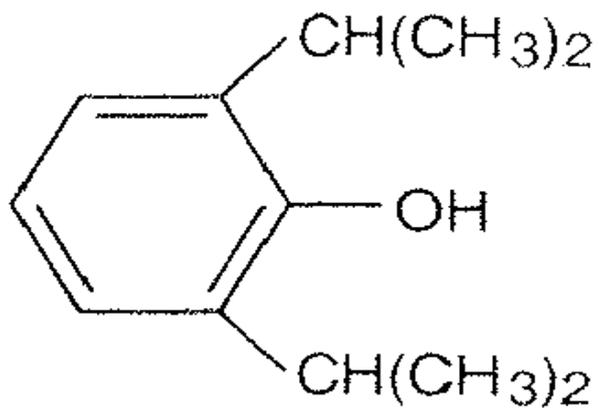


Klinische Studie zum Thema

Propofol

und Immunsystem bei Kindern



Aus dem Olgahospital Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Pädiatrisches Zentrum der Landeshauptstadt Stuttgart
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. F. J. Kretz

**Wirkung von Propofol auf das Immunsystem von Kindern
bei einer Applikationsdauer zwischen
ein und vier Stunden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Stefan Loos
aus
Tübingen**

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. F.-J. Kretz

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Unertl

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	3
2. LITERATURÜBERSICHT	5
2.1. Lymphozytenproliferation	6
2.2. Lymphozytensubpopulationen	6
2.3. Leukozyten	7
2.3.1. Polymorphkernige Leukozyten.....	7
2.3.2. Neutrophile Leukozyten	7
2.4. Alveolarmakrophagen	10
2.5. Monozyten	10
2.6. Bakterielle Clearance.....	10
2.7. Freie Radikale.....	11
2.8. Zytokine.....	11
2.9. Glucokortikoide	15
2.10. Sonstige bisher verwendete Parameter	15
2.11. Zusammenfassung	17
3. PHARMAKOLOGIE VON PROPOFOL.....	19
3.1. Pharmakokinetik.....	19
3.1.1. Blutkonzentrationen	20
3.1.2. Verteilung im Körper.....	20
3.1.3. Abbau von Propofol	20
3.1.4. Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik	21
3.1.5. Dosierung	22
3.1.6. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	22
3.2. Pharmakodynamik von Propofol.....	23
3.2.1. Narkose.....	23
3.2.2. Sedierung/Analgesie/Amnesie	23
3.2.3. Herz/Kreislauf	24
3.2.4. Respiratorisches System	24
3.2.5. Zentrales Nervensystem	25
3.2.6. Wirkungen auf andere Organsysteme.....	25
3.2.7. Nebenwirkungen.....	26
3.2.8. Zwischenfälle bei der Langzeitsedierung mit Propofol bei Kindern.....	28
4. PATIENTEN UND METHODEN	31
4.1. Patienten	31
4.2. Ausschlusskriterien.....	31
4.3. Durchführung der Narkose	32
4.4. Laborparameter.....	32
4.4.1. Bestimmung von IL-6 und IL-8 im Serum.....	33

4.4.2.	Ex-vivo-Stimulation und Bestimmung von TNF- α	33
4.4.3.	Bestimmung der restlichen Parameter	34
4.5.	Statistik	34
5.	ERGEBNISSE	35
5.1.	Gesamtgruppe	35
5.1.1.	Leukozyten	35
5.1.2.	Lymphozyten	36
5.1.3.	Monozyten	37
5.1.4.	TNF- α	38
5.1.5.	Kortisol	39
5.1.6.	pH-Wert	40
5.1.7.	Laktat	41
5.2.	Ergebnisse in den einzelnen Gruppen	43
5.2.1.	Leukozyten	43
5.2.2.	Lymphozyten	44
5.2.3.	Monozyten	44
5.2.4.	TNF- α	45
5.2.5.	Kortisol	45
5.2.6.	pH-Wert	46
5.2.7.	Serumlaktat	46
5.3.	Korrelation der Messwerte zum Alter der Kinder	47
5.4.	Korrelation der Messwerte zur Narkosedauer	48
5.5.	Korrelation der Messwerte zur Propofolmenge.....	49
5.6.	Einfluss der Chemotherapie auf die Messwerte	49
5.6.1.	Kinder mit Chemotherapie	49
5.6.2.	Kinder ohne Chemotherapie.....	50
6.	DISKUSSION	53
7.	ZUSAMMENFASSUNG	61
8.	VERZEICHNIS DER TABELLEN	62
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
10.	LITERATURVERZEICHNIS	64
11.	ANHANG	73
11.1.	Danksagung	73
11.2.	Lebenslauf	74

1. Einleitung

Propofol ist ein seit über 10 Jahren zugelassenes, rasch und kurz wirksames Hypnotikum. Im klinischen Alltag findet es v.a. zur Narkoseeinleitung, als Komponente der Narkoseführung bei einer totalen intravenösen Anästhesie und zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen Einsatz. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften erfreut es sich inzwischen weltweit einer sehr großen Akzeptanz. Auch vor der Zulassung für Patienten unter 3 Jahren in Deutschland, war schon eine zunehmende Beliebtheit dieses Medikaments in der Kinderanästhesie zu verzeichnen.

Wie bei allen anderen Hypnotika sind auch beim Propofol Einflüsse auf das Immunsystem bekannt. Trotz zahlreicher experimenteller sowie klinischer Studien über die Auswirkungen des Propofols auf die verschiedenen Faktoren des Immunsystems kann jedoch aufgrund der sich häufig widersprechenden Ergebnisse noch immer keine eindeutige Aussage getroffen werden, inwieweit und auf welchem Wege Propofol oder auch die als Trägersubstanz dienende Ölemulsion auf das Immunsystem einwirken. Untersuchungen zu diesem Thema speziell bei Kindern gibt es bisher kein.

Außerdem kam es in den letzten Jahren im Rahmen von *Langzeitsedierungen* mit Propofol bei Kindern zu einigen schweren Zwischenfällen mit letalem Ausgang. Dabei handelte es sich meist um Kinder mit akuten Infektionen der oberen Atemwege, die im Verlauf der Erkrankung beatmungspflichtig und dazu mit Propofol langzeitsediert wurden. Mehrere dieser Kinder verstarben an einem Herzkreislaufversagen, schwerer Laktatazidose, Hepatomegalie und Rhabdomyolyse. Als Ursache dieses „Propofolinfusionssyndromes“ wurde unter anderem eine Beeinträchtigung der Immunabwehr angenommen. Nach den Ergebnissen neuerer Studien scheint jedoch eine Störung des mitochondrialen Stoffwechsels durch Propofol oder einer seiner Abbauprodukte im Vordergrund zu stehen.

Im Olgahospital werden in der Kernspintomographie der radiologischen Abteilung zahlreiche differenzierte und damit langdauernde kernspintomographische Untersuchungen in intravenöser Narkose mit Propofol

durchgeführt. Dies bietet ein geradezu ideales „Setting“ – Propofolnarkose ohne Operationstrauma –, um gezielt die Frage nach der Wirkung von Propofol auf das Immunsystem von Kindern nach *Kurzzeitexposition* abzuklären und damit einen Erklärungsgrund für die möglicherweise propofolbedingte Beeinträchtigung des Immunsystems bei Langzeitapplikation zu geben.

Klinisch ist diese Frage darüber hinaus auch von großer Relevanz, weil häufig immunsupprimierte Patienten wie z.B. krebskranke Kinder mit zytostatischer Therapie kernspintomographischer Untersuchungen bedürfen.

2. Literaturübersicht

Propofol ist ein seit über 10 Jahren zugelassenes, rasch und kurz wirksames Hypnotikum. Im klinischen Alltag findet es v.a. zur Narkoseeinleitung, als Komponente der Narkoseführung bei einer totalen intravenösen Anaesthetie und zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen Einsatz. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften ist inzwischen weltweit eine sehr große Akzeptanz zu verzeichnen. Bereits vor der erst vor kurzem erfolgten Zulassung bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland, erfreute sich Propofol zunehmender Beliebtheit in der Kinderanästhetie.

Mehrere Einzelfallberichte über Langzeitsedierungen von Kleinkindern mit Propofol, die zum Tod dieser Kinder führten, gaben Anlaß zu Vermutungen, dass Propofol bei Langzeitapplikation bei Kindern immunsuppressive Effekte entwickeln könnte und führten dazu, dass Propofol zur längerfristigen, d.h. Tage dauernden Sedierung von Kindern auf Intensivstationen nicht mehr eingesetzt wird.

Auch wird die Diskussion darüber zunehmen, ob und wieweit die inzwischen für nahezu jedes Anästhetikum nachgewiesenen immunologischen Wirkungen bei Narkosen und v.a. bei Langzeitsedierungen von schwer kranken Patienten von lebenswichtiger Bedeutung sind und dieser Aspekt bei der Narkoseführung berücksichtigt werden muss.

So existieren beim Propofol wie auch bei anderen Narkotika zahlreiche experimentelle, sowie klinische Studien über die Auswirkungen auf die verschiedenen Faktoren des Immunsystems.

Trotzdem kann aufgrund der sich häufig widersprechenden Ergebnisse immer noch in vielen Bereichen keine eindeutige Aussage getroffen werden, inwieweit und auf welchem Wege Propofol oder auch die als Trägersubstanz dienende Ölemulsion auf das Immunsystem einwirken.

2.1. Lymphozytenproliferation

Viele Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Einfluß des Propofols auf das Wachstum von Lymphozyten. So verglichen Pirrtikangas et al. in einer ihrer Arbeiten [67] den Einfluß Propofols auf die Proliferation stimulierter Lymphozyten von schwer kranken Intensivpatienten mit der von gesunden Probanden. Hierbei zeigte sich eine signifikante Hemmung der mit Pokeween-Mitogen stimulierten Zellen bei den Intensivpatienten. Die Lymphozyten der gesunden Spender blieben unbeeinflusst.

E.G. Devlin et al. [21] untersuchten die Effekte verschiedener i.v.-Anästhetika auf das Wachstum stimulierter T-Lymphozyten gesunder Probanden. Dabei überraschte Propofol als einziges Medikament, das keine hemmende Wirkung zeigte, weshalb es die Autoren sogar als sicherste Substanz zur Langzeitsedierung auf Intensivstationen betrachteten.

In drei klinischen Studien [68,69,71] konnte nach Propofolnarkose bei kleineren Operationen weder eine signifikante Beeinflussung der Lymphozytenproliferation, noch ein Unterschied zu den anderen Narkosegruppen in diesem Punkt nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie von Pirrtikangas et al. [70] zeigte sich am fünften Tag nach Hysterektomie mit Propofolnarkose sogar ein signifikanter Anstieg der Pokeween-Mitogen-induzierten Lymphozytenproliferation. Jedoch ergaben sich in der Vergleichsgruppe mit Isofluran ähnliche Ergebnisse.

2.2. Lymphozytensubpopulationen

Die differenzierte Darstellung der Lymphozyten mittels CD-Marker ist eine häufig benutzte Methode bei klinischen Studien. In zwei dieser Studien [68,69] war eine Vermehrung der T-Helferzellen nach Propofolnarkose zu beobachten, die bei den anderen Narkoseverfahren nicht auftrat. In der oben zitierten Arbeit von Pirrtikangas et al. [70] zeigte sich ebenfalls eine Vermehrung der T-Helferzellen, die jedoch erst nach einer kurzzeitigen Abnahme auftrat. Weitere Ergebnisse in dieser Studie waren ein Anstieg der B-Lymphozyten und eine Abnahme der natürlichen Killer-Zellen ab dem ersten postoperativen Tag in der Propofol-, als auch in der Isoflurangruppe.

Dagegen zeigte sich in einer anderen Arbeit Pirrtikangas et al. [71] keine Zunahme der T-Helfer-Zellen.

2.3. Leukozyten

2.3.1. Polymorphkernige Leukozyten

Bei den Polymorphkernige Leukozyten (PML) handelt es sich um leukozytäre Zellen des peripheren Blutes, die ihren Namen durch die Vielgestaltigkeit ihres Kernes erhielten und aufgrund des Färbeverhaltens in basophile, eosinophile und neutrophile Zellen eingeteilt werden. Bei Bedarf werden sie aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausgeschieden, von wo sie in entzündliche Bereiche der Gewebe einwandern.

Den Einfluss verschiedener Anästhetika auf die Phagozytose polymorphkerniger Leukozyten *in vitro* untersuchten Skoutelis et al und Davidson et al. in ihren Arbeiten. Dabei hemmte Propofol im Gegensatz zu Thiopental die Phagozytoseaktivität von PML nicht [18,80].

Auf die Produktion von Hydroxiperoxid, einem Sauerstoffradikal, zeigte Propofol keine Wirkung [18].

Eine dieser Arbeiten untersucht zwei weitere Faktoren polymorphkerniger Leukozyten: Die Fähigkeit zur Adhärenz an Nylon sowie die durch Chemotaxis stimulierte Migration. Beide blieben durch Propofol unbeeinflusst [80].

In einer weiteren Arbeit hemmte Propofol auch in klinisch üblicher Serumkonzentration die Phagozytose und Elimination von Staph. aureus und E. coli durch PML aus dem Blut von gesunden Spendern. Intralipid dagegen hemmte nur die Phagozytose von E. coli [48].

Die Chemotaxis polymorphkerniger eosinophiler Leukozyten (PME) *in vitro* ist Gegenstand einer neuen Arbeit von Krumholz et al.. Im Gegensatz zu Thiopental und Etomidat, hemmten weder Propofol noch Ketamin diese PME-Funktion [47]. Eosinophile spielen v.a. bei der Bekämpfung von Wurminfektionen und allergischen Reaktionen eine wichtige Rolle

2.3.2. Neutrophile Leukozyten

In vielen experimentellen Arbeiten wurde der Einfluß des Propofols auf die Sauerstoffradikalproduktion untersucht. Dabei zeigte sich eine

konzentrationsabhängige Hemmung der Sauerstoffradikalproduktion von Neutrophilen nach einer Stunde Inkubation mit Propofol [35].

In zwei weiteren Arbeiten [24,33], die den Einfluß verschiedener i.v.-Anästhetika auf den Respiratory Burst mittels Flußzytometrie untersuchten, ließ sich nach Propofol in einer zehnmal höheren als im klinischen Gebrauch auftretenden Serumkonzentration, eine signifikante Hemmung nachweisen. Die Rolle des Intralipid, der Trägersubstanz des Propofols, blieb dabei ungeklärt.

Als Respiratory Burst (RB) wird ein sprunghafter Anstieg des Sauerstoffmetabolismus phagozytierender Zellen zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bezeichnet. Diese ROS sind maßgeblich an dem intrazellulären „Killing“ von Keimen beteiligt, sodass der RB als Maß für die Zytotoxizität von Leukozyten gilt.

Heine et al. [32] untersuchen in ihrer Arbeit ebenfalls den Einfluss des Lösungsmediums verschiedener Anästhetika u.a. des Propofols auf die Funktion von PMN. Dabei zeigte sich eine konzentrationsabhängige Zunahme des Anteils von Neutrophilen mit Respiratory Burst Aktivität, wenn Propofol (und auch andere Anästhetika) in einer Mischung aus Lang- und mittelkettigen Fettsäuren gelöst war. Propofol in der handelsüblichen Zubereitung, d.h. in einer Lösung aus ausschließlich langkettigen Fettsäuren, führte zu einer Abnahme des Anteils von PMN, die Respiratory Burst Aktivität zeigten. Der Anteil phagozytierender Zellen nahm nach Inkubation mit beiden Propofolzubereitungen ab, wobei auch hier die handelsübliche Zubereitung in langkettigen Fettsäuren eine deutlichere Hemmung verursachte.

Die Sauerstoffradikalproduktion polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten von gesunden Spendern nahm nach Inkubation mit Propofol deutlich ab. Dieser Effekt war bei der alleinigen Trägersubstanz nur in geringerem Umfang nachzuweisen [87].

Bei einer weiteren Untersuchung an Neutrophilen von gesunden Spendern hemmt Propofol die Chemotaxis, Phagozytose und Sauerstoffradikalproduktion dieser Zellen schon bei einer klinisch üblichen Konzentration. Ein bei dieser Arbeit nachgewiesener intrazellulärer Ca-Anstieg wurde als eventuelle Ursache

diskutiert [57]. Ein durch Propofol verursachter intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg wurde auch schon an Astrozyten von Mäusen beobachtet [53].

Dagegen konnten Heine et al. [31] bei ihrem Vergleich zwischen Propofol- und Isoflurannarkose nur eine leichte Abnahme der Phagozytoseaktivität von polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) in beiden Gruppen feststellen. Die Zahl der PMN mit Respiratory-Burst-Aktivität nach Stimulation mit FMLP oder *Staph. aureus* nahm dagegen im Verlauf der Propofolnarkose signifikant ab. In der Diskussion wird u.a. eine mögliche Wechselwirkung des Propofols mit den FLMP-Rezeptoren der PMN erwähnt.

Die FLMP-stimulierte Chemilumineszenz (auf chemische Reaktion beruhende Lichtemission), als weiteres Maß für den Respiratory Burst von Neutrophilen, wurde ebenfalls konzentrationsabhängig von Propofol vermindert [60].

Andererseits beschreibt A. Heller et al. [35] eine über 30 %ige Hemmung der Phagozytose von *E. coli* durch neutrophile Granulozyten bei klinisch üblichen Konzentrationen von Propofol, welches in dieser Arbeit die am stärksten hemmende Substanz darstellt

In einer weiteren Arbeit [39] hemmte Propofol die spontane Bewegung neutrophiler Granulozyten in jeder der getesteten Konzentrationen um über 50%. Die mittels FMLP und C5a stimulierte Migration wurde erst in hohen Konzentrationen beeinflusst. Auch Intralipid hemmte die unstimulierte und mit C5a stimulierte Bewegung signifikant. Von den Autoren werden Einwirkungen der Agentien auf die Membranstruktur beziehungsweise auf das kontraktile System der Zelle vermutet.

Da in den bisherigen Studien die Leukozyten meist aus dem Blut von gesunden Spendern stammten, untersuchten Takefumi et al. an einem komplizierten Tiermodell den Einfluss von Propofol und Midazolam auf die H_2O_2 -Produktion Neutrophiler Granulozyten von septischen Ratten. Propofol führte dabei zu einer stärkeren Hemmung der Produktion von Sauerstoffradikalen als Midazolam, wobei das Ergebnis bei Sepsis ähnlich dem bei nicht septischen Ratten war [83].

2.4. Alveolarmakrophagen

Bei den Alveolarmakrophagen handelt es sich um in den Lungenalveolen frei bewegliche und phagozytisch besonders aktive Makrophagen.

Die Phagozytoseaktivität im Verlauf großer orthopädischer Operationen mittels Bronchiallavage gewonnener Alveolarmakrophagen nahm unter Propofolnarkose ebenfalls signifikant ab, jedoch etwas weniger als bei Isoflurannarkose [46].

Kotani konnte in seiner Arbeit auch eine Abnahme der Bakterizität von Alveolarmakrophagen anhand der Beseitigung von *Listeria monocytogenes* aus einer Lösung nachweisen. Diese Suppression war im Verlauf einer Isoflurannarkose, schwächer ausgeprägt auch während einer Propofolnarkose, zu sehen [46].

2.5. Monozyten

Monozyten sind vorwiegend für die Phagozytose und die Antigenpräsentation von Bedeutung, zirkulieren nur kurzzeitig im Blut und treten dann ins Gewebe über, um sich dort zu reifen Gewebsmakrophagen zu differenzieren.

In einigen experimentellen Arbeiten wurde ein Einfluß des Propofols vor allem in höheren Konzentrationen deutlich. So zeigte sich eine konzentrationsabhängige Hemmung der Sauerstoffradikalproduktion von Monozyten nach einer Stunde Inkubation mit Propofol [35].

Krumholz et al. [49] untersuchten im Laborversuch den Einfluß verschiedener intravenöser Anästhetika auf die Chemotaxis, d.h. die durch einen chemischen Reiz ausgelöste Bewegungsreaktion menschlicher Monozyten. Wie die Mehrzahl der anderen Narkotika verursachte auch Propofol keine signifikante Hemmung dieser Funktion.

2.6. Bakterielle Clearance

Bei der bakteriellen Clearance handelt es sich um die Fähigkeit immunkompetenter Zellen, vor allem künstlich zugesetzte pathogene Keime aus dem Vollblut zu beseitigen.

Propofol hemmte in der zehnfach höheren, als der klinisch üblichen Konzentration die Clearance von E.coli aus Vollblut von gesunden Spendern, ebenso wie Thiopental, Ketamin und Midazolam [35].

Kelbel et al. [43] konnten im Tiermodell nur eine leichte, nicht signifikante Hemmung der bakteriellen Clearance durch Propofol sowie durch Intralipid nachweisen. Die Autoren vermuten eine durch Intralipid verursachte Übersättigung des retikuloendothelialen Systems als Ursache der Phagozytosehemmung.

2.7. Freie Radikale

Bei den Untersuchungen, die sich mit der Fähigkeit des Propofols, die Radikalproduktion verschiedener Leukozyten zu hemmen, beschäftigten, stellte sich immer die Frage, inwieweit Propofol vielleicht auch als Radikalfänger fungiert. Deshalb wurde diese fragliche Fähigkeit in zwei Arbeiten mituntersucht. Dabei konnte in einer Untersuchung tatsächlich eine antioxidative Wirkung des Propofols und schwächer auch seiner Lösungssubstanz nachgewiesen werden [87]. Dagegen war Propofol in der anderen Studie nicht in der Lage, freie Radikale abzufangen [57].

In einer älteren Arbeit, die sich allein mit dem antioxidativen Potential von Propofol beschäftigt, konnte eine dem Vitamin E ähnliche antioxidative Wirkung gezeigt werden [59].

2.8. Zytokine

In einigen Arbeiten dienten auch Zytokine als Marker für die Reaktion des Immunsystems auf verschiedene Anästhetika. Da jedes Zytokin meist nur in einer oder zwei Studien untersucht wurde, ist es schwierig, eindeutige Aussagen über den Einfluß von Propofol zu treffen. Insgesamt fand sich eher eine Stimulation der Zytokinproduktion. Da man noch weit davon entfernt ist, alle Zusammenhänge des komplexen Systems dieser Botenstoffe des Immunsystems zu verstehen, sind aus den Ergebnissen solcher Untersuchungen nur sehr schwer konkrete Schlüsse zu ziehen.

Brita Larsen et al. [51] untersuchten in ihrer Arbeit den Einfluss von vier i.v.-Anästhetika auf die Zytokin-Antwort im Vollblut gesunder Spender. Dabei zeigte

sich nach 24 Stunden Inkubation mit Propofol ein signifikanter Anstieg von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) schon bei klinischen Konzentrationen, sowie eine signifikante Abnahme der Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) bei der 10-fachen klinisch gebräuchlichen Konzentration. Interleukin-1 beta (IL-1 β) sowie Interleukin 10 (IL-10) blieben von Propofol unbeeinflusst. Die Autoren konnten darin weder ein pro- noch contrainflammatorisches Zytokinmuster nach Inkubation mit Propofol erkennen.

TNF- α ist eines der wichtigsten entzündungsfördernden Zytokine mit vielerlei Wirkungen auf alle Arten von immunologischen Zellen. TNF- α ist zusammen mit IL-1 das erste Zytokin, das bei einem adäquaten Reiz ansteigt und dadurch

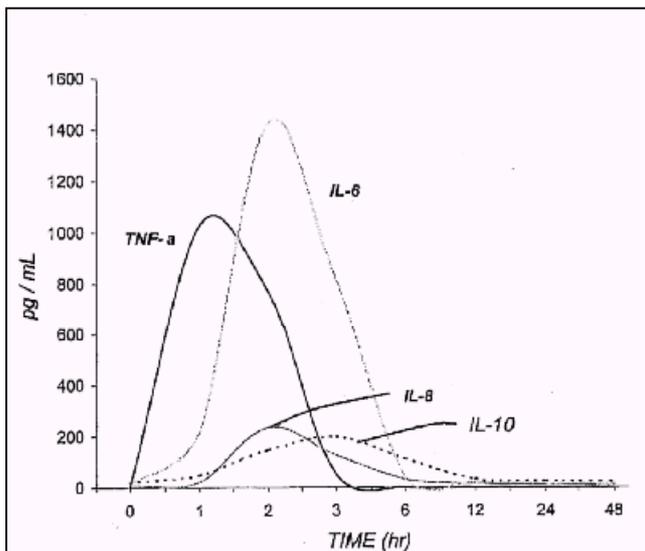


Abbildung 1: Verlauf der Zytokinkonzentrationen im Serum

die Zytokinkaskade und die folgende Entzündungsreaktion in Gang setzt. Akut erhöhte Konzentrationen im Plasma können zu einem septischen Schock führen. **Interleukin-1** (IL-1) gehört ebenfalls zu den inflammatorischen Zytokinen, dessen Wirkung neben vielen anderen v.a. die Stimulation von T- und B-Lymphozyten und die Aktivierung natürlicher

Killerzellen darstellt. Die Wirkung von IL-1 wird u.a. von IL-1 ra und IL-10 blockiert. Letzteres hemmt darüber hinaus auch die Wirkungen von TNF- α und IL-6. Bei diesen Zytokinen handelt es sich also um antiinflammatorische Botenstoffe.

Helen E. Gilliland et al. [29] untersuchten in Ihrer Arbeit den Einfluss der Narkoseart auf die Zytokinantwort bei abdominaler Hysterektomie. Dabei konnten sie zeigen, dass nach i.v.-Narkose mit Propofol der Anstieg von IL-10 und IL-1ra höher als nach Isoflurannarkose war. IL-6 als inflammatorisches Zytokin zeigte in beiden Gruppen einen leichten Anstieg.

Auch während Bauchoperationen unter totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Alfentanil nahm die Serumkonzentration von Interleukin 6 (IL-6) signifikant zu, wenn auch weniger stark als unter Isoflurannarkose [15].

Interleukin-6 (IL-6) gilt als einer der wichtigsten Stimulatoren der Differenzierung von T- und B-Lymphozyten und kontrolliert die Akut-Phase-Reaktion.

T. Taniguchi et al. [84] konnten am Tiermodell eine antiinflammatorische Wirkung von Propofol nachweisen. Bei Ratten, die Endotoxin injiziert erhalten hatten, konnte durch Propofolinfusion eine Hemmung der Zytokinantwort (TNF- α und IL-6 sowie IL 10) erreicht werden, wodurch auch der Entwicklung einer metabolischen Azidose vorgebeugt wurde. Außerdem war die Infiltration der Lungen mit neutrophilen Leukozyten in der Propofolgruppe reduziert, was die häufig beschriebene Hemmung der Neutrophilenfunktionen bestätigt.

Rossano et al. [76] verglichen in ihrer experimentellen Arbeit die Auswirkungen der Inkubation verschiedener Anästhetika mit Monozyten und Lymphozyten auf deren Zytokinproduktion. Dabei zeigte sich Propofol als stärkster Stimulator der TNF- und IL-1 α -Produktion durch Monozyten. Die lymphozytäre Produktion von IFN- γ und IL-4 wurde durch Propofol ebenfalls stark angeregt.

Die Steigerung der monozytären IL-6 Produktion ließ sich dabei nur in geringem Maße nachweisen. Die in dieser Studie ebenfalls gemessenen IL-1 β -Serumkonzentrationen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Bei **Interleukin-4** (IL-4) handelt es sich um ein Zytokin, das einerseits inflammatorische Wirkungen wie z.B. die Stimulation von B-Lymphozyten, aber auch antiinflammatorische, wie die Hemmung der Zytokinproduktion durch Makrophagen, aufweist. **Gamma-Interferon** (IFN- γ), ein vorwiegend von T-Lymphozyten sezerniertes Zytokin, ist einer der wichtigsten Stimulatoren für phagozytierende Zellen, aber auch für B- und T-Lymphozyten.

Salo et al. [78] dagegen konnten in ihrer Untersuchung keine Beeinflussung der IL-4 -, der IL-2- und IFN- γ -Produktion von Monozyten in vitro nachweisen. Trotzdem erhöhte sich die IFN- γ /IL-4 Ratio zugunsten einer TH1-Reaktion, das heißt einer vermehrten Bildung von CD4⁺ geprägten T-Helferzellen, welche vor

allem inflammatorische Zytokine bilden, und dadurch eine starke Entzündungsreaktion und Stimulation der zellulären Abwehr bewirken.

Interferon-2 (IL-2) gilt als zentrales Regulationsmolekül des Immunsystems v.a. gegenüber Natürlichen Killerzellen sowie T- und B-Lymphozyten.

Bei einem Vergleich zwischen offener und laparoskopischer Cholezystektomie in TIVA mit Propofol konnten S. Helmy et al. [36] außer einem leichten Anstieg des IL-2 vor dem Operationsbeginn keine Zytokinantwort nachweisen. Das Operationstrauma der offenen CHE führte zu einer Stimulation von pro- und kontrainflammatorischen Zytokinen.

Die IL-8-Sekretion polymorphkerniger Leukozyten wurde in der Studie von Helen F. Galey et al. [26] durch Propofol sowie von Midazolam signifikant gehemmt.

Im Vordergrund der durch **Interleukin-8** (IL-8) induzierten Effekte stehen die Chemotaxis und die Aktivierung v.a. von Neutrophilen Granulozyten.

Wiederum Pirrtikangas et al. [71] konnten einen signifikanten Anstieg des PGE₂ im Serum nach Abrasio, sowohl bei Narkose mit Propofol, als auch mit Thiopental nachweisen. Als Ursache vermuten sie allerdings eher die Narkoseumstände, wie z.B. ein in beiden Narkosen aufgetretener Blutdruckabfall, und weniger direkte immunologische Wirkungen der Hypnotika.

Prostaglandin E₂ (PGE₂) wird von Monozyten und Makrophagen freigesetzt und hemmt die Thrombozytenaggregation und die Expression von MHC-Klasse-II Molekülen auf Makrophagen und T-Lymphozyten.

Eine japanische Arbeit (Kotani et al. [45]) vergleicht die Genexpression verschiedener proinflammatorischer Zytokine während Narkosen mit Isofluran und Propofol bei längeren Operationen. Dabei zeigte sich ein zeitabhängiger Anstieg von IL-1 β , TNF- α , IL-8 und IFN- γ , wobei dieser bei den letzten beiden Zytokinen unter Isoflurannarkose deutlicher war. Die Expression von IL-6 blieb unbeeinflusst.

Eine sehr aktuelle Arbeit von Hoff et al. untersucht ebenfalls die Genexpression von TNF- α im Vollblut nach Stimulation mit Endotoxin und deren Beeinflussung durch Propofol und Ketamin. Interessanterweise verursachte Propofol, im Gegensatz zum Ketamin, schon in einer zur Narkoseinduktion üblichen Dosis

eine signifikante Stimulation der TNF- α -Expression auf mRNA- und Proteinebene [38].

2.9. Glucokortikoide

Auch wenn die Glucokortikoide nicht zum Immunsystem gehören, so ist die Wirkung des Propofols auf das Kortisol aufgrund seiner immunsupprimierenden Wirkung von Bedeutung, v.a. da der Operationsstress zu einem Anstieg des Kortisols führt.

So konnte im Verlauf von Propofolnarkosen ein eher geringerer [15,70], beziehungsweise ein ähnlicher [69,85] Anstieg wie bei den Vergleichsnarkosen beobachtet werden.

In einer weiteren Arbeit konnte eine signifikante Abnahme des Serumkortisolspiegels nach der Narkoseeinleitung und eine Hemmung des stressbedingten Anstiegs während der Operation bei Propofolnarkose beobachtet werden. Da das ACTH unverändert blieb, dürfte es sich um eine direkte Wirkung des Propofols handeln [63].

Prolaktin, ebenfalls ein wichtiges Stresshormon, verhielt sich bei Propofol ähnlich wie bei herkömmlicher Narkose mit Isofluran [15].

2.10. Sonstige bisher verwendete Parameter

Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild als Routineparameter wurden in den meisten klinischen Studien mitbestimmt. Die Veränderungen dieser Werte durch Propofol unterschieden sich entweder nicht signifikant von der Vergleichsgruppe oder waren über den Verlauf nicht signifikant [31,68,70,71,78].

Als einzige bestimmten einmal mehr Pirrtikangas et al. [71] die Immunglobuline. Hierbei konnten sie jedoch keine Beeinflussung der Menge an IgG, IgM und IgA durch eine Propofolnarkose zeigen.

Devlin et al. wiederum untersuchten in einer weiteren Arbeit den Einfluß von zwei verschiedenen Anästhetika auf die verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion der Haut. Dabei hemmten Propofol sowie Thiopental die Antwort auf den Prick-Test signifikant, ohne jedoch die ebenfalls gemessene T-Zell-Proliferation zu hemmen [22].

Die in einer einzigen Arbeit untersuchte Expression von CD 14 auf Monozyten beschrieb einen Shift von starker zu geringer CD 14-Expression nach Inkubation mit Propofol. Die geringe Expression von CD 14 gilt als Zeichen für die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch diese Zellen.

Die ebenfalls untersuchte Zahl der HLA-DR-exprimierenden CD 14-positiven Zellen nahm unter Propofol leicht ab [51].

2.11. Zusammenfassung

Betrachtet man die Gesamtheit aller Ergebnisse der hier beschriebenen Studien, so kann man eine Beeinflussung des Immunsystems durch Propofol sicher nicht bestreiten. Nur stellt sich die Frage, an welcher Stelle des Immunsystems und auf welche Weise Propofol angreift.

Zumindest eine hemmende Wirkung auf die verschiedenen Funktionen von Neutrophilen kann wohl mit ziemlich großer Sicherheit angenommen werden. Mit dieser in zahlreichen Studien festgestellten Wirkung des Propofols lässt sich auch die Abnahme der bakteriellen Clearance erklären, welche in zwei Untersuchungen beobachtet wurde. Die Funktionsfähigkeit anderer Immunzellen wie Alveolarmakrophagen, Monozyten und polymorphkerniger Leukozyten scheint durch Propofol ebenso gehemmt zu werden. Dagegen scheint die Proliferation von Lymphozyten, abgesehen von einer fraglichen Stimulation der T-Zell-Produktion, durch Propofol unbeeinflusst zu bleiben.

Parameter	Hemmung	Stimulation	Kein Effekt
Lymphozytenproliferation	67	70	21,67, 68,69,71
T-Helfer		68,69,70	71
PML-Funktionen	48		18,80
PME-Funktionen			47
Neutrophile Granulozyten			
-Respiratory Burst	24,32,33,60,63	60	
-Radikalproduktion	35,57,83,87		
-Phagozytose	32,35,57,63		
-Chemotaxis	57		
-Migration	39		
Alveolarmakrophagen	46		
Monozyten	35		49
Bakterielle Clearance	35,43		
Freie Radikale	59,87		57

Tabelle 1: Ergebnisse der Studien, die die Wirkungen von Propofol auf das Immunsystem untersuchen.

Weniger deutlich sind die Ergebnisse bei den Zytokinen. Da jedes Zytokin nur in einer oder maximal zwei Arbeiten untersucht wurde, sind nur sehr schwer konkrete Aussagen zu treffen, vor allem, weil sich die Ergebnisse oft auch widersprechen. Im Überblick imponiert eher eine Stimulation der Zytokine, wobei weder ein pro- noch ein contrainflammatorisches Muster zu erkennen ist. Bei TNF- α als dem am häufigsten untersuchten Zytokin kann wohl am ehesten eine Stimulation angenommen werden.

Ansonsten fällt noch die häufige Untersuchung des Verhaltens des Kortisols nach Propofolgabe auf. Hier ist zumindest ein Trend zur Hemmung der Kortisolproduktion zu sehen.

Zytokin	Hemmung	Stimulation	kein Effekt
TNF- α	84 ¹	51,76,45 ²	
IL-1ra	51	29	
IL-1 β			51
IL-10	84 ¹	29	51
IL-6	84 ¹	29,15	45 ²
IL-1 α		76	
IL-4		76	78
IFN- γ		76,45 ²	78
IL-2		36	78
IL-8	26	45 ²	
PGE ₂		71	

Tabelle 2: Ergebnisse der Studien, die die Wirkung von Propofol auf das Zytokinsystem untersuchen.

¹Tierversuch ²Genexpression

3. Pharmakologie von Propofol

Bei Propofol handelt es sich um eine Substanz aus der Reihe der Alkylphenole. Es unterscheidet sich in seinem chemischen Aufbau völlig von den anderen Hypnotika wie den Barbituraten, Benzodiazepinen, Etomidat etc..

Da Propofol selbst nicht wasserlöslich ist, wird es in einer Emulsion aus Sojaöl, Glycerol und Ei-Lecithin angeboten (z.B. Disoprivan).

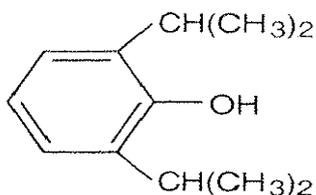


Abbildung 2: Strukturformel Propofol

Die folgende Zusammenfassung der Pharmakokinetik und -dynamik bezieht sich auf die zwei ausführlichen Artikel von B. Fulton [25] und H.M. Bryson [10], die beide 1995 in der Zeitschrift *Drugs* erschienen sind.

3.1. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Propofol lässt sich am besten anhand eines 3-Kompartimentenmodells beschreiben: Das Blutplasma stellt das zentrale Kompartiment, gut durchblutete Organe wie das ZNS als Zielorgan das zweite und schlechter durchblutete Gewebe wie Muskulatur und Fettgewebe das periphere Kompartiment dar.

Propofol überschreitet die Blut-Hirn-Schranke und reichert sich aufgrund seiner hohen Lipophilie schnell im ZNS an. Ebenso rasch wie die Rückverteilung aus dem ZNS ins Blut und weiter in die peripheren Kompartimente findet auch die metabolische Clearance von Propofol statt. Die Abgabe aus den peripheren Kompartimenten erfolgt dagegen sehr langsam.

Aus diesen Eigenschaften resultieren ein schneller Wirkungsbeginn und ein ebenso schneller Wirkungsverlust nach Beendigung der Applikation.

3.1.1. Blutkonzentrationen

Nach Beginn einer kontinuierlichen Propofolinfusion zeigt sich ein initial schneller, von der Dosis abhängiger Anstieg der Blutkonzentration, gefolgt von einem langsamen Anstieg, der den Abbau und die Verteilung in die peripheren Kompartimente repräsentiert.

Bei einer Bolusgabe von 1-3 mg/kg Propofol bei Intensivpatienten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 3 mg/kg/h, resultierten maximale Blutkonzentrationen zwischen 0,77 und 15,3 mg/l. Sechs Stunden später war die mittlere Blutkonzentration 1,3 mg/l.

In einer anderen Arbeit rangierten die maximalen Blutkonzentrationen nach drei Bolusgaben von Propofol mit 2,5 mg/kg und zweimal 1 mg/kg innerhalb von sechs Minuten zwischen 1 und 2,5 mg/l, bei zwei Patienten 4 und 7 mg/l.

3.1.2. Verteilung im Körper

Die hohe Lipophilie von Propofol verursacht eine schnelle Verteilung in das ZNS und die peripheren Gewebe. Die α -HWZ, d.h. die Halbwertszeit des initialen Verteilungsprozesses nach einer kontinuierlichen Infusion reicht von 1,8 bis 9,5 Minuten, nach Bolusgabe von 1,8 bis 4,1 Minuten.

Die in einem pharmakokinetischen Modell gemessene, mittlere Halbwertszeit der Verteilung zwischen Blut und Gehirn wird mit 2,9 Minuten angegeben.

Die Verteilungsvolumen von Propofol sind sehr groß: 0,21 bis 0,79 l/kg im zentralen Kompartiment, 1,8 bis 5,3 l/kg im Steady State und 4,3 bis 16,4 l/kg während der Elimination.

Bei Frauen, die eine Sectio caesarea erhielten, konnte gezeigt werden, daß Propofol die Plazentaschranke überschreitet.

Propofol bindet stark an Plasmaproteine (96-99%), auch an Hämoglobin und Albumin.

3.1.3. Abbau von Propofol

Propofol und seine hydroxilierten Metabolite werden vorwiegend renal ausgeschieden (88%), dabei vor allem mit Sulfat oder Glucuronsäure konjugiert. Nur 0,3 % des verabreichten Propofols erscheinen unverändert im Urin. Weniger als 2 % der Abbauprodukte werden im Stuhl ausgeschieden.

Die totale Clearance beträgt zwischen 94 und 156 l/h. Da diese Werte den Blutfluß in der Leber weit übertreffen und Leberfunktionsstörungen ohne Einfluß bleiben, wird ein extrahepatischer Abbau vermutet. Wie die extrahepatische Metabolisierung des Propofols jedoch erfolgt, ist noch weitgehend unbekannt.

Der Abbau von Propofol verläuft in drei Phasen: Die erste Phase $t_{1/2\lambda_1}$ stellt die schnelle Verteilung vom Blut ins Gewebe dar. Die rasche Metabolisierung findet in der zweiten Phase $t_{1/2\lambda_2}$ seinen Ausdruck. Die langsame Rückverteilung aus dem schlecht durchbluteten Gewebe, v.a. dem Fettgewebe, spiegelt sich in einer langen 3. Phase $t_{1/2\beta}$ wieder (siehe Tabelle 3).

Reference	V_c (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	V_z (L/kg)	CL (L/h)	$t_{1/2\lambda_1}$ (min)	$t_{1/2\lambda_2}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (h)
Short term infusion in anaesthesia at 3-9 mg/kg/h							
90-97	0.21-0.28	1.8-5.3	9.7-16.4	91-156	2.8-9.5	30-37	2.4-44.7
Long term infusion in ICU sedation at 2.6-3 mg/kg/h							
98,99		25.5 ^a		94.2-126.6	1.8	70.9	23.5-31.3

a Assuming 70kg patients.
 Abbreviations: CL = total body clearance; h = hours; min = minutes; $t_{1/2\lambda_1}$ = distribution half-life; $t_{1/2\lambda_2}$ = second-phase half-life; $t_{1/2\beta}$ = terminal elimination half-life; V_c = volume of distribution of the central compartment; V_{ss} = volume of distribution at steady-state; V_z = volume of distribution during the elimination phase.

Tabelle 3: Pharmakokinetik von Propofol [25]

3.1.4. Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Propofol im zentralen Kompartiment nimmt mit zunehmenden Alter ab. Ebenso ist die totale Clearance bei älteren Patienten signifikant geringer als bei jungen. Aus diesen Gründen benötigen ältere Patienten nur eine reduzierte Dosis.

Bei Kindern konnte in mehreren Arbeiten eine höhere Clearance und ein größeres Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment gezeigt werden [41, 42]. Diese Ergebnisse passen zu der bei Kindern erforderlichen höheren Dosierung gegenüber Erwachsenen.

Adipöse Patienten benötigen trotz ihres größeren Verteilungsvolumen und einer höheren totalen Clearance keine Dosisanpassung.

Mehrere Arbeiten, die den Einfluß einer Leberzirrhose oder einer Niereninsuffizienz auf den Propofolabbau untersuchten, konnten keine Beeinträchtigung der Metabolisierung finden.

3.1.5. Dosierung

Zur Einleitung einer Narkose benötigen die meisten erwachsenen Patienten zwischen 2 und 2,5 mg/kgKG Propofol. Patienten über 55 Jahre kommen meist mit etwas geringeren Dosen aus.

Kinder über 8 Jahre benötigen 2,5 mg/kgKG, jüngere Kinder meist mehr. Dies ist jedoch auch abhängig von der Art der Prämedikation.

Zur Unterhaltung der Narkose benötigen Erwachsene eine Dauerinfusion von Propofol in einer Dosierung zwischen 4 und 12 mg/kgKG/h. Kinder benötigen höhere Infusionsraten, zwischen 9 und 15 mg/kgKG/h, um die Narkose aufrecht zu erhalten.

Zur Sedierung von beatmeten Patienten sollte mit kleinen Infusionsraten (0,3 mg/kgKG/h) begonnen werden, die dann vorsichtig um 0,3-0,6 mg/kgKG/h alle fünf bis zehn Minuten bis zur erwünschten Wirkung gesteigert werden. Die meisten Patienten benötigen für eine ausreichende Sedierungstiefe Infusionsraten zwischen 0,3 und 3 mg/kgKG/h.

3.1.6. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Die bisher beschriebenen Wechselwirkungen von Propofol mit anderen Medikamenten sind gering und nur von marginaler Bedeutung für den klinischen Alltag.

So ist eine Hemmung der Propofolclearance durch die Inhalationsanästhetika Isofluran und Halothan beschrieben. Eine doch relativ deutliche Beeinflussung der Clearance von Propofol durch Fentanyl um bis zu 32 % wurde in zwei Arbeiten nachgewiesen [2,12]. In drei anderen Arbeiten zeigte Fentanyl dagegen keinen Einfluß auf die Propofolclearance [19,23,28].

Im Gegensatz dazu ist Propofol in der Lage, die Elimination von Alfentanyl zu beeinträchtigen.

Eine in-vitro-Studie konnte eine Hemmung des Cytochrom 450 und anderer Monooxygenasen der Leber durch Propofol nachweisen.

3.2. Pharmakodynamik von Propofol

3.2.1. Narkose

Propofol induziert bei ausreichender Dosierung schnell und effektiv eine Narkose. Bei 30 weiblichen Patienten betrug die Zeit bis zur Bewußtlosigkeit nach einer Einleitungs-dosis von 2,5 mg/kg, die innerhalb von 20 Sekunden injiziert wurde, im Durchschnitt 30,8 Sekunden.

Die benötigte Einleitungs-dosis ist bei älteren Patienten geringer und bei Kindern dagegen größer. Patienten mit chronischem Alkoholabusus benötigen ebenfalls eine Dosiserhöhung.

Studien, die mehrere Anästhetika in ihrer relativen Potenz vergleichen, beschreiben eine 2,9 mal höhere Potenz von Propofol gegenüber Thiopental.

3.2.2. Sedierung/Analgesie/Amnesie

Propofol führt zu einer dosisabhängigen Sedierung bis zur Bewußtlosigkeit.

So ist z.B. bei beatmeten Patienten eine gute Korrelation zwischen Plasmakonzentration und der Tiefe der Sedierung beschrieben. Für eine leichte Sedierung auf der Intensivstation sind Blutkonzentrationen von 0,5-1 mg/l , für eine tiefe 1-1,5 mg/l erforderlich. Die Aufwachzeiten bei Intensivpatienten sind auch nach langer Sedierung, d.h. über 7 Tage, sehr kurz. So waren die Aufwachzeiten in einer klinischen Studie nach 24, 48, 72 und 96 Stunden Propofolinfusion ähnlich (ca. 10 Minuten).

Einige Patienten benötigten nach Langzeitinfusion von Propofol eine Steigerung der Dosis, um die erforderliche Tiefe der Sedierung beizubehalten, was auf eine mögliche Toleranzentwicklung oder Änderungen der Elimination nach längerer Anwendung, d.h. über 7 Tage, hindeutet.

Bis zu 70 % der Patienten, die im Rahmen einer weiteren Studie Propofol zur Sedierung bei Zahneingriffen erhielten, entwickelten eine Amnesie, welche dosisabhängig zu sein scheint.

In hypnotischer Dosierung zeigte Propofol analgetische Effekte, während in geringerer Dosierung ebenso analgetische wie hyperalgetische Effekte beschrieben sind.

Im Vergleich zu Midazolam ist die analgetikasparende Wirkung von Propofol größer.

3.2.3. Herz/Kreislauf

Von wichtiger klinischer Bedeutung ist eine z.T. deutliche Abnahme des Blutdrucks nach Propofolgabe, die, wie in mehreren Studien nachgewiesen, von der Dosis bzw. der Infusionsrate abhängig ist.

Bei der Einleitung mit Propofol war bei 12,1 % der Patienten innerhalb von 10 Minuten ein systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg zu messen; bei 53% der Patienten kam es zu einer Abnahme des Blutdrucks um 15 bis 35 %.

Risikofaktoren für diese Hypotonie sind ein hohes Alter, weibliches Geschlecht, schlechter körperlicher Allgemeinzustand, Hypovolämie, gleichzeitige Gabe von Opioiden oder β -Blockern.

Wenngleich die Ursachen dieser Blutdrucksenkung durch Propofol nicht letztendlich geklärt sind, so spielen eine periphere Vasodilatation sowie eine Abnahme des Preload und der Kontraktionskraft des Herzens sicher eine wichtige Rolle. Dabei erscheint eine Hemmung des Sympathikus, wie nachgewiesen, als ursächlich. Auch eine direkte Wirkung von Propofol auf die Gefäßmuskulatur wird beschrieben.

Trotz der beschriebenen Abnahme des Blutdruckes, nimmt die Herzfrequenz nach Propofolgabe leicht ab, vermutlich aufgrund einer Hemmung des Barorezeptorreflexes.

3.2.4. Respiratorisches System

Propofol bewirkt eine dosisabhängige Atemdepression bis zum Atemstillstand. Eine Abnahme des Atemzugvolumens und Apnoe nach Propofolapplikation wird bei 83 % der Patienten beschrieben.

Zur Sedierung erforderliche Bolusgaben von Propofol (0,3 bis 0,6 mg/kg) haben keine Auswirkungen auf die Atemvolumina und den Gasaustausch.

Im Vergleich mit Midazolam konnte in mehreren Arbeiten bei der Entwöhnung vom Respirator und nach der Extubation kein signifikanter Unterschied gefunden werden [37,75].

In drei Arbeiten konnte nach der Bolusgabe von Propofol bei Patienten mit COPD, Asthma und hyperreaktivem Bronchialsystem ein bronchodilatatorischer Effekt aufgezeigt werden [13,14,65].

3.2.5. Zentrales Nervensystem

In hypnotischer Dosierung führt Propofol zu einer Erhöhung des Gehirngefäßwiderstandes, in dessen Folge der zerebrale Blutfluß und die zerebralen Stoffwechselraten eher abnehmen.

Der intrakranielle Druck (ICP) bei hyperventilierten Patienten mit Schädelhirntrauma war bei Sedierung mit Propofol entweder unbeeinflusst oder wurde sogar leicht gesenkt.

Trotz der Abnahme des mittleren arteriellen Druckes blieb der zerebrale Perfusionsdruck bei Patienten mit Schädelhirntrauma ausreichend, d.h. über 60 mmHg.

Sedierende Dosen von Propofol führen zu einer Aktivierung des EEG mit β -Wellen, unter einer Propofolnarkose treten dagegen v.a. langsame δ -Wellen auf.

Obwohl Propofol in vielen Studien seine Wirksamkeit bei der Behandlung eines Status epilepticus bei beatmeten Patienten beweisen konnte, werden epileptiforme Ereignisse wie z.B. Krampfanfälle, Opisthotonus, Myoklonien und choreatische Bewegungen im Verlauf von Propofolnarkosen in zahlreichen Arbeiten beschrieben. Dabei scheint es sich jedoch nicht um kortikale Aktivitäten zu handeln [3,6].

3.2.6. Wirkungen auf andere Organsysteme

Infolge der Darreichungsform in einer Ölemulsion führen längerfristige Propofolinfusionen zu einem Anstieg der Serumlipide, vor allem der Triglyceride. So wurden z.B. in einer Studie nach 7-tägiger Infusion von Propofol 3- bis 4-fach erhöhte Serum-Triglyceridwerte beschrieben.

Deshalb wird empfohlen, bei parenteral ernährten Patienten den Fettgehalt der Propofolinfusion in die Berechnung des Tagesbedarfes mit einzubeziehen.

In einer experimentellen Studie agglutinierte Propofol bzw. die Ölemulsion im Blut von Intensivpatienten, jedoch nicht im Blut von gesunden Spendern. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang mit den Zwischenfällen bei der Langzeitsedation von Kindern [27].

Viele Arbeiten untersuchten den Einfluß von Propofol auf die Glucokortikoidproduktion. Dabei konnte eine signifikante Abnahme der

Kortisolproduktion durch Propofol nachgewiesen werden, wogegen die Antwort auf exogenes ACTH unbeeinflusst blieb.

Eine starke Sedierung mit Propofol bewirkte in einer Studie mit 88 Patienten nach koronarem Bypass eine stärkere Senkung der Katecholaminspiegel (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) als eine in der Wirkung vergleichbare Bolusgabe von Morphin und Midazolam.

Mehrere in-vitro-Studien beschreiben antioxidative Effekte des Propofols, deren klinische Relevanz allerdings umstritten ist.

Antiemetische Effekte von Propofol bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind in einer Studie bei 81 % der Patienten beschrieben [7].

3.2.7. Nebenwirkungen

In den Daten der Phase IV von 25981 Patienten sind Nebenwirkungen von Propofol mit einer Häufigkeit von 10,8 % aufgetreten. Ernste Zwischenfälle werden bei 0,2 % der Patienten beschrieben.

Die für die Klinik bedeutendste Nebenwirkung ist sicherlich der durch Propofol induzierte Blutdruckabfall. So entwickelten 26% der Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie Propofol zur Sedierung erhielten, eine Hypotonie.

Wenige Arbeiten berichten über reversible Asystolien nach der Einleitung mit Propofol und Fentanyl, sowie über höhergradige Rhythmusstörungen wie z.B. Blockbilder oder ventrikuläre Tachykardien.

Als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Nebenwirkungen gelten vorbestehende Hypotonie, hohes Alter, Herzinsuffizienz und höhergradige ASA-Einstufung (ASA III–IV).

Bei der Applikation von Propofol über periphere Venen treten meist Schmerzen auf. Dies ist die am häufigsten dokumentierte Nebenwirkung und kann z.B. durch die Vorweggabe von Lokalanästhetika gemindert werden.

Viele Arbeiten beschreiben eine geringere Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Propofolnarkose, verglichen mit anderen Narkosearten. In einer Meta-Analyse konnte ein um 70 % geringeres Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Propofol gezeigt werden [40].

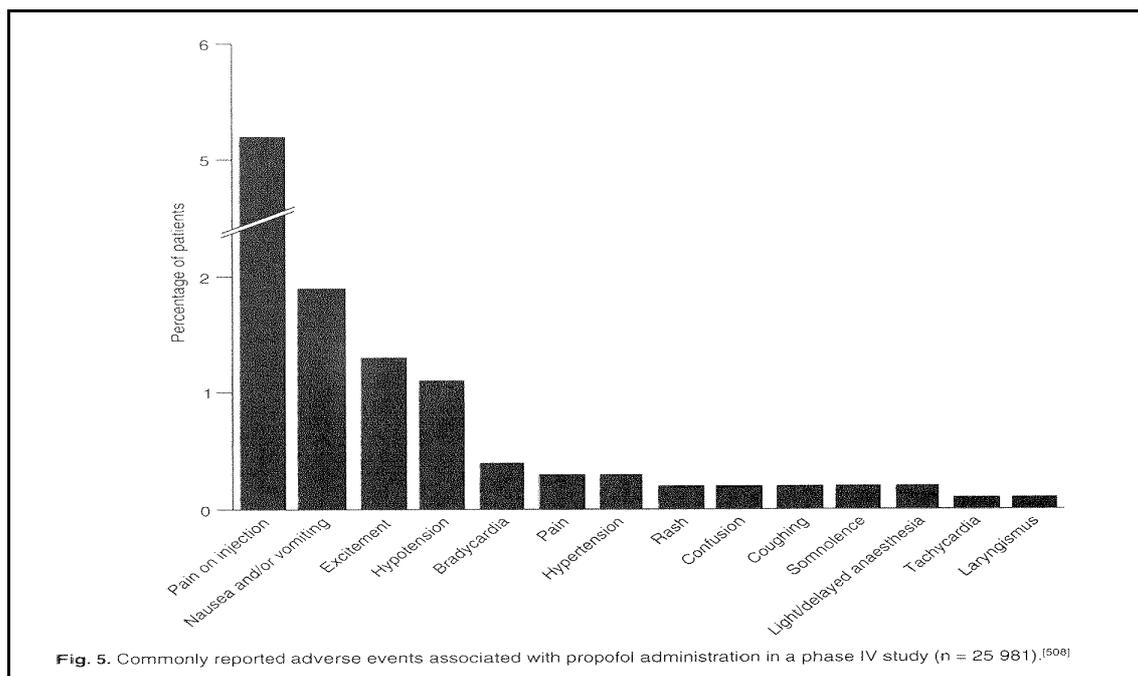


Abbildung 3: Nebenwirkungen von Propofol

Entzugserscheinungen wie Rastlosigkeit, Bewegungsstörungen, Krampfanfälle, etc. wurden bei Propofolgaben, die länger als 8 Tage andauerten, beobachtet. Auf die während Propofolnarkosen beobachteten epileptiformen Zwischenfälle wurde schon unter 3.2.5. eingegangen. Diese Zwischenfälle scheinen bei Kindern häufiger zu sein [5].

Da nach Propofolinfusionen häufig Infektionen auftraten, stellte sich unter anderem die Frage, inwieweit eine Immunsuppression durch Propofol eine Rolle spielte. Als Ursache dieser Infektionen nach Propofolgabe konnte jedoch immer eine Kontamination der Ölemulsion nachgewiesen werden. Da die Ölemulsion, in der Propofol dargeboten wird, einen idealen Nährboden für Keime darstellt, ist das Einhalten der Sterilitätsregeln im Umgang mit dieser Substanz besonders wichtig. Nicht verbrauchte Infusionen müssen deshalb nach 12 Stunden ausgewechselt werden [79].

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf Propofol sind eher selten, werden jedoch beschrieben [20,56].

3.2.8. Zwischenfälle bei der Langzeitsedierung mit Propofol bei Kindern

In den letzten Jahren wurden mehrere Zwischenfälle nach Langzeitsedierung bei Kindern bekannt, darunter die fünf, 1992 im BMJ publizierten Fallberichte von Kindern, die nach 4 bis 5-tägiger Propofolinfusion u.a. eine metabolische Azidose und eine Bradykardie entwickelten. Alle diese Kinder, die ursprünglich aufgrund von Infekten der oberen Atemwege in die Klinik kamen, verstarben an einer nicht reanimierbaren Asystolie, bzw. ein Kind im Nierenversagen [64.] Sechs weitere, zum Teil sehr ähnliche Fälle sind in den vergangenen Jahren beschrieben worden, sodass der Begriff des Propofolinfusionssyndroms kreiert wurde [1,9,16,29,72,82].

Eine Zusammenfassung aller bis dahin dokumentierten Zwischenfälle nach Propofolinfusion veröffentlichte R.J. Bray 1998 in Paediatric Anaesthesia [8]. In dieser Zusammenstellung sind die Fälle von 18 Kindern zwischen 4 Wochen und 11 Jahren ($\bar{\text{O}}$ 3,5 J.) beschrieben, die nach einer 29 Stunden oder länger ($\bar{\text{O}}$ 68h) dauernden Sedierung mit Propofol in einer Dosierung von mindestens 4,5 mg/kg/h ($\bar{\text{O}}$ 8,4 mg/kg/h) eine oder mehrere der folgenden Symptome entwickelten: Klinisch vergrößerte Leber, eine metabolische Acidose, Herzversagen meist durch atropinresistente Bradykardie, lipämisches Plasma, Rhabdomyolyse und Myoglobinurie. 15 dieser Kinder verstarben an den Folgen dieses inzwischen sogenannten Propofol-Infusions-Syndromes, v.a. an den kardialen Komplikationen.

In zwei weiteren Fallbeschreibungen werden die typischen Symptome eines Propofolinfusionssyndroms wie massive metabolische Azidose und Rhabdomyolyse auch bei Jugendlichen beschrieben [11,30].

Cray et al. [16] konnten bei ihrem Patienten einen Mangel an mitochondrialer Cytochrom-Oxidase im Muskelgewebe nachweisen. Da sie einen genetischen Mangel an Cytochrom-Oxidase, der ebenfalls mit einer massiven metabolischen Azidose einhergeht, ausschließen konnten, vermuteten die Autoren eine Nebenwirkung von Propofol oder einer seiner Metabolite als Ursache.

Eine aktuelle Fallbeschreibung berichtet von einem zweijährigen Jungen mit SHT, der nach einer vier Tage dauernden Sedierung mit Propofol ein Propofolinfusionssyndrom entwickelte. Die in diesem Fall gemessenen

No	Age years	Diagnosis	Mean propofol dose mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ (duration, h)	Max. dose mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ (duration, h)	Liver	Met acid	Lipemia	Heart effects	Max body temp°C	Muscle involvement	Outcome
1.01	2.75	Croup	7.5 (115)	11.5 (6)	Enlarged fatty changes	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	41.3	NA	dead (1)
1.02	1.34	Croup	7.4 (66)	8 (29)	Enlarged	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	NA	NA	dead (1)
1.03	1.83	Croup	10 (76)	13.6 (8)	Fatty changes	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	39	NA	dead (1)
1.04	0.08	Bronchiolitis	8 (74)	10.7 (5)	Enlarged	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	38.5	No	dead (1)
1.05	6	Croup	8.1 (104)	9.2 (1)	Fatty changes	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	40.5	No	dead (1)
1.06	1.67	Epiglottitis	7.4 (56)	10	NA	Yes	Yes	Bradycardia to asystole	NA	muscle necrosis CPK>100 000	survived (14)
1.07	9	Croup	4.5 (72)	6.2 (23)	Enlarged fatty changes	No	No	Bradycardia to asystole	40	No	dead (15)
1.08	2.17	Croup	10.23 (4 days)	NA	Enlarged	Yes	NA	Heart failure	NA	NA	dead (16,17)
1.09	1.83 (72.5)	Epiglottitis	5.2 (4 days)	9	Enlarged fatty changes	Yes	NA	Bradycardia to asystole	NA	NA	dead (18,19)
1.10	1.08	Laryngitis encephalitis	6.3 (4 days)	8.7	Enlarged fatty changes	Yes	NA	Bradycardia AV block	NA	NA	dead (18,20)
1.11	11	Brain tumour	9.4 (38)	12	NA	Yes	Yes	Nodal rhythm VT, VF	38	No	dead (22)
1.12	3.83	NA	200mg·h ⁻¹ (two days)	NA	NA	Acid/alk	NA	An arrhythmia resp failure	NA	NA	dead (23)
1.13	1.08	Croup	NA (2 days)	NA	NA	NA	NA	Cardiac failure	NA	NA	dead (24)
1.14	0.5	Con. heart disease	1-6 (3+ days)	6	Enlarged	NA	NA	Bradycardia resp failure	NA	NA	Dead (25,26)
1.15	8	Status epilepticus	15.2 (29)	25 (3)	NA	Yes	NA	Bradycardia to asystole	38.4	Rigidity CPK 38 770 myoglobinuria	Dead (27)
1.16	0.83	Croup	10 (50)	13 (5)	Enlarged fatty changes	Yes	Yes	Bradycardia conduction defects	39	CPK 31 000 necrosis	Survived (28,29)
1.17	6	Croup	5-10 (60)	10 (NA)	Not enlarged	Yes	Yes	Heart failure conduction defects	41.5	CPK 33 000 no rigidity	Dead (30,31)
1.18	4	Subglottic stenosis laryngitis	8.6 (3 days)	NA	NA	No	Yes	Pulmonary hypertension	NA	CPK 127 000 myoglobinuria necrosis	Survived (33)

NA information not available, VT ventricular tachycardia, VF ventricular fibrillation, CPK creatine phosphokinase.

Abbildung 4: Kinder mit Propofolinfusionssyndrom [8]

erhöhten Carnitinwerte sprechen nach Meinung der Autoren am ehesten für eine Störung der Fettoxidation auf mitochondrialer Ebene, die ohne besondere Belastungen (wie z.B. ein massiver Anfall von Fettsäuren und geringe Zufuhr von Kohlenhydraten bei Propofolsedierungen) klinisch nicht in Erscheinung tritt [88].

Eine Beeinflussung der mitochondrialen Atmungskette durch Propofol konnte auch im Tierversuch nachgewiesen werden. Vermutet werden u.a. eine Behinderung des Elektronenflusses entlang der Atmungskette und eine Hemmung am Komplex I [44,74].

Zwischenzeitlich sind Propofolinfusionssyndrome auch bei Erwachsenen beschrieben [17,66,81], die ebenfalls mit progredientem Herzversagen bei unterschiedlichen Rhythmusstörungen, Rhabdomyolyse, metabolischer Azidose und Hyperkaliämie einhergehen. Laut Untersuchungen von Cremer et al. [17].haben diese Patienten eine mindestens 58 Stunden dauernde Sedierung mit Propofol in einer Dosierung über 5mg/kg/h erhalten und verstarben

durchschnittlich 91 Stunden nach Beginn der Propofolinfusion. Die meisten dieser Patienten erhielten eine zweiprozentige Propofollösung und nicht die in der Anästhesie übliche einprozentige Lösung.

Die Ursache des Propofolinfusionssyndroms scheint in einer Störung der mitochondrialen Atmungskette zu liegen, die eventuell nur bei einem schon vorbestehenden subklinischen Defekt in Erscheinung tritt und mit Sicherheit dosisabhängig ist. Darüber hinaus scheint der kindliche Stoffwechsel für die Entwicklung einer solchen Störung empfindlicher zu sein.

Deshalb sollte eine Langzeitsedierung mit Propofol bei Kindern generell vermieden werden und bei Erwachsenen mit einer maximalen Infusionsrate von 5 mg/kg/h durchgeführt werden.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 68 Kindern durchgeführt, von denen letztlich 55 in die Studie aufgenommen wurden. Alle Kinder dieser Studie erhielten aus verschiedenen Gründen eine Kernspinuntersuchung mit einer Dauer zwischen 60 und 240 Minuten.

Die Kinder wurden aufgrund ihrer Grunderkrankungen drei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet.

In **Gruppe 1** sind Kinder mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen zusammengefaßt. Hämatologische Erkrankungen wurden aufgrund der Veränderungen der Blutzellen und der damit verbundenen Probleme der Labordiagnostik von der Studie ausgeschlossen. Kinder, die zum Untersuchungszeitpunkt gerade eine Chemotherapie erhielten, wurden mit einem Vermerk erfasst und bei der statistischen Auswertung zusätzlich noch als eigene Gruppe ausgewertet.

Gruppe 2 umfasst Kinder mit Epilepsie, die eine kernspintomographische Untersuchung im Rahmen der Focussuche oder zur Abklärung der Ursache erhielten. Nahezu alle diese Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Antiepileptika eingestellt.

Gruppe 3 enthält Kinder, deren Immunsystem soweit beurteilbar, unbeeinträchtigt war und diente somit als Kontrollgruppe. Diese Gruppe, in der z.B. Kinder mit Wachstumsstörungen, psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen, unklaren Tumoren etc. zusammengefasst sind, ist in ihrer Zusammensetzung sehr heterogen. Daher ist diese Gruppe nur mit gewisser Vorsicht als Kontrollgruppe zu betrachten.

4.2. Ausschlusskriterien

- Alter über 14 Jahre
- Kinder mit malignen hämatopoetischen Erkrankungen
- Kinder mit akuten Infektionen und Antibiotika
- Kinder mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Propofol

4.3. Durchführung der Narkose

Die Kinder erhielten eine Prämedikation mit Midazolam in einer Dosierung von 1 mg/kg rektal oder 0,5 mg/kg oral ca. ½ Stunde vor Beginn der Untersuchung. Die Narkoseeinleitung erfolgte ausschließlich mit Propofol in einer Dosierung von 4 mg/kg im Bolus. Nur Kinder, die aufgrund der langen Untersuchungsdauer intubiert wurden, bekamen zusätzlich Atracurium 0,5 mg/kg zur Muskelrelaxierung. Kinder, bei denen die Anlage eines peripheren venösen Zuganges im Wachzustand nicht gelang, wurden mit Sevofluran inhalativ eingeleitet. Sobald der venöse Zugang lag, wurde die Narkose mit Propofol weitergeführt.

Kinder mit hoher Krampffrequenz in der Anamnese bekamen zur Anfallsprophylaxe vor der Einleitung Diazepam 0,1 mg/kg i.v.

Zur Unterhaltung der Narkose wurde den Kindern Propofol kontinuierlich über Perfusor in der Dosierung 10 mg/kg/h zugeführt.

Während der Kernspinuntersuchung erhielten die meisten Kinder als Kontrastmittel eine intravenöse Bolusinjektion eines Gadoliniumderivates (Magnevist® 0,2ml/kgKg) verabreicht.

4.4. Laborparameter

Blutentnahmen fanden direkt vor und nach der Narkose statt. Da bei den langen Untersuchungen aus technischen Gründen eine Pause nötig war, konnte hier noch eine zusätzliche Blutentnahme vorgenommen werden.

Aus den abgenommenen Blutproben wurden, insofern genügend Blut gewonnen werden konnte, folgende Parameter bestimmt:

-Routineparameter:	Leukozyten und Differentialblutbild
-Säure Basen Haushalt:	Venöse Blutgasanalyse und Laktat im Serum
-Zytokine :	IL-6 und IL-8
	TNF- α nach ex-vivo-Stimulation mit LPS
-Hormone :	Serumkortisol

4.4.1. Bestimmung von IL-6 und IL-8 im Serum

Die Bestimmung der Serumkonzentration von IL-6 sowie von IL-8 fanden mittels eines quantitativen Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassays auf einem IMMULITE® der Firma DPC-Biermann statt. Das in der Patientenprobe vorhandene IL-6 / IL-8 wird mittels spezifischer Antikörper an Testkugeln aus Polystyrol gebunden. Nach einem Waschvorgang besetzen mit alkalischer Phosphatase konjugierte Antikörper das gebundene IL-6 bzw. IL-8; es handelt sich hierbei um einen sogenannten Sandwichassay. Als Substrat für die Lumineszenzreaktion bei diesem Assay dient Adamantylidioxethanphosphat. Bei dessen Dephosphorylierung durch die alkalische Phosphatase entsteht als Zwischenprodukt ein instabiles Anion, das bei seiner Zersetzung ein Photon emittiert. Die bei dieser Reaktion entstehende Lichtmenge ist der Menge an alkalischer Phosphatase direkt proportional.

4.4.2. Ex-vivo-Stimulation und Bestimmung von TNF- α

Die Vollblutstimulation wurde mit dem ex-vivo-Stimulationskit MILENIA® der Firma DPC Biermann durchgeführt.

Stimulationslösung: Das lyophilisierte LPS (10.000 pg) wurde mit 5 ml sterilem, pyrogenfreien Aqua dest. aufgelöst. Anschließend Verdünnung 2,5 ml dieser Lösung mit 97,5 ml Kulturmedium. Damit entstand eine Stimulationslösung mit der Konzentration 50 pg/ml, welche zu Portionen von jeweils 500 μ l in die Reaktionsgefäße verteilt und anschließend sofort bei -30°C bis zur Verwendung tiefgefroren wurden.

Stimulation: Den vorbereiteten Stimulationsgefäßen mit 500 μ g Stimulationslösung wurden, nachdem sie auf Raumtemperatur gebracht worden waren, 50 μ l heparinisiertes Vollblut zugegeben. Dieser Ansatz wurde gemischt und anschließend 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit musste der Ansatz nochmals gemischt werden, bevor er 5 Minuten bei 1000 g

zentrifugiert wurde. Die abgenommenen Überstände wurden in zwei Portionen aufgeteilt und sofort tiefgefroren.

Messung TNF- α : Die Bestimmung der Konzentration von TNF- α fand nach vorsichtigem Auftauen der Überstände auf Raumtemperatur ebenfalls mit einem IMMULITE[®] der Firma DPC-Biermann mittels Chemilumineszenz statt (siehe 4.4.1.).

4.4.3. Bestimmung der restlichen Parameter

Die restlichen Parameter d.h. Leukozyten, Differentialblutbild, Kortisol und Laktat im Serum und die venöse Blutgasanalyse wurden in unserem hauseigenen Labor nach den üblichen Methoden bestimmt. Dabei kamen folgende Geräte zum Einsatz:

Differentialblutbild: H3[®] der Firma Bayer

Serumlaktat: Dimension AR[®] der Firma Dade-Behring
(Laktatoxidase-Peroxidase-Reaktion)

Blutgasanalyse: AVL 950[®] der Firma Roche

Serumkortisol: IMMULITE[®] der Firma DPC-Biermann
(Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay)

4.5. Statistik

Als Grundlage für die statistischen Berechnungen dienten die mittleren Differenzen, welche aus den Messwerten vor und nach Propofolnarkose gebildet wurden. Die Überprüfung auf Normalverteilung fand mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test statt. Da die Werte die Voraussetzungen der Normalverteilung meist nicht erfüllten, kam der Vorzeichentest zur Anwendung, im Falle der Normalverteilung der Student's t-Test. Das Signifikanzniveau betrug 5% ($\alpha=0,05$). Die Berechnungen erfolgten in SAS.

5. Ergebnisse

5.1. Gesamtgruppe

5.1.1. Leukozyten

Bei Betrachtung der Differenz der Leukozytenzahl vor und nach Propofolnarkose ist eine statistisch auffällige Abnahme der Werte festzustellen ($p=0,0216$).

Leukozyten					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	55	Standardabweichung	1,511	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	0,0151
Mittelwert	0,377	Spannweite	9,480		
Median	0,250			Vorzeichentest	0,0216

Tabelle 4: Statistik Leukozyten Gesamtgruppe

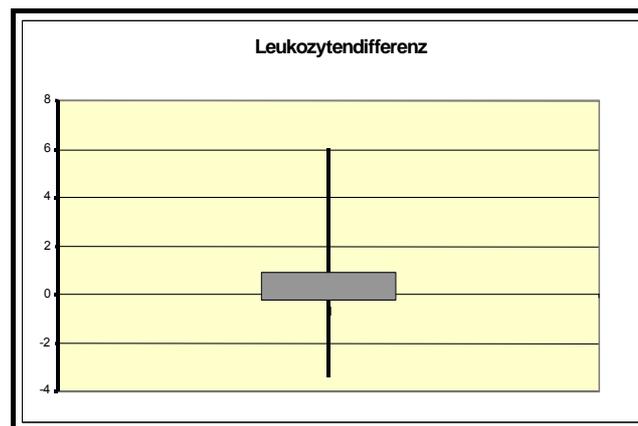


Abbildung 5: Boxplot Leukozytendifferenzen

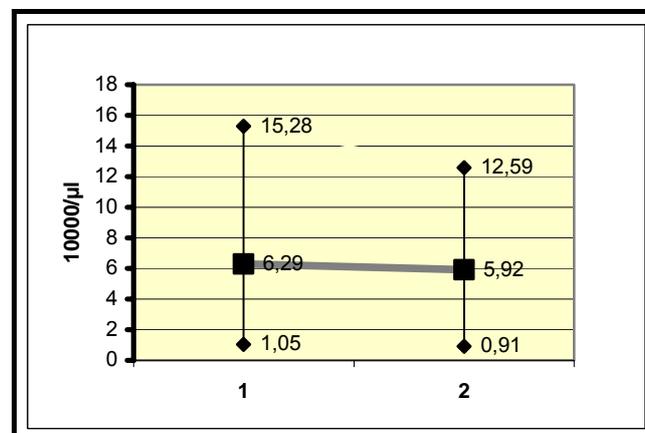


Abbildung 6: Verlaufdiagramm Leukozyten

5.1.2. Lymphozyten

Die Differenzen der Lymphozytenzahlen sind im Durchschnitt gleich null ($p=0,4907$). Es lässt sich somit keine Beeinflussung der Anzahl der Lymphozyten durch Propofolnarkose zeigen.

Lymphozyten					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	49	Standardabweichung	7,655	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	1,463	Spannweite	39,0		
Median	0,000			Vorzeichentest (Signifikanz)	0,4907

Tabelle 5: Statistik Lymphozyten Gesamtgruppe

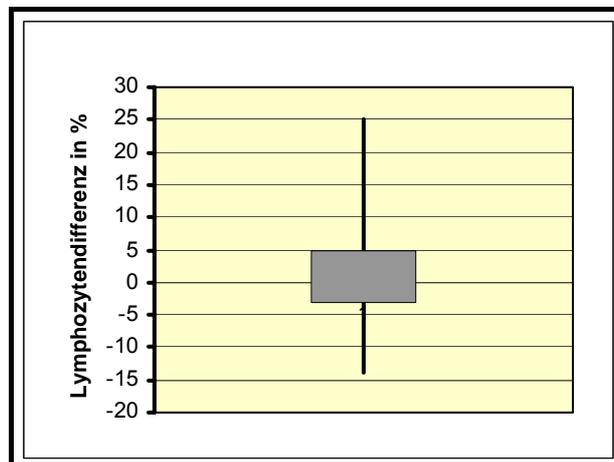


Abbildung 7: Boxplot Differenzen Lymphozyten

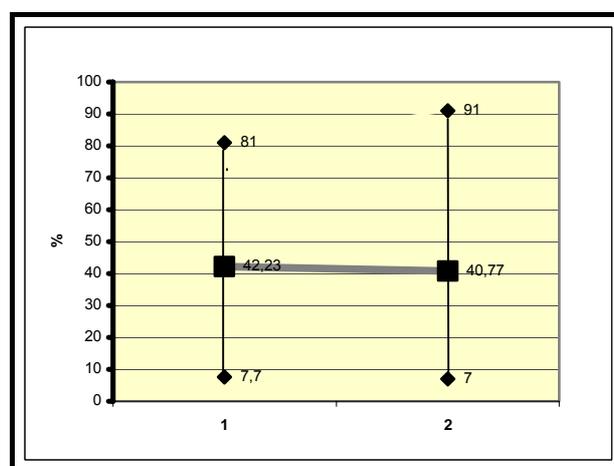


Abbildung 8: Verlaufsdiagramm Lymphozyten

5.1.3. Monozyten

Bei den Monozytenzahlen lässt sich ebenfalls keine signifikante Änderung durch die Applikation von Propofol nachweisen ($p=0,2361$).

Monozyten					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	48	Standardabweichung	2,878	Kolmogorov-Smirno (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	0,154	Spannweite	13,90		
Median	0,350			Vorzeichentest (Signifikanz)	0,2361

Tabelle 6: Statistik Monozyten Gesamtgruppe

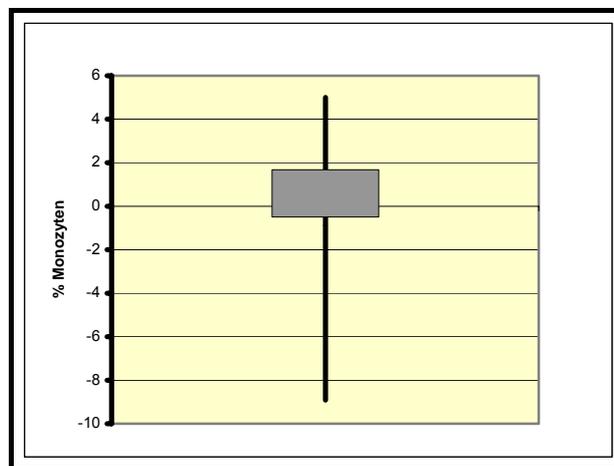


Abbildung 9: Boxplot Differenzen Monozyten

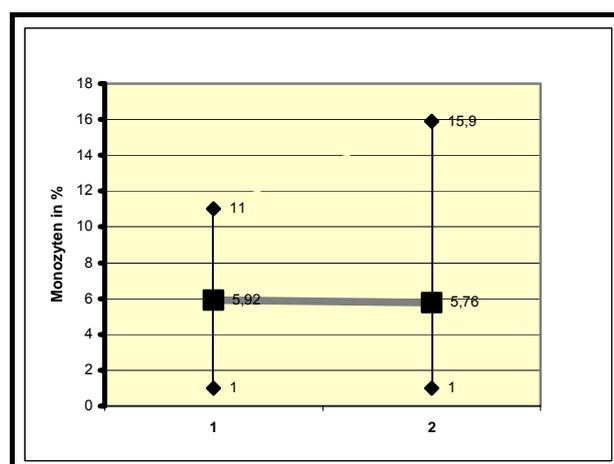


Abbildung 10: Verlaufsdiagramm Monozyten

5.1.4. TNF- α

Die durchschnittlichen Differenzen der TNF- α -Werte nach Stimulation mit LPS verfehlen das Signifikanzniveau nur knapp ($p=0,526$). Dabei ist zu bemerken, dass ein Differenzwert weit außerhalb der restlichen Werte liegt, und somit das Ergebnis zur Signifikanz hin verschoben ist.

TNF- α					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	55	Standardabweichung	358,85	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	105,81	Spannweite	2471		
Median	67,40			Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0526

Tabelle 7: Statistik TNF-alpha Gesamtgruppe

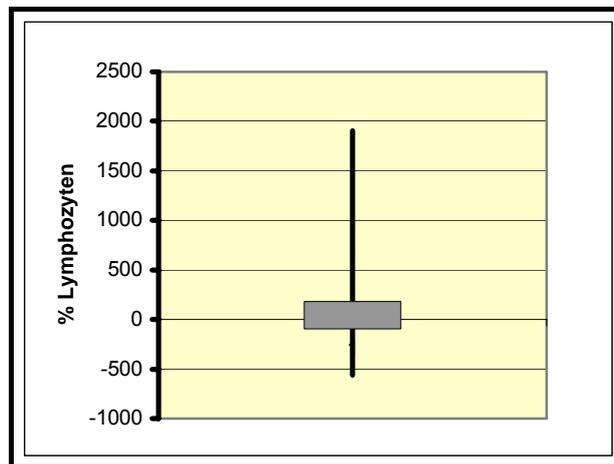


Abbildung 11: Boxplot Differenzen TNF-alpha

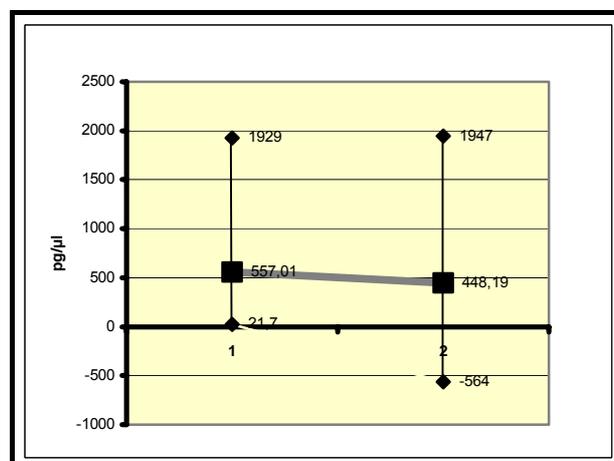


Abbildung 12: Verlaufsdiagramm TNF-alpha

5.1.5. Kortisol

Betrachtet man die Differenzen der Serumkortisolwerte, so lässt sich eine deutliche Abnahme des Serumkortisols nach Narkose mit Propofol zeigen, die mit $p=0,0001$ hochsignifikant ist.

Kortisol					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	54	Standardabweichung	6,388	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	7,041	Spannweite	36,5		
Median	6,80			Vorzeichentest	<0,0001

Tabelle 8: Statistik Serumkortisol Gesamtgruppe

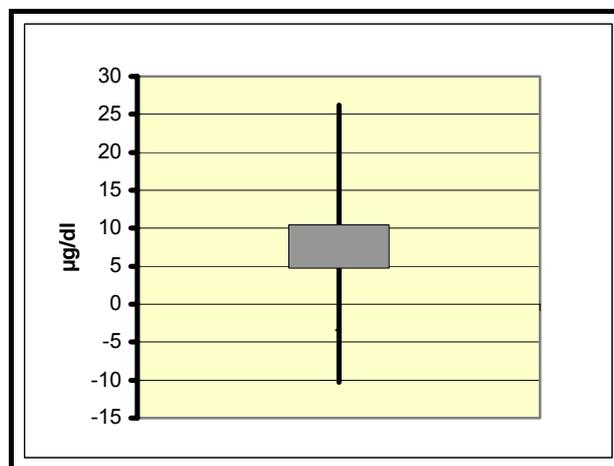


Abbildung 13: Boxplot Differenzen Serumkortisol

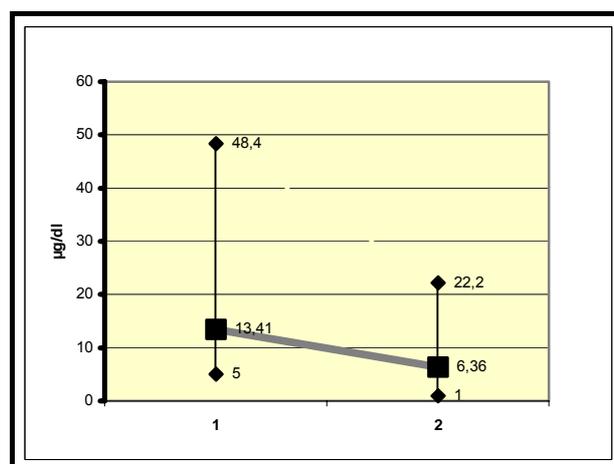


Abbildung 14: Verlaufsdiagramm Serumkortisol

5.1.6. pH-Wert

Ebenso hochsignifikant ist die durchschnittliche Abnahme der pH-Werte nach Propofolgabe ($p=0,0001$).

pH-Wert					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	35	Standardabweichung	0,054	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	0,047	Spannweite	0,27		
Median	0,04			Vorzeichentest	<0,0001

Tabelle 9: Statistik pH-Werte Gesamtgruppe

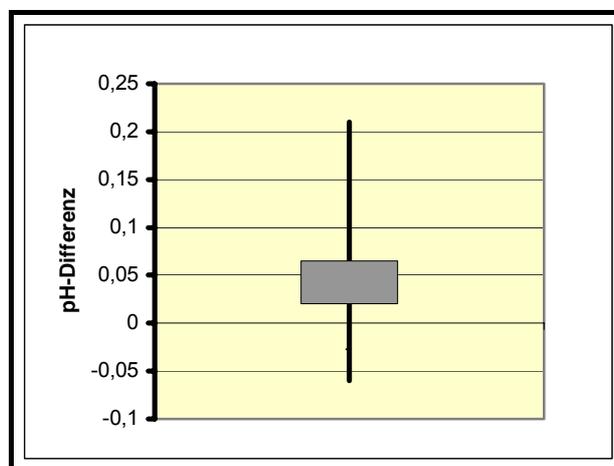


Abbildung 15: Boxplot Differenzen pH-Werte

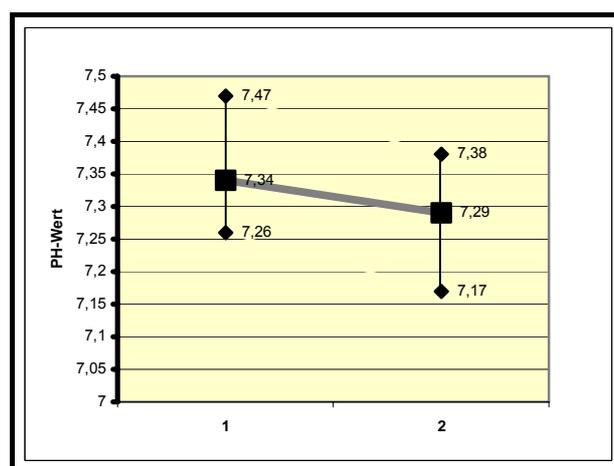


Abbildung 16: Verlaufdiagramm pH-Werte

5.1.7. Laktat

Parallel zu den pH-Werten verhalten sich die Laktatwerte im Serum, deren durchschnittliche Abnahme mit $p=0,0001$ ebenfalls statistisch sehr auffällig ist.

Laktat					
Lagemaße		Streuungsmaße		Tests	
N	52	Standardabweichung	7,07	Kolmogorov-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01
Mittelwert	1,558	Spannweite	54,40		
Median	2,05			Vorzeichentest	<0,0001

Tabelle 10: Serumlaktat Gesamtgruppe

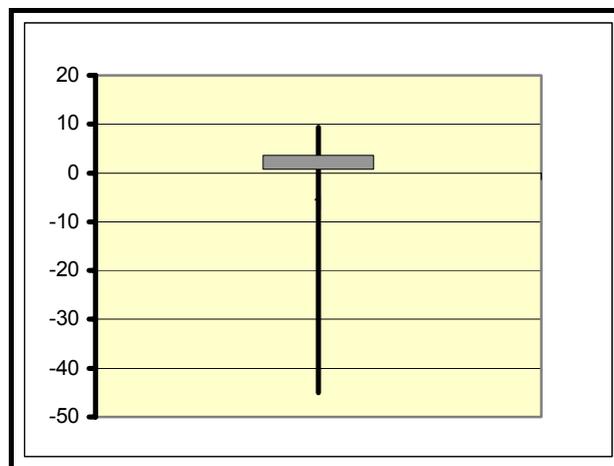


Abbildung 17: Boxplot Differenzen Serumlaktat

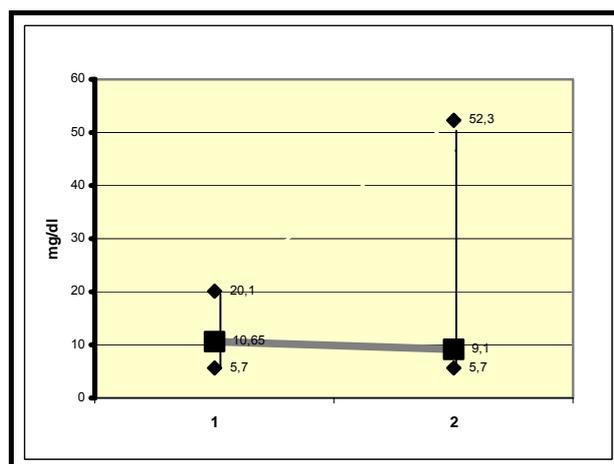


Abbildung 18: Verlaufsdiagramm der Serumlaktatwerte

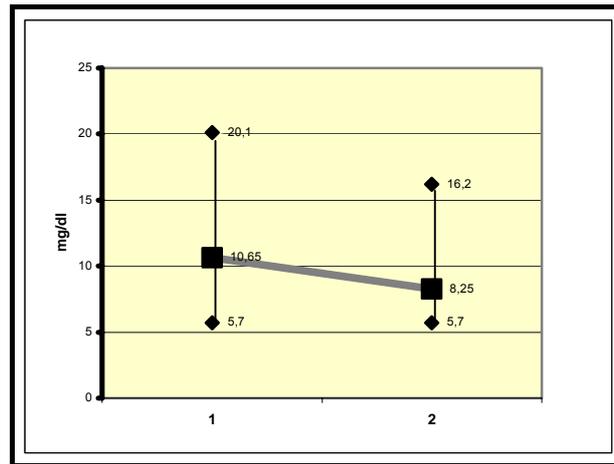


Abbildung 19: Verlaufdiagramm Serumlaktat (korrigiert)

5.2. Ergebnisse in den einzelnen Gruppen

Die gleiche Auswertung wurde ebenfalls jeweils in den einzelnen Gruppen durchgeführt:

Gruppe 1: Kinder mit onkologischen Grunderkrankungen

Gruppe 2: Kinder mit Epilepsie (unter antikonvulsiver Therapie)

Gruppe 3: Kontrollgruppe (verschiedene Krankheitsbilder)

5.2.1. Leukozyten

In der Gruppe der Kinder mit onkologischer Grunderkrankung lässt sich eine leichte Abnahme der Werte nach Narkose mit Propofol feststellen, die auch statistisch auffällig ist ($p=0,0237$).

In den beiden anderen Gruppen zeigten sich dagegen keine Veränderungen, die statistisch verwertbar wären (Gruppe 2 $p=0,8596$; Gruppe 3 $p=0,1116$).

Leukozyten							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	18	20	17	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,0255	0,1452	0,0496
Mittelwert	0,518	0,019	0,650				
Medien	0,360	0,090	0,380	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0237	0,8596	0,1116
Standardabw.	1,392	1,351	1,795				
Spannweite	6,400	5,810	8,430				

Tabelle 11: Statistik Leukozyten Gruppe 1-3

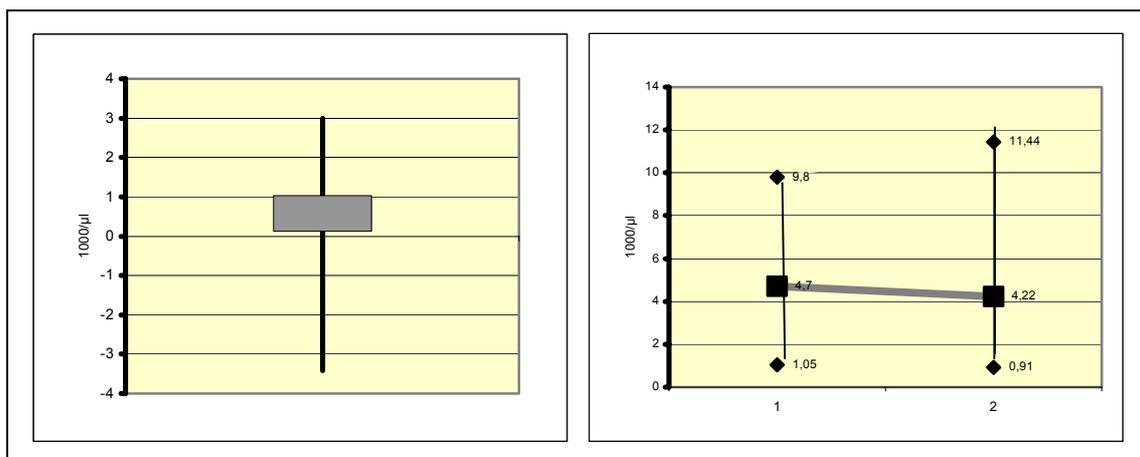


Abbildung 20: Boxplot und Verlaufsdigramm Gruppe 1

5.2.2. Lymphozyten

Die Werte der Lymphozyten zeigten in keiner der drei Gruppen deutliche Veränderungen nach Propofolapplikation. In Gruppe 3 sind die Werte vor und nach der Narkose im Durchschnitt nahezu unverändert ($p=0,9449$). Gruppe 2 zeigt mit $p=0,3287$ ebenfalls kein verwertbares Ergebnis.

Lymphozyten							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	16	17	16	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,150	0,150	<0,01
Mittelwert	3,469	-1,141	2,225				
Medien	3,800	-2,400	-0,450	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0960	0,3287	0,9449
Standardabw.	8,906	5,362	8,058				
Spannweite	34,000	18,00	30,40				

Tabelle 12: Statistik Lymphozyten Gruppe 1-3

5.2.3. Monozyten

Auch die Monozytenzahlen zeigen in keiner der drei Gruppen Veränderungen durch Propofolgabe, die annähernd statistisch auffällig wären.

(Gruppe1 $p=0,8099$; Gruppe 2 $p=0,2738$; Gruppe 3 $p=0,1509$)

Monozyten							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	16	16	16	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,150	0,0133	0,150
Mittelwert	-0,525	0,381	0,606				
Medien	0,050	0,350	0,50	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,8099	0,2738	0,1509
Standardabw.	3,479	3,185	1,714				
Spannweite	11,0	13,90	6,70				

Tabelle 13: Statistik Monozyten Gruppe 1-3

5.2.4. TNF- α

Bei den Werten von TNF- α nach LPS-Stimulation lassen sich ebenfalls in allen Gruppen keine statistischen Auffälligkeiten finden.

(Gruppe 1 $p=0,3163$; Gruppe 2 $p=0,3955$; Gruppe 3 $p=0,1297$)

TNF- α							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	20	19	16	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,0435	0,150	<0,01
Mittelwert	70,790	67,11	205,86				
Medien	67,60	45,00	78,70	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,3163	0,3955	0,1297
Standardabw.	294,7	241,2	519,2				
Spannweite	1347	922	2250				

Tabelle 14: Statistik TNF-alpha Gruppe 1-3

5.2.5. Kortisol

Die Serumkortisolwerte zeigen jedoch in allen drei Gruppen eine deutliche Abnahme, die auch in allen Gruppen signifikant ist.

(Gruppe 1 $p=0,001$; Gruppe 2 $p=0,0014$; Gruppe 3 $p=0,0001$)

Kortisol							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	18	20	16	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	<0,01	0,1473	0,150
Mittelwert	6,878	5,975	8,556				
Medien	6,450	7,050	7,10	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0010	0,0014	<,0001
Standardabw.	5,935	6,937	6,268				
Spannweite	31,20	29,40	27,20				

Tabelle 15: Statistik Serumkortisol Gruppe 1-3

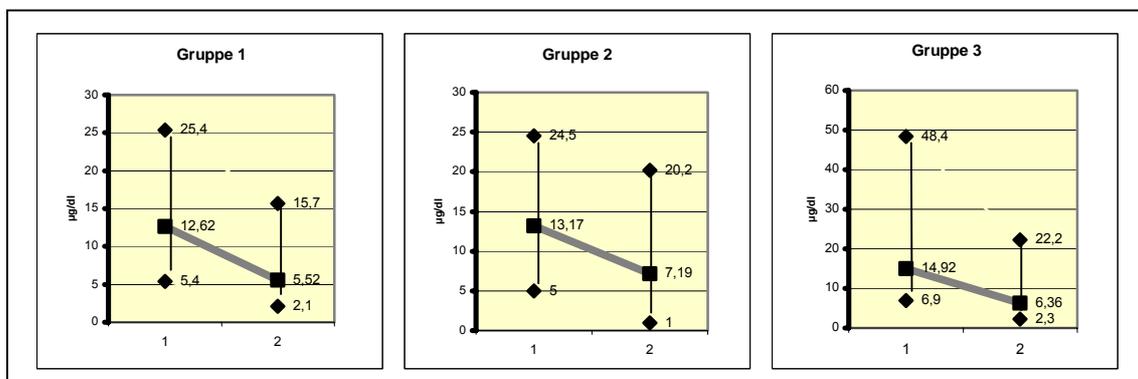


Abbildung 21: Verlaufsdiagramme des Serumkortisols in den Gruppen

5.2.6. pH-Wert

Der pH-Wert nimmt in allen Gruppen ab. In Gruppe 1 ist diese Abnahme mit $p=0,0004$ hochsignifikant, auch in Gruppe 2 wird das Signifikanzniveau noch deutlich unterschritten ($p=0,0199$). In der 3. Gruppe ist ebenfalls eine Abnahme erkennbar, die jedoch mit $p=0,0781$ nicht mehr statistisch signifikant ist.

pH-Wert							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	14	14	7	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,0177	0,0131	0,150
Mittelwert	0,058	0,0357	0,049		Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0004	0,0199
Medien	0,060	0,0350	0,050				
Standardabw.	0,045	0,060	0,059				
Spannweite	0,20	0,270	0,180				

Tabelle 16: Statistik pH-Werte Gruppe 1-3

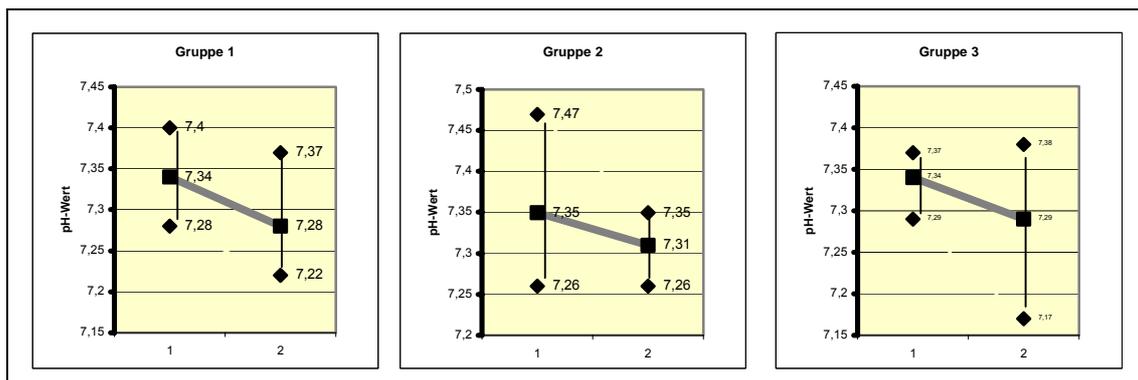


Abbildung 22: Verlaufsdigramme der pH-Werte Gruppe 1-3

5.2.7. Serumlaktat

Ähnlich den pH-Werten zeigen die Werte des Serumlaktats ebenfalls eine deutliche Abnahme, die auch in allen drei Gruppen statistisch auffällig ist, besonders deutlich in Gruppe 1 ($p=0,0001$) und Gruppe 2 ($p=0,0199$). Gruppe 3 erreicht mit $p=0,0427$ gerade noch das Signifikanzniveau.

Serumlaktat							
Lage- und Streuungsmaße	G 1	G 2	G 3	Tests	G 1	G 2	G 3
N	16	20	16	Kolmog.-Smirnov (Normalverteilung)	0,150	0,150	<0,01
Mittelwert	2,206	3,025	-0,925				
Medien	2,250	2,50	1,40	Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0001	0,0005	0,0427
Standardabw.	1,818	3,102	12,025				
Spannweite	6,30	11,30	53,60				

Tabelle 17: Statistik Serumlaktat Gruppe 1-3

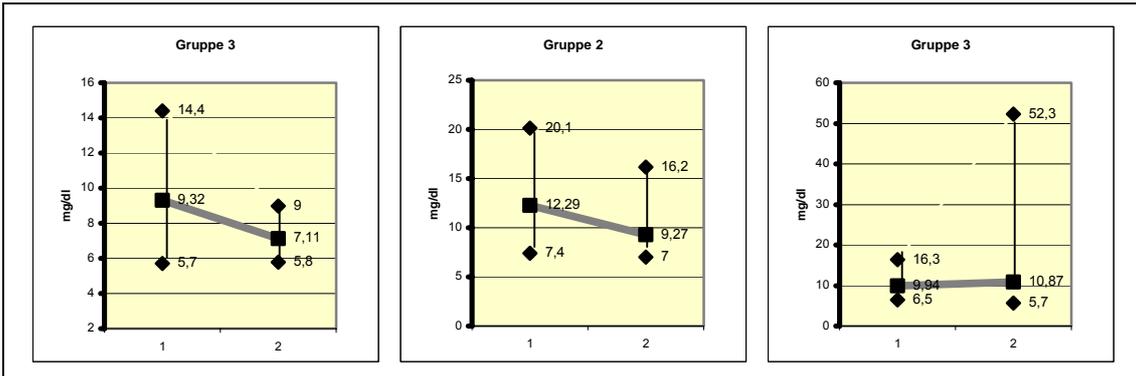


Abbildung 23: Verlaufsdiagramme der Serumlaktatwerte in den Gruppen 1-3

5.3. Korrelation der Messwerte zum Alter der Kinder

Schaut man sich die Plots der Korrelationen vom Alter der Patienten zu den einzelnen Parametern an, so lässt sich graphisch keine Abhängigkeit erkennen. Auch rechnerisch lassen sich keine statistischen Abhängigkeiten finden. Die beim Laktat berechnete Korrelation wäre mit $p=0,0195$ eigentlich signifikant, beruht aber auf einem einzelnen Wert, der offensichtlich einen Ausreißer darstellt, welcher vermutlich durch einen Messfehler zustande kam.

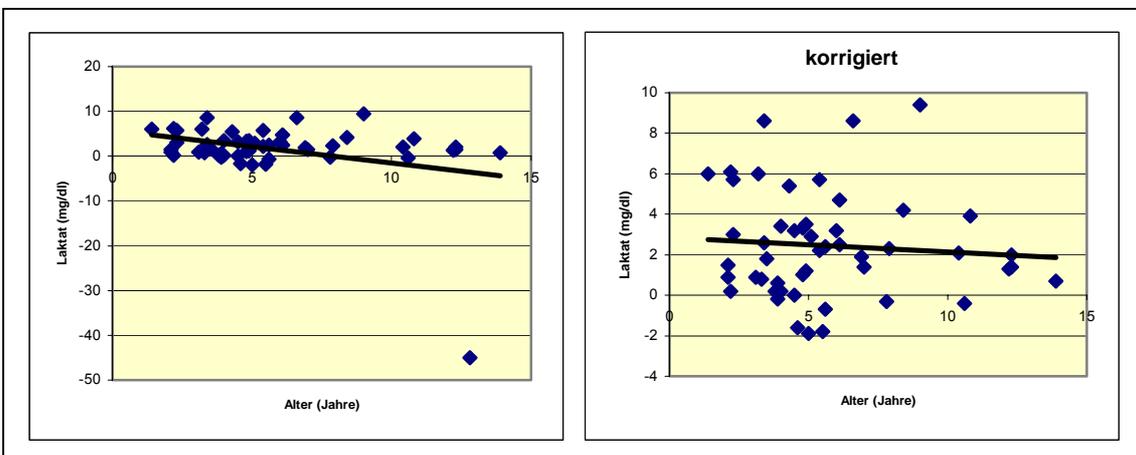


Abbildung 24: Korrelation der Seumlaktatwerte zum Patientenalter

5.4. Korrelation der Messwerte zur Narkosedauer

Rechnerisch scheint bei den Leukozytenzahlen eine deutliche Korrelation zur Narkosedauer zu bestehen ($p=0,0005$), die bei einem Korrelationskoeffizienten von $-0,457$ auch auf dem Plot erkennbar ist.

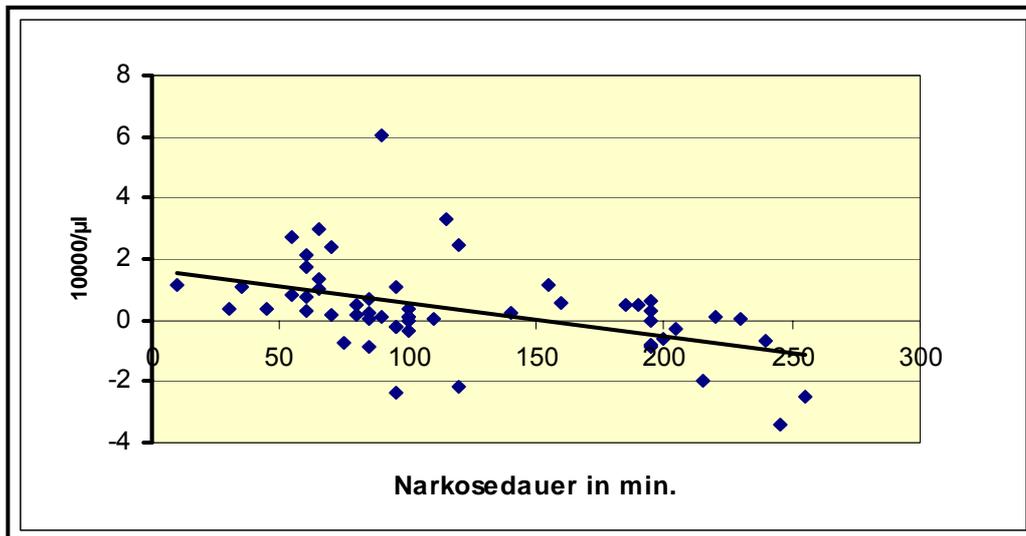


Abbildung 25: Korrelation der Leukozytenzahlen zur Narkosedauer

Auch bei der Abnahme der Lymphozyten scheint eine geringe Abhängigkeit von der Narkosedauer zu bestehen, die jedoch bei einem $p=0,056$ nicht mehr signifikant ist und im Plot auch schwer nachzuvollziehen ist. Bei den restlichen Parametern scheinen keine statistischen Abhängigkeiten zu bestehen.

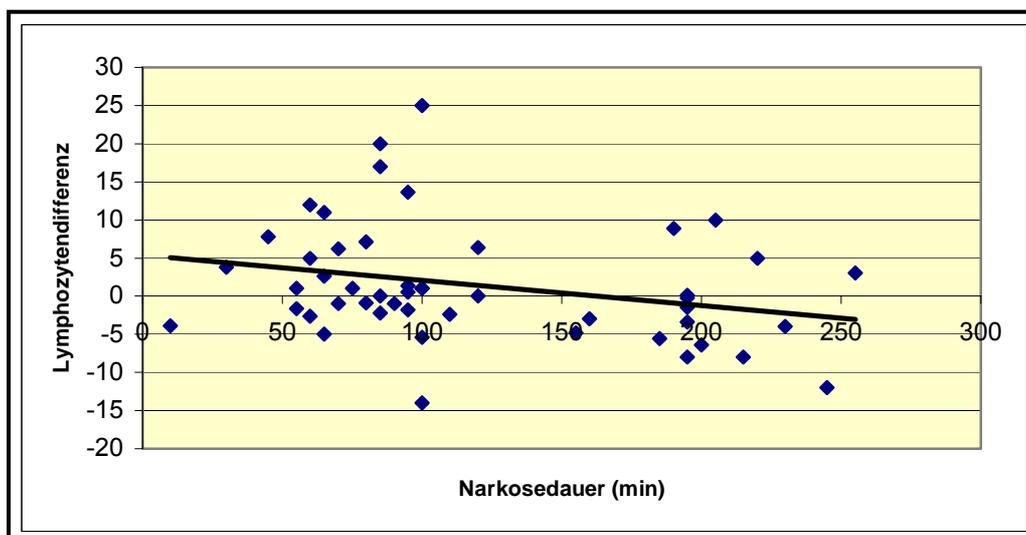


Abbildung 26: Korrelation der Lymphozytenwerte zur Narkosedauer

5.5. Korrelation der Messwerte zur Propofolmenge

Hier ist bei keinem der Parameter ein Anhalt für eine statistische Abhängigkeit zu finden. Einzig beim Laktat kommt man mit $p=0,0703$ annähernd in den Bereich des Signifikanzniveaus, was jedoch bei der Betrachtung des Plots nicht nachvollziehbar ist.

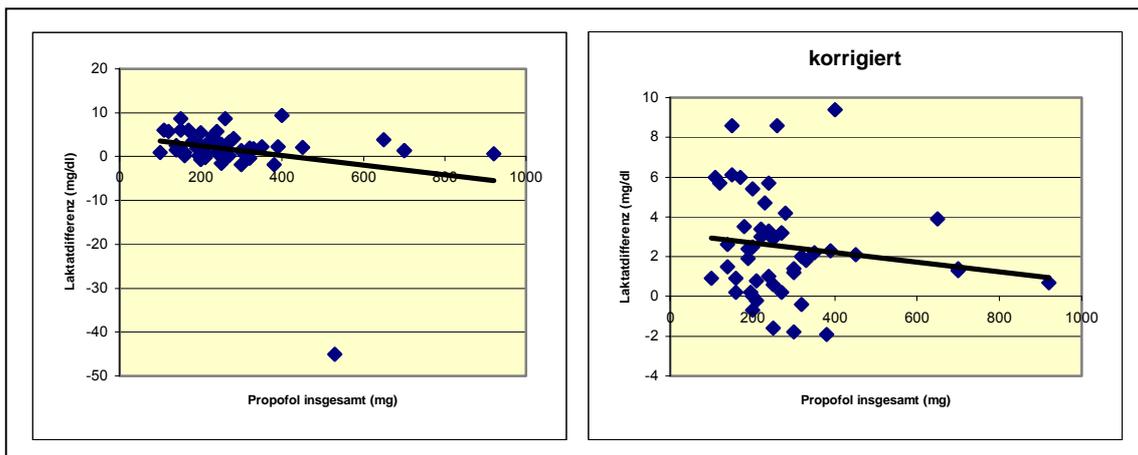


Abbildung 27: Korrelation der Serumlaktatwerte zur Propofolmenge

5.6. Einfluss der Chemotherapie auf die Messwerte

5.6.1. Kinder mit Chemotherapie

Da nur 6 Kinder zum Zeitpunkt der Studie eine Chemotherapie erhielten und davon zum Teil nur 4 Kinder auswertbar waren, ist diese Gruppe zu klein, um irgendwelche statistischen Aussagen treffen zu können.

Schaut man die Ergebnisse trotzdem an, so stellt man fest, dass sich keiner der gemessenen Parameter durch Propofolnarkose in dem Maße verändert, dass die Differenz als statistisch auffällig bezeichnet werden könnte.

Auch die Leukozytenzahlen, die in der Gesamtgruppe ein statistisch auffälliges Ergebnis zeigen und selbst die in der Gesamtgruppe eine sehr signifikante Abnahme zeigenden Werte des Serumkortisols und Serumlaktats würden in dieser „Gruppe“ mit $p=0,0625$ das Signifikanzniveau nicht erreichen.

Kinder mit Chemotherapie							
	Leuko- zyten	Lympho- zyten	Mono- zyten	TNF- α	Cortisol	pH-Wert	Laktat
N	5	4	4	6	5	4	5
Mittelwert	0,385	6,80	-3,675	-36,767	7,50	0,05	1,760
Median	0,330	6,40	-3,60	6,50	6,0	0,06	1,90
Standardabweichung	0,211	8,096	3,30	293,46	2,842	0,027	0,856
Spannweite	0,530	19,60	6,50	879,0	6,80	0,06	2,00
Kolmogor.-Smirnov (Normalverteilung)	0,150	0,150	0,150	0,1350	0,1386	0,0264	0,150
Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0625	0,250	0,1250	1,00	0,0625	0,1250	0,0625

Tabelle 18: Statistik Gruppe "Kinder mit Chemotherapie"

5.6.2. Kinder ohne Chemotherapie

Da die Vergleichsgruppe „Kinder ohne Chemotherapie“ zu klein ist, um irgendwelche statistischen Aussagen treffen zu können und somit ein Vergleich dieser zwei Gruppen wenig Sinn macht, ist es interessanter, diese Gruppe als eine Art Korrektur der Gesamtgruppe zu interpretieren. Da eine laufende Chemotherapie die Reaktionen des Immunsystems in nur schwer einzuschätzender Weise beeinflusst, und somit das Ergebnis der Gesamtgruppe verfälschen kann, ist es daher sicherlich sinnvoll, die Gesamtgruppe ohne diesen „Störfaktor“ zu betrachten. Vergleicht man diese korrigierten Ergebnisse mit denen der gesamten Gruppe, so ergeben sich doch einige Veränderungen:

1. **Leukozyten:** Die Abnahme der Leukozytenzahl, die in der Gesamtgruppe gerade noch signifikant ist, verfehlt in dieser Gruppe knapp das Signifikanzniveau ($p=0,0552$).
2. **Lymphozyten:** Die Veränderungen der Lymphozytenzahlen bleiben entsprechend der Gesamtgruppe statistisch uninteressant ($p=0,8401$).
3. **Monozyten:** In der Gesamtgruppe zeigt die Monozytenzahl eine durchschnittliche Abnahme, die das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Lässt man die Kinder mit Chemotherapie aus der Betrachtung heraus, so

wird dieses Ergebnis mit $p=0,0428$ signifikant, oder vorsichtiger ausgedrückt, statistisch auffällig.

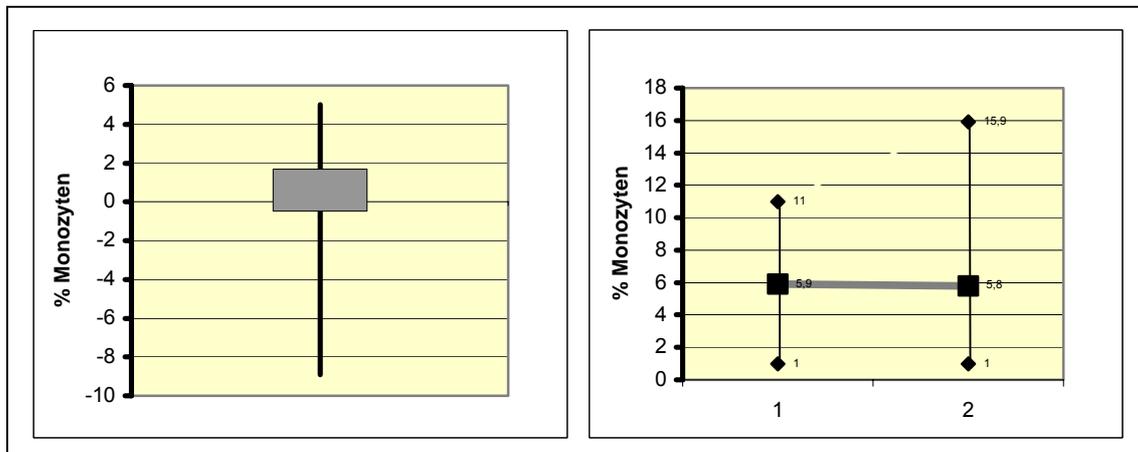


Abbildung 28: Boxplot und Verlaufsdigramm der Monozytenzahlen in der Gruppe "Kinder ohne Chemo"

4. **TNF- α** : Ähnlich wie bei den Monozyten ist die Situation bei den TNF- α -Werten: In der Gesamtgruppe wird das Signifikanzniveau nicht erreicht; erst in der korrigierten Gruppe wird das Ergebnis statistisch auffällig ($p=0,0433$).

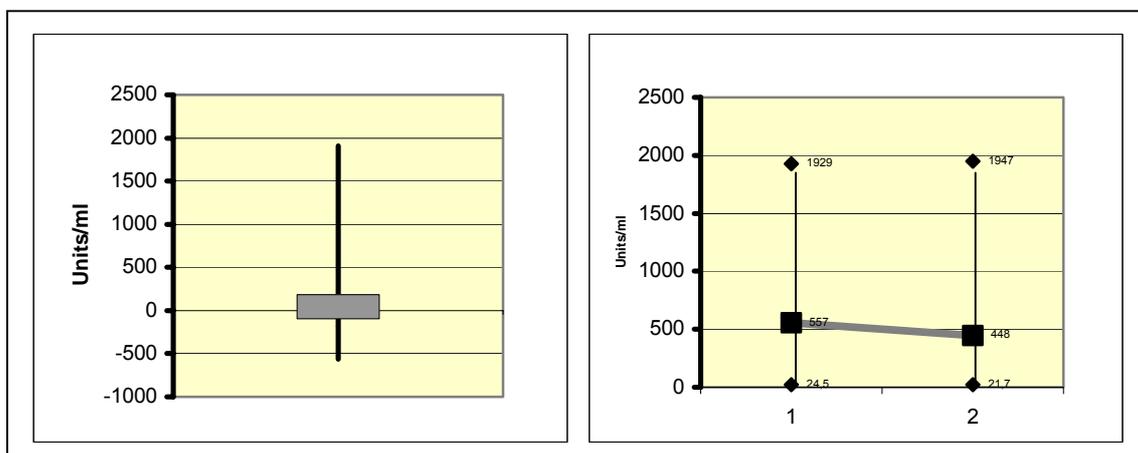


Abbildung 29: Boxplot und Verlaufsdigramm der TNF-alpha-Werte in der Gruppe "Kinder ohne Chemo"

5. **Serumkortisol**: Die in der Gesamtgruppe schon sehr deutliche Abnahme des Serumkortisols bleibt auch in der korrigierten Gruppe hochsignifikant ($p=0,0001$). Jedoch ist zu beachten, dass die

Veränderungen des Cortisols in der Gruppe der Kinder mit Chemotherapie mit $p=0,0625$ nicht signifikant wäre, und deshalb die Abnahme in der korrigierten Gruppe deutlicher als in der aller Kinder sein muss.

6. **pH-Wert und Laktat:** Ähnlich wie beim Serumcortisol sind die Verhältnisse beim pH-Wert und dem Serumlaktat. Auch hier ist das Ergebnis in der korrigierten Gruppe hochsignifikant ($p<0,0001$) und aufgrund der fehlenden Signifikanz bei den Kindern mit Chemotherapie deutlicher als in der Gesamtgruppe.

Kinder ohne Chemotherapie							
	Leukozyten	Lymphozyten	Monozyten	TNF- α	Cortisol	pH-Wert	Laktat
N	50	45	44	49	49	31	47
Mittelwert	0,377	0,989	0,502	126,64	6,994	0,047	1,536
Median	0,185	0,00	0,50	67,40	6,90	0,040	2,10
Standardabweichung	1,585	7,526	2,608	364,59	6,660	0,056	7,441
Spannweite	9,480	39,00	13,90	2250	36,50	0,270	54,40
Kolmogor.-Smirnov (Normalverteilung)	0,0454	<0,01	<0,01	<0,01	0,0149	<0,01	<0,01
Vorzeichentest (Signifikanz)	0,0552	0,8401	0,0428	0,0433	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabelle 19: Statistik Kinder ohne Chemotherapie

6. Diskussion

Bei Propofol handelt es sich um ein seit über zehn Jahren zugelassenes, inzwischen bewährtes und weit verbreitetes Narkotikum. Eingesetzt wird es vor allem in der Anästhesie und in der Intensivmedizin. Seine kurze Wirkdauer und die Möglichkeit der kontinuierlichen Applikation prädisponieren Propofol als Bestandteil einer TIVA in Kombination mit einem kurzwirksamen Opiod wie z.B. Remifentanyl. Darüber hinaus hat es sich in vielen Häusern auch als Standardmedikament zur Einleitung einer Inhalationsnarkose etabliert. Bis auf die vor allem bei älteren Patienten auftretenden Blutdruckabfälle und dem oft deutlichen Injektionsschmerz sind die Nebenwirkungen von Propofol sehr gering.

Auch in der Kinderanästhesie ist Propofol trotz der bis vor kurzem fehlenden Zulassung für Kinder unter drei Jahren schon seit langem weit verbreitet. Es wird von Kindern aller Altersklassen sehr gut vertragen. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen liegen bislang noch wenige Erfahrungen vor. Hier sollte Propofol wegen der noch unreifen Metabolisierungsfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden.

In der Intensivmedizin im Erwachsenenbereich wird Propofol zur Sedierung von beatmeten Patienten eingesetzt.

Anders präsentiert sich das Bild in der Kinderintensivmedizin. Auch hier wurde Propofol nach seiner Einführung zur Sedierung von beatmeten Patienten eingesetzt. Erstmals berichtete T.J. Park 1992 im BMJ [64] von zum Teil letal verlaufenden Zwischenfällen bei der Langzeitsedierung von Kindern, die im Rahmen von Infekten der oberen Atemwegen intubiert und beatmet werden mussten. In den folgenden Jahren häuften sich dann die Berichte von ähnlichen Fällen, sodass aufgrund des meist identischen klinischen Bildes der Begriff des Propofolinfusionssyndroms geprägt wurde [8]. Die Symptome dieses Propofolinfusionssyndroms sind eine Hepatomegalie, eine metabolische Azidose, Rhabdomyolyse und lipämisches Plasma. Todesursache bei den letal verlaufenden Fällen waren meist bradykarde Rhythmusstörungen bis hin zur atropinresistenten Asystolie.

Die genauen Ursachen dieses Propofolinfusionssyndroms sind bis heute noch nicht sicher geklärt. Da weder für eine Sepsis, noch für eine Myokarditis, welche zuerst aufgrund des klinischen Bildes als Ursache verantwortlich gemacht wurden, jemals Erreger gefunden werden konnten, war bald klar, dass Propofol oder einer seiner Abbauprodukte diese Zwischenfälle ausgelöst haben musste. Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen deuten immer mehr auf eine Störung der mitochondrialen Atmungskette als Ursache des Propofolinfusionsyndromes hin [16,88]. Da diese Störung erst ab einer bestimmten Dosierung und vorwiegend bei Kindern auftritt, wird heute im allgemeinen empfohlen, Langzeitsedierungen mit Propofol bei Kindern nicht mehr anzuwenden und bei Erwachsenen eine maximale Dosierung nicht zu überschreiten.

Darüber hinaus existieren zahlreiche Arbeiten, die sich mit den Wirkungen von Propofol auf das Immunsystem bei Erwachsenen befassen. Bei Kindern sind derartige Untersuchungen bisher keine oder zumindest nur sehr wenige durchgeführt worden. Absicht dieser Arbeit war es daher, zu überprüfen, ob bei Kindern durch die kurzzeitige Applikation von Propofol über ein bis vier Stunden Wirkungen auf Immunmechanismen zu beobachten sind und inwiefern diese, falls vorhanden, ein Risiko für die kleinen Patienten darstellen. Diese Frage ist insbesondere dann von großer Bedeutung, wenn schwer kranke Kinder, wie bei Kernspinuntersuchungen häufig notwendig, eine Narkose mit Propofol erhalten müssen, um eine optimale Qualität der Untersuchungsbefunde zu garantieren.

Ein großes Problem bei vielen klinischen Arbeiten, die die Wirkungen von Anästhetika auf das menschliche Immunsystem untersuchen, ist ein oft großes Operationstrauma, dessen Einfluss die eventuellen immunologischen Wirkungen des zu untersuchenden Medikaments weit übertreffen und das Ergebnis somit verfälschen kann.

Da die Kinder in der vorliegenden Untersuchung die Propofolnarkose allein für eine Kernspinuntersuchung erhielten, fehlt hier der Störfaktor eines Operationstraumas. Unter diesen idealen Untersuchungsbedingungen sind Veränderungen des Immunsystems ausschließlich der Narkose, und damit vor allem der Wirkung von Propofol zuzuschreiben. Weitere Einflussfaktoren, die noch berücksichtigt werden müssen, sind eventuelle Wirkungen durch die

massiven Magnetfelder des NMR, und die der zusätzlich zur Narkose verwendeten Medikamente vor allem des Muskelrelaxans Atracurium zur endotrachealen Intubation. Das bei fehlender Kooperation einiger weniger Kinder zur inhalativen Narkoseeinleitung eingesetzte Sevofluran wurde in diesen Fällen nur über wenige Minuten appliziert, weshalb hier keine größeren immunologischen Wirkungen zu erwarten sind.

Arbeiten, die sich mit den Wirkungen von Magnetfeldern auf das Immunsystem befassen, sind eher selten. Heine et al. [34] konnten in ihren Untersuchungen an menschlichen neutrophilen Granulozyten keinen Einfluss auf deren Respiratory Burst nach einer Kernspinuntersuchung über durchschnittlich 27,6 Minuten feststellen. Minczykowski et al. [58] entdeckten dagegen eine Abnahme der Leukozyten und der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten nach einer durchschnittlich 32,5 Minuten dauernden NMR-Untersuchung. Erstaunlicherweise zeigte sich eine Zunahme der PMN-Funktionen wie Phagozytose und H_2O_2 -Produktion nach der Untersuchung. Äußere Einflüsse wie Temperaturerhöhung, Stress oder Angst konnten als Ursache ausgeschlossen werden. In einer weiteren Arbeit konnte ebenfalls eine Stimulation des oxydativ Burst der Neutrophilen von Ratten durch ein starkes Magnetfeld nachgewiesen werden [77]. Somit ist es nicht ausgeschlossen, dass die in unserer Arbeit beschriebene Abnahme der Leukozyten auch eine Folge des starken magnetischen Feldes, wie es bei der NMR-Untersuchung entsteht, sein könnte.

Zum Thema Atracurium und Immunsystem lassen sich nur wenige Arbeiten finden, die sich jedoch ausschließlich mit den durch alle Muskelrelaxantien mehr oder weniger häufig ausgelösten anaphylaktischen Reaktionen beschäftigen [52,86].

Da die Kernspinuntersuchungen an einem sehr heterogenen Patientengut durchgeführt werden, wurden für die vorliegende Untersuchung drei Gruppen gebildet. Erstens Patienten mit malignen Grunderkrankungen, zweitens Kinder mit Epilepsie und drittens Kinder mit unterschiedlichen, das Immunsystem nicht beeinflussenden Erkrankungen. Aus den Blutproben, die den Kindern vor und nach der Narkose entnommen wurden, fanden Bestimmungen der

Leukozytenzahl, des Differentialblutbildes, des Kortisols und Laktats im Serum und des pH-Wertes statt. Als spezielle immunologische Parameter waren ursprünglich die Untersuchung der Serumspiegel von IL-6, IL-8 und der Produktion von TNF- α im Vollblut nach Stimulation mit LPS geplant. Aufgrund der hohen Störanfälligkeit, Transportproblemen und unvollständigen Blutentnahmen waren nur wenige der IL-6 und IL-8-Bestimmungen erfolgreich, so dass diese zwei Parameter nicht statistisch ausgewertet werden konnten. So blieb nur noch die TNF- α -Bestimmung im isolierten Vollblut nach LPS-Stimulation als spezieller immunologischer Parameter übrig.

Hier zeigte sich in der Gesamtgruppe eine leichte Abnahme der TNF- α -Produktion nach Propofolnarkose, die jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte. Erst wenn in der Gesamtgruppe die Kinder mit Chemotherapie nicht berücksichtigt werden, scheint das Ergebnis statistisch signifikant zu sein. Da die Messwerte jedoch einer sehr großen Streuung unterliegen, ist das Ergebnis sicher mit einiger Vorsicht zu interpretieren. Die einzige Arbeit, die bisher zu einem ähnlichem Ergebnis kommt ist eine Untersuchung von Taniguchi et al. [84]. Dabei zeigte sich am Tiermodell mit Ratten eine generelle Hemmung der endotoxininduzierten Zytokinantwort, unter anderem auch von TNF- α , nach Propofolinfusion.

Alle anderen der bisherigen Arbeiten zeigen dagegen eine Stimulation der TNF-Produktion: Brita Larsen et al. beobachteten nach der Inkubation von Vollblut gesunder Spender über 24 Stunden mit Propofol schon bei klinischen Konzentrationen einen signifikanten Anstieg von TNF- α . In einer ähnlichen Arbeit von Rossano et al. [76] erwies sich Propofol als stärkster Stimulator der TNF- α -Produktion durch Monozyten. Auch die Gen-Expression von TNF- α ließ sich in vivo durch Propofolnarkose [45] und auch in vitro durch Inkubation mit Propofol [38] stimulieren.

Interpretiert man jedoch die Fähigkeit der Leukozyten, TNF- α nach LPS-Stimulation zu produzieren als eine besondere Leukozytenfunktion, wie z.B. den Respiratory burst oder die Phagozytose, so lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie in das Gesamtbild der bisherigen Untersuchungen besser einordnen. Diese Funktionen werden durch den Kontakt mit Propofol, v.a. bei

den neutrophilen Granulozyten, in der Mehrzahl der Studien gehemmt. TNF- α ist eines der wichtigsten Zytokine der basalen Zytokin-Kaskade und spielt eine zentrale Rolle bei der akuten Entzündungsreaktion. Zu seinen Aufgaben gehören u.a. die Aktivierung verschiedener Immunzellen wie z.B. der Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, die Induktion der Akut-Phase-Reaktion und auch systemische Wirkungen wie z.B. Fieber. Eine Hemmung der Fähigkeit, auf Stimulation hin möglichst adäquate Mengen von TNF- α zu produzieren, könnte für das Immunsystem eine verminderte Fähigkeit der Abwehr von Mikroorganismen bedeuten. Andererseits verursachen jedoch akut erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF- α schwere systemische Erkrankungen wie Schock oder Organversagen. Daher wären derartige Krankheitsbilder als Folge einer durch Propofolinfusion ausgelösten Überproduktion von TNF- α zumindest theoretisch denkbar.

Letztendlich lässt sich jedoch weiterhin nur spekulieren, welche Auswirkungen die Beeinflussung des Zytokinsystems durch Propofol auf die Funktionen des Immunsystems hat.

In der hier diskutierten Arbeit konnte in der Gesamtgruppe eine leichte Abnahme der Leukozytenzahl festgestellt werden, die sogar als statistisch auffällig bezeichnet werden kann. Jedoch ist in den Teilgruppen bis auf Gruppe 1 keine signifikante Abnahme zu erkennen, was mit Blick auf das Gesamtergebnis etwas verwundert. Jedenfalls bewegen sich die Veränderungen der Leukozytenzahlen in einem Bereich, der sicherlich nicht von klinischer Relevanz ist.

In der Literatur werden sowohl Zunahmen der Leukozytenzahlen [70,31] sowie auch Abnahmen [68] nach Propofolnarkosen beschrieben. Da jedoch in allen diesen Arbeiten die Ergebnisse denen der Vergleichsgruppen mit anderen Narkoseformen entsprechen, muss davon ausgegangen werden, dass es sich nicht um eine Wirkung des Propofols, sondern um eine allgemeine Auswirkung des Operationstraumas oder der Narkose handelt. Leukozytosen nach größeren Operationstraumen sind sicherlich als normale Reaktion anzusehen. Ob längerfristige Propofolgaben über mehrere Tage, wie in der Intensivmedizin bei Erwachsenen üblich, die Leukozytenzahlen in einem weit größerem Maße

als in den vorliegenden Ergebnissen angedeutet, beeinflussen können, bleibt ungeklärt. Ob durch solch längerfristige Propofolinfusionen auch klinisch relevante Abnahmen der Leukozytenzahlen verursacht werden können, müsste in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Aus dem routinemäßig mitbestimmten Differentialblutbild werteten wir nur die Lymphozytenzahl und die Monozytenzahl statistisch aus. Die restlichen Bestandteile des Differentialblutbildes wie basophile, neutrophile, eosinophile und segmentkernige Granulozyten wurden nicht berücksichtigt, da diese Werte oft fehlend waren und die Aussagekraft eher fragwürdig ist.

Dabei blieb der Lymphozytenanteil in allen Gruppen nahezu unverändert. Auch der Anteil der Monozyten am Differentialblutbild zeigte sich durch die Propofolnarkose in unserer Arbeit wenig beeindruckt. Lediglich in der Gruppe der Kinder ohne Chemotherapie zeigte sich eine leichte Abnahme, die sogar als statistisch signifikant bezeichnet werden kann, aber sicherlich mit Vorsicht beurteilt werden muss, da in allen anderen Gruppen keine signifikanten Veränderungen zu sehen waren.

Entsprechend sind auch die Ergebnisse in den vorhergehenden Arbeiten: Entweder sind keine signifikanten Veränderungen des Differentialblutbildes zu sehen [68,71] oder das Ergebnis (Abnahme der Lymphozyten) ist in der Vergleichsgruppe das gleiche und eine Wirkung des Propofols somit eher unwahrscheinlich. Propofol scheint das Differentialblutbild zumindest in der für Narkosen üblichen Zeit nicht wesentlich zu beeinflussen.

Da Kortisol eine deutlich hemmende Wirkung auf das Immunsystem ausübt und somit ebenfalls für eine Immunsuppression verantwortlich sein könnte, wurde in unserer Studie zusätzlich das Serumkortisol vor und nach Propofolapplikation bestimmt. Dabei fanden wir eine signifikante Abnahme des Serumkortisols, die in allen Gruppen sehr deutlich war. Da es sich bei der Narkoseeinleitung v.a. für Kinder um eine massive Stresssituation handelt, würde man eher einen Anstieg des Stresshormons erwarten. Möglicherweise wird jedoch ein primärer Anstieg durch die anschließende „Entspannungsphase“ der Narkose wieder ausgeglichen beziehungsweise übertroffen, oder aber Propofol übt an sich eine hemmende Wirkung auf die Kortisolproduktion aus. Eine solche Hemmung der

Steroidgenese durch Propofol ist, wenn auch in geringem Maße, in der Literatur im Rahmen von experimentellen Arbeiten beschrieben [54,50]. Ein weiterer Faktor, der bei der Interpretation dieser Werte sicher berücksichtigt werden muss, ist der zirkadiane Rhythmus dieses Hormons. Da Kortisol seine maximale Serumkonzentration gegen 8 Uhr morgens erreicht und dann bis zum Abend stetig abnimmt, ist die gemessene Abnahme der Serumwerte bei Narkosen, die nahezu ausschließlich am Vormittag stattfinden und bis zu vier Stunden andauern, nicht weiter verwunderlich.

Jedoch sprechen die Ergebnisse einiger klinischer Arbeiten [15,63,70] ebenfalls für eine hemmende Wirkung des Propofols auf die Glucokortikoidproduktion. Dabei zeigten sich bei Propofolnarkosen im Vergleich mit anderen Narkosearten eher geringere Anstiege des Serumkortisols. Auch die Tatsache, dass die Konzentration des ACTH im Serum während der Narkose unverändert blieb, spricht für eine direkte Propofolwirkung [63]. In zwei weiteren Arbeiten zeigten sich im Vergleich ähnliche Anstiege des Serumkortisols nach Propofolnarkose wie bei anderen Anästhetika [69,85]. Daher wäre es nötig, um unsere Ergebnisse sicher interpretieren zu können, das Verhalten der Serumkortisolkonzentrationen zur selben Tageszeit in einer Vergleichsgruppe zu untersuchen.

Da die metabolische Azidose bei erhöhten Laktatwerten eines der wesentlichen Symptome des Propofolinfusionssyndroms darstellt, wurden neben den immunologischen Parametern auch die Blutgase bestimmt, aus arbeitstechnischen Gründen jedoch nur aus venösem Blut. Deshalb bestimmten wir nur den pH-Wert und das Serumlaktat, da die anderen Parameter der BGA wie z.B. pO_2 oder pCO_2 aus venösem Blut nur wenig aussagekräftig sind.

Tatsächlich zeigte sich in allen Gruppen eine sehr deutliche Abnahme der Serumlaktatwerte und des pH-Wertes nach Propofolnarkose, die mit einem $p < 0,0001$ hochsignifikant erscheint. Dennoch muss bemerkt werden, dass der absolute Wert dieser pH-Abnahme durchschnittlich nur 0,047 beträgt und somit nicht allzu deutlich ist. Darüber hinaus werden viele der Narkosen zur NMR-Untersuchung mit Larynxmaske in Spontanatmung geführt. Da hier aufgrund der Sedierung eine leichte Hypoventilation mit CO_2 -Anstieg sicherlich als

normal bezeichnet werden kann, ist eine leichte Abnahme des pH-Wertes nicht weiter verwunderlich.

Wieso jedoch die Werte des Serumlaktats eine ebenso deutliche Abnahme nach Propofolnarkose zeigen, ist völlig unklar. Aufgrund der Abnahme des pH-Wertes wäre eher eine Zunahme der Laktatkonzentration im Serum zu erwarten, wie sie in der Literatur auch beschrieben ist [54]. Auch Cray et al. berichten in ihrer Fallschilderung von einem deutlich erhöhten Serumlaktatwert im Rahmen eines Propofolinfusionssyndroms [16]. Dagegen verursachten Propofolgaben bei ernsthaft erkrankten erwachsenen Patienten über 6 Stunden und bei Kindern auf Intensivstationen über 48 Stunden keine nennenswerten Zunahmen der Laktatwerte und auch keine metabolischen Azidosen [55,61]. Anzumerken ist jedoch, dass in diesen beiden Studien Propofol bei einer maximalen Dosierung von 4 mg/kg/h die kritische Grenze für das Propofolinfusionssyndrom nicht überschritten hat. Man kann somit die Vermutung äußern, die bei den propofolbedingten Zwischenfällen regelmäßig auftretenden metabolischen Azidosen würden, zumindest zum Teil, durch einen erhöhten Laktatspiegel im Blut verursacht. Auf welchem Wege jedoch Propofol zu dieser Laktatansammlung führt, ist bisher nicht klar. Denkbar wäre eine verstärkte Laktatproduktion aufgrund der Hemmung der Atmungskette durch Propofol und dem daraus resultierenden ATP-Mangel.

7. Zusammenfassung

Wie die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen an erwachsenen Patienten zeigen, beeinflusst Propofol das menschliche Immunsystem an verschiedenen Stellen, wie z.B. die Hemmung der Granulozytenfunktionen. Darüber hinaus kam es bei der Langzeitinfusion von Propofol über mehrere Tage vor allem bei Kindern zu schwerwiegenden Zwischenfällen. Dieses „Propofol-Infusions-Syndrom“ manifestierte sich mit metabolischen Azidosen, Hepatomegalien, lipämischen Serum, Rhabdomyolysen und zum Teil tödlich verlaufenden bradykarden Rhythmusstörungen.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, inwiefern die kurzzeitige Applikation von Propofol zu einer Hemmung des Immunsystems bei Kindern führt. Dazu wurde 68 Kindern zwischen einem und 14 Jahren, die im Rahmen einer kernspintomographischen Untersuchung eine Allgemeinanästhesie mit Propofol erhielten, vor und nach der Narkose Blut entnommen (davon wurden 55 ausgewertet). Untersucht wurden die Leukozytenzahl, das Differentialblutbild, Kortisol und Laktat im Serum, pH-Wert und als spezieller immunologischer Parameter TNF- α im Vollblut nach Stimulation mit LPS. Die geplante Bestimmung von IL-6 und IL-8 im Serum scheiterte an der Empfindlichkeit der Methode.

Dabei zeigte sich in der Gesamtgruppe lediglich eine leichte Abnahme der Leukozytenzahlen, wobei eine Abhängigkeit zur Narkosedauer zu bestehen scheint. Werden die Kinder mit Chemotherapie nicht berücksichtigt, zeigt sich eine signifikante Abnahme der TNF- α Produktion und der Monozyten. Generell ist eine deutliche Abnahme des Serumkortisols, des pH-Wertes und des Laktats im Verlauf der Narkose zu beobachten.

Propofol scheint bei Kindern auch innerhalb kurzer Applikationszeiten, das heißt bis zu vier Stunden, immunologische Wirkungen zu entfalten. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen immunologischen Veränderungen sind jedoch so gering, dass keine wesentlichen Auswirkungen zu erwarten sind. Die deutlichen Veränderungen des Serumkortisols und des pH-Wertes können durch andere Faktoren hinreichend erklärt werden.

8. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Ergebnisse der Studien, die die Wirkungen von Propofol auf das Immunsystem untersuchen.	17
Tabelle 2: Ergebnisse der Studien, die die Wirkung von Propofol auf das Zytokinsystem untersuchen.	18
Tabelle 3: Pharmakokinetik von Propofol [25]	21
Tabelle 4: Statistik Leukozyten Gesamtgruppe	35
Tabelle 5: Statistik Lymphozyten Gesamtgruppe	36
Tabelle 6: Statistik Monozyten Gesamtgruppe	37
Tabelle 7: Statistik TNF-alpha Gesamtgruppe.....	38
Tabelle 8: Statistik Serumkortisol Gesamtgruppe.....	39
Tabelle 9: Statistik pH-Werte Gesamtgruppe	40
Tabelle 10: Serumlaktat Gesamtgruppe	41
Tabelle 11: Statistik Leukozyten Gruppe 1-3.....	43
Tabelle 12: Statistik Lymphozyten Gruppe 1-3.....	44
Tabelle 13: Statistik Monozyten Gruppe 1-3	44
Tabelle 14: Statistik TNF-alpha Gruppe 1-3	45
Tabelle 15: Statistik Serumkortisol Gruppe 1-3	45
Tabelle 16: Statistik pH-Werte Gruppe 1-3.....	46
Tabelle 17: Statistik Serumlaktat Gruppe 1-3.....	47
Tabelle 18: Statistik Gruppe "Kinder mit Chemotherapie"	50
Tabelle 19: Statistik Kinder ohne Chemotherapie	52

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der Zytokinkonzentrationen im Serum.....	12
Abbildung 2: Strukturformel Propofol.....	19
Abbildung 3: Nebenwirkungen von Propofol	27
Abbildung 4: Kinder mit Propofolinfusionssyndrom [8]	29
Abbildung 5: Boxplot Leukozytendifferenzen	35
Abbildung 6: Verlaufsdiagramm Leukozyten	35
Abbildung 7: Boxplot Differenzen Lymphozyten	36
Abbildung 8: Verlaufsdiagramm Lymphozyten	36
Abbildung 9: Boxplot Differenzen Monozyten	37
Abbildung 10: Verlaufsdiagramm Monozyten	37
Abbildung 11: Boxplot Differenzen TNF-alpha	38
Abbildung 12: Verlaufsdiagramm TNF-alpha.....	38
Abbildung 13: Boxplot Differenzen Serumkortisol	39
Abbildung 14: Verlaufsdiagramm Serumkortisol.....	39
Abbildung 15: Boxplot Differenzen pH-Werte	40
Abbildung 16: Verlaufsdiagramm pH-Werte	40
Abbildung 17: Boxplot Differenzen Serumlaktat	41
Abbildung 18: Verlaufsdiagramm der Serumlaktatwerte	41
Abbildung 19: Verlaufsdiagramm Serumlaktat (korrigiert)	42
Abbildung 20: Boxplot und Verlaufsdiagramm Gruppe 1.....	43
Abbildung 21: Verlaufsdiagramme des Serumkortisols Gruppe 1-3.....	45
Abbildung 22: Verlaufsdiagramme der pH-Werte Gruppe 1-3.....	46
Abbildung 23: Verlaufsdiagramme der Serumlaktatwerte Gruppe 1-3.....	47
Abbildung 24: Korrelation der Serumlaktatwerte zum Patientenalter.....	47
Abbildung 25: Korrelation der Leukozytenzahlen zur Narkosedauer.....	48
Abbildung 26: Korrelation der Lymphozytenwerte zur Narkosedauer.....	48
Abbildung 27: Korrelation der Serumlaktatwerte zur Propofolmenge.....	49
Abbildung 28: Boxplot und Verlaufsdiagramm TNF-alpha „ohne Chemo“	51
Abbildung 29: Boxplot und Verlaufsdiagramm TNF-alpha "ohne Chemo".....	51

10. Literaturverzeichnis

1. Barclay K., Williams A.J., Major E. (1992)
Propofol infusion in children
British Medical Journal, 305, 953
2. Bennoni G., Cuzzolin L., Gilli E., u.a. (1990)
Pharmacokinetics of propofol: influence of administration [abstract]
European Journal of Pharmacology, 65, 1457-1458
3. Bevan J.C. (1993)
Propofol-related convulsions
Canadian Journal of Anaesthesia, 40, 805-809
4. Bodd E., Endresen L. (1992)
Use of propofol (Diprivan) for children
Tidsskr Nor Laegeforen, 112, 1636-1637
5. Borgeat A., Dessibourg C., Popovic V., u.a. (1991)
Propofol and spontaneous movements: an EEG study
Anesthesiology, 74, 24-27
6. Borgeat A., Wilder-Smith O.H.G., Despland P.A., u.a. (1993)
Spontaneous excitatory movements during recovery from Propofol anaesthesia
in an infant: EEG evaluation
British Journal of anaesthesia, 70, 459-461
7. Borgeat A., Wilder-Smith O.H.G., Saiah M., u.a. (1992)
Subhypnotic doses of propofol posses direct antiemetic properties
Anaesthesia and Analgesia, 74, 539-541
8. Bray R.J. (1998)
Propofol infusion syndrome in children
Paediatric Anaesthesia, 8, 491-499
9. Bray R.J. (1995)
Fatal myocardial failure associated with propofol infusion in a child
Anaesthesia, 50, 95
10. Bryson H.M., Fulton B.R. and Faulds D. (1995)
Propofol – An Update of its Use in Anaesthesia and Conscious Sedation
Drugs, 50, 513-559

-
11. Cannon M.L., Glazier S.S., Baumann L.A. (2001)
Metabolic acidosis, rhabdomyolysis and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion
Journal of Neurosurgery, 95, 1053-1056
 12. Cockshott I.D., Briggs L.P., Douglas E.J., u.a. (1987)
Pharmacokinetics of propofol in female patients
British Journal of Anaesthesia, 59, 1103-1110
 13. Conti G., Dell'Utri D., Vilardi V., u.a. (1993)
Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 37, 105-109
 14. Conti G., Ferretti A., Tellan G., u.a. (1993)
Propofol induces bronchodilation in a patient mechanically ventilated for status asthmaticus [letter]
Intensive Care Medicine, 19, 305
 15. Crozier T.A., Müller J.E., Quittikat D., u.a. (1994)
Effect of the anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery
British Journal of Anaesthesia, 72, 280-285
 16. Cray S.H., Robinson B.H., Cox P.N. (1998)
Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol
Critical Care Medicine, 26, 2087-2092
 17. Cremer O.L., Moons K., Boumen E.A.C., u.a. (2001)
Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients
The Lancet, 357, 117-118
 18. Davidson J.A.H., Boom S.J., Pearsall F.J., Zhang P., Ramsay G. (1995)
Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function in vitro
British Journal of Anaesthesia, 74, 315-318
 19. De Gasperi A., Cristalli A., Noé I., u.a. (1994)
Fentanyl pre-treatment does not affect the pharmacokinetic profil of an induction dose of propofol in adults
European Journal of Anaesthesiology, 11, 89-93
 20. De-Leon-Casasola O.A., Weiss A., Lema M.J. (1992)
Anaphylaxis due to propofol
Anesthesiology, 77, 384-386

-
21. Devlin E.G., Clarke R.S.J., Mirakhur R.K. and McNeill T.A. (1994)
Effect of four i.v. induction agents on T-Lymphocyte proliferations to PHA in vitro
British Journal of Anaesthesia, 73, 315-317
22. Devlin E.G., Clarke R.S.J., Mirakhur R.K. and McNeill T.A. (1995)
The effects of thiopentone and propofol on delayed hypersensitivity reactions
Anaesthesia, 50, 496-498
23. Dixon J., Roberts F.L., Tackley R.M., u.a. (1990)
Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol
British Journal of Anaesthesia, 64, 142-147
24. Fröhlich D., Rothe G., Schwall B., u.a. (1996)
Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam inhibit neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP
European Journal of Anaesthesiology, 13, 582-588
25. Fulton B. and Sorokin E.M. (1995)
Propofol – An Review of its Pharmacology and a Review of its Clinical Efficacy in Intensive Care Sedation
Drugs, 50, 636-657
26. Galey H.F., Dubbels A.M. and Webster N.R. (1998)
The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leucocytes
Anaesthesia and Analgesia, 86, 1289-1293
27. Gempeler F., Elston A.C., Thompson S.P., u.a. (1994)
Propofol and Intralipid cause creaming of serum of critically ill patients
Anaesthesia, 49, 17-20
28. Gill S.S., Wright E.M., Reilly C.S. (1990)
Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl: single bolus injection study
British Journal of Anaesthesia, 65, 760-765
29. Gilliland H.E., Armstrong M.A. (1997)
The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery
Anaesthesia and Analgesia, 85, 1394-1398
30. Hanna J.P., Ramundo M.L. (1998)
Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children
Neurology, 50, 301-303

-
31. Heine J., Jaeger K. (2000)
Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane
British Journal of Anaesthesia. 85, 424-430
32. Heine J., Jaeger K., Weingaertner N. (2001)
Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in vitro
Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 45, 213-220
33. Heine J., Leuwer M., Scheinichen D., u.a. (1996)
Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils
British Journal of Anaesthesia. 77, 387-392
34. Heine J., Scheinichen D., Jaeger K., u.a. (1999)
Effect of magnetic resonance imaging on human respiratory burst of neutrophils
FEBS Letters, 446, 15-17
35. Heller A., Heller S., Blecken S., Urbaschek R., Koch T. (1998)
Effects of intravenous anaesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 75, 518-526
36. Helmy S.A.K., Wahby M.A.M. (1999)
The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production
Anaesthesia, 54, 733-738
37. Higgins T.L., Yared J.P., Estafanous F.G., u.a. (1994)
Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting
Critical Care Medicine, 22, 1415-1423
38. Hoff G., Bauer I., Larsen B., Bauer M. (2001)
Modulation of endotoxin-stimulated TNF- α -gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood
Der Anästhesist, 50, 494-499
39. Jensen A.G., Dahlgren C. and Eintrei C. (1993)
Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro
British Journal of Anaesthesia, 70, 99-100
40. Jobalia N., Mathieu A. (1994)
A meta-analysis of published studies confirms decreased postoperative nausea/vomiting with propofol [A33]
Anesthesiology, 81, Suppl. 3A,

-
41. Jones R.D.M., Chan K., Andrew L.J. (1990)
Pharmacokinetics of propofol in children
British Journal of Anaesthesia, 65, 661-667
42. Kataria B.K., Ved S.A., Nicodemus H.F., u.a. (1994)
The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches
Anesthesiology, 80, 104-122
43. Kelbel I., Kochl T., Weber A., u.a. (1999)
Alterations of bacterial clearance induced by propofol
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 43, 71-76
44. Kenneth A., Schenkman M.D., Shiluo Yan M.S. (2000)
Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy
Critical Care Medicine, 28, 172-177
45. Kotani N., Hashimoto H. (1999)
Expression of Genes for Proinflammatory Cytokines in Alveolar Macrophages during Propofol- and Isoflurane-Anesthesia
Anaesthesia and Analgesia, 89, 1250-1256
46. Kotani N., Hashimoto H., Sessler D.I., u.a. (1998)
Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane- and propofol-anaesthesia
Anesthesiology, 89, 1125-1132
47. Krumholz W., Abdulle O., Knecht J. und Hempelmann G. (1999)
Effects of i.v. anaesthetic agents on the chemotaxis of eosinophils in vitro
British Journal of Anaesthesia, 83, 333-335
48. Krumholz W., Endrass J., Hempelmann G. (1994)
Propofol inhibits phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* and *E. coli* by polymorphonuclear leucocytes in vitro
Canadian Journal of Anaesthesia, 41, 446-449
49. Krumholz W., Reussner D. (1999)
The influence of several intravenous anaesthetics on the chemotaxis of human monocytes in vitro
European Journal of Anaesthesiology, 16, 547-549
50. Lambert A., Mitchel A., Robertson W.R. (1985)
Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro
British Journal of anaesthesia, 57, 505-508

-
51. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W., u.a. (1998)
Effects of intravenous anaesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood
Anesthesiology, 89, 1218-1227
52. Laxenaire M.C. (1999)
Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey
Annales francaises d'anesthesie et de reanimation, 18, 796-809
53. Mantz J., Delmeau J. C., u.a. (1994)
Differential effects of propofol and ketamine on cytosolic calcium concentrations of astrocytes in primary culture
British Journal of Anaesthesia, 72, 351-353
54. Marinella M.A. (1996)
Lactic acidosis associated with propofol
Chest, 109, 292
55. Martin P.H., Murthy B.V., Petros A.J. (1997)
Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care
British Journal of Anaesthesia, 79, 276-279
56. McHale S.P., Konieczko K. (1992)
Anaphylactoid reaction to propofol
Anaesthesia, 47, 864-865
57. Mikawa K., Akamatsu H. (1998)
Propofol inhibits human neutrophil functions
Anaesthesia and Analgesia, 87, 695-700
58. Minczykowski A., Paprzycki W., Smielecki J., u.a. (1996)
Effects of Magnetic Resonance Imaging on Polymorphonuclear Neutrophil Functions
Academic Radiology, 3, 97-102
59. Murphy P.G., Myers D.S. u.a. (1992)
The antioxidant potential of Propofol
British Journal of Anaesthesia, 68, 613-618
60. Murphy P.G., Ogilvy A.J. and Whiteley S.M. (1996)
The effect of propofol on the neutrophil respiratory burst
European Journal of Anaesthesiology, 13, 471-473
61. Nimmo G.R., Mackenzie S.J., Grant I.S. (1994)
Haemodynamic and oxygen transport effects of propofol infusion in critically ill adults
Anaesthesia, 4, 485-489

-
62. O'Donnel N.G., McSharry C.P., Wilkinson P.C. and Asbury A.J. (1992)
Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarisation in vitro
British Journal of Anaesthesia, 69, 70-74
63. O'Flaherty D., FFARSCI, u.a. (1992)
Total intravenous anesthesia with Propofol profoundly inhibits cortisol response to stress
Anaesthesia and Analgesia, 74, S223
64. Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S.C., u.a. (1992)
Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports
British Medical Journal, 12, 613-616
65. Pedersen C.M. (1992)
The effect of sedation with Propofol on postoperativ bronchoconstriction in patients with hyperreactive airway
Intensive Care Medicine, 18, 45-46
66. Perrier N. D., Baerga-Varela Y., Murray M. Y. (2000)
Death related to propofol use in an adult patient
Critical Care Medicine, 28, 3071-3074
67. Pirrtikangas C.-O., Perttilä J. and Salo M. (1993)
Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients
Intensive Care Medicine, 19, 299-302
68. Pirrtikangas C.-O., Perttilä J., Salo M., Vainio O. and Liukko-Sipi S. (1994)
Propofol infusion anaesthesia and immune response in minor surgery
Anaesthesia, 49, 13-16
69. Pirrtikangas C.-O., Salo M. and Peltola O. (1996)
Propofol infusion anaesthesia and the immune response in elderly patients undergoing ophthalmic surgery
Anaesthesia, 51, 318-323
70. Pirrtikangas C.-O., Salo M., Mansikka M., Grönroos J., u.a. (1995)
The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy
Anaesthesia, 50, 1056-1061
71. Pirrtikangas C.-O., Salo M., Riutta A., u.a. (1995)
Effects of propofol and intralipid on immune response and prostaglandin E2 production
Anaesthesia, 50, 317-321

-
72. Plötz F.B., Waalkens H.J., Verkade H.J., u.a. (1996)
Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia
Anaesthesia and Intensive Care, 24, 724-731
73. Richardson P.S.R., Cooke K., Gerrish P., u.a. (1997)
Natural killer and lymphokine-activated cytotoxicity following anaesthesia in patients with uveal malignant melanoma
Melanoma Research, 7, 129-137
74. Riroulet M., Daevin A., Averet N., u.a. (1996)
Mechanisms of inhibition and uncoupling of respiration in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol
European Journal of Biochemistry, 241, 280-285
75. Ronan K.P., Gallagher T.J., George B., u.a. (1995)
Comparison of Propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients
Critical Care Medicine, 23, 286-293
76. Rossano F., Tuffano R., Cipollaro de l'Ero G., u.a. (1992)
Anesthetic agents induce human mononuclear leucocytes to release cytokines
Immunopharmacology and Immunotoxicology, 14, 439-450
77. Roy S., Noda Y., Eckert V., u.a. (1995)
The phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced oxidative burst in rat peritoneal neutrophils is increased by a 0.1 mT (60 Hz) magnetic field
FEBS Letters, 376, 164-166
78. Salo M., Pirrtikangas C.-O. and Puikki K. (1997)
Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro
Anaesthesia, 52, 341-344
79. Simmons B.P. (1983)
CDC Guidelines for the prevention and control of nosocomial infections: guideline for prevention...
Am J Infect Control, 11, 183-193
80. Skoutelis A., Lianou P., Papageorgiou E., u.a. (1994)
Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leucocyte functions in vitro
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 38, 858-862
81. Stelow E. B., Johari V.P., Smith S.A., u.a. (2000)
Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adult and anatomic findings
Clinical Chemistry, 46, 577-581

-
82. Strickland R.A., Murray M.J. (1995)
Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship
Critical Care Medicine, 23, 405-409
83. Takefumi I., Taniuchi S., u.a. (2001)
Propofol depressed neutrophil hydrogen peroxide production more than midazolam, whereas adhesion molecule expression was minimally affected by both anaesthetics in rats with abdominal sepsis
Anaesthesia and Analgesia, 92, 437-441
84. Taniguchi T., Yamamoto K. (2000)
Effects of Propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats
Critical Care Medicine, 28, 1101-1106
85. Van Hemelrijck J., Weekers F. u.a. (1995)
Propofol Anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis
Anaesthesia and Analgesia, 80, 573-576
86. Watkins J. (1994)
Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology
Acta Anaesthesiologica Scandinavica Suppl., 102, 6-10
87. Weiss M., Birkhahn A. (1996)
Do Etomidate and Propofol influence oxygen radical production of neutrophils
Immunopharmacology and Immunotoxicology, 18, 291-307
88. Wolf A., Weir P., Segar P., u.a. (2001)
Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome
The Lancet, 357, 606-607

11. Anhang

11.1. Danksagung

Meinem Doktorvater und gleichzeitigem Betreuer Herrn Prof. Dr. F.-J. Kretz möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas, die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Motivation, die prompten Korrekturen und seine konstruktive und nette Kritik danken.

Frau Dr. Effenberger-Klein vom Labor des Olgahospitals danke ich für die vielen Ratschläge und die Hilfe bei allen Fragen zum Studiendesign und labortechnischen Problemen.

Dem ganzen Team des Labors im Olgahospital, stellvertretend v.a. Frau Verena Hahn bin ich für die bereitwillige Hilfe und immer nette danke Unterstützung im Labor sehr dankbar. Ohne Sie wäre die Arbeit kaum zu bewältigen gewesen.

Der Firma DPC-Biermann bin ich sehr zu Dank verpflichtet da sie mir durch ihre materielle Unterstützung die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat. Besonders danke ich Fr. dass Sie sich bei Ihrer Firma so für meine Arbeit eingesetzt hat und mir auch beratend zur Seite stand.

Fr. Dr. Dipl.-Inform. Med. Pietsch-Breitfeld vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung danke ich für die unkomplizierte statistische Beratung sowie prompte Auswertung der erhobenen Daten.

Meiner Mutter und meiner Freundin danke ich für die bereitwillige Korrekturlesung der Arbeit sowie die vielen Verbesserungsvorschläge.

Nicht zuletzt Danke ich meinen Eltern, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht und mich immer motiviert und unterstützt haben.

11.2. Lebenslauf

Name: Stefan Loos

Geburtstag: 18.03.70

Geburtsort: Tübingen

Schulbildung: 1977-1981 Grundschule Balingen-Schmiden
1981-1987 Gymnasium Balingen
1987-1991 Technisches Gymnasium Balingen
15.05.1990 Abitur

Zivildienst: Juni 1990 bis September 1991 als Rettungshelfer beim DRK in Balingen

Studium: WS 91/92 Elektrotechnik an der TU Karlsruhe
SS 92 bis SS 95 Humanmedizin an der FAU Erlangen
WS 95/96 bis WS 97/98 an der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim
April 1998 bis Mai 1999: Praktisches Jahr am Klinikum Ludwigsburg, Wahlfach Anästhesie.
19.05.1999: 3. Staatsexamen in Ludwigsburg

Arzt im Praktikum: 15.08.00–15.02.02 AIP in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Olgahospitals in Stuttgart (Prof. Kretz)

Assistenzarzt: 16.02.02-30.04.02 Assistenzarzt (50%) in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Olgahospitals in Stuttgart
Seit 5.08.02 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik des KKH Backnang bei Dr. Leistert.