin Kreiskrankenhaus Dormagen, für die allseits hochkompetente Unterstützung im Studienablauf, sowie die zahlreichen Anregungen während der Umsetzung der Untersuchung bedanken.

Diesbezüglich 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.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, sowie meinen Eltern ohne deren großes Verständnis und Unterstützung die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

