

**Vergleich von Propofol MCT/LCT
mit Propofol LCT
unter besonderer Berücksichtigung
des Fettsäurestoffwechsels**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Mirko Seifert
aus Siegburg

2005

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hoefft

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Datum der mündlichen Prüfung: 14.09.2005

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin
der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoefft

Druck: 2005

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http //hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

Diese Arbeit
ist
Jeannine Henning
gewidmet
sowie meiner Familie

1 Inhaltsangabe

1	Inhaltsangabe	5
1.1	Abkürzungsverzeichnis	9
2	Einleitung.....	11
2.1	Fragestellung	12
3	Methodik.....	13
3.1	Fettspeicherung und Lipolyse.....	13
3.2	Versuchsablauf	17
3.3	Glycerin / Glycerid - Analytik.....	17
3.3.1	Prinzip der direkten Messung	18
3.3.2	Aufarbeitung der Proben	19
3.3.3	Prinzip des Analysenablaufes	19
3.3.4	Aufarbeitung des Serums: freies Glycerin im Serum	19
3.3.5	Aufarbeitung des Serums: Gesamt - Glycerin	20
3.3.6	Messen der Extinktion	21
3.3.7	Starten der Vorreaktion	22
3.3.8	Starten der Reaktion	23
3.3.9	Berechnung der Werte	24
3.3.9.1	Berechnung von Glycerin im Serum	26
3.3.9.2	Berechnung von Gesamt-Glycerin	26
3.4	Propofolanalytik	27
3.4.1	Öl - Wasser - Emulsion.....	27
3.4.2	Pharmakokinetik: Propofol vs. Triglyceride	28
3.4.3	Pharmakologische Wirkungen.....	29

3.4.4	Propofolbestimmung.....	31
3.4.4.1	Aufarbeitung der Proben	31
3.5	Immunologische Analytik	32
3.5.1	Bestimmung von Interleukin 6	32
3.6	Patienten	33
3.6.1	Patientenzahl und Fallzahlab-schätzung	33
3.6.2	Randomisierung	34
3.6.3	Patientenauswahl / Teilnahmekriterien	35
3.7	Datenerhebung.....	36
3.8	Ablauf der Messungen.....	36
3.9	Messzeitpunkte	38
3.10	Blutabnahme und Verarbeitung.....	39
3.11	Herz-Lungen-Maschine	39
3.12	Parameter	40
3.13	Statistik	40
4	Ergebnisse.....	42
4.1	Untersuchte Patienten	42
4.2	Propofol	44
4.3	Triglycerid – Stoffwechsel	46
4.3.1	Gesamt - Glycerin.....	46
4.3.2	Freies Glycerin	48
4.3.3	Triglyceride	50
4.4	Patienten mit pathologischer Stoffwechselfunktion	51
4.4.1	Patienten mit pathologisch erhöhten Triglycerid - Ausgangswerten.....	51
4.4.2	Patienten mit Diabetes mellitus	52

4.4.3	Patienten mit Hypercholesterinämie.....	54
5	Diskussion	56
5.1	Methodenkritik	56
5.1.1	Fehlerquellen bei der Probenentnahme	56
5.1.2	Zeitpunkte	56
5.1.3	Proben	56
5.1.4	Stabilität	57
5.1.5	Fehlerquellen bei der Messung	57
5.1.6	Vergleich der direkten und indirekten Messung.....	57
5.1.6.1	Fehlerquellen der Analyse.....	58
5.1.7	Zeitablauf am Photospektrometer.....	58
5.2	Auswahl des Patientenkollektives	59
5.3	Einflussfaktoren auf die Triglycerid - Konzentration.....	60
5.3.1	Heparin und Herz-Lungen-Maschine	60
5.3.2	Katecholamine, Cortisol und Interleukin 6.....	61
5.3.2.1	Katecholamine	61
5.3.2.2	Cortisol	62
5.3.2.3	Interleukin 6	62
5.3.3	Opioide	65
5.4	Beeinflussung des Triglycerid - Stoffwechsels durch Propofol - Präparationen.....	65
5.5	Einfluss von Begleiterkrankungen auf den Fettstoffwechsel	68
5.5.1	Hypercholesterinämie	68
5.5.2	Rauchen	69
5.5.3	Diabetes mellitus	69
5.5.4	Leberzirrhose	70

5.6	Klinische Bedeutung.....	71
5.6.1	Auswirkungen der Hypertriglyceridämie	71
5.6.2	Propofol - Infusionssyndrom.....	71
5.6.3	Klinische Relevanz	72
6	Zusammenfassung	74
7	Literatur	76
8	Danksagung	85

1.1 Abkürzungsverzeichnis

a:	Alter
Abb.:	Abbildung
AP:	arterieller Blutdruck
AF:	Atemfrequenz
ASA:	Kriterien zur Narkosefähigkeit
BIS:	Bispektralindex
BMI:	Body-Mass-Index
CRP:	C reaktives Protein / Entzündungsparameter
d:	Schichtdicke
EASIA:	enzyme amplifies sensitivity immunoassay
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
EKZ:	Herz-Lungen-Maschine
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay
F:	Verdünnungsfaktor
g:	Gramm
GS:	Glycerin im Serum
GG:	Gesamt - Glycerin
h:	Stunde/n
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
HWZ:	Halbwertszeit
HZV:	Herzzeitvolumen
IL-6:	Interleukin-6
I.E.:	internationale Einheiten
IR _{Propofol} :	Infusionsrate von Propofol
IR _{Sufentanil} :	Infusionsrate von Sufentanil
kg:	Kilogramm
kgKG:	Kilogramm pro Körpergewicht
LCT:	Propofol LCT - Präparation (langkettige Fettsäuren)
MCT/LCT:	Propofol MCT/LCT - Präparation (mittelkettige und langkettige Fettsäuren)
MG:	Molekulargewicht
mmHG:	Millimeter Quecksilbersäule
PAW:	Beatmungsdruck

Abkürzungsverzeichnis:

PCO ₂ :	CO ₂ – Partialdruck
R:	Rest (Abbildung 2)
SaO ₂ :	Sauerstoffsättigung
SEF _{95%} :	spektrale Eckfrequenz
T _{1/2} α:	spezifische Halbwertszeit α
T _{1/2} β:	spezifische Halbwertszeit β
T _{1/2} γ:	spezifische Halbwertszeit γ
TNF-α:	Tumornekrosefaktor α
PC:	Personal Computer
V _T :	Ventilationsvolumen
V:	Testvolumen
v:	Probevolumen
ZNS:	Zentrales Nervensystem
ZVD:	Zentralvenöser Druck
ε:	Extinktionskoeffizient von NADH bei 340 nm = 6,3 (l*mmol ⁻¹ *cm ⁻¹)

2 Einleitung

Propofol ist ein häufig verwendetes Hypnotikum in der Anästhesie, das zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose sowie zur Langzeitsedierung Anwendung findet. Da Propofol sehr wenig wasserlöslich ist, erhält man erst durch den Einsatz einer Fettemulsion ein Arzneimittel, das einen intravenösen Einsatz ohne größere Nebenwirkungen ermöglicht und den Transport einer lipophilen Wirksubstanz zum Wirkort in einem hydrophilen Milieu sicherstellt. Bisher war Propofol in einer Fettemulsion erhältlich, die zu 99% aus langkettigen Fettsäuren der Länge C16 und C18 bestand (Propofol LCT - Präparation, Disoprivan[®] 2 %, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland). Im Gegensatz dazu existiert seit kurzem der Wirkstoff Propofol gelöst in einer Fettemulsion, die zu 45% aus mittelkettigen Fettsäuren der Länge C8 bis C10 sowie zu 54% aus langkettigen Fettsäuren der Länge C16 und C18 besteht (Propofol LCT/MCT - Präparation, Propofol-[®] Lipuro 2 %, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Die Herstellung dieser neuen Präparation erscheint sinnvoll, da die bessere Verstoffwechslung von MCT/LCT - Präparationen gegenüber LCT - Präparationen aus der Ernährungsphysiologie bekannt ist {Wicklmayr et al., 1988}. Die Clearance von MCT/LCT- Präparationen ist im Blutplasma im Vergleich zu LCT- Präparationen erhöht {Lutz et al., 1989}, weshalb weitgehend eine Akkumulation vermieden werden kann. Dadurch wird angenommen, dass unerwünschte Zwischenfälle und tödliche Komplikationen, die mit der LCT - Präparation bekannt sind {Cannon et al., 2001}, minimiert werden können. Ein Fettsäurenüberlastungssyndrom kann wegen einer schnellen Aufnahme von MCT in der Skelettmuskulatur {Hailer et al., 1988} vermieden werden. Gerade Patienten mit eingeschränkten Stoffwechselleistungen, wie Typ-II-Diabetiker oder Patienten mit Hyperlipidämie und schwerer Organinsuffizienz, könnten aufgrund dieser Aspekte in ihrem klinischen Verlauf profitieren.

Ziel dieser Studie war die Auswirkung der Propofol MCT/LCT - Präparation im Vergleich zur Propofol LCT - Präparation auf den Serum Triglycerid - Spiegel als Parameter des Fettsäurestoffwechsels.

Dazu wurde eine prospektive, doppelblinde, kontrollierte, randomisierte, klinische Phase III Prüfung durchgeführt. In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die sich

einem herzchirurgischen Eingriff mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unterziehen mußten und dabei mittels kontinuierlicher Propofol - Gabe mindestens 24 Stunden sediert wurden.

2.1 Fragestellung

Im Einzelnen wurden die Folgenden Fragestellungen bearbeitet:

1. Vergleich der Verstoffwechslung der MCT/LCT - Präparation gegenüber der LCT-Präparation mit dem Serum Triglycerid - Spiegel als Zielparameter des Fettsäurestoffwechsels
2. Beeinflussung der Verstoffwechslung der beiden Präparationen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Diabetes Mellitus
3. Zusammenhang zwischen Propofol - Konzentration und Propofol - Gesamtmenge in Hinblick auf die Triglycerid - Konzentrationen
4. Beeinflussung des Triglycerid - Spiegels durch die Immunantwort

3 Methodik

3.1 Fettspeicherung und Lipolyse

Wird mit der Nahrung (oder per Infusionem) mehr Energie in Form von Kohlenhydraten oder Triglyceriden zugeführt, als in der gleichen Zeit umgesetzt wird, so wird die im Überschuß zugeführte Energie in Form von Triglyceriden in den Adipozyten des Fettgewebes gespeichert. Dementsprechend besteht das Fettgewebe aus den Fettsäuren der jeweiligen Nahrungsfette, zum anderen aus den Produkten der Umwandlung von Glukose in Fett. Bei Bedarf wird die gespeicherte Energie durch die hormonellen und pharmakologischen Stimulationen mittels Lipolyse freigesetzt {Keller et al., 1996}.

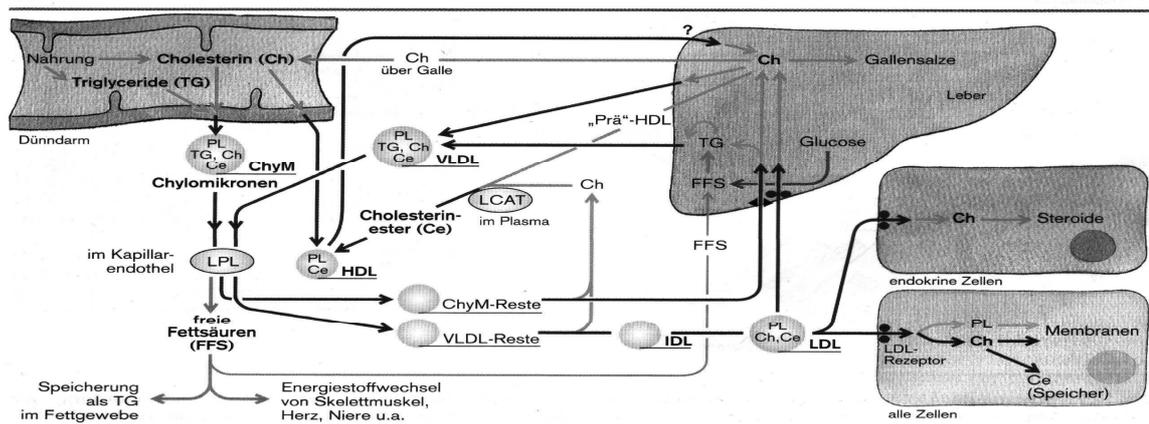


Abb. **Funktion der Lipoproteine** Die Triglyceride (TG) aus der Nahrung werden vor der Resorption gespalten, in den Darmzellen jedoch wieder zu TG synthetisiert und zusammen mit anderen Lipiden in Chylomikronen eingebaut. Diese verlassen den Darm über die Lymphbahn, gelangen ins Blut und verlieren im Kapillarbett (vor allem des Fettgewebes) einen Teil ihrer TG, der von der endothelialen Lipoproteinlipase (LPL) in freie Fettsäuren (orange) gespalten wird (Speicherung als TG in Fettzellen). Die Chylomikronenreste (remnants) erreichen die Leber, die spezifische Rezeptoren dafür besitzt, und laden dort ihren Inhalt

ab. Die Leber formt neue Lipoproteine, VLDL, die in der Peripherie ebenfalls Fettsäuren abgeben. Die VLDL-Reste beladen u. a. „Prä“-HDL mit Cholesterinestern (Ce), wobei die vorausgehende Veresterung des Cholesterins (Ch) durch die Lecithin-Cholesterolacyl-Transferase (LCAT) des Plasmas katalysiert wird, und es entstehen HDL. VLDL-Reste werden dabei zu IDL und LDL umgewandelt. LDL dienen vor allem der Versorgung der Zellen mit Cholesterin (Ch) und Phospholipiden (PL). Die Funktion der HDL, die auch vom Darm gebildet werden, ist nicht ganz geklärt; evtl. dienen sie dem Ch-Transport von der Peripherie zur Leber.

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Verstoffwechslung der Triglyceride im menschlichen Organismus {Cook et al., 1996}.

Fette werden im Plasma als freie Fettsäuren, gebunden an Albumin, oder in Lipoproteinen transportiert. Am Aufbau der Lipoproteine sind Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide und Eiweiße, sog. Apolipoproteine, beteiligt. Triglyceridreich sind Chylomikronen und VLDL (very low density lipoprotein). Erstere transportieren Triglyceride aus der Nahrung zur Leber, letztere endogene Triglyceride, die in der Leber gebildet wurden ins periphere Gewebe {Keller et al., 1996}.

Die Propofol LCT - Präparation besteht zu 99% aus langkettigen Fettsäuren der Länge C16 und C18 (Abb. 3a). Im Gegensatz dazu setzt sich die Propofol MCT/LCT - Präparation nur zu 54% aus langkettigen Fettsäuren der Länge C16 und C18, und zu 45% aus mittelkettigen Fettsäuren der Länge C8 bis C10 (Abb. 3b) zusammen.

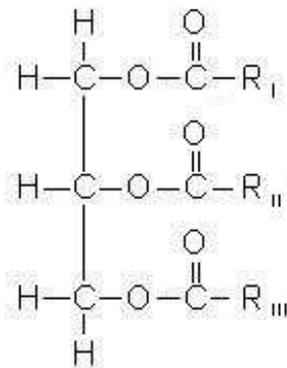
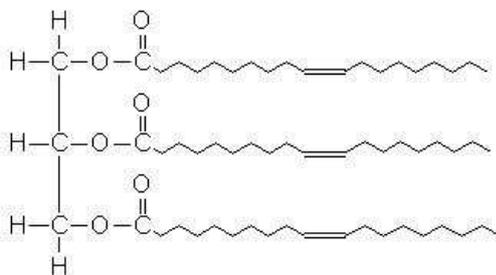


Abb. 2: Dargestellt ist der allgemeine Aufbau eines Triglycerid - Moleküls. Dabei werden drei Fettsäuren unterschiedlicher Länge (R=Rest) mit einer Esterbindung über ein Glycerin - Anteil verbunden.

3 a)



3 b)

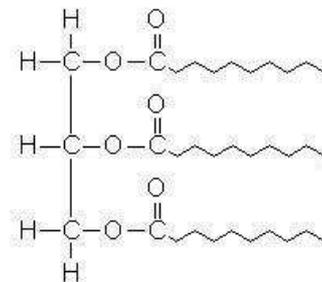


Abb. 3: a) langkettige Fettsäure (LCT) der Länge C18
b) mittelkettige Fettsäure (MCT) der Länge C9

Im Stoffwechsel der Lipoproteine können ein exogener und ein endogener Fettabbauweg unterschieden werden. Im exogenen Fettabbauweg werden Nahrungslipide vom Darm zur Leber transportiert, im endogenen Weg dagegen Lipoproteine hepatischen Ursprungs verstoffwechselt und aus dem Blut ausgeschleust.

Exogener Fettabbau:

In der Dünndarmwand, in Enterozyten, werden aus den aufgenommenen Spaltstücken, vorwiegend durch Übertragung freier Fettsäuren auf β -Monoglyceride, wieder Triglyceride synthetisiert. Aus diesen entstehen dann zusammen mit verestertem Cholesterin und Apoproteinen (vorwiegend Apolipoprotein B-48) Chylomikronen. Die Chylomikronen werden in die Lymphe abgegeben und gelangen über den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf. Sie nehmen dort aus HDL Apolipoproteine, darunter auch Apolipoprotein C II, auf. Apolipoprotein C II ist ein Aktivator der Lipoproteinlipase, ein Enzym, das vor allem an den Endothelien der kleinen Blutgefäße im Muskel- und Fettgewebe lokalisiert ist. Durch die Lipoproteinlipase wird der Triglycerid -Gehalt der Chylomikronen vermindert, die dabei freigesetzten freien Fettsäuren und β -Monoglyceride werden in Fettgewebe und Muskulatur aufgenommen. Die bei diesem Prozess entstandenen Chylomikronen-Remnants sind reich an Cholesterinestern und können dann aufgrund des von HDL übertragenen Apolipoproteins E in die Leber aufgenommen werden. Die Bindung der Chylomikronen-Remnants an die Leberzelle erfolgt durch das Apolipoprotein E.

Endogener Fettabbau:

In der Leberzelle werden VLDL synthetisiert und in die Blutzirkulation abgegeben. Sie enthalten neben Apolipoprotein B 100 auch die Apolipoproteine E und C werden, wie die Chylomikronen, durch die Lipoproteinlipase zu Lipoproteinen intermediärer Dichte (IDL) und schließlich durch die hepatische Triglyceridlipase zu LDL abgebaut. Wahrscheinlich wird durch Apolipoprotein C I die Wiederaufnahme von VLDL in die Leberzelle gehemmt. Aber bereits die IDL können vorwiegend über ihren Apolipoprotein E-Anteil an den sogenannten Apolipoprotein B-100 und E abhängigen LDL - Rezeptor binden und so verstoffwechselt werden. Die LDL werden zu 60 - 70 % durch Bindung und Aufnahme an diese LDL - Rezeptoren, die sich in nahezu allen Geweben des menschlichen Körpers finden, aus dem Blut entfernt. Die Bindung erfolgt durch das einzige in den LDL noch

vorhandene Apoprotein, das Apolipoprotein B-100. Die rezeptorvermittelte Aufnahme der LDL dient der Versorgung der Zellen mit Cholesterin und fettlöslichen Vitaminen. Der dichteste Besatz mit LDL - Rezeptoren findet sich an den Zellen der Nebennierenrinde und der Ovarien. Den quantitativ größten Anteil an der LDL-Elimination leistet jedoch die Leber. Die Höhe der LDL - Konzentration im Blut ist damit neben dem Ausmaß der Produktion aus VLDL und IDL auch abhängig vom Ausmaß der Aufnahme in die Zellen, d.h. von der Anzahl der zur Verfügung stehenden funktionsfähigen LDL - Rezeptoren. Die LDL - Rezeptoren sind ab einer Konzentration von etwa 200 mg/dl gesättigt.

Die Zahl der LDL - Rezeptoren an der Zelloberfläche wird durch den Cholesteringehalt der Zelle reguliert. Nach Bindung der LDL an den Rezeptor werden beide als Komplex in die Zelle aufgenommen. LDL wird abgebaut und die für den Zellstoffwechsel nicht notwendigen Bestandteile werden aus der Zelle freigesetzt. Der Rezeptor wird wieder zur Zellmembran transportiert. Das mit den LDL in die Zelle gelangte Cholesterin beeinflusst zelluläre Mechanismen. Erstens kommt es zur Hemmung der Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, dem Schlüsselenzym in der Cholesterin-Biosynthese. Dies bedeutet, dass weniger Cholesterin von der Zelle selbst synthetisiert wird. Zweitens wird die Aktivität der Acyl-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) aktiviert, um Cholesterin in seine Speicherform, die Cholesterinester, überführen zu können. Drittens wird die Expression von LDL - Rezeptoren vermindert.

30-40 % der im Blut vorhandenen LDL werden aber nicht über LDL - Rezeptoren verstoffwechselt, sondern über den sogenannten Scavenger-Pathway in Makrophagen eingeschleust. Im Gegensatz zur Aufnahme über LDL - Rezeptoren ist die Aufnahme über den Scavenger-Pathway unbegrenzt möglich. Die Expression von sogenannten Scavenger-Rezeptoren wird durch den zellulären Cholesteringehalt nicht beeinflusst. Die Makrophagen können daher mit Cholesterinestern überladen werden und sich in Schaumzellen umwandeln. Schaumzellen finden sich bereits in frühen Stadien atherosklerotischer Läsionen. Bei Inkubation mit nativem, also nicht chemisch verändertem LDL lassen sich die Makrophagen nicht zu Schaumzellen transferieren. Wird die Inkubation jedoch mit chemisch veränderten LDL durchgeführt, kann eine rasche Aufnahme der Lipoproteinpartikel in die Makrophagen beobachtet werden. Bei der

chemischen Modifikation handelt es sich v. a. um eine Oxidation oder Acetylierung aber auch um Komplexbildungen von LDL mit Antikörpern oder anderen Substanzen.

Es folgt weiter die Darstellung des Versuchsablaufes, eine Studiencharakterisierung, eine Propofolanalytik und Interleukin 6 – Analytik, eine Patientenerhebung, die Datenerhebung, der Ablauf der Messungen, die Messzeitpunkte, sowie Blutabnahme, Verarbeitung, Erhebung der Messparameter und Statistik.

3.2 Versuchsablauf

Im weiteren wird die Aufarbeitung und Verarbeitung der Proben von Glycerin im Serum und Gesamt - Glycerin im Kapitel 3.3 der „Glycerin / Glycerid – Analytik“ beschrieben, sowie die daraus resultierende Berechnung der Triglycerid –Konzentrationen (Kapitel 3.3.9).

Der Versuchsablauf ist chronologischer Reihenfolge angeordnet: Aufarbeitung der Proben für Gesamt-Glycerin und freies Glycerin im Serum (Kapitel 3.3.4, Kapitel 3.3.5), Messen der Extinktion (Kapitel 3.3.6), Ablauf der Vorreaktion (Kapitel 3.3.7), Ablauf der Hauptreaktion (Kapitel 3.3.8), Berechnung der Triglycerid-Konzentrationen (Kapitel 3.3.9).

3.3 Glycerin / Glycerid - Analytik

Die Methodik bezieht sich auf die enzymatische Bestimmung von Gesamt - Glycerin (entspricht freiem und verestertem Glycerin) und Glycerin im Serum {Wieland, 1984} nach dem Prinzip der direkten Messung.

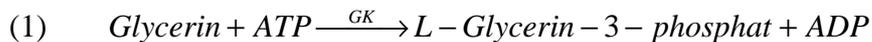
Zunächst wurde in einer Testphase das optimale Probevolumen für die enzymatische Reaktion ermittelt. Dieser Test war nötig, um die genauen Probevolumina bei der Enzymreaktion zu erhalten. War das Probevolumen zu groß, so konnte die erhaltene Absorption nicht verwertet werden, weil nur ein Teil der Substanz enzymatisch reagierte hatte. War das Probevolumen zu gering, so lag das Ergebnis unterhalb der Nachweisgrenze.

Zur Bestimmung der Gesamt - Glycerin - Konzentration und des freien Glycerins im Serum wurde eine Analysemethode für Enzymatische BioAnalytik verwendet [Enzymatische BioAnalytik; Nr. 148270; Boehringer Mannheim; Deutschland].

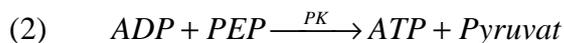
3.3.1 Prinzip der direkten Messung

Die Messung der Gesamt - Glycerin - Konzentration und der freien Glycerin - Konzentration im Serum wurde nach folgender enzymatischen Reaktion ermittelt:

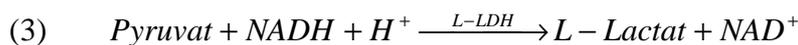
Glycerin wurde in der durch Glycerolkinase (GK) katalysierten Reaktion durch Adenosin-5`-triphosphat (ATP) zu L-Glycerin-3-phosphat phosphoryliert:



Mittels Pyruvat-Kinase (PK) wurde das entstandene Adenosin-5`-diphosphat (ADP) durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP überführt:



Pyruvat wurde dann durch reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) in Gegenwart des Enzyms L-Lactat-Dehydrogenase (L-LDH) zu L-Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxidiert wurde:



Die während der Reaktion verbrauchte NADH - Menge war der Glycerin - Menge äquivalent.

Die Absorption der zu bestimmenden Meßgröße NADH wurde mit Hilfe eines Spektralphotometers [HP 8453 UV – Spektrophotometer, Aglient Technologies Deutschland GmbH, Germany] bei einer Wellenlänge von 340 nm bestimmt.

3.3.2 Aufarbeitung der Proben

Für jeden Patienten wurde zu den vorgegebenen Zeitpunkten sowohl das Gesamt - Glycerin als auch das freie Glycerin im Serum ermittelt. Aus der Differenz berechnete sich die Triglycerid - Konzentration.

Für die Bestimmung des Glycerins im Serum wurde 1 ml Plasma zum Test eingesetzt, für die Bestimmung von Gesamt - Glycerin 0,2 ml Plasma.

3.3.3 Prinzip des Analysenablaufes

Die Proben wurden, nachdem sie abgenommen, abzentrifugiert und abpipettiert worden waren, eingefroren. Zur Bestimmung des Gesamt - Glycerins und des Glycerins im Serum wurden diese Proben bei Raumtemperatur und unter Lichtabschluß für ca. 30 - 60 Minuten aufgetaut. Dieses Vorgehen gewährleistete ein schonendes Auftauen und schloss eine Verfälschung der Ergebnisse beim Auftauen weitgehend aus {Hodson et al., 2002},{Stokes et al., 1986}.

Im nächsten Verarbeitungsschritt wurden die Proben aufgearbeitet (siehe 3.3.4 / 3.3.5), so dass sie zum Test [UV-Test zur Bestimmung von Glycerin in Lebensmitteln und anderen Probenmaterialien, Enzymatische BioAnalytik, Boehringer Mannheim, Deutschland] eingesetzt werden konnten. Der Test bestand aus zwei Reaktionsschritten: Vorreaktion und Hauptreaktion.

Zuerst wurde die Vorreaktion durchgeführt, anschließend in den selben Küvetten die Hauptreaktion. Die Werte wurden jeweils dokumentiert und die erhaltenen Extinktionen von Vorreaktion und Hauptreaktion gegeneinander verrechnet.

3.3.4 Aufarbeitung des Serums: freies Glycerin im Serum

1 ml Plasma wurde mit 2 ml bidestilliertem Wasser im Zentrifugenglas gemischt. Sämtliche Pipettierschritte bei einer Menge von 0,5 ml bis 2 ml wurden mit Hilfe einer Multipipette durchgeführt [Multipipette Eppendorf]. Anschließend wurden die Reagenzgläser auf einem elektrischen Mischer [Vortex Genie 2TM, Scientific Industries, Inc., USA] geschüttelt und 5 Minuten lang im siedenden Wasserbad [Hotplate magnetic Stirrer, Cenco Instrumenten

B.V., The Netherlands] erhitzt. Danach wurden die Proben 6 Minuten lang bei 2500 G zentrifugiert [Varifuge 3,0 R, Heraeus Instruments, Germany]. Von dem erhaltenen Überstand wurden 2 ml zur Analyse eingesetzt. Lag die bestimmte Extinktion außerhalb des Messbereiches (Extinktionsdifferenz der Probe (ΔE_{Probe}) größer als 1,000 (gemessen bei 340 nm) so war die Konzentration von Glycerin in der Probenlösung zu hoch und wurde gemäß Verdünnungstabelle verdünnt), so wurden 0,5 ml des Überstandes zur Analyse verwendet.

Bei der Probenvorbereitung ergab sich aus dem Probevolumen (1 ml), dem Volumen an bidestilliertem Wasser (2 ml) sowie dem spezifischen Gewicht des Probenmaterials (1,03 g/ml Plasma bzw. Serum) und dem Flüssigkeitsanteil (0,92 bei Plasma bzw. Serum) der Verdünnungsfaktor F:

$$(4) \quad F = \frac{1,000 * 1,03 * 0,92 + 2,000}{1,000} = 2,95$$

Dieser Faktor mußte bei der späteren Berechnung berücksichtigt werden.

3.3.5 Aufarbeitung des Serums: Gesamt - Glycerin

Die Bestimmung des Gesamt - Glycerins erfolgte aus 0,2 ml Plasma das mit 0,5 ml ethanolischer Kalilauge (0,5 mol/l; glycerinfrei) im Zentrifugenglas gemischt wurde. Die Zentrifugengläser wurden dann auf einem elektrischen Mischer [Vortex Genie 2TM, Scientific Industries, Inc., USA] geschüttelt, mit Parafilm[®] [eingetragenes Warenzeichen der American Can Co., Greenwich, Ct., USA] verschlossen und 30 Minuten lang im Wasserbad [Julabo SW 21, Julabo Labortechnik GmbH, Germany] bei 55 Grad Celsius inkubiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die Reagenzgläser mit 1 ml 0,15 molarer Magnesiumsulfatlösung versetzt und 6 Minuten lang bei 2500 G zentrifugiert. Von dem entstehenden Überstand wurde 1 ml eingesetzt.

Bei der Probenvorbereitung ergab sich aus dem Probevolumen (0,2 ml), dem Volumen der ethanolischen Kalilauge (0,5 ml) und dem Volumen der Magnesiumsulfat-Lösung (1 ml)

sowie dem spezifischen Gewicht des Probenmaterials (1,03 g/ml Serum) und dem Flüssigkeitsanteil (0,92 bei Serum) der Verdünnungsfaktor F:

$$(5) \quad F = \frac{0,2 * 1,03 * 0,92 + 0,5 + 1,0}{0,2} = 8,45$$

Dieser Verdünnungsfaktor mußte bei der späteren Berechnung berücksichtigt werden.

3.3.6 Messen der Extinktion

Während bei der Menge von 0,5 ml bis 2 ml die Multipipette eingesetzt wurde, wurde bei kleineren Mengen mit der Einmalpipette (10-200 µl) gearbeitet. Die Messung der Extinktion erfolgte am Photospektrometer.

Für die weitere Verarbeitung der Proben wurde folgendes Pipettierschema angesetzt:

Tabelle 1: Herstellung für die Extinktionsmessung von Glycerin im Serum:

	Leerwert	Glycerin im Serum (T0-T24)	Kontrolle
Lsg.1 (NADH)	1,000 ml	1,000 ml	1,000 ml
Probenlösung	-	2,000 ml	0,100 ml
Wasser	2,000 ml	-	1,900 ml
Lsg. 2 (Enzym)	0,010 ml	0,010 ml	0,010 ml

Legende: **Lsg.1 (NADH):** 2,0 g Coenzym/Puffer-Gemisch zusammengesetzt aus: Glycylglycin-Puffer, pH 7,4; NADH, ca. 7 mg; ATP, ca.22 mg; PEP-CHA, ca. 11 mg; Magnesiumsulfat; Stabilisatoren

Lsg.2 (Enzym): 0,4 ml Suspension, zusammengesetzt aus: Pyruvat-Kinase, ca. 240 U; L-Lactat-Dehydrogenase, ca. 220 U

Leerwert: Der Leerwert bestand aus Lösung 1 (NADH) und bidestilliertem Wasser.

Kontrolle: Glycerin-Standard-Lösung zur Testkontrolle.

T0 - T24: Messzeitpunkte.

Tabelle 2: Herstellung für die Extinktionsmessung von Gesamt - Glycerin:

	Leerwert	Gesamt-Glycerin (T0-T24)	Kontrolle
Lsg.1 (NADH)	1,000 ml	1,000 ml	1,000 ml
Probenlösung	-	1,000 ml	0,100 ml
Wasser	2,000 ml	1,000 ml	1,900 ml
Lsg. 2 (Enzym)	0,010 ml	0,010 ml	0,010 ml

Legende: **Lsg.1 (NADH):** 2,0 g Coenzym/Puffer-Gemisch zusammengesetzt aus: Glycylglycin-Puffer, pH 7,4; NADH, ca. 7 mg; ATP, ca.22 mg; PEP-CHA, ca. 11 mg; Magnesiumsulfat; Stabilisatoren

Lsg.2 (Enzym): 0,4 ml Suspension, zusammengesetzt aus: Pyruvat-Kinase, ca. 240 U; L-Lactat-Dehydrogenase, ca. 220 U

Leerwert: Der Leerwert bestand aus Lösung 1 (NADH) und bidestilliertem Wasser.

Kontrolle: Glycerin-Standard-Lösung zur Testkontrolle.

T0 - T24: Messzeitpunkte

Die Kontrolle wurde bei jedem Patienten gemessen, um Pipettierfehler zu erkennen und auszuschließen. Anhand der Kontrolle konnte eine Aussage über die Genauigkeit der Durchführung des Arbeitens gemacht werden.

Die Konzentration der Kontrolllösung lag je nach Kit bei 0,403 g/l oder 0,394 g/l Glycerin.

Durch die Vorbereitung erhielt man pro Patient 22 Lösungsgemische, die bestimmt werden mußten. Sowohl für Gesamt - Glycerin als auch für Glycerin im Serum wurden 9 Proben, 1 Leerwert und 1 Kontrolle bearbeitet.

3.3.7 Starten der Vorreaktion

Die Probenlösung wurde mit bidestilliertem Wasser und Lösung 1 (NADH) gemischt. Durch Zugabe von 0,010 ml der Enzymlösung (Lösung 2: Pyruvat-Kinase) wurde die Vorreaktion gestartet. Um eine optimale Vermischung zu erreichen, wurde der Inhalt der Küvetten mit Rührspateln durchmischt. Die Extinktionen bei 340 nm wurden gegen den Leerwert gemessen. Nach Starten der Vorreaktion wurden nach 5 Minuten in chronologischer Reihenfolge die Extinktionen zu den vorgegebenen Messzeitpunkten

bestimmt: Leerwert, T0, T11, T12, T13, T14, T15, T22, T23, T24, Kontrolle (siehe 2.8 Messzeitpunkte). Das einmalige Messen für alle Proben betrug ca. 2 Minuten. Die nächste Messreihe startete anschließend zum Zeitpunkt 7 Minuten nach Beginn der Vorreaktion. Gemessen wurde nach 5, 7, 9, 11 und 13 Minuten. Wurde nach ca. 5 – 7 Minuten keine Änderung der Extinktion mehr festgestellt, so war das enzymatische Gleichgewicht (entsprechend: Stillstand der Reaktion) erreicht und es wurde die Extinktion (E_1) und der Leerwert (L_1) dokumentiert.

Alle ermittelten Extinktionen wurden in eine Excel-Tabelle (Windows 95, Office 97, Microsoft, USA) übertragen, mit der die weitere Berechnung der Konzentration erfolgte.

3.3.8 Starten der Reaktion

Nach abgeschlossenen Vorreaktionen wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,010 ml der Enzymlösung (Lösung 3: Glycerokinase) gestartet. Die Durchmischung der Proben erfolgte ebenfalls mit Rührspateln. Nach 5,7,9,11 und 13 Minuten erfolgten die wiederholten Messungen der Extinktionen der Proben gegenüber dem Leerwert. Es wurde wieder in chronologischer Reihenfolge gemessen.

Waren bei E2 die Extinktionsdifferenzen pro Zeiteinheit linear, so konnte auf die Extinktion zum Zeitpunkt des Reaktionsstartes (Zugabe von Lösung 3: Glycerokinase) rückextrapoliert werden.

Der Stillstand der Reaktion erfolgte nach ca. 5-10 Minuten. Die gemessenen Extinktionen (E_2 ; L_2) wurden dokumentiert und in die Excel-Tabelle übernommen.

3.3.9 Berechnung der Werte

Für den Leerwert und die Probe wurden die Extinktionsdifferenzen (E1-E2) gebildet. Die Extinktionsdifferenz des Leerwertes wurde von der Extinktionsdifferenz der Probe abgezogen:

$$(6) \quad \Delta E = (E1-E2)_{\text{Probe}} - (E1-E2)_{\text{Leerwert}}$$

Die gemessene Extinktionsdifferenz sollte zur Erzielung eines ausreichend präzisen Ergebnisses in der Regel mindestens 0,100 Extinktionseinheiten betragen. Die Konzentrationen wurden in der Einheit mmol/l angegeben. Nach folgender Formel ist auch eine Angabe in mg/dl möglich.

Umrechnung der Konzentration {Hönig und Oette, 2004}:

$$(7) \quad \text{Umrechnung:} \quad \text{mg/dl} = x \cdot 0,0114 \text{ mmol/l}$$

Empfindlichkeit und Nachweisgrenze:

Die geringste Extinktionsdifferenz, die das Verfahren unterscheiden kann, beträgt 0,005 Extinktionseinheiten. Das entspricht bei einem maximal einzusetzenden Probevolumen $v = 2$ ml und Messung bei 340 nm einer Konzentration an Glycerin von (0,1 mg/l) [4.

Empfindlichkeit und Nachweisgrenze; Enzymatische BioAnalytik ; Test-Kid .: Nr. 148 270 ; Boehringer Mannheim; Deutschland].

Die Nachweisgrenze von 0,4 mg/l ergibt sich aus der Extinktionsdifferenz von jeweils 0,020 (gemessen bei 340 nm) und dem maximalen Probevolumen von $v = 2$ ml.

Linearität:

Die Linearität der Bestimmung ist gegeben von ca. 0,4 mg Glycerin/ l Probelösung bei einem Probevolumen $v = 2$ ml (ca. 1 µg Glycerin/ Ansatz) bis zu 0,4 g Glycerin / l Probelösung bei einem Probevolumen $v = 0,1$ ml (ca. 40 µg Glycerin/ Ansatz). [5.

Linearität; Enzymatische BioAnalytik ; Test-Kid .: Nr. 148 270 ; Boehringer Mannheim ; Deutschland]

Präzision:

Bei einer Doppelbestimmung ausgehend von einer Probelösung ist mit Unterschieden bei den Extinktionsdifferenzen von 0,005 bis 0,010 Extinktionseinheiten zu rechnen. Das entspricht bei einem Probevolumen $v = 0,1$ ml und Messung bei 340 nm einer Konzentration von ca. 2-5 mg/l. Ist bei der Probenvorbereitung eine Verdünnung vorgenommen worden, so ist entsprechend mit dem Verdünnungsfaktor F zu multiplizieren. [6. Präzision; Enzymatische BioAnalytik ; Test-Kid .: Nr. 148 270 ; Boehringer Mannheim ; Deutschland].

Die resultierende Konzentration berechnet sich allgemein nach:

$$(8) \quad C = \frac{V * MG * \Delta E}{\epsilon * d * v * 1000} [g / l]$$

Legende:	V	=	Testvolumen (3,02 ml)
	v	=	Probevolumen (ml)
	MG	=	Molekulargewicht von Glycerin (92,1 g/mol)
	d	=	Schichtdicke (1 cm)
	ϵ	=	Extinktionskoeffizient von NADH bei 340 nm = 6,3 ($1 * \text{mmol}^{-1} * \text{cm}^{-1}$)
	F	=	Verdünnungsfaktor

3.3.9.1 Berechnung von Glycerin im Serum

Die Bestimmung von Glycerin im Serum erfolgte immer mit $v = 2$ ml Probevolumen. Der Verdünnungsfaktor lag bei 2,95:

$$(9) \quad c = \frac{3,02 * 92,1 * \Delta E * 2,95}{6,3 * 1 * 2 * 1000} [g/l]$$

3.3.9.2 Berechnung von Gesamt-Glycerin

Die Bestimmung von Gesamt - Glycerin erfolgte mit $v = 2$ ml Probevolumen. Der Verdünnungsfaktor lag bei 8,45:

$$(10) \quad c = \frac{3,02 * 92,1 * \Delta E * 8,45}{6,3 * 1 * 2 * 1000} [g/l]$$

Wurde statt 2 ml Probevolumen nur 0,5 ml eingesetzt, so wurde die Formel entsprechend geändert:

$$(11) \quad c = \frac{3,02 * 92,1 * \Delta E * 8,45}{6,3 * 1 * 0,5 * 1000} [g/l]$$

Die Berechnung der Werte aus den Extinktionen erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel (Windows 95, Office 97, Microsoft, USA).

Berechnung der Triglycerid - Konzentration:

Die Konzentrationen von Glycerin im Serum (entspricht freiem Glycerin) und Gesamt - Glycerin wurden von jedem Patienten zu den oben genannten Zeitpunkten (siehe 3.3.7) ermittelt. Die Triglycerid - Konzentration berechnete sich aus der Differenz des Gesamt - Glycerins und des Glycerins im Serum:

$$(12) \quad \text{Triglyceride} = \text{Gesamt - Glycerin} - \text{Glycerin im Serum}$$

Die Angabe der Einheiten erfolgte in mmol/l.

3.4 Propofolanalytik

Es folgt eine Beschreibung des Medikamentes Propofol sowie dessen pharmakokinetischen und pharmakologischen Wirkungen.

Propofol, chemisch bezeichnet als 2,6-Diisopropylphenol (nach IUPAC), ist ein Injektionsnarkotikum zur Narkoseeinleitung und -führung sowie zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen {Theilen et al., 2002}, {Christensen und Thunedborg, 1999}, {Murdoch und Cohen, 2000}. Dabei wirkt es rein hypnotisch, ohne analgetische Effekte zu zeigen. Im Zusammenhang mit der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) wird es zur Supplementierung von Opioiden per infusionem verwendet.

Die Propofol - Konzentrationen wurden zu den Zeitpunkten T0-T25 (siehe 2.8 Messzeitpunkte) unter Zuhilfenahme der Hochleistungsflüssigchromatographie mit Fluoreszenzdetektor analysiert.

3.4.1 Öl - Wasser - Emulsion

Als wasserunlösliche Substanz kommt Propofol in einer isotonen sterilen Öl - Wasser - Emulsion zur Anwendung und wird intravenös verabreicht. Es kommen 1 und 2%ige Lösungen zum Einsatz, bei denen sich 10 bzw. 20 mg Wirkstoff in 1 ml Emulsion finden. Bisher wurde eine Fettemulsion aus langkettigen Triglyceriden verwandt, die in dieser Studie als Propofol LCT - Präparation bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu wurde eine Emulsion untersucht, die zur Hälfte aus langkettigen Triglyceriden (LCT) und zur Hälfte aus mittelkettigen Triglyceriden (MCT) besteht. Die Zusammensetzung der Propofol LCT - Präparation bestand zu 99% aus langkettigen Fettsäuren der Länge C-16 und C-18. Die Zusammensetzung der Propofol MCT/LCT - Präparation bestand zu 45% aus Fettsäuren der Länge C 8 bis C 10 und zu 54% aus Fettsäuren der Länge C-16 und C-18.

Hintergrund dieser neuen Zusammensetzung der Fettemulsion ist die Minimierung der Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen durch Hypertriglyceridämien unter kontinuierlicher Propofol - Gabe, wie zum Beispiel die fulminant verlaufende Pankreatitis {Barrientos-Vega et al., 1997}, {Eddleston und Shelly, 1991}, {Mateu und Barrachina,

1996}, {Kumar et al., 1999} oder das Propofol - Infusionssyndrom mit Todesfolge {Kang, 2002}, {Kelly, 2001}, {Cremer et al., 2001}, {Wolf et al., 2001}.

Zudem schreibt man reinen Propofol LCT - Präparationen immunsupprimierende Eigenschaften zu, bei einer bisher immunneutralen oder immunstimulierenden Wirkung von Propofol MCT/LCT - Präparationen {Sedman et al., 1990}, {Sedman et al., 1991}, {Heine et al., 2001}.

3.4.2 Pharmakokinetik: Propofol vs. Triglyceride

Propofol verteilt sich nach intravenöser Einzelgabe schnell ins Gewebe und Gehirn, wodurch ein rascher Wirkeintritt innerhalb von 30-60 Sekunden erreicht wird {Bryson et al., 1995}.

Nach intravenöser Gabe von 2,0 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht geht das Bewusstsein innerhalb einer Minute verloren und die Narkose hält nach einmaliger Verabreichung ca. 5 bis 10 Minuten an {Büch und Büch, 1996}.

Die Plasmaproteinbindung des verabreichten Propofols wird mit 98% angegeben.

Die Leber ist Hauptmetabolisierungsort, die entstehenden Metaboliten besitzen keine anästhetische Wirkung mehr. 88% der Initialdosis werden in Form von Metaboliten über die Nieren eliminiert, lediglich 0,3 % verlassen den Körper unverändert.

Betrachtet man spezielle Patientengruppen, so fallen Besonderheiten in Bezug auf das Alter der Patienten auf. Kinder benötigen im Vergleich zu Erwachsenen höhere Dosierungen von Propofol während der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose {Kanto und Gepts, 1989}. Ältere Patienten zwischen 65-80 Jahren hingegen sprechen im Vergleich bereits auf niedrigere Dosierungen an. Die Gründe liegen in einem geringeren zentralen Kompartimentvolumen und einer verminderten Clearancerate im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (18-35 Jährige) {Kanto und Gepts, 1989}, {Kirkpatrick et al., 1988}. Eine Nierenfunktionsstörung hat keine Auswirkung auf die Aufwachzeit nach Propofol - Anästhesie, da trotz Kumulation der Metaboliten diese keine klinische Wirkung besitzen. Bei Störungen der Leberfunktion zeigen sich ebenfalls keine relevanten Änderungen in der Wirkdauer {Kanto und Gepts 1989 ID: 86}. Die Zusammensetzung der Öl - Wasser - Emulsion, als Propofol MCT/LCT - Präparation oder Propofol LCT - Präparation, spielt

keine Rolle in der Pharmakokinetik und –dynamik von Propofol {Beller et al., 1988},{Theilen et al., 2002}. Ein Wirkmechanismus für Propofol, das zu anderen Hypnotika keine strukturelle Ähnlichkeit besitzt, konnte noch nicht aufgedeckt werden. Bisher konnten lediglich eine GABAnerge und Glutamat vermittelte Beeinflussung {Westphalen und Hemmings, 2003} sowie eine Dopamin - Antagonistische Beeinflussung {Bryson et al., 1995} nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3:

Parameter	Propofol
HWZ (in Minuten)	$T_{1/2\alpha}$: $1,8 \pm 1,5$ $T_{1/2\beta}$: 71 ± 12 $T_{1/2\gamma}$: 1681 ± 184
Clearance	2,11 l/min
Elimination	23-50ml/kg/minute
Plasmaproteinbindung	98 %

Legende: Die Tabelle zeigt pharmakokinetische Eigenschaften von Propofol

3.4.3 Pharmakologische Wirkungen

Als Hypnotikum entfaltet Propofol in klinischen Dosen von etwa 2,0 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht intravenös, abhängig von der Injektionszeit, innerhalb von 30-40 Sekunden eine allgemeine Suppression der ZNS-Aktivität, eine Sedierung und Hypnose.

Nach Propofol - Einzelgabe ist die therapeutische Wirkdosis infolge rascher Umverteilung und Metabolisierung bereits nach vier bis sechs Minuten unterschritten. Anders ist dies bei kontinuierlicher Infusion über mehrere Stunden. Hierbei ist die kontextsensitive Halbwertszeit weniger als 25 Minuten bei dreistündiger Dauerinfusion, bei Infusion über mehr als acht Stunden 50 Minuten. Das Einschlafverhalten wird als rasch und angenehm

beschrieben, das vollständige Erwachen als schnell und ohne Benommenheit {Fulton und Sorkin, 1995}.

Propofol bewirkt nach Injektion eine vorübergehende Atemdepression von etwa 1 Minute Dauer. Kardiovaskulär sind vor allem ein Blutdruckabfall durch verminderten peripheren Gefäßwiderstand und negativ inotrope Wirkung um 10-20 mmHg systolisch und 5-15 mmHg diastolisch zu beachten. Dies speziell bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder älteren Menschen. Zudem kann es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens kommen. Im Rahmen von Untersuchungen an Schweineherzen konnte eine Verbesserung der funktionellen und metabolischen Erholung des Myokards nach Herzstillstand durch hypotherme kardioplegische Lösungen aufgezeigt werden. Dabei spricht man Propofol Funktionen eines Kalziumkanalblockers {Yang et al., 1996} und Antioxidans {Murphy et al., 1992} zu. In der Neuroanästhesie wird Propofol verwendet, da es den Hirndruck reduziert und den Cerebralen Perfusionsdruck erhöht. Zudem hat Propofol eine antikonvulsive {Kanai et al., 1999},{Bryson et al., 1995} und antiemetische Wirkung {Bryson et al., 1995}.

Als Nachteil wird der Injektionsschmerz bei Verabreichung über eine periphere Vene gesehen, der bei der Propofol LCT - Präparation stärker ist als bei der Propofol MCT/LCT - Präparation {Larsen et al., 2001}.

Anaphylaktische Reaktionen im Sinne von Bronchospasmen, Erythemen oder Hypotensionen nach Propofol - Gabe sind selten {Bryson et al., 1995}. Es beeinflusst weder den Plasma -Histamin - Spiegel noch die Komplementreaktion oder den Immunglobulin - Spiegel.

Die Leber- und Nierenfunktion werden bei Gesunden wie auch bei Patienten mit bereits bestehenden moderaten Funktionseinschränkungen nicht klinisch relevant beeinträchtigt {Servin et al., 1990}.

3.4.4 Propofolbestimmung

Zur quantitativen Bestimmung der Propofol – Konzentration wurden Blutproben zu den im Prüfplan festgelegten Messzeitpunkten abgenommen (siehe 2.8 Messzeitpunkte).

Pro Blutentnahmezeitpunkt wurde eine Doppelbestimmung der Propofol – Konzentration durchgeführt.

Die hier verwendeten Daten für die Propofol - Konzentrationen und die Propofol - Gesamtmenge beziehen sich auf die Auswertung von Pia Botzem als Bestandteil dieser Untersuchung (Vergleich zwischen der Propofol MCT/LCT - Präparation und der Propofol LCT – Präparation in Bezug auf immunologische Parameter).

3.4.4.1 Aufarbeitung der Proben

Ziel der Aufarbeitung war es, das lipophile und somit unpolare Propofol aus den Plasmaproben zu extrahieren, so dass es anschließend quantitativ chromatographisch bestimmbar war.

Dazu wurde das Plasma zuerst mit Internem Standard (Thymol) versetzt, um zur Analyse eine Konzentrationsbeziehung zu ermöglichen. Im weiteren Schritt wurde Cyclohexan zugegeben, eine Extraktionslösung, in die das Propofol nach 30 minütigem Schütteln aus dem Plasma übergeht. Nach dem Zentrifugieren konnte die Cyclohexan-Propofol-Lösung durch Abpipettieren vom Plasma getrennt werden. Durch Zugabe des schwer flüchtigen Cyclohexanol erreichte man eine 100%ige Wiederfindung des Propofols beim anschließenden Abdampfen des Cyclohexans unter inertem N₂-Gas im 37°C warmen Wasserbad.

Zur Erstellung einer Propofol - Eichkurve wurde eine Propofol - Verdünnungsreihe mit Propofol - Konzentrationen von 0,01 bis 10,00 µg Propofol/ml angefertigt, die in Patientenserum nicht mit Propofol behandelter Patienten gelöst und nach der oben geschilderten Durchführungsvorschrift aufgearbeitet wurde.

Messung am HPLC:

Die Messung am Detektor erfolgte bei einer optimierten Wellenlänge von 275/301 nm. Dabei traten Retentionszeiten für Thymol von 3,7 min und für Propofol von 5,6 min bei einer Gesamtlaufzeit pro Probe von 10 min auf.

3.5 Immunologische Analytik

Im Rahmen dieser Studie wurde zusätzlich der Zusammenhang zwischen Fettsäuren und der Immunantwort untersucht. Dazu wurden die immunologischen Parameter Interleukin 6 und TNF- α bestimmt.

Die hier verwendeten Interleukin 6- Konzentrationen beziehen sich auf die Auswertung von Pia Botzem als Bestandteil dieser Untersuchung (Vergleich zwischen der Propofol MCT/LCT -Präparation und der Propofol LCT – Präparation in Bezug auf immunologische Parameter. Diese Arbeit wurde noch nicht veröffentlicht).

3.5.1 Bestimmung von Interleukin 6

Die Laboranalyse der Zytokine Interleukin 6 und TNF- α erfolgte mit dem enzymgekoppelten Immunabsorptionstest („enzyme-linked immunosorbent assay“, ELISA).

Das Interleukin 6 wurde in EDTA - Plasma bestimmt. Die Lagerung erfolgte bei Temperaturen zwischen -20°C und -80°C. Zur Analyse wurde ein kommerzielles ELISA – Kit – IL - 6-45min-EASIA [Medgenix/Biosource Europe S.A., Katalognummer: KAC1268] verwandt. EASIA steht dabei für „Enzyme Amplifies Sensitivity Immunoassay“.

3.6 Patienten

Die Untersuchung wurde in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin in Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn durchgeführt. Nach Zustimmung durch die Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis erfolgte der Einschluss der Patienten in die Untersuchung.

3.6.1 Patientenzahl und Fallzahlabschätzung

Die raschere Verstoffwechslung von MCT - LCT Mischemulsionen im Vergleich zu LCT -Emulsionen sollte zu niedrigeren Serum Glycerid – Glycerin - Spiegeln zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Beginn der Narkoseeinleitung führen.

Seien $\Sigma_{\text{Propofol Braun 2\%}}$, $\Sigma_{\text{Disoprivan 2\%}}$ die Mittelwerte der Serum Glycerid – Glycerin - Spiegel bei der Applikation von Propofol Braun 2% (Propofol MCT/LCT - Präparation) bzw. Disoprivan 2% (Propofol LCT - Präparation), so lassen sich die Null- und Alternativhypothese formulieren als:

$$(13) \quad H_0: \quad \Sigma_{\text{Propofol Braun 2\%}} \geq \Sigma_{\text{Disoprivan 2\%}}$$

$$(14) \quad H_1: \quad \Sigma_{\text{Propofol Braun 2\%}} < \Sigma_{\text{Disoprivan 2\%}}$$

Aus der vergleichenden Studie {Theilen et al., 2002} sind die mittleren Serum Glycerid – Glycerin - Spiegel zum Zeitpunkt 36 Stunden nach Narkoseeinleitung (adjustiert mit der Ausgangslage durch Berechnung der Differenzen) bekannt zu:

$$\Sigma_{\text{Propofol Braun 2\%}} = 0.35 \pm 0.31 \quad (n = 13)$$

$$\Sigma_{\text{Disoprivan 2\%}} = 0.85 \pm 0.87 \quad (n = 11)$$

Mit den statistischen Fehlern $\alpha = 0,05$ (einseitig), $\beta = 0,3$ und der Annahme der Normalverteilung der Daten ergab sich bei einseitiger Fragestellung eine Fallzahl von 2 x 24 Patienten, die notwendig war, um den in der oben genannten Studie beobachteten Unterschied zu trennen.

Unter Berücksichtigung einer Drop-out Rate von ca. 10% und der früheren Lage des Messzeitpunktes (24 Stunden nach Narkoseeinleitung gegenüber 36 Stunden) wurde eine Fallzahl $n = 2 \times 28$ Patienten für diese Studie als ausreichend angesehen, um das Studienziel zu erreichen.

3.6.2 Randomisierung

Mit Hilfe des Programms RANCODE, Vers. 3.1, wurde von der Biometrie der B.Braun Melsungen AG eine Randomliste erstellt (Blockrandomisierung mit unterschiedlich großen Blöcken), die eine Zuordnung der Patientennummern sowohl zu den beiden Versionen der Studienmedikation (Propofol MCT/LCT - Präparation, Propofol LCT - Präparation) als auch zu der Reihenfolge der Einleitungshypnotika herstellte.

Anhand der Randomliste wurden die Randomisierungsumschläge (je Patientenummer ein Umschlag) erstellt. Die Randomliste verblieb unter Verschluss beim Studienkoordinator.

Den in die Studie aufgenommenen Patienten wurde, beginnend mit 1, eine aufsteigende fortlaufende Patientenummer zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte durch Öffnen des entsprechenden Randomisierungsumschlags, der die Informationen zur Studien- und Narkoseeinleitungsmedikation enthielt. Der Umschlag wurde am Morgen der Operation vom Prüfarzt geöffnet.

3.6.3 Patientenauswahl / Teilnahme Kriterien

Die Untersuchung wurde an Patienten durchgeführt, die sich wegen einer koronaren Herzkrankheit oder eines Klappenvitiums mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine einer Bypassoperation oder einem Herzklappenersatz unterziehen mußten, und über 24 Stunden intubiert und sediert blieben.

Einschlußkriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- elektive Bypassoperation oder Klappenersatz aufgrund einer koronaren Herzkrankheit
- ASA I - III
- Operation mit Herz-Lungen-Maschine
- Sedierung $>$ 24 Stunden

Ausschlußkriterien:

- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Medikamenten- oder Drogenabusus
- voraussichtliche Sedierungsdauer unter 24 Stunden
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Propofol oder Fettemulsionen
- bekannte Epilepsie
- abgelaufenes Schädel-Hirn-Trauma mit der Möglichkeit einer bleibenden EEG-Veränderung
- stark eingeschränkte Leberfunktion mit einer Cholinesterase von unter 1000 U/I
- dekompensierte Niereninsuffizienz mit Anurie
- extreme Adipositas oder Kachexie ($-30\% <$ Broca-Index / Studie $<$ $+ 50\%$)
- Langwirkende Sedativa am Tag der Operation
- Schwangerschaft
- Ejektionsfraktion $<$ 35% oder kardiovaskuläre Instabilität

3.7 Datenerhebung

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs wurden folgende studienrelevante Daten erfaßt: Nikotinabusus, Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, Ejektionsfraktion, ASA – Klassifikation {Larsen, 2002}.

3.8 Ablauf der Messungen

Am Vortag der Operation wurden die Patienten vom Prüfarzt über die Untersuchung aufgeklärt. Die Prämedikation erfolgte am Vorabend und am Tag der Operation mit 1 mg Flunitrazepam und 150 mg Ranitidin. Im Einleitungssaal wurde den Patienten ein peripherer venöser Zugang Größe G 16 am Unterarm gelegt. Daran angeschlossen wurden zwei Spritzenpumpen [Typ Perfusor[®] compact, B-Braun, Melsungen, Deutschland] mit den Medikamenten Propofol und Sufentanil [Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland]. Des weiteren erfolgte ein Flüssigkeitsersatz mit einer isotonen Elektrolytlösung in der Dosierung 2 ml/ kgKG/ h Nüchternheit. Die fördernden Spritzenpumpen wurden mit einem Personalcomputer [Toshiba Satellite 220 CS] verbunden, der jede Änderung der Dosierung digital erfaßte und aufzeichnete.

Ein zweiter PC dokumentierte die Änderung der hämodynamischen relevanten Parameter mittels EKG [Datex-Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg, Germany], EEG–Monitoring [Aspect A-1000, Aspect Medical Systems International B.V., The Netherlands], invasiver Blutdruckmessung an der Arteria radialis und eines Thermodilationskatheters [PV – 2015 L 16, Pulsion Med. Syst., München, Germany] in der Arteria femoralis. Die Blutproben wurden über den Zugang in der Arteria radialis oder in der Arteria femoralis gewonnen. Der Thermodilationskatheter diente zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Ein zentralvenöser Venenkatheter [3 Lumen, 7 French (2 1/3 mm)] wurde zur Volumensubstitution in die Vena jugularis interna gelegt.

Die Narkose wurde entsprechend dem Prüfplan entweder mit Sufentanil oder mit Propofol gestartet. Die Einleitung erfolgte mit einer Dosis von 1 mg / kgKG Propofol und 0,5 ng / kgKG Sufentanil über 6 Minuten. Zur Aufrechterhaltung der Narkose (bzw. anschließender Sedierung auf der Intensivstation) wurde, je nach klinischem Bedarf, eine

Dosis von 2-20 mg / kgKG / h Propofol und 0,5-2 µg / kgKG / h Sufentanil eingesetzt (Sedierung: 0,5 mg / kgKG / h Propofol und 0,25 µg / kgKG / h Sufentanil).

Vor dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde einmalig 400 I.E. / kgKG Standard - Heparin als Bolus verabreicht. Zum Ende der Behandlung mit der Herz-Lungen-Maschine wurde eine Heparin - Antagonisierung auf bis ca. 80% - 100% mit Protaminsulfat durchgeführt. 6 Stunden nach Operationsende wurde auf der Intensivstation eine Heparin - Gabe von 300 I.E. *h⁻¹ durchgeführt.

War eine Adrenalin - Gabe (und/oder Noradrenalin - Gabe) per infusionem notwendig, so lag die Dosierung bei allen Patienten zum Zeitpunkt Ende OP < 10 µg/min. Die Dosierung auf der Intensivstation lag unter 4 µg/min.

Die digitale Aufzeichnung der Parameter wurde sowohl im Operationssaal, als auch auf der Intensivstation bis zu 32 Stunden post OP via PC fortgeführt.

3.9 Messzeitpunkte

Die Triglycerid - Spiegel wurden bei allen untersuchten Patienten zu den **neun** angegebenen Zeitpunkten (**TG**) , entsprechend dem Prüfplan, bestimmt. Die Bestimmung der Propofol - Konzentration erfolgte zu insgesamt 26 Zeitpunkten:

Tabelle 4:

Beschreibung	Festlegung	Kürzel	Laboranalytik
Baseline	(Zeitpunkt variabel	= T0)	Propofol, TG , IL-6
Start Medikament 1	(Zeitpunkt variabel	= TM1)	
2 Minuten nach TM1	(festgelegter Zeitpunkt	= T1)	Propofol
4 Minuten nach TM1	(festgelegter Zeitpunkt	= T2)	Propofol
8 Minuten nach TM1	(festgelegter Zeitpunkt	= T3)	Propofol
16 Minuten nach TM1	(festgelegter Zeitpunkt	= T4)	Propofol
Start Medikament 2	(Zeitpunkt variabel	= TM2)	
2 Minuten nach TM2	(festgelegter Zeitpunkt	= T15)	Propofol
4 Minuten nach TM2	(festgelegter Zeitpunkt	= T6)	Propofol
8 Minuten nach TM2	(festgelegter Zeitpunkt	= T7)	Propofol
16 Minuten nach TM2	(festgelegter Zeitpunkt	= T8)	Propofol
Ende der Einleitung vor Hautschnitt	(Zeitpunkt variabel	= T9)	Propofol
Vor HLM	(Zeitpunkt variabel	= T10)	Propofol
Ende der HLM	(Zeitpunkt variabel	= T11)	Propofol, TG , IL-6
Ende OP	(Zeitpunkt variabel	= T12)	Propofol, TG , IL-6
12 Stunden nach Start	(festgelegter Zeitpunkt	= T13)	Propofol, TG , IL-6
24 Stunden nach Start	(festgelegter Zeitpunkt	= T14)	Propofol, TG , IL-6
Ende der Sedierung	(Zeitpunkt variabel	= TE)	Propofol
2 Minuten nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T16)	Propofol
4 Minuten nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T17)	Propofol
8 Minuten nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T18)	Propofol
16 Minuten nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T19)	Propofol
30 Minuten nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T20)	Propofol
1 Stunde nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T21)	Propofol
2 Stunden nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T22)	Propofol, TG
4 Stunden nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T23)	Propofol, TG
12 Stunden nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T24)	Propofol, TG
24 Stunden nach Sedierungsende	(festgelegter Zeitpunkt	= T25)	Propofol

(Legende: **TG**=Triglyceridkonzentration, Propofol=Propofolkonzentration, IL-6=Interleukin-6-Konzentration)

3.10 Blutabnahme und Verarbeitung

Die Abnahme des Blutes erfolgte über die Arteria radialis oder die Arteria femoralis, um den first – pass – Effekt der Leber zu umgehen.

Hierbei erfolgte die Blutabnahme aus einem geschlossenen System. Pro Abnahme wurden zuerst 5 ml Blut ins System vorgezogen und nach Abnahme von 12-15 ml Blut zur Analyse wieder ins System zurückgeführt. Anschließend wurde das System mit einer heparinisierten NaCl 0,9% in Lösung (500 I.E./250 ml NaCl 0,9 %) gespült. Die zeitgenaue Dokumentation der Blutentnahme erfolgte mittels der Daten - PC.

Das abgenommene Blut wurde in dafür markierte EDTA - Röhrchen gefüllt. Diese wurden 10 Minuten lang bei 2500 G zentrifugiert [Varifuge 3,0 R, Heraeus Instruments, Germany]. Es zeigte sich eine Trennung von Plasma und korpuskulären Blutbestandteilen. Das Serum wurde abpipettiert und tiefgekühlt gelagert, um die enzymatische Bestimmung der Proben zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Kam es zu keiner Differenzierung oder lag eine Hämolyse durch die Herz-Lungen-Maschine vor, so wurde der Zentrifugationsvorgang fortgeführt, bis eine Trennung erfolgte.

3.11 Herz-Lungen-Maschine

Zur Durchführung der Operation war der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und eine Kardioprotektion notwendig. Der Anschluss der Herz-Lungen-Maschine an das Kreislaufsystem des Patienten erfolgte über einen Spezialkatheter, der über den rechten Vorhof in die Vena inferior und superior eingeführt wurde. Über ein ableitendes Schlauchsystem, an das die Pumpeneinheit angeschlossen war, gelangte das Patientenblut über den Oxygenator zu einem Wärmeaustauscher, der die Bluttemperatur absenkte, weiter über eine Silikonkanüle in die Aorta ascendens zum Patientenkreislauf zurück. Wegen der erheblichen Thrombogenität der verwendeten Kunststoffleitungen musste die Gerinnungsfähigkeit des Patientenblutes abgesenkt werden. Dies geschah mittels Heparin in einer Dosierung von 2-3 mg/kgKG. Die Überwachung der Blutgerinnung erfolgt über den ACT - Test. Nach Beendigung der Operation und Entfernen der Kanülen wurde die Blutgerinnung durch Neutralisierung des Heparins mit Protamin wieder hergestellt.

Kardioprotektion

Um am Herzen arbeiten zu können und einen größeren Blutverlust sowie eine Luftembolisation zu vermeiden, wurde nach einem kardioplegischen Herzstillstand (Zusammensetzung der Kardioplegielösung: NaCl 147 mmol/l; CaCl₂ 2 mmol/l; Procain Hydrochlorid 1 mmol/l; KCl 20 mmol/l; MgCl₂ 16 mmol/l) in Hypothermie operiert. Nach Abtrennen des Herzens von der Zirkulation wurde eine ca. 4 Grad Celsius kalte Kardioplegielösung über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert und eine Oberflächenspülung des Herzens mit Eiswasser vorgenommen. Hierdurch wurde die Ischämietoleranz des Herzens stark verlängert. Durch den Wärmeaustauscher der Herz-Lungen-Maschine wurde die Patiententemperatur ebenfalls erniedrigt. Dies senkte den Stoffwechsel und erhöhte die Ischämietoleranz der Organe. Ziel war eine Hypothermie bei ca. 25 Grad Celsius. Durch die Hypothermie erhöhte sich die Viskosität des Blutes, welches zu einer Verminderung der Organperfusion führte und die Gefahr der Thrombenbildung beinhaltete. Deshalb war eine Hämodilution erforderlich (bis 20-25% Hämatokrit). Für diese wurden balancierte, annähernd plasmaisotone Elektrolytlösungen verwendet {Müller und Volb, 2002}.

3.12 Parameter

Die kontinuierliche Datenerfassung beinhaltete kardiologische, pulmonale und neurologische Parameter. Zu den kardiologischen und pulmonalen Parametern zählte das Elektrokardiogramm, der zentralvenöse Druck, der arterielle Blutdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung sowie die Atemfrequenz, das Ventilationsvolumen, der CO₂-Partialdruck und der Beatmungsdruck. Neurologische Parameter wurden über das Elektroenzephalogramm, den Bispektralindex und die spektrale Eckfrequenz erfaßt. Des Weiteren wurden die Infusionraten von Propofol und Sufentanil dokumentiert.

3.13 Statistik

Als deskriptive Verfahren wurden arithmetischer Mittelwert (MW) , empirische Standardabweichung (SD) und Standardfehler (sem) verwandt.

Zur Auswertung wurde das Programm Statistica for Windows [Release 4.0 B, Copyright[®], Statsoft, inc. 1993] verwendet. Es wurde eine ANOVA und ein posthoc LSD Test durchgeführt. Zur Analyse der Interleukin 6 - Konzentration wurde ein T-Test verwandt. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05.

Ergänzung:

ANOVA: Hiermit wird eine Varianzanalyse durchgeführt, um Hypothesen zu testen, ob die Mittelwerte zweier oder mehrerer Stichproben gleich sind. Das Verfahren ist eine Erweiterung des Zweistichprobentestes des T-Testes. Der LSD - Test ist äquivalent zum T-Test für unabhängige oder abhängige Werte, stellt jedoch einen Schutz gegen die ansteigenden α -Fehlerraten bei wiederholten Posthoc Vergleichen dar.

4 Ergebnisse

Es werden zunächst die demographischen und anamnestischen Daten der Patienten beschrieben. Es folgt die Darstellung der Propofol - Dosierung sowie der Propofol - Plasmakonzentration. Des weiteren werden die Parameter des Triglycerid - Stoffwechsels beim Gesamtkollektiv und bei Patienten mit pathologischen Stoffwechselfunktionen dargestellt.

4.1 Untersuchte Patienten

In die Untersuchung wurden 56 Patienten eingeschlossen, die Ergebnisse von 50 Patienten wurden ausgewertet.

6 Patienten (3 Propofol MCT/LCT - Präparation; 3 Propofol LCT -Präparation) wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 2 Patienten war eine Re - Operation notwendig, 1 Patient erlitt einen postoperativen Herzinfarkt und bei 3 Patienten war die Datenerhebung unvollständig.

Die Patienten der Gruppe Propofol LCT/MCT unterschieden sich nicht von den Patienten der Gruppe LCT hinsichtlich der demographischen Parameter (Tab.5). Das Verhältnis Männer zu Frauen unterschied sich in beiden Gruppen deskriptiv, dies erreichte jedoch keine statistische Relevanz.

Tabelle 5: Demographische Daten der untersuchten Patienten

		Propofol	
		MCT/LCT	LCT
Anzahl		24	26
Alter	[a]	67±10	65±12
Geschlecht		m:20 / w:4	m:17 / w: 9
Gewicht	[kg]	78±12	81±12
Größe	[cm]	172±8	172±9
OP - Zeit	[h]	04:11±0:58	03:49±0:59
HLM - Zeit	[h]	02:40±0:44	02:32±0:46
Sedierung	[h]	23±7	23±5
Propofolmenge	[g]	3,7±1,5	4,0±1,5

Tab.5 Demographische Daten zwischen Propofol MCT/LCT - Präparation und Propofol LCT - Präparation. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

Eine Übersicht über Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten sowie kardiale Funktion und Narkosefähigkeit liefert Tabelle 6. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Propofol - Präparationen.

Tabelle 6: Anamnese

	MCT / LCT	LCT
Raucher	8	5
Hypertonie	20	21
Diabetes mellitus	6	6
Hypercholesterinämie	13	11
EF in %	65 ± 13	67 ± 9
ASA	3 ± 0	3 ± 0

Tab. 6: Anameseerhebung. Vergleich zwischen Propofol MCT/LCT – Präparation und Propofol LCT – Präparation. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

4.2 Propofol

Im Weiteren wird die Propofol - Gesamtdosis und die Propofol - Konzentration beschrieben.

Propofol - Gesamtdosis

Die kumulative Propofol - Gesamtdosis betrug bei der Propofol MCT/LCT - Präparation 3909 mg, bei der Propofol LCT - Präparation 4054 mg. Weder die Propofol - Gesamtmenge noch die Dosierungen zu den einzelnen Messzeitpunkten unterschieden sich signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen. Bis zum Messzeitpunkt „Ende der Operation“ wurde ca. 1/3 der Gesamtdosis (ca. 1380 mg) appliziert, die restlichen 2/3 (ca. 2600 mg) wurden während der Sedierung auf der Intensivstation verabreicht (Abb.1).

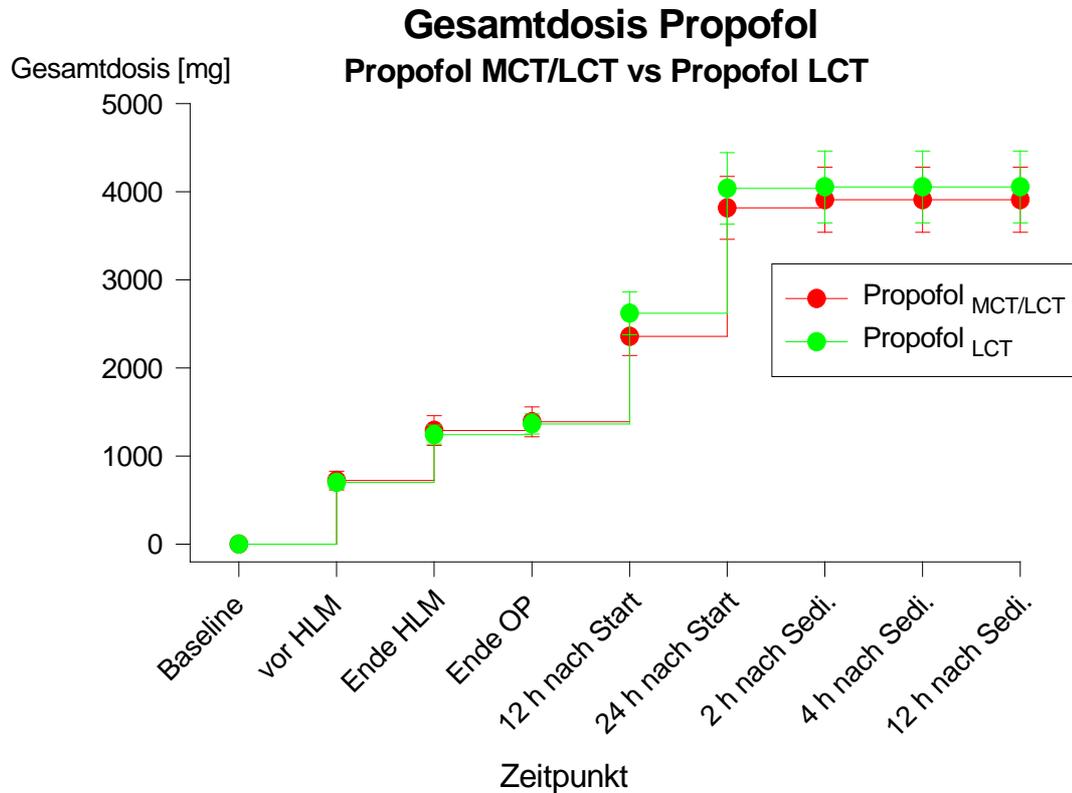


Abb.1: Die Abbildung stellt die Propofol - Gesamtmenge im zeitlichen Verlauf dar. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen den Propofol - Präparationen (sem).

Propofol - Konzentration im Blut

Zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurde die Propofol - Plasmakonzentration bestimmt. Die höchste Konzentration (2,2 mg/l) fand sich während der Operation vor Beginn der Herz-Lungen-Maschine. Zu den Zeitpunkten „Ende der Herz-Lungen-Maschine“, „Ende OP“ und „24 Stunden nach Start“ lagen die Propofol - Konzentrationen zwischen 1,2 mg/l und 1,5 mg/l und nahmen im weiteren Verlauf stetig ab. Zum Ende der Sedierung (Zeitpunkt: 24 Stunden nach Start) war die Propofol - Konzentration in der Propofol MCT/LCT - Gruppe mit 0,66 mg/l ca. 0,2 mg/l geringer als die Konzentration in der Propofol LCT - Gruppe. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Nach dem Ende der Propofol - Zufuhr kam es innerhalb von 2 Stunden zu einem schnellen Abfall der Propofol - Konzentration auf 0,2 mg/l und auf unter 0,04 mg/l innerhalb von 24 Stunden ab. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Propofol - Präparationen.

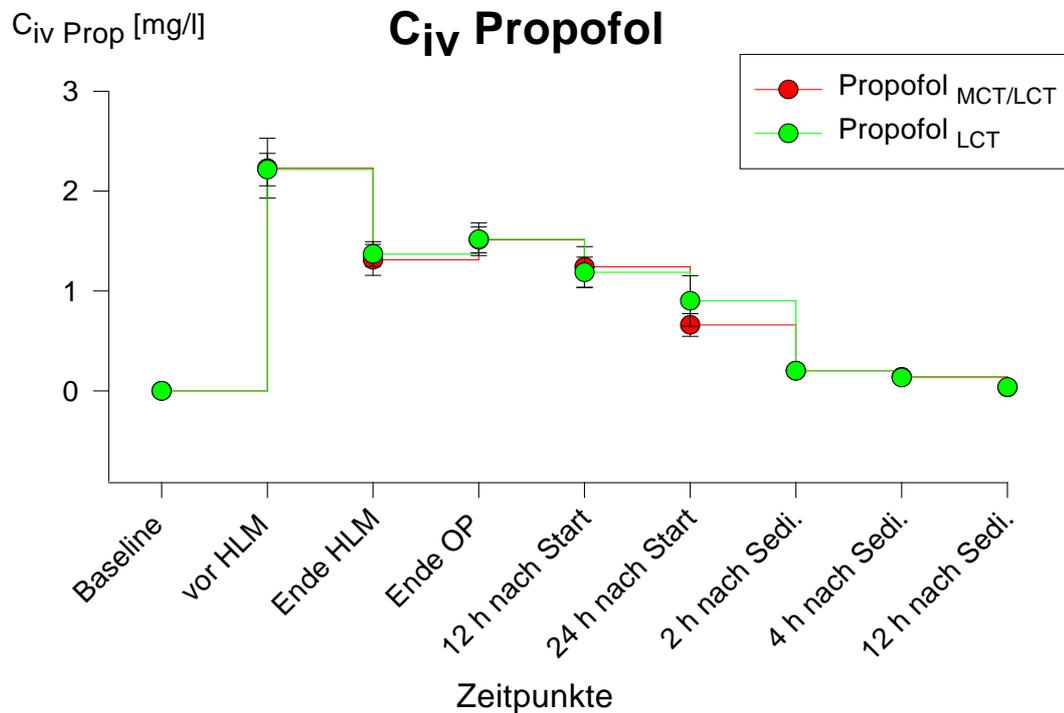


Abb.2: Dargestellt ist die Propofol - Konzentration der MCT/LCT und LCT Präparation im zeitlichen Verlauf. Die Propofol - Präparationen unterscheiden sich nicht.

4.3 Triglycerid – Stoffwechsel

Im Folgenden werden die Meßwerte zu Gesamt - Glycerin und freiem Glycerin sowie die daraus berechnete Triglycerid - Konzentration dargestellt.

4.3.1 Gesamt - Glycerin

Die Gesamt - Glycerin - Konzentration enthält freies Glycerin und Triglyceride. Werden die Triglyceride mit der indirekten Messmethode bestimmt, so erhält man die Gesamt - Glycerin - Konzentration. Die Konzentration des freien Glycerins ist eigentlich im menschlichen Körper gering, so dass oft die kostengünstigere und schnellere indirekte Messmethode bevorzugt wird. In dieser Untersuchung wurde die direkte Messmethode verwendet.

In unserer Untersuchung wurde folgende Gesamt - Glycerin - Konzentration der unterschiedlichen Propofol - Präparationen ermittelt. Auffallend ist ein hoher Ausgangswert, der jedoch im Normbereich ($< 1,7 \text{ mmol/l}$) liegt.

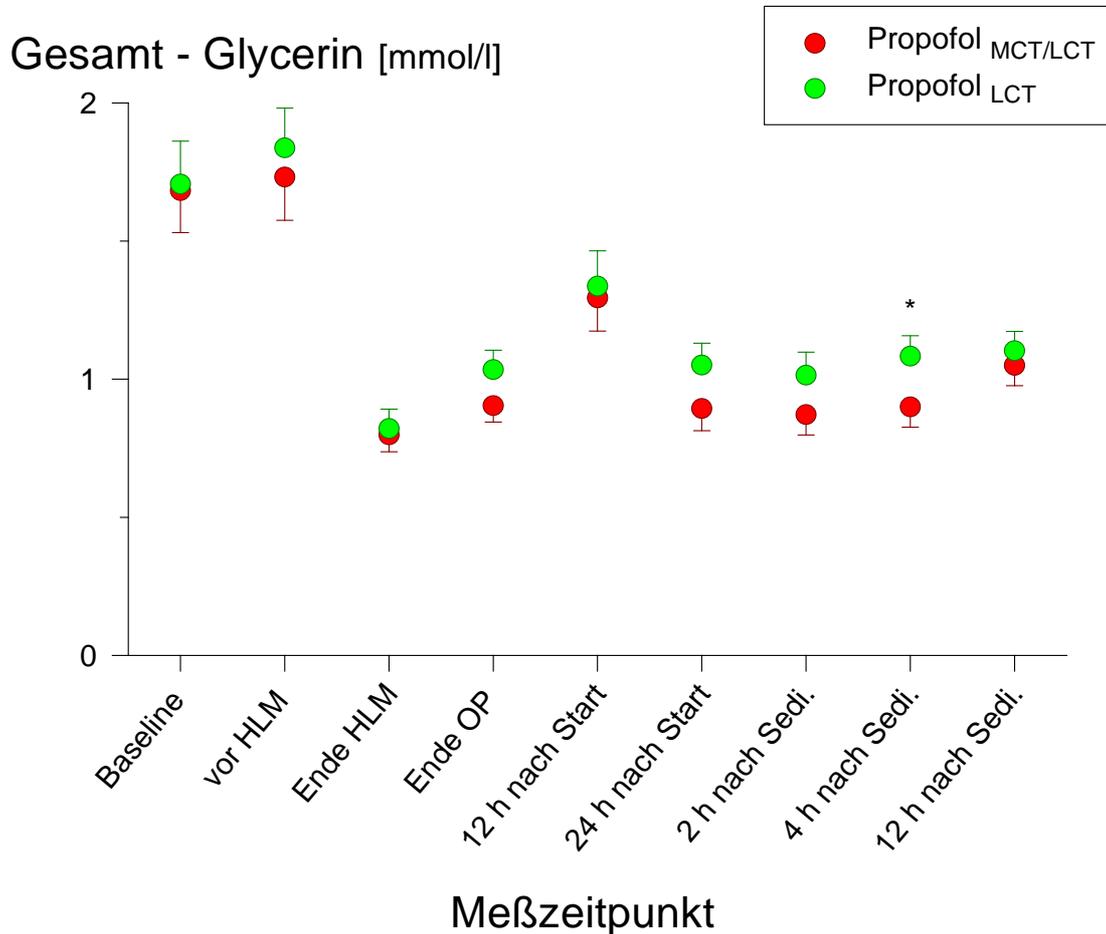


Abb.3: Dargestellt sind die Gesamtglycerin - Spiegel der Propofol MCT/LCT und Propofol LCT - Präparation. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zu den Zeitpunkt 4 Stunden nach Ende der Sedierung (* = signifikant);(sem).

Der Baselinewert lag bei ca. $1,7 \text{ mmol/l}$. Vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde ein Maximum von $1,8 \text{ mmol/l}$ erreicht. Danach fiel die Gesamt - Glycerin - Konzentration nach Ende der Herz-Lungen-Maschine auf ein Minimum von unter 1 mmol/l ab. Bis zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Start der Operation stieg die Konzentration bis auf $1,3 \text{ mmol/l}$ an. 24 Stunden nach Start der Operation, 2 Stunden nach Ende der Sedierung und 4 Stunden

nach Ende der Sedierung lag die Konzentration konstant bei ca. 1 mmol/l, wobei die Konzentration der MCT/LCT –Gruppe um ca. 0,2 mmol/l geringer war. 12 Stunden nach Ende der Sedierung waren die Konzentrationen wieder annähernd gleich.

Der Verlauf der Gesamt – Glycerin – Konzentrationen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Propofol - MCT/LCT und LCT Gruppen (ANOVA).

Mit Hilfe der Posthoc - Analyse zeigte sich zum Zeitpunkt 4 Stunden nach Ende der Sedierung ein signifikanter Unterschied in den Konzentrationen, wobei die Konzentration der Propofol MCT/LCT - Präparation zu diesem Zeitpunkt ca. 0,18 mmol/l geringer war. [LSD-Test: $p = 0,08$ ($\alpha < 0,05$, einseitig)]. Die Berechnung der übrigen Zeitpunkte ergab keinen signifikanten Unterschied.

4.3.2 Freies Glycerin

Die Konzentrationen des freien Glycerins sind im menschlichen Körper sehr gering. Der Referenzbereich gesunder Personen liegt bei ca. 1,1 mmol/l. Die in dieser Untersuchung gemessenen Konzentrationen lagen zu allen Messzeitpunkten bei oder unter 0,1 mmol/l mit Ausnahme des Messzeitpunktes vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Hier stieg die Konzentration des freien Glycerins auf ca. 0,4 mmol/l an (Abb.4).

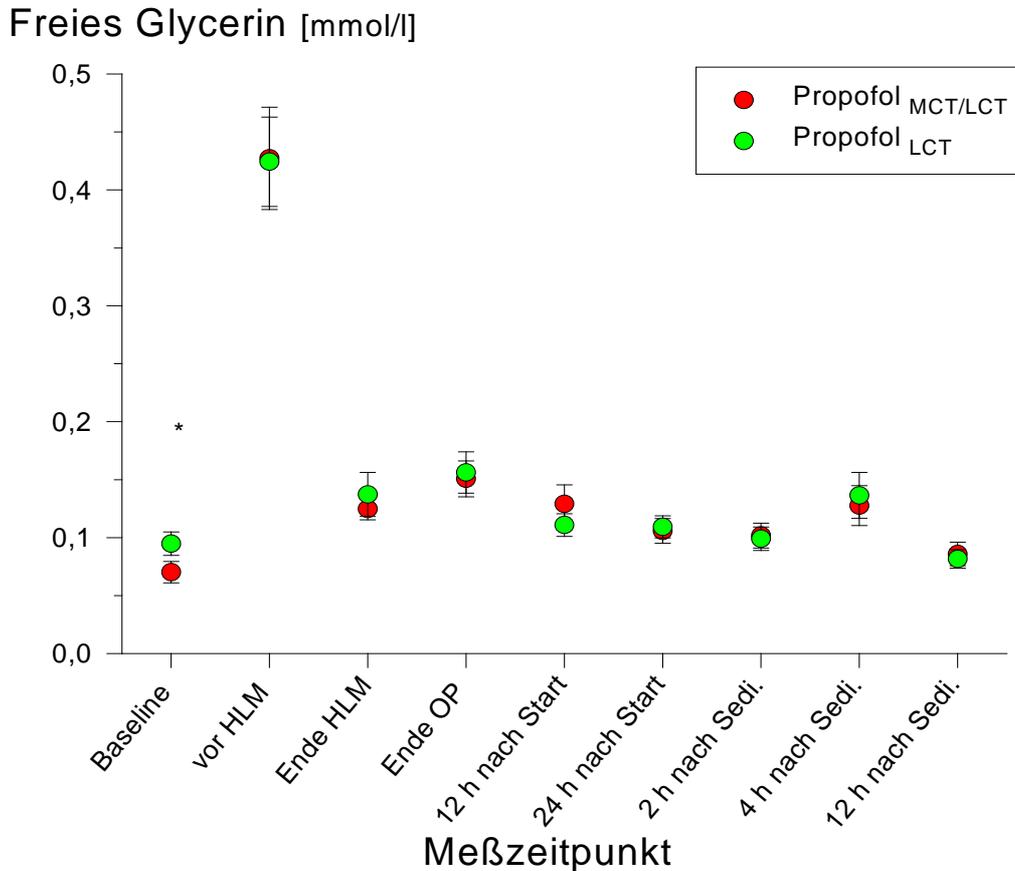


Abb.4: Dargestellt sind die freien Glycerin - Spiegel der Propofol MCT/LCT und Propofol LCT - Präparation. Im Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Propofol - Gruppen (* = signikant);(sem).

Der Baseline - Wert für freies Glycerin lag für beide Propofol - Gruppen bei ca. 0,05 mmol/l. Vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stieg das freie Glycerin sowohl bei der Propofol MCT/LCT - Präparation als auch bei der Propofol LCT - Präparation bis auf ca. 0,4 mmol/l stark an, fiel dann zum Ende der Herz-Lungen-Maschine auf 0,13 mmol/l ab. Ab Ende EKZ lag ein konstanter zeitlicher Verlauf der freien Glycerin - Konzentration von ca. 0,1 mmol/l vor.

Die Statistik zeigte hier einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Baseline [LSD-Test: $p=0,08$ ($\alpha<0,05$; einseitig)]. Die Berechnung der übrigen Zeitpunkte ergab keinen signifikanten Unterschied.

4.3.3 Triglyceride

Der Referenzwert für die Triglycerid - Konzentration wird mit 1,7 mmol/l angegeben {Hönig und Oette, 2004}.

Zu Beginn dieser Untersuchung lag eine Triglycerid - Konzentration von ca.1,55 mmol/l für beide Propofol - Präparationen vor. In beiden Gruppen fiel die Triglycerid - Konzentration über den Zeitpunkt vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (MCT/LCT: 1,22 mmol/l vs. LCT: 1,41 mmol/l) bis auf ein Minimum nach Ende der Herz-Lungen-Maschine (ca. 0,6 mmol/l) ab. Im weiteren Verlauf wurde zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Start der Operation ein Maximum (MCT/LCT: 1,11 mmol/l vs. LCT: 1,22 mmol/l) erreicht, das jedoch unterhalb des Ausgangswertes lag.

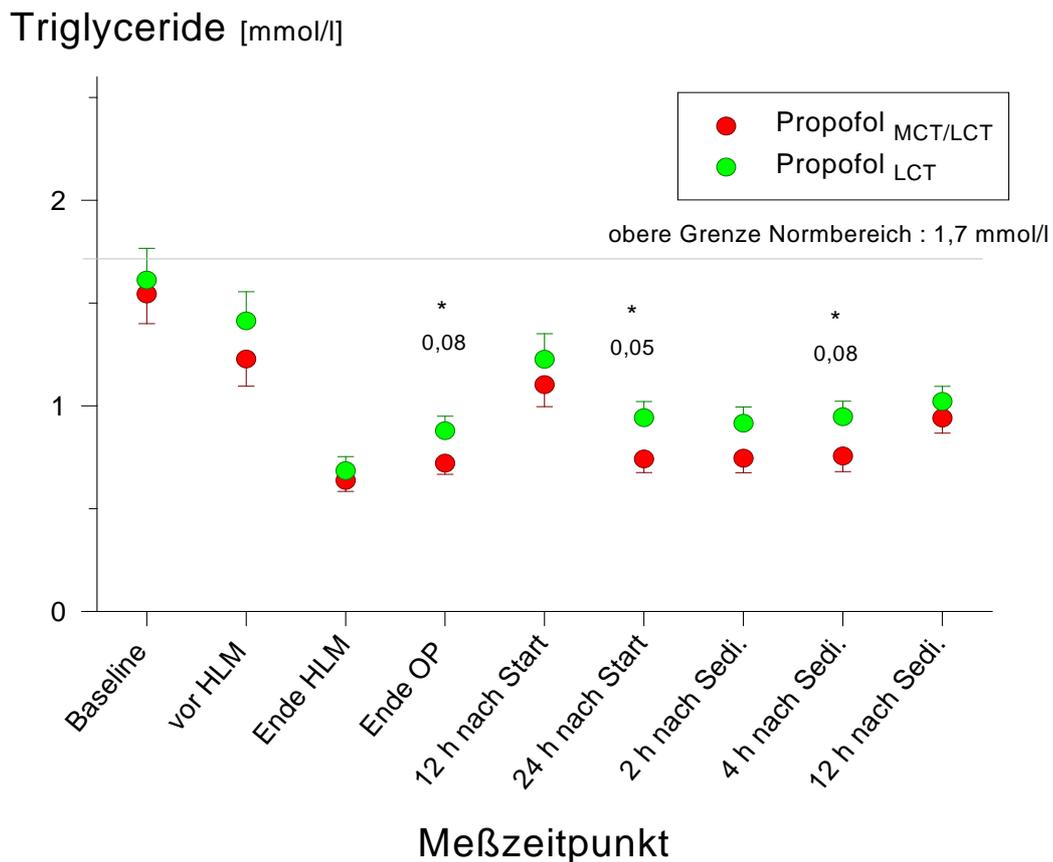


Abb. 5: Dargestellt sind die Triglycerid - Spiegel der Propofol MCT/LCT und Propofol LCT - Präparation. Signifikante Unterschiede (*) zeigten sich zu den Zeitpunkten Ende der Operation, 24 Stunden nach Start und 4 Stunden nach Ende der Sedierung. [LSD-Test ($\alpha < 0,05$; einseitig)]

In der Gesamt - ANOVA zeigte sich kein Unterschied [ANOVA: $p=0,22$; $\alpha<0,05$; einseitig].

Die Posthoc Analyse mittels LSD-Test zeigte signifikante Differenzen zu den Zeitpunkten Ende der Operation (MCT/LCT: 0,72 vs. LCT: 0,88 mmol/l), 24 Stunden nach Start der Propofol –Gabe (MCT/LCT: 0,74 vs. LCT: 0,94 mmol/l) und 4 Stunden nach Ende der Sedierung (MCT/LCT: 0,76 vs. LCT: 0,95 mmol/l) (Abb. 6). Zu allen Zeitpunkten lagen die Triglycerid - Spiegel der Propofol MCT/LCT - Präparation unter denen der Propofol LCT – Präparation.

4.4 Patienten mit pathologischer Stoffwechselfunktion

Im weiteren werden die Triglycerid - Konzentrationen von Patienten mit pathologischer Stoffwechselfunktion beschrieben. Hierbei wird auf die Patienten mit Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie eingegangen.

4.4.1 Patienten mit pathologisch erhöhten Triglycerid - Ausgangswerten

Die folgende Abbildung (Abb. 6) zeigt die Triglycerid - Konzentration der unterschiedlichen Propofol - Präparationen zu verschiedenen Messzeitpunkten bei Patienten mit bekannter Hypertriglyceridämie. Es wurden die Triglycerid - Konzentrationen von 6 Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt Baseline weit über 1,7 mmol/l (von 2,5 mmol/l bis 4mmol/l) lagen. Hierbei wurden nur Einzelwerte verwendet, da für die Mittelwertbildung zu wenige Daten vorlagen.

Patienten mit hohen Triglycerid - Ausgangswerten

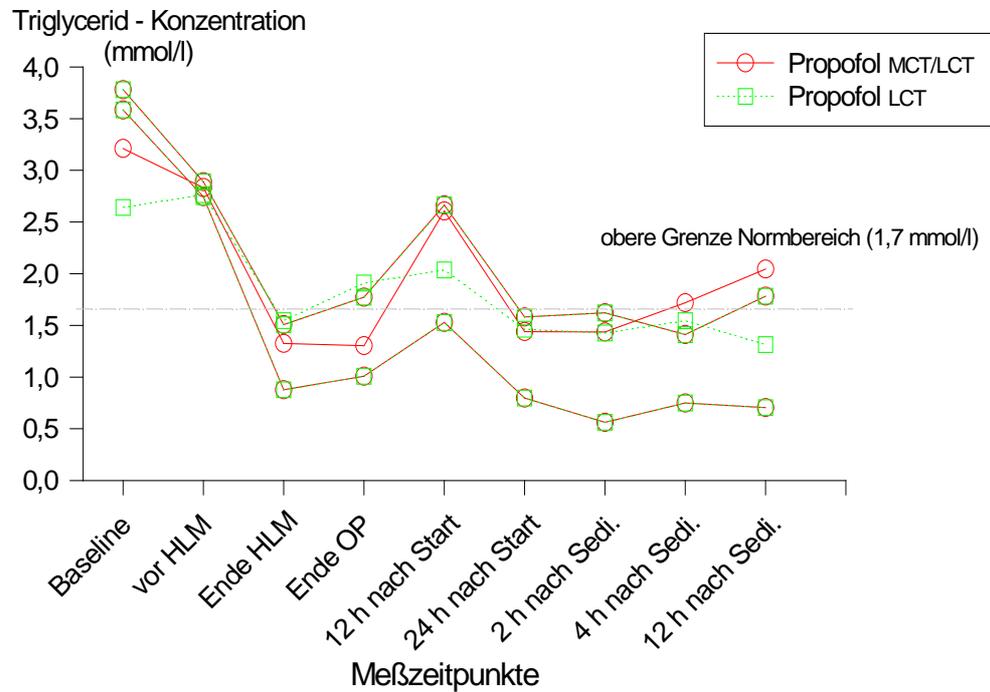


Abb. 6: Verläufe von 6 Patienten mit pathologisch erhöhten Triglycerid - Ausgangswerten. Es zeigte sich bei allen Patienten ein Abfall der Triglycerid - Konzentration im Verlauf.

Die Triglycerid - Konzentrationen dieser Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline über 1,7 mmol/l lagen, fielen im Verlauf der Untersuchung ab. Ein zweites Maximum wurde zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Start beobachtet. Dies lag deutlich unter der Ausgangskonzentration. Anamnestisch hatten von diesen 6 Patienten 2 Patienten eine Hypercholesterinämie. Auch hier fielen die Plasma - Triglycerid - Konzentrationen im Verlauf ab. Es zeigte sich, dass es auch bei Patienten mit hohen Triglycerid - Ausgangswerten unter einer kontinuierlichen Propofol - Gabe nicht zu einem übermäßigen Anstieg der Triglycerid - Konzentration kam.

4.4.2 Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus liegt oft eine pathologische Stoffwechsellage vor, die zu erhöhten Triglycerid - Konzentrationen führen kann. Aus diesem Grund war die

Frage interessant, ob es hier unter einer kontinuierlichen Propofol - Infusion zu erhöhten Triglycerid -Konzentrationen kommt. Die Abbildung (Abb. 7) zeigt die Triglycerid -Konzentration der unterschiedlichen Propofol - Präparationen zu verschiedenen Messzeitpunkten bei Patienten mit Diabetes mellitus.

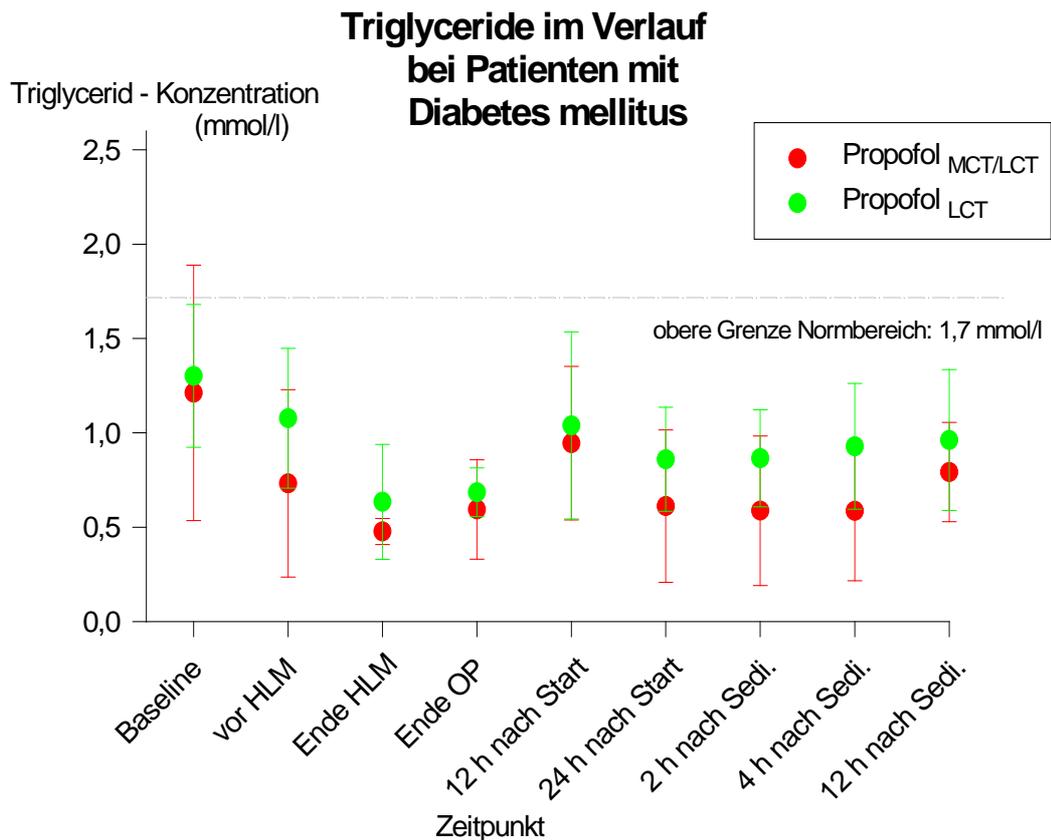


Abb. 7: Verlauf der Triglycerid - Konzentration bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Propofol - Präparationen (sem).

Von 50 untersuchten Patienten hatten 9 Patienten anamnestisch einen Diabetes mellitus. Hierbei erhielten 3 Patienten die Propofol MCT/LCT - Präparation, 6 Patienten die Propofol LCT - Präparation. Es zeigten sich auch hier keine pathologisch erhöhten Triglycerid -Konzentrationen unter kontinuierlicher Propofol - Gabe. Die Triglycerid -Konzentrationen lagen innerhalb des Referenzbereiches von 1,7 mmol/l. Der Verlauf entspricht dem des Gesamtkollektives (Abb. 5). Die Triglycerid - Konzentrationen der Propofol MCT/LCT - Präparation lagen unter denen der Propofol LCT - Präparation. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4.4.3 Patienten mit Hypercholesterinämie

Es ist bekannt, dass es bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu erhöhten Triglycerid - Konzentrationen kommen kann. Die folgende Darstellung (Abb. 8) vergleicht die Triglycerid - Konzentration bei 24 Patienten mit Hypercholesterinämie zwischen den Propofol - Gruppen.

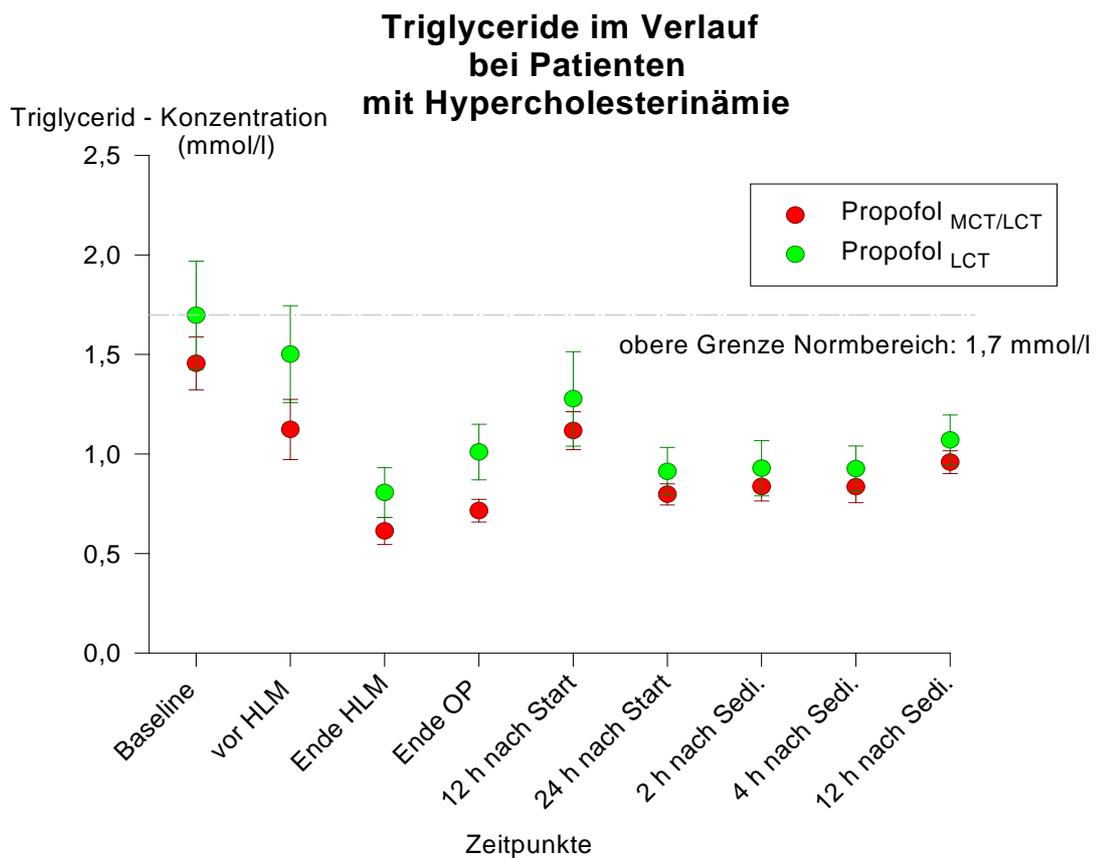


Abb. 8: Verlauf der Triglycerid - Konzentration bei Patienten mit Hypercholesterinämie unter kontinuierlicher Propofol - Gabe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Präparationen.(sem)

Es zeigte sich, dass die Triglycerid - Konzentrationen bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Verlauf der Untersuchung unter dem Referenzwert von 1,7 mmol/l lagen. Der Verlauf entspricht dem des Gesamtkollektives (Abb. 5). Auch zwischen den Propofol - Präparationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die in dieser Untersuchung erzielten Ergebnisse zeigten, dass es auch bei Patienten mit pathologischer Stoffwechselfunktion unter einer kontinuierlicher Propofol - Gabe nicht zu pathologisch erhöhten Triglycerid - Konzentration kam.

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die perioperative intravenöse Gabe von Propofol keine Erhöhung der Triglycerid - Konzentration verursacht (Abb.5). Es zeigte sich jedoch, dass die Propofol MCT/LCT - Präparation (Propofol Braun 2%) zu verschiedenen Messzeitpunkten niedrigere Triglycerid - Konzentrationen als die Propofol LCT -Präparation (Disoprivan 2%) aufweist.

Im weiteren Verlauf werden die Methodenkritik sowie unterschiedliche Einflüsse auf den Triglycerid - Stoffwechsel diskutiert.

5.1 Methodenkritik

Im Folgenden sollen der Untersuchungsaufbau und die Analytik kritisch diskutiert werden. Hierbei werden systematische und funktionelle Fehler aufgezeigt.

5.1.1 Fehlerquellen bei der Probenentnahme

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Blutentnahme war eine Verunreinigung der Probe durch die arterielle Spüllösung. Hierbei wurde jedoch jeweils vor der Blutentnahme 5 ml Blut aus dem arteriellen System entnommen, so dass bei Abnahme keine Spüllösung mehr im System vorhanden war.

5.1.2 Zeitpunkte

Die Zeitpunkte zur Blutentnahme waren im Prüfplan vorher festgelegt worden und wurden mit Hilfe eines PC`s dokumentiert. Eine Abweichung trat somit nicht auf.

5.1.3 Proben

Der Prüfplan sah eine Volumenentnahme von 12 – 15 ml Blut vor. Wurde während der Untersuchung zu wenig Blut abgenommen oder war der Hämatokrit erhöht, so stand nach

dem Zentrifugieren zu wenig Plasma zur Analyse zur Verfügung . Diese Proben wurden nicht in die Auswertung übernommen.

5.1.4 Stabilität

Die Stabilität der Proben zeigte keine signifikante Änderung der Konzentration bei Lagerung innerhalb von vier Tagen bei 4 Grad Celsius. Durch Einfrieren der Proben bei -20 Grad Celsius und schonendem Auftauen waren minimale Änderungen der Triglycerid - Konzentration im Bereich von 1% zu erwarten {Hortin et al., 1988}. In einer eigenen Voruntersuchung wurde dieses Ergebnis mit einer Abweichung von 3 % bestätigt.

Die Untersuchung von Hortin und Mitarbeitern zeigte, dass sich die Stabilität der Proben verändert, wenn die Patienten zuvor eine therapeutische Heparin - Gabe erhalten haben. Hierbei kam es zu einem Anstieg des freien Glycerins und einem Abfall der Triglycerid - Konzentration. Bei einer Raumtemperatur von ca. 4 Grad Celsius über drei Tage war dieser Effekt geringer ausgeprägt (Anstieg von freiem Glycerin: 0,2 mmol/l) als bei einer Raumtemperatur von 24 Grad Celsius (Anstieg von freiem Glycerin: 1,1 mmol/l) {Hortin et al., 1988}. In unserer Untersuchung wurde die Proben direkt verarbeitet und bei -20 Grad Celsius gelagert.

5.1.5 Fehlerquellen bei der Messung

Bei der Messung am Photospektrometer wurden Küvetten verwendet. Der Küvettenfehler liegt unter 1%.

5.1.6 Vergleich der direkten und indirekten Messung

Es gibt die Möglichkeit die Triglycerid - Konzentration über die direkte oder die indirekte Methode zu bestimmen. Bei der Messung der Triglycerid - Konzentration mit der indirekten Messmethode fließen die Anteile des freien Glycerins in das Ergebnis mit ein, wobei die direkte Messmethode das freie Glycerin von Gesamt - Glycerin subtrahiert und somit nur die tatsächlich vorhandene Triglycerid - Konzentration abbildet. Die Untersuchung von Kunst und Bohrer zeigt, dass so mit der indirekten Methode überhöhte Triglycerid - Konzentrationen vorliegen können. Doch der Unterschied zur direkten

Methode ist minimal und zeigt keine statistische Signifikanz {Kunst und Bohrer, 1995}. Die direkte Methode, welche im Methodikteil erklärt und hier verwendet wurde, ist eine zeit- und kostenintensivere Analytik, schließt jedoch überhöhte Messwerte durch freies Glycerin aus.

5.1.6.1 Fehlerquellen der Analyse

Zur Analytik wurde ein Kit der Firma Boehringer Mannheim zur Bestimmung der Triglycerid –Konzentration im Serum und Plasma verwendet [Enzymatische BioAnalytik; Nr. 148270; Boehringer Mannheim; Deutschland].

Die geringste Extinktionsdifferenz, die das Verfahren unterscheiden kann, beträgt 0,005 Extinktionseinheiten, welches einer Meßgenauigkeit von 0,1 mg/l entspricht. Daher können die Ergebnisse um den Faktor $\pm 0,1$ mg/l abweichen. Dies entspricht einer Konzentration von 0,0000114 mmol/l.

Die Präzision der Meßmethode wird mit einer Konzentration von 2-5 mg/l angegeben. Das bedeutet, das bei einer Doppelbestimmung mit Extinktionsdifferenzen von 0,005 bis 0,01 Extinktionseinheiten zu rechnen ist. Ist bei der Probenvorbereitung eine Verdünnung vorgenommen worden, so ist außerdem mit dem Verdünnungsfaktor F zu multiplizieren. Bei Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors ergibt sich für Gesamt - Glycerin eine Konzentration von 16,9-42,25 mg/l und für Glycerin im Serum 5,9- 14,75 mg/l. Dies entspricht einer Konzentration von 0,0019-0,004 mmol/l für Gesamt - Glycerin und von 0,0006-0,0016 mmol/l für Glycerin im Serum. Bei einem Probenvolumen von 2 ml bedeutet das einen Konzentrationsunterschied von 0,04-0,08 mmol/l für Gesamt - Glycerin sowie 0,02-0,04 mmol/l für Glycerin im Serum.

5.1.7 Zeitablauf am Photospektrometer

Der genaue Ablauf der Messungen am Photospektrometer wurde im Methodikteil erläutert. Hierbei wurden die Proben in einem Zeitabstand von zwei Minuten durchgemessen.

Zeitliche Verschiebungen während der einzelnen Meßintervalle könnten zu ungenauen Ergebnissen geführt haben. Diese Verschiebungen wären jedoch so minimal, dass sie - bezogen auf die Ergebnisse - keine Relevanz hätten.

5.2 Auswahl des Patientenkollektives

In dieser Untersuchung war das Patientenkollektiv eingegrenzt. So wurden Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegen Propofol, bekannter Epilepsie, abgelaufendem Schädel-Hirn-Trauma, stark eingeschränkter Leberfunktion mit einer Cholinesterase unter 1000 U/l, dekompensierter Anurie, extremer Adipositas oder Kachexie ($-30% < \text{Broca-Index} / \text{Studie} < +50%$) sowie Schwangerschaft und Ejektionsfraktionen $< 35\%$ oder kardiovaskulärer Insuffizienz von der Untersuchung ausgeschlossen. In Bezug auf eine Leberschädigung, im Sinne einer moderaten Leberzirrhose, zeigte die Untersuchung von Servin und Mitarbeitern, dass keine Komplikation unter Propofol - Gabe zu erwarten sei {Servin, 1994}.

Bei bekannter Epilepsie können Medikamente das Risiko eines erneuten Anfalls erhöhen. Hierzu zählt neben konventionellen Antipsychotika, Olanzapin, Risperidon, Bupropion, trizyklischen Antidepressiva, SSRI, Cyclosporin, Interferon, Kortikosteroiden, Imipenem, Chloroquin, Mefloquin auch Propofol {Reuther et al., 2003}. Des Weiteren sind Studien beschrieben, in denen es unter Propofol - Gabe zu epilepsieähnlichen Anfällen kam {Walder et al., 2002 }, {Makela et al., 1993}. Daher empfahl die Untersuchung von Sutherland und Burt, dass vor Propofol - Gabe eine ausführliche Anamnese notwendig sei, um so das mögliche Komplikationsrisiko abzuschätzen {Sutherland und Burt, 1994}.

Der Einsatz von Propofol bei Schädel-Hirn-Trauma Patienten ist sinnvoll, da es den intrakraniellen Druck reduziert (ICP), gleichzeitig den cerebralen Perfusionsdruck (CCP) erhöht {Kahveci et al., 2001}. Die Untersuchung von Kelly und Mitarbeitern zeigte, dass eine auf Propofol basierende Sedierung unter Kontrolle des intrakraniellen Druckes eine sichere, akzeptable, mögliche und erstrebenswerte Alternative zur Opioid basierenden Sedierung bei intubierten Schädel-Hirn-Trauma Patienten ist {Kelly et al., 1999}. Auch ein Einsatz von Propofol im Kindesalter ist möglich, wie die Untersuchung von Cornfield und Mitarbeitern zeigte {Cornfield et al., 2002 }. Hierbei sollte jedoch eine kontinuierliche Infusion zeitlich limitiert sein und die Dosis nicht über $67 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ liegen.

Die Untersuchung von Ickx und Mitarbeitern beschreibt, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter von Propofol nach einer kontinuierlichen Propofol - Infusion bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung keinen signifikanten Unterschied aufwiesen {Ickx et al., 1998}. Deshalb ist auch der Einsatz in diesem Patientenkollektiv möglich. Unerwünschte Nebenwirkungen sind in diesem Patientenkollektiv nicht beschrieben.

5.3 Einflussfaktoren auf die Triglycerid - Konzentration

Im Folgenden wird die Interaktion des Triglycerid - Stoffwechsels mit Medikamenten sowie endogenen Botenstoffen diskutiert. Hierzu zählen die Heparin-Gabe, der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine sowie die Katecholamine und das Cortisol.

5.3.1 Heparin und Herz-Lungen-Maschine

Unter intravenöser Heparin-Gabe kommt es zu einer Beeinflussung des Triglycerid - Stoffwechsels. Die Untersuchung von Leidig und Mitarbeitern zeigte, dass es unter kontinuierlicher intravenöser Heparin - Gabe bei gesunden Probanden zu einem Abfall der Triglycerid - Konzentration auf 50 ± 12 mg/dl (-57%, $p < 0,001$ vs. Baseline), bei Patienten während einer Koronarangiographie zu einem Abfall der Triglycerid - Konzentration auf 58 ± 26 mg/dl (-40% vs. Baseline) kam {Leidig et al., 1994}.

Loo und Tan berichteten vom einem Fall, in dem durch kontinuierliche intravenöse Heparin - Gabe die Triglycerid - Konzentration erfolgreich gesenkt werden konnte {Loo und Tan, 2002}. Hortin und Mitarbeiter verglichen Triglycerid - Konzentrationen bei Patienten mit und ohne intravenöse Heparin - Therapie. Hierbei lag die intravenöse Heparin - Dosierung bei 12.000 bis 25.000 I.E./24 h. Es wurde beobachtet, dass es unter therapeutischer Heparin - Gabe zu einem Anstieg des freien Glycerins auf $300 \mu\text{mol/l}$ (Triglycerid - Konzentration: $1,95 \text{ mmol/l}$) im Vergleich zur Kontroll - Gruppe zu einem Anstieg auf $60 \mu\text{mol/l}$ (Triglycerid - Konzentration: $1,81 \text{ mmol/l}$) kam {Hortin et al., 1988}. Ursächlich scheint eine Interaktion zwischen Heparin und der Lipoproteinlipase zu sein, die durch Heparin gehemmt wird. In unserer Untersuchung wurden 400 I.E. Heparin

* kgKG^{-1} während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und 6 Stunden nach Operationsende 300 I.E. Heparin pro Stunde auf der Intensivstation verabreicht. In dieser Zeit konnte ein Abfall der Triglycerid - Konzentration beobachtet werden. Eine andere Erklärung für den Abfall der Triglycerid - Konzentration ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, wodurch es zu einem Verdünnungseffekt kam. Bei einem Blutvolumen von ca. 6 Litern und einem Anteil der Herz-Lungen-Maschine von 1,5 Litern läge der Verdünnungseffekt bei ca. 20%. Die Untersuchung von Hall und Murphy zeigte einen Abfall der Triglycerid -Konzentrationen bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine {Hall et al., 1991}. Hierbei wurde Propofol in einer Dosierung von 50-200 $\mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ infundiert. Die Triglycerid -Konzentration fiel von 3 ± 1 mmol/l präoperativ auf 2 ± 1 mmol/l postoperativ ab.

Sowohl die Heparin - Gabe als auch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine könnten den Abfall der Triglycerid - Konzentration in unserer Untersuchung erklären.

5.3.2 Katecholamine, Cortisol und Interleukin 6

Im menschlichen Körper kommt es ständig zu einer Interaktion von Hormonen und Botenstoffen, die den Triglycerid - Stoffwechsel beeinflussen. Hierbei sind besonders die Katecholamine und das Cortisol bedeutsam.

5.3.2.1 Katecholamine

Sowohl Stress als auch eine intravenöse Katecholamin - Gabe führen zu erhöhten Serum - Katecholamin - Konzentrationen. Hierbei wirken die Katecholamine über spezifische Rezeptoren und beeinflussen das Herzkreislaufsystem, das Bronchialsystem, die glatte Muskulatur und die Stoffwechselfunktionen {Starke und Palm, 1996}.

Über eine Aktivierung von α_1 - und β_1 -Rezeptoren an der Leber kommt es zur Glykogenolyse. Am Fettgewebe wird über den α_2 -Rezeptor eine Hemmung, über den β_1 - und β_2 -Rezeptor eine Steigerung der Lipolyse erreicht. Dies führt zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren und Triglyceride im Blut.

Es ist bekannt, dass durch die Gabe von Propofol die Serum - Katecholamin – Konzentration gesenkt werden kann {Plunkett et al., 1997} und somit die endogene Triglycerid - Synthese gesenkt wird.

In dieser Studie sind die Katecholamin - Konzentrationen nicht bestimmt worden. Deshalb ist eine Aussage über den Einfluss von Propofol zu den Triglycerid - Konzentrationen in Bezug auf die Katecholamin - Konzentrationen nicht möglich.

5.3.2.2 Cortisol

Ebenso wie die Katecholamine führen die Glucocorticoide zu verschiedenen Interaktionen im Stoffwechselkreislauf. Sie beeinflussen den Fettstoffwechsel, indem sie die lipolytische Wirkung von Katecholaminen und lipolytischen Peptiden des Hypophysenvorderlappens fördern {Neumann et al., 1996}. Eine Erhöhung der Serum - Cortisol - Konzentration führt zu einem Anstieg der Triglycerid - Konzentration.

5.3.2.3 Interleukin 6

Entzündungsreaktionen führen zu einem Anstieg der Triglycerid - Konzentration. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Interleukin 6 als proinflammatorisches Zytokin. Die Untersuchung von Jonkers und Mitarbeitern zeigte eine signifikante erhöhte Interleukin 6 - Konzentration bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie (32,900 pg/mL) im Vergleich zu gesunden Probanden (7800 pg/mL) {Jonkers et al., 2002}. Die Untersuchung von Nonogaki und Mitarbeitern zeigte, dass Interleukin 6 die Triglycerid - Konzentration dosisabhängig signifikant erhöht {Nonogaki et al., 1995}. Beschrieben wird hierbei der Effekt von Interleukin 6 auf den Serumlipidspiegel, sowie der Mechanismus von Interleukin 6 induzierter Hypertriglyceridämie in Ratten. Nach Interleukin 6 - Gabe zeigte sich ein Anstieg des Triglycerid - Spiegels, mit einem Maximum nach zwei Stunden. Ursächlich scheint eine hepatische Sekretion von Triglyceriden durch Interleukin 6, ohne den Abbau von triglyceridreichen Apolipoproteinen zu senken. Des Weiteren stimuliert Interleukin 6 die Lipolyse und erhöht den Fluss der freien Fettsäuren zur Leber signifikant. Weder α - noch β -Rezeptorblocker beeinflussen die Interleukin 6 induzierte Hypertriglyceridämie, wobei hingegen durch Endotoxin induzierte Hypertriglyceridämien durch α - Rezeptor - Antagonisten geblockt werden können. Diese Ergebnisse führen zur Annahme, dass

Interleukin 6 induzierte Hypertriglyceridämien durch Stimulation der hepatischen Triglycerid - Sekretion unabhängig von endogenen Katecholaminen sind. Weitere Studien belegen die positive Korrelation zwischen Zytokinen {Vara et al., 1994},{Grunfeld und Feingold, 1996}, explizit dem Tumornekrosefaktor - α (TNF- α) {Feingold und Grunfeld, 1992} und der Triglycerid - Konzentration.

In dieser Untersuchung wurden folgende Interleukin 6 – Konzentrationen ermittelt (Abb.9).

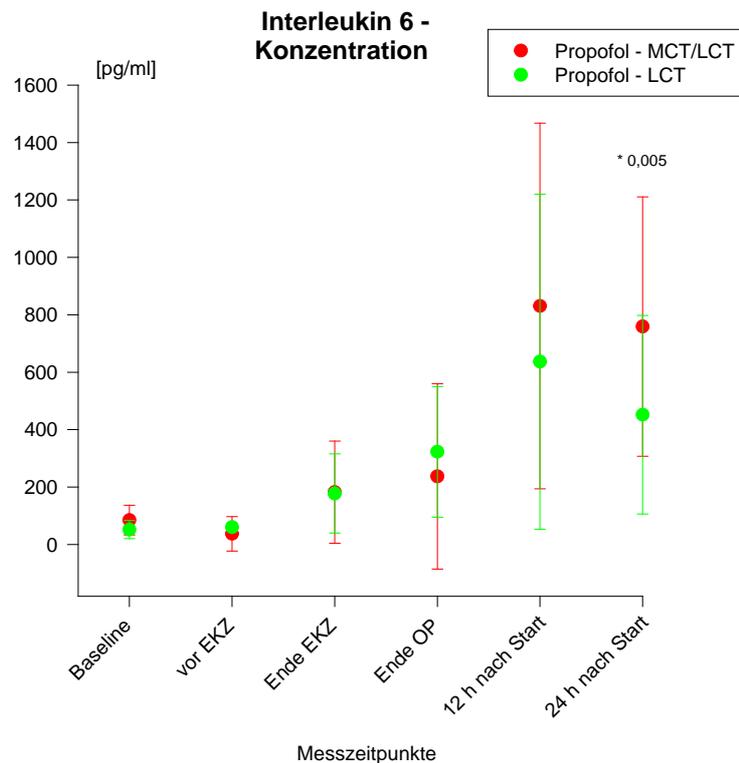


Abb. 9 Interleukin 6 - Konzentration im zeitlichen Verlauf bei Propofol - MCT/LCT vs. Propofol LCT – Gabe. Signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Start ($p=0,005$);(sem).

Vergleicht man die Interleukin 6 - Konzentrationen mit den Triglycerid – Konzentrationen so fällt eine positive Korrelation zu den Zeitpunkten Ende der Operation, 12 Stunden nach Start und 24 Stunden nach Start auf. Zu diesen Zeitpunkten könnte eine erhöhte Interleukin 6 –Konzentration ursächlich für eine erhöhte Triglycerid - Konzentration sein.

Die folgende Darstellung (Abb. 10) zeigt den Zusammenhang der beiden Propofol - Präparationen in Bezug zu der Triglycerid - Konzentration und der Interleukin 6 - Konzentration. Der Quotient errechnete sich aus den Triglycerid - Konzentrationen geteilt durch die Interleukin 6 - Konzentrationen.

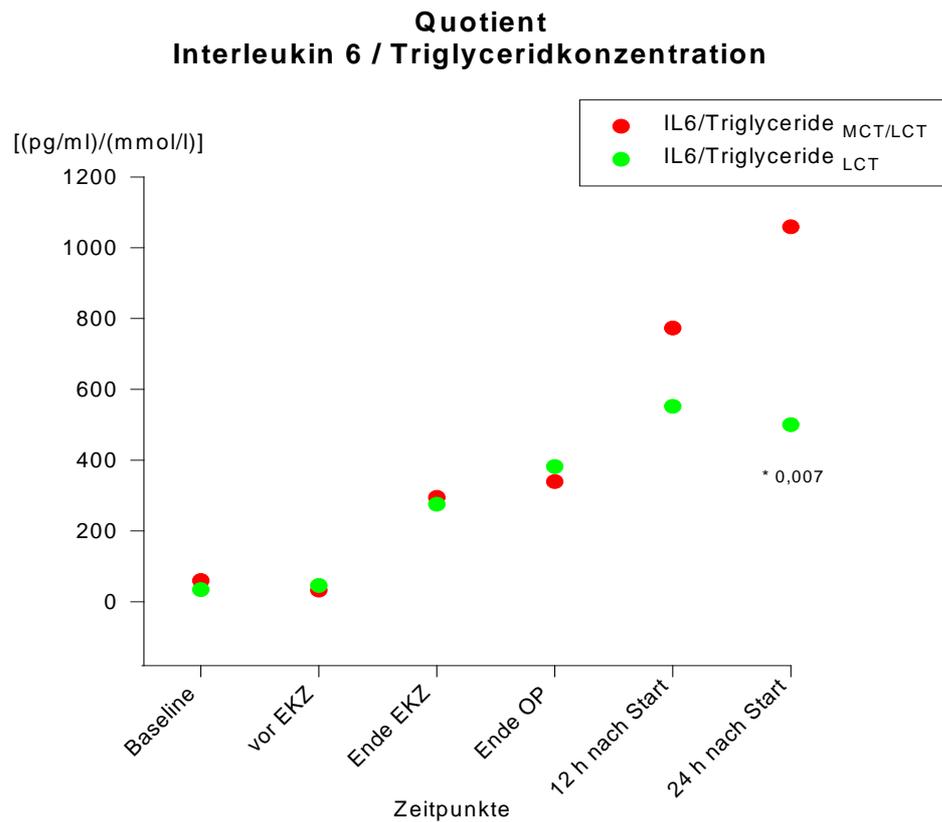


Abb. 10: Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen der Propofol - Konzentration und der Interleukin 6 - Konzentration. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied 24 Stunden nach Start (*:p=0,007).

Zu dem Zeitpunkt 24 Stunden nach Start unterschieden sich die beiden Propofol - Präparationen signifikant. Der Quotient für die Propofol MCT/LCT - Präparation lag höher als der Quotient der Propofol LCT - Präparation. Das bedeutet, dass im Vergleich bei der Propofol MCT/LCT - Präparation bei niedrigeren Triglycerid - Konzentrationen höhere Interleukin 6 -Konzentrationen vorlagen. Dieses Ergebnis scheint eine immunstimulierende Reaktion der Propofol MCT/LCT - Präparation zu belegen, während die Propofol LCT -

Präparation eher immunsuppressiv interagiert. {Sedman et al., 1990}, {Sedman et al., 1991}, {Heine et al., 2001}.

Die hier verwendeten Interleukin 6- Konzentrationen beziehen sich auf die Auswertung von Pia Botzem als Bestandteil dieser Untersuchung (Vergleich zwischen der Propofol MCT/LCT - Präparation und der Propofol LCT – Präparation in Bezug auf immunologische Parameter).

5.3.3 Opioide

In dieser Studie wurde als Opioid Sufentanil zur Narkose eingesetzt. Eine Interaktion mit dem Triglycerid - Stoffwechsel ist in der Literatur nicht beschrieben.

5.4 Beeinflussung des Triglycerid - Stoffwechsels durch Propofol - Präparationen

Propofol ist ein etabliertes Injektionsnarkotikum in der Anästhesie und Intensivmedizin ({Theilen et al., 2002}, {Carrasco et al., 1993}, {Christensen und Thunedborg, 1999}, {Murdoch und Cohen, 2000}) sowie ein zuverlässiges Sedativum im ambulanten Bereich. Die Vorzüge sind sowohl ein schneller Wirkungseintritt und effektive Sedierung als auch eine einfache Dosierung und ein schnelles Erwachen nach Beendigung der Zufuhr {Carrasco et al., 1993}, {Barrientos-Vega et al., 1997}. Zudem hat Propofol auch nach langer Infusionszeit eine vergleichsweise kurze kontextsensitive Halbwertszeit. Daher stellt Propofol ein ideales Medikament zur Sedierung auf der Intensivstation dar ({McCollam et al., 1999},{Ronan et al., 1995},{Carrasco et al., 1993},{Barrientos-Vega et al., 1997},{Fulton und Sorkin, 1995}). Die Verwendung von verschiedenen Emulsionen hat, wie aus Studien ersichtlich ist, weder eine unterschiedliche Pharmakodynamik noch eine unterschiedliche Pharmakokinetik zur Folge ({Cox et al., 1998}).

Der geringe Wasserlöslichkeitskoeffizient von Propofol macht jedoch die Verabreichung in einer Emulsion notwendig. In dieser Emulsion sind als Hauptbestandteil der Lösung langkettige Fettsäuren enthalten, um intravenös appliziert werden zu können. Diese Fettsäuren werden für den Anstieg der Triglyceride im Blut verantwortlich gemacht. Der

Gebrauch von Propofol 2% statt Propofol 1% konnte diesen Effekt zwar reduzieren, aber nicht eliminieren {Sandiumenge et al., 2000}, {Barrientos-Vega et al., 2001}. Aus diesem Grund wird angenommen, dass die Verwendung von mittelkettigen Fettsäuren (MCT/LCT) anstatt langkettiger Fettsäuren (LCT) in einer Propofol - Emulsion das Risiko von Hypertriglyceridämien senken kann und somit Komplikationen minimiert.

Die Untersuchungen von {Fulton und Sorkin, 1995}, {McLeod et al., 1997}, {Sandiumenge et al., 2000}, {Sanchez et al., 1998} zeigten, dass es durch die kontinuierliche Propofol - Gabe zu ansteigenden Triglycerid - Konzentrationen kam, die vereinzelt sogar außerhalb des Referenzbereiches lagen (Propofoldosierung: $1-6 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; Triglycerid -Konzentrationen $> 5,7 \text{ mmol/l}$ {Barrientos-Vega et al., 1997}, {Barrientos-Vega et al., 2001}).

In unserer Untersuchung konnte ein Anstieg der Triglycerid - Konzentrationen durch eine kontinuierliche Propofol - Gabe nicht beobachtet werden (Abb.5). Zu allen Messzeitpunkten lag die Triglycerid - Konzentration unter dem pathologischen Referenzwert von $1,7 \text{ mmol/l}$.

Es zeigte sich, dass kein direkter Zusammenhang zwischen der Triglycerid - Konzentration und der Propofol - Konzentration bestand. Bei zunächst starkem Anstieg der Propofol - Konzentration zu Beginn der Untersuchung fiel die Triglycerid - Konzentration ab. Es folgte ein Anstieg der Triglycerid - Konzentration von dem Zeitpunkt Ende der Herz-Lungen-Maschine bis zu dem Zeitpunkt 12 Stunden nach Start. Die Propofol - Konzentration war zu diesen Zeitpunkten konstant bei ca. $1,2 \text{ mg/l}$. Bei weiterer konstanter Propofol - Zufuhr bis zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Operationsbeginn kam es sogar zu einem Abfall der Triglycerid - Konzentration. Der Abfall der Triglycerid - Konzentration in dieser Untersuchung ist mit einer Heparin - Gabe erklärbar. Diese erfolgte sowohl während der Operation als auch 6 Stunden postoperativ auf der Intensivstation.

Die Infusionsraten, die Propofol - Gesamtdosis und die Propofol - Konzentrationen waren in beiden Gruppen annähernd gleich (Abb. 1;Abb.2). Die hier erhobenen Werte entsprachen weitgehend veröffentlichten Daten bei chirurgischen Eingriffen in Bezug auf die Propofol - Kinetik ({Carrasco et al., 1993},{Chamorro et al., 1996},{Sanchez et al., 1998}).

Es zeigte sich aber ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Propofol - Präparationen (Abb. 6). Hierbei lagen die Triglycerid - Konzentrationen der Propofol MCT/LCT - Präparation (Propofol Braun 2%) zu den Messzeitpunkten Ende der Operation, 24 Stunden nach Start der Operation und 4 Stunden nach Ende der Sedierung unter der Triglycerid - Konzentration der Propofol LCT - Präparation (Disoprivan 2 %). Dies kann auf eine günstigere Verstoffwechslung der Propofol MCT/LCT - Präparation zurückgeführt werden, wie auch die Untersuchung von Theilen und Mitarbeitern belegt {Theilen et al., 2002}.

Auch die Untersuchung von Theilen zeigte eine signifikant geringere Triglycerid - Konzentration der Propofol MCT/LCT - Präparation zum dem Messzeitpunkt 240 Minuten nach Ende der Sedierung im Vergleich zu der Propofol MCT/LCT - Präparation bei einer kontinuierlichen Propofol - Infusion über 36 Stunden von $2-4 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($p < 0,05$). Hierbei kam es unter einer kontinuierlichen Propofol - Gabe und einer Propofol - Plasmakonzentration unter $1 \mu\text{g/ml}$ über 36 Stunden zu einem Anstieg der Triglycerid - Konzentration von $< 1 \text{ mmol/l}$ auf ca. $1,5 \text{ mmol/l}$. In unserer Untersuchung hingegen lag die Propofol - Plasmakonzentration bis 12 Stunden nach Start der Operation über $1 \mu\text{g/ml}$, die Triglycerid - Konzentration jedoch unter $1,25 \text{ mmol/l}$ zu dem Zeitpunkt 12 Stunden nach Start der Operation, zu anderen Zeitpunkten sogar unter 1 mmol/l . Ein weiterer Unterschied zwischen den Untersuchungen ist eine Triglycerid - Konzentration zum Zeitpunkt Baseline in unserer Untersuchung von über $1,5 \text{ mmol/l}$, in der Studie von Theilen und Mitarbeitern hingegen unter 1 mmol/l {Theilen et al., 2002}.

Die Untersuchung von Theilen und Mitarbeitern führte die Ergebnisse der ähnlichen Triglycerid -Konzentrationen bei der Propofol MCT/LCT - Präparation und der Propofol LCT -Präparation auch auf die Menge an Fettsäuren zurück. Es muss berücksichtigt werden, dass das Molekulargewicht der Triglyceride in der Propofol MCT/LCT - Präparation (enthält 45% Fettsäuren der Länge C-8 bis C-10 und 54% der Länge C-16 und C-18) 695 beträgt, wohingegen das Molekulargewicht der Propofol LCT - Präparation (enthält 99% Fettsäuren der Länge C-16 und C-18) bei 850 liegt. Um ähnliche Mengen der beiden Fettemulsionslösungen zu erhalten, wurden mehr Triglyceride zu der Propofol MCT/LCT - Präparation als zur Propofol LCT - Präparation hinzugefügt. Dies könnte die molare Plasmatriglycerid - Konzentration unter der vorliegenden Meßmethode beeinflusst

haben. Eine andere Meßmethode, die sich auf das Gewicht der Plasmatriglyceride per Mengeneinheit bezieht, könnte geringere Triglycerid - Werte während und nach Propofol - Gabe zur Folge haben, bedingt durch eine geringere Fettmenge bei der Propofol 2% MCT/LCT - Präparation verglichen mit der Propofol 2 % LCT - Präparation {Theilen et al. 2002}.

In dieser Untersuchung (Abb.1) waren sowohl die Propofol - Gesamtmenge (Propofol MCT/LCT - Präparation $3,7 \text{ g} \pm 1,5$; Propofol LCT - Präparation $4,0 \text{ g} \pm 1,5$) als auch die Dauer der Sedierung in beiden Gruppen annähernd identisch. Da die Triglycerid - Konzentrationen bei der Propofol MCT/LCT - Präparation geringer waren, führte dies zu der Annahme, dass die Propofol MCT/LCT - Präparation schneller hydrolysiert und aus dem Blutkreislauf eliminiert wurde. Diesen Zusammenhang bestätigt auch die Studie von Theilen und Mitarbeitern {Theilen et al., 2002}.

Bei allen Patienten mit einer Ausgangs - Triglycerid - Konzentration von $> 2,5 \text{ mmol/l}$ war im Verlauf der Untersuchung die Triglycerid - Konzentration abgefallen (Abb.6).

5.5 Einfluss von Begleiterkrankungen auf den Fettstoffwechsel

Im Folgenden wird der Einfluss von Stoffwechselkrankheiten auf die Triglycerid - Konzentration diskutiert. Dies ist von Bedeutung, da bei Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Leberzirrhose die Triglycerid - Konzentrationen erhöht sein können.

5.5.1 Hypercholesterinämie

Die Diagnose einer Hypercholesterinämie wird durch Messung von Cholesterin (Normalwert $< 220 \text{ mg/dl}$) im Nüchternserum gestellt. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cholesterin, insbesondere LDL-Cholesterin, aber auch von cholesterinreichen VLDL-Partikeln, führen zu erhöhten Triglycerid - Konzentrationen {Keller et al., 1996}.

In dieser Untersuchung hatten 24 Patienten eine Hypercholesterinämie (Abb.8.), wovon 13 Patienten die Propofol MCT/LCT - Präparation erhielten. Die Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie zeigten keine erhöhten Triglycerid - Konzentrationen im Verlauf der Untersuchung und unterschieden sich nicht von dem übrigen Patientenkollektiv hinsichtlich

der Triglycerid - Konzentrationen. Trotz dieser Stoffwechselstörung kam es zu keiner Beeinflussung der Triglycerid - Konzentration durch die Propofol - Gabe.

5.5.2 Rauchen

Nikotin erhöht die Konzentration an freien Fettsäuren und Cholesterin im Blut. Dieser Effekt kommt über die Katecholaminausschüttung aus den Nebennieren zustande und führt zu einer Erhöhung der Triglycerid - Konzentration {Henschler, 1996}.

In dieser Untersuchung hatten 13 Patienten eine Raucheranamnese. In Bezug zum Verlauf der Triglycerid - Konzentrationen zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Patienten mit Raucheranamnese und dem übrigen Patientenkollektiv.

5.5.3 Diabetes mellitus

Durch die pathologisch veränderte Stoffwechselwechsellage beim Diabetes mellitus kommt es über glykogenisierte Enzyme zu einem gestörtem Triglycerid - Stoffwechsel. Von besonderer Bedeutung hierbei ist, dass Insulin eine Förderung anaboler und Hemmung kataboler Stoffwechselprozesse bewirkt als auch die Dyslipoproteinämie an sich {Hasselblatt, 1996 }, {Herold, 2000}.

In dieser Untersuchung hatten 12 Patienten einen Diabetes mellitus. Von diesen 12 Patienten wurden 9 Patienten ausgewertet. 3 Patienten erhielten die Propofol MCT/LCT - Präparation, 6 Patienten die Propofol LCT - Präparation. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen. Die Triglycerid - Konzentrationen lagen in beiden Gruppen unter dem pathologischen Referenzbereich von 1,7 mmol/l. Der Verlauf der Triglycerid - Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes mellitus entspricht dem der Patienten ohne Risikofaktoren in der Anamnese.

Bei 3 Patienten von 56 Patienten wurde die Untersuchung abgebrochen. Diese hatten alle anamnestisch einen Diabetes mellitus.

Die Studie von Kadoi und Mitarbeiter zeigt, dass ein erhöhtes Risiko für Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus besteht, die sich einer kardiopulmonalen Operation unterziehen {Kadoi et al., 2000}. Das Risiko hierbei liegt aber wahrscheinlich nicht in

einem Anstieg der Triglycerid - Konzentration im Sinne eines Propofol – Infusionsyndroms sondern eher in einer gestörten Mikrozirkulation mit cerebrovaskulärer Dysregulation.

5.5.4 Leberzirrhose

Propofol wird überwiegend über die Leber verstoffwechselt. Bei einer gestörten Leberfunktion würde man einen Einfluss auf die Verstoffwechslung von Propofol und somit auf die Triglycerid - Konzentration erwarten. Die Untersuchung von Servin zeigt jedoch, dass Propofol bei moderater Leberzirrhose einsetzbar ist und keine erhöhten Propofol - Konzentrationen vorliegen. Eine Erhöhung der Triglycerid - Konzentration ist deswegen bei moderater Leberzirrhose nicht anzunehmen {Servin et al., 1990}.

Bei Kindern mit chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und gesunden Vergleichsprobanden zeigte die Untersuchung von Selimoglu und Mitarbeitern, dass sich die Triglycerid - Konzentrationen nicht signifikant unterscheiden {Selimoglu et al., 2002}.

Costela und Mitarbeiter untersuchten die Serumproteinbindungskapazität von Propofol bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden kein Unterschied der Proteinbindungskapazität. Hierdurch wird angenommen, dass bei Patienten mit Leberzirrhose unter Propofol - Gabe keine übertriebene pharmakologische Reaktion und somit auch keine Erhöhung der Triglycerid - Konzentration zu erwarten sei {Costela et al., 1996}.

Die Untersuchung von Kimura und Hasegawa zeigte unter Propofol - Gabe einen Einfluss auf den Leberstoffwechsel mit erhöhtem Leberenzymen {Kimura und Hasegawa, 2001}. Hierbei wurde unter kontinuierlicher intraoperativer Propofol - Gabe von $6,9 \pm 2,64 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ein signifikanter Anstieg der Triglycerid - Konzentration beobachtet. Diese war jedoch unabhängig von der Propofol - Infusionsrate.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit Leberzirrhose aus der Studie ausgeschlossen. Daher sind keine Aussagen zu einer Triglyceridstoffwechselstörung unter kontinuierlicher Propofol - Gabe bei Patienten mit Leberzirrhose möglich.

5.6 Klinische Bedeutung

Im Folgenden werden die klinischen Folgen einer erhöhten Triglycerid - Konzentration sowie die klinische Relevanz diskutiert.

5.6.1 Auswirkungen der Hypertriglyceridämie

Die Diagnose einer Hyperlipidämie wird durch Messung der Triglycerid - Konzentration (Normwert < 1,7 mmol/l) im Nüchternserum gestellt. Langfristige Komplikationen sind arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz. Eine akute Entgleisung des Triglycerid - Spiegels kann zu einem metabolischen Syndrom oder einem Propofol - Infusionssyndrom führen.

5.6.2 Propofol - Infusionssyndrom

In den letzten Jahren gab es immer wieder Berichte von Todesfällen, die in Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Propofol - Infusion gebracht wurden. Hierbei handelte es sich um metabolische Entgleisungen, die sowohl bei Kindern mit Stoffwechselstörungen als auch bei Überdosierungen von Propofol auftraten. Diese metabolische Entgleisung äußerten sich durch Azidose, Hypertriglyceridämie, Pankreatitis sowie dem Propofol - Infusionssyndrom. Verantwortlich dafür scheint die verwendete Propofol - Emulsion aus langkettigen Fettsäuren (LCT) zu sein. Ab einer Triglycerid - Konzentration über 5 mmol/l kann es unter kontinuierlicher Propofol - Gabe zu einem Propofol - Infusionssyndrom kommen. ({Kumar et al., 1999}, {Barrientos-Vega et al., 1997}, {Eddleston und Shelly, 1991}, {Mateu und Barrachina, 1996}, {McLeod et al., 1997}, {Sandiumenge et al., 2000}, {Kang, 2002}, {Kelly, 2001}, {Cremer et al., 2001}, {Wolf et al., 2001}).

Bekannt ist, dass Patienten mit einer Störung der oxidativen Energiegewinnung eine vermehrte Neigung zum Auftreten eines Propofol - Infusionssyndroms zeigen {Cray et al., 1998}, {Wolf et al., 2001}

In unserer Untersuchung konnte ein Propofol - Infusionssyndrom nicht beobachtet werden (Abb.5).

5.6.3 Klinische Relevanz

Bei Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypassoperation (CABG) unterzogen haben, wurde ein signifikanter Anstieg der Cortisol - Konzentration im Serum, der Adrenalin -Konzentration im Serum und der Noradrenalin - Konzentration im Serum beobachtet {Plunkett et al., 1997}. Es ist bekannt, dass stressige Ereignisse, sowohl intraoperativ als auch postoperativ, zu einer erhöhten Katecholamin - Konzentration und somit zu einer erhöhten Triglycerid - Konzentration führen. Die Untersuchung von Plunkett und Mitarbeitern zeigte aber, dass bei herzchirurgischen Operationen die Plasma - Katecholamin - Konzentration durch die intravenöse Gabe von Propofol im Vergleich zu Midazolam reduziert werden konnte {Plunkett et al., 1997}. Die Untersuchung von Schneemilch und Bank {Schneemilch und Bank, 2001} stellt vergleichend die pro- und antiinflammatorischen Zytokine während der Narkose gegenüber. Hierbei zeigten sich unter der TIVA (Total intravenöse Anästhesie) mit Propofol und Sufentanil gegenüber einer balancierten inhalativen Anästhesie mit Trapanal / Sevoflurane postoperativ geringere Kortisol -Spiegel, Adrenalin - Spiegel und Noradrenalin - Spiegel. Dieses wird auf eine verminderte Aktivität der hypothalamischen-hypophysären-Nebennieren Achse und des sympathischen Nervensystems zurückgeführt. Unter Betrachtung dieser Aspekte wirkt Propofol einer erhöhten Triglycerid – Konzentration durch eine geringere Katecholamin – Freisetzung sogar teilweise entgegen.

Die Untersuchung von Theilen und McLeod zeigen einen Zusammenhang zwischen der Triglycerid - Konzentration und Zytokinen. Hierbei führt McLeod ({McLeod et al., 1997}) die Änderung der Triglycerid - Konzentration auf eine Interaktion des Propofol - Metabolismus und Proteinen der Akutantwort bei inflammatorischen Prozessen zurück. Hierbei bestand eine positive Korrelation zwischen der Triglycerid - Konzentration und dem CRP, was auf eine Hemmung der Lipoproteinlipase zurückgeführt wurde. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Triglycerid - Konzentration und der Interleukin 6 - Konzentration konnte jedoch nicht beobachtet werden. In unserer Untersuchung hingegen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Triglycerid - Konzentration und der Interleukin 6 - Konzentration ab dem Zeitpunkt Ende der Herz-Lungen-Maschine (Abb. 5;Abb. 9). Auch die Studie von Grunfeld und Feingold belegt einen direkten

Zusammenhang zwischen der Triglycerid - Konzentration und der Interleukin 6 - Konzentration {Grunfeld und Feingold, 1996}. Weiter zu beachten ist, dass in unserer Untersuchung die Interleukin 6 – Konzentrationen der Propofol MCT/LCT - Präparation zu den Zeitpunkten 12 Stunden und 24 Stunden nach Start höher waren als die der Propofol LCT - Präparation. Hierbei scheint die Propofol MCT/LCT - Präparation eine immunstimulierende Wirkung zu haben, während die Propofol LCT - Präparation eher immunneutral interagiert.

In dieser Untersuchung waren Patienten mit schweren Stoffwechselstörungen, wie eingeschränkter Leberfunktion, Niereninsuffizienz, Trauma, Sepsis sowie extremer Adipositas durch den Prüfplan ausgeschlossen. Deshalb ist eine Aussage zu diesen Patienten durch diese Untersuchung nicht möglich. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie lagen die Triglycerid - Konzentrationen unter dem pathologischen Referenzwert von 1,7 mmol/l im Normbereich.

Im Bezug zum klinischen Einsatz zeigte sich keine der Propofol – Präparationen der anderen überlegen.

6 Zusammenfassung

Diese prospektive, doppelblinde, monozentrische, kontrollierte, randomisierte, experimentelle Studie als Prüfung der Phase III, durchgeführt an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, verglich den Wirkstoff Propofol, gelöst in zwei unterschiedlichen Fettemulsionen (LCT vs. MCT/LCT), der als etabliertes Injektionsnarkotikum in der Anästhesie und Intensivmedizin eingesetzt wird {Christensen und Thunedborg, 1999}, {Murdoch und Cohen, 2000}. Als Vorzüge sind ein schneller Wirkungseintritt, effektive Sedierung sowie einfache Dosierung und schnelles Erwachen bekannt {Carrasco et al., 1993}, {Barrientos-Vega et al., 1997}. Dennoch birgt der Einsatz auch Risiken, da es unter kontinuierlicher Propofol - Gabe zu Pankreatitis durch Hypertriglyceridämie {Loo und Tan, 2002} und sogar Todesfällen im Sinne eines Propofol - Infusionssyndroms gekommen ist {Cremer et al., 2001}. Hauptziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten über 18 Jahren, die sich einem herzchirurgischen Eingriff mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine unterziehen mussten und für 24 Stunden intubiert und sediert blieben, metabolische und immunologische Daten bei dem Vergleich zwischen Disoprivan 2 % (Propofol LCT - Präparation) und Propofol Braun 2% (Propofol MCT/LCT -Präparation) zu erheben. Die Messzeitpunkte waren: Baseline, vor EKZ, Ende EKZ, Ende OP, 12 Stunden und 24 Stunden nach OP - Beginn sowie 2-, 4-, 12- Stunden nach Sedierungsende. Von einem zuvor errechneten Patientenkollektiv von 56 Patienten wurden 50 Patienten ausgewertet. 6 Patienten (3 Propofol MCT/LCT - Präparation; 3 Propofol LCT - Präparation) wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Bei 2 Patienten war eine Re - Operation notwendig, 1 Patient erlitt einen postoperativen Herzinfarkt und bei 3 Patienten war die Datenerhebung unvollständig. Die demographischen Daten und die Anamneseerhebung waren in beiden Gruppen gleich. Als anamnestische Risikofaktoren wurden Rauchen (13 von 56), arterielle Hypertonie (41 von 56), Diabetes mellitus (12 von 56) und Hypercholesterinämie (24 von 56) in der Studie untersucht. In Bezug auf die Triglycerid - Spiegel konnte nur zu den Zeitpunkten Ende OP, 24 Stunden nach OP - Beginn und 4 Stunden nach Sedierungsende ein signifikanter Unterschied zwischen den Propofol - Präparationen festgestellt werden. Hier zeigte sich, dass die Triglycerid - Konzentrationen der Propofol MCT/LCT - Präparation (Propofol Braun 2%) geringer

waren als die der Propofol LCT - Präparation (Disoprivan 2 %), was auf eine günstigere Verstoffwechslung zurückgeführt werden kann. Dennoch muss gesagt werden, dass bei beiden Präparationen die Triglycerid - Konzentrationen unter dem pathologisch relevanten Bereich von 1,7 mmol/l lagen und keine Hypertriglyceridämien vorkamen. Die Triglycerid - Konzentration fiel unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stark ab (vor EKZ: 1,2 (MCT/LCT) vs. 1,4 (LCT); Ende EKZ: 0,6 (MCT/LCT) vs. 0,6 (LCT), was sowohl auf einen Verdünnungseffekt als auch auf den Einsatz von Heparin zurückzuführen ist. Danach stiegen die Triglycerid - Konzentrationen bis zum Messzeitpunkt 12 Stunden nach Start an (12 Stunden nach Start: 1,1 mmol/l (MCT/LCT) vs. 1,2 mmol/l (LCT), dass am ehesten auf einen verminderten Heparin - Effekt zurückzuführen ist. Ein Anstieg der Triglycerid - Konzentration durch eine kontinuierliche Propofol - Gabe wurde nicht beobachtet. Ab dem Messzeitpunkt 24 Stunden nach Start bis 4 Stunden nach Sedierungsende waren die Konzentrationen konstant ($0,74 \pm 0,01$ mmol/l (MCT/LCT) vs. $0,93 \pm 0,02$ mmol/l (LCT)). Der letzte Messzeitpunkt zeigte keinen wesentlichen Unterschied mehr (0,94 (MCT/LCT) vs. 1,02 (LCT)).

Auch bei Patienten, die an Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus erkrankt waren, wurden keine Hypertriglyceridämien festgestellt. Aber auch hier zeigte die MCT/LCT - Präparation eine günstigere Verstoffwechslung mit geringeren Triglycerid - Konzentrationen. Bei 6 Patienten, die zu Beginn der Untersuchung eine Triglycerid - Konzentration von über 1,7 mmol/l hatten, fielen die Triglycerid - Konzentration im Verlauf stetig ab. Sowohl die Propofol - Serumkonzentration (vor EKZ: 2,2 mg/l; Ende EKZ bis 24 Stunden nach Start: $1 \pm 0,4$ mg/l; nach Ende Sedierung < 1 mg/l) als auch die Propofol - Gesamtmenge (MCT/LCT: 3909 mg vs. LCT: 4054 mg) war in beiden Gruppen gleich. Bei dem Vergleich der Triglycerid - Konzentrationen mit den Interleukin 6 - Konzentrationen als proinflammatorischer Parameter zeigte sich eine positive Korrelation bei der MCT/LCT - Präparation, die auch in der Literatur beschrieben ist {McLeod et al., 1997},{Fernandez-Real et al., 2000},{Grunfeld und Feingold, 1996}.

Im Bezug zum klinischen Einsatz zeigte sich keine der Propofol - Präparationen der anderen überlegen.

7 Literatur

Literaturliste

1. Büch H.P., Büch U. Heidelberg-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag:
"In": Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K, "Hrsg."; 1996;
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7,
Narkotika. p. 249-50.
2. Barrientos-Vega R, Mar S, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuenca-Boy R,
Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with
midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*,
1997;25(1):33-40.
3. Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Cuenca-Boy R,
Castellano-Hernandez M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2%
used for prolonged sedation. *Crit Care Med*, 2001;29(2):317-22.
4. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. Prolonged sedation with
propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during
periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth*, 1988;61(5):583-8.
5. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and
conscious sedation. *Drugs*, 1995;50(3):513-59.
6. Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and
cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg*,
2001;95(6):1053-6.
7. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-,
medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit
analysis. *Chest*, 1993;103(2):557-64.

8. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez-Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-Santos F, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*, 1996;24(6):932-9.
9. Christensen BV, Thunedborg LP. Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in Danish ICUs 1996/97. A national survey. *Intensive Care Med*, 1999;25(2):186-91.
10. Cook D.I., Lingard J.M., Wegman E., et al. Stuttgart-New York:Thieme: "In":Klinke R.,Silbernagl S., "Hrsg."; 1996; Lehrbuch der Physiologie,2.Auflage, Ernährung,Energiehaushalt und Stoffwechsel. p. 367
11. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics*, 2002;110(6):1177-81.
12. Costela JL, Jimenez R, Calvo R, Suarez E, Carlos R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40(6):741-5.
13. Cox EH, Knibbe CA, Koster VS, Langemeijer MW, Tukker EE, Lange R, Kuks PF, Langemeijer HJ, Lie AH, Danhof M. Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Pharm Res*, 1998;15(3):442-8.
14. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med*, 1998;26(12):2087-92.
15. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*, 2001;357(9250):117-8.

16. Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol--hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med*, 1991;17(7):424-6.
17. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*, 1992;41 Suppl 2:97-101.
18. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85(3):1334-9.
19. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*, 1995;50(4):636-57.
20. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition*, 1996;12(1 Suppl):S24-S26
21. Hailer S, Jauch KW, Gunther B, Wolfram G, Zollner N, Heberer G. Arterial deepvenous difference of lipoproteins in skeletal muscle of patients in postoperative state: effects of medium chain triglyceride emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988;12(4):377-81.
22. Hall RI, Murphy JT, Moffitt EA, Landymore R, Pollak PT, Poole L. A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Can J Anaesth*, 1991;38(8):996-1004.
23. Hasselblatt A. Heidelberg-Oxford.:Spektrum Akademischer Verlag: "In":Forth W.,Henschler D.,Rummel W.,Starke K,"Hrsg."; 1996; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7, Glucosstoffwechsel. p. 563-6.
24. Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, Scheinichen D, Marx G, Piepenbrock S. Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45(2):213-20.

25. Henschler D. Heidelberg-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag: "In":Forth W.,Henschler D.,Rummel W.,Starke K,"Hrsg."; 1996; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7, Wichtige Gifte und Vergiftungen. p. 881-7.
26. Herold G. Köln; "In":Herold,G.,"Hrsg."; 2000; Innere Medizin, IX.Endokrinologie. p. 560-83.
27. Hönig W., Oette K. Köln; "In":Herold,G.,"Hrsg."; 2004; Innere Medizin, klinisch-chemische und hämatologische Laborparameter und ihre Referenzbereiche. p. 789
28. Hodson L, Skeaff CM, Wallace AJ, Arribas GL. Stability of plasma and erythrocyte fatty acid composition during cold storage. *Clin Chim Acta*, 2002;321(1-2):63-7.
29. Hortin GL, Cole TG, Gibson DW, Kessler G. Decreased stability of triglycerides and increased free glycerol in serum from heparin-treated patients. *Clin Chem*, 1988;34(9):1847-9.
30. Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, Byttebier G, De Pauw L, Vandesteene A, D'Hollander AA. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth*, 1998;81(6):854-60.
31. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med*, 2002;112(4):275-80.
32. Kadoi Y, Saito S, Kawahara F, Goto F, Owada R, Fujita N. Jugular venous bulb oxygen saturation in patients with preexisting diabetes mellitus or stroke during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2000;92(5):1324-9.

33. Kahveci FS, Kahveci N, Alkan T, Goren B, Korfali E, Ozluk K. Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. *Surg Neurol*, 2001;56(3):206-14.
34. Kanai M, Arai K, Sudo M, Nishikawa K, Yoshikawa D, Goto F. The effect of propofol as an anticonvulsant. *Masui*, 1999;48(4):430-3.
35. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 2002;36(9):1453-6.
36. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet*, 1989;17(5):308-26.
37. Keller Ch., Wolfram G., öllner N. Heidelberg-Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, "In": Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke, K, "Hrsg."; 1996; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7, Fettstoffwechsel. p. 553-6.
38. Kelly DF. Propofol-infusion syndrome. *J Neurosurg*, 2001;95(6):925-6.
39. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herr DL, Chappell ET, Rosner MJ, Jacobson J, Levy ML, Croce MA, Maniker AH, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg*, 1999;90(6):1042-52.
40. Kimura T, Hasegawa M. Effect of intra-operative propofol administration on post-operative serum lipid concentrations. *Masui*, 2001;50(9):1009-11.
41. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth*, 1988;60(2):146-50.
42. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest*, 1999;115(4):1198-9.

43. Kunst G, Bohrer H. Serum triglyceride levels and propofol infusion. *Anaesthesia*, 1995;50(12):1101-Kunst, G.
44. Larsen R. München-Jena:Urban und Fischer Verlag: "In":Larsen, 7.Auflage"Hrsg."; 2002; 4 Einstufung des Narkoserisikos, 15 Präoperative Einschätzung, Narkoserisiko und Wahl des Anästhesieverfahrens. p. 307-8.
45. Larsen R, Beerhalter U, Erdkonig R, Larsen B. Injection pain from propofol-MCT-LCT in children. A comparison with propofol-LCT. *Anaesthesist*, 2001;50(9):676-8.
46. Leidig GAJ, Pasternak RC, Horowitz G, Ginsburg GS. Effects of heparin and cardiac catheterization on serum lipoprotein and triglyceride levels. *Am J Cardiol*, 1994;74(1):47-52.
47. Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma triglyceride level in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;187(1):241-2.
48. Lutz O, Meraihi Z, Mura JL, Frey A, Riess GH, Bach AC. Fat emulsion particle size: influence on the clearance rate and the tissue lipolytic activity. *Am J Clin Nutr*, 1989;50(6):1370-81.
49. Müller M., Volb R. Breisach:Medizinische Verlags- und Informationsdienste: "In":Müller M., "Hrsg.", 2002; Chirurgie, Herzchirurgie. p. 109-10.
50. Makela JP, Iivanainen M, Pieninkeroinen IP, Waltimo O, Lahdensuu M. Seizures associated with propofol anesthesia. *Epilepsia*, 1993;34(5):832-5.
51. Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 1996;22(8):834-5.
52. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med*, 1999;27(11):2454-8.

53. McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med*, 1997;25(12):1976-81.
54. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000;26(7):922-8.
55. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*, 1992;68(6):613-8.
56. Neumann F., Schleusener H., Schenk B., et al. Heidelberg-Oxford.:Spektrum Akademischer Verlag: "In":Forth W.,Henschler D.,Rummel W.,Starke K,"Hrsg."; 1996; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7, Endokrinpharmakologie. p. 610-24.
57. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, Feingold KR. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 1995;136(5):2143-9.
58. Plunkett JJ, Reeves JD, Ngo L, Bellows W, Shafer SL, Roach G, Howse J, Herskowitz A, Mangano DT. Urine and plasma catecholamine and cortisol concentrations after myocardial revascularization. Modulation by continuous sedation. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF). *Anesthesiology*, 1997;86(4):785-96.
59. Reuther LO, Pedersen ST, Ronn AM. Drug-induced seizures. *Ugeskr Laeger*, 2003;165(14):1447-51.
60. Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 1995;23(2):286-93.
61. Sanchez IRJ, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-Lopez E. Propofol versus midazolam:

- safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*, 1998;86(6):1219-24.
62. Sandiumenge CA, Sanchez-Izquierdo RJ, Toral VD, Sa BM, Peinado RJ, Alted LE. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med*, 2000;28(11):3612-9.
63. Schneemilch CE, Bank U. Release of pro- and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures. *Anaesthesiol Reanim*, 2001;26(1):4-10.
64. Sedman PC, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Pharmacological concentrations of lipid emulsions inhibit interleukin-2-dependent lymphocyte responses in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990;14(1):12-7.
65. Sedman PC, Somers SS, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during total parenteral nutrition. *Br J Surg*, 1991;78(11):1396-9.
66. Selimoglu MA, Aydogdu S, Yagci RV. Lipid parameters in childhood cirrhosis and chronic liver disease. *Pediatr Int*, 2002;44(4):400-3.
67. Servin F. Diprivan and liver. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994;13(4):477-9.
68. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmots JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*, 1990;65(2):177-83.
69. Spitzfaden AC, Jimenez DF, Tobias JD. Propofol for sedation and control of intracranial pressure in children. *Pediatr Neurosurg*, 1999;31(4):194-200.
70. Starke K., Palm D. Heidelberg-Oxford.:Spektrum Akademischer Verlag: "In":Forth W.,Henschler D.,Rummel W.,Starke K,"Hrsg."; 1996; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., Auflage 7, Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. p. 162-72.

71. Stokes YM, Salmond CE, Carpenter LM, Welby TJ. Stability of total cholesterol, high-density-lipoprotein cholesterol, and triglycerides in frozen sera. *Clin Chem*, 1986;32(6):995-9.
72. Sutherland MJ, Burt P. Propofol and seizures. *Anaesth Intensive Care*, 1994;22(6):733-7.
73. Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg*, 2002;95(4):923-9, table.
74. Vara E, Arias-Diaz J, Torres-Melero J, Garcia C, Rodriguez JM, Balibrea JL. Effect of different sepsis-related cytokines on lipid synthesis by isolated hepatocytes. *Hepatology*, 1994;20(4 Pt 1):924-31.
75. Walder B, Tramer MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*, 2002;58(9):1327-32.
76. Westphalen RI, Hemmings HCJ. Effects of isoflurane and propofol on glutamate and GABA transporters in isolated cortical nerve terminals. *Anesthesiology*, 2003;98(2):364-72.
77. Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988;12(1):68-71.
78. Wieland, O. H. in *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie, Weinheim , 504-510. 1984. (GENERIC)
79. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*, 2001;357(9256):606-7.
80. Yang CY, Wong CS, Yu CC, Luk HN, Lin CI. Propofol inhibits cardiac L-type calcium current in guinea pig ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 1996;84(3):626-35.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. A. Hoefl für die freundliche Überlassung des Themas und die bereitwillige Förderung und Anregung der Arbeit.

Herrn Dr. Götz Wietasch und Herrn Martin Scholz danke ich für die freundschaftliche Hilfe bei der Planung und Durchführung der Untersuchung, Herrn Klaus Retzmann für die Unterstützung bei der laborchemischen Triglycerid - Analytik.

Ebenso danke ich meinen Studienkollegen Pia Botzem und Dirk Westermann, die mich während unserer gemeinsamen Zeit an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie an der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität begleitet haben. Pia Botzem wird ihre Untersuchungsergebnisse an dieser Studie in einer eigenen Promotion veröffentlichen.