

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol bei männlichen Patienten

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

vorgelegt von
Katharina Wagner
2008

Inhaltsverzeichnis

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol bei männlichen Patienten		I
Inhaltsverzeichnis		II
1 Zusammenfassung		5
1.1 Deutsche Fassung		5
1.2 Englische Fassung		6
2 Einleitung		7
2.1 Grundlagen der klinischen Pharmakologie von Propofol		9
2.1.1 Strukturformel		9
2.1.2 Pharmakokinetik		9
2.1.3 Pharmakodynamik		13
2.1.4 Klassisches und bi-sigmoidales E_{max} -Modell		15
2.2 Einführung in das EEG		17
2.2.1 Entstehung des EEGs		17
2.2.2 Ableitungsmechanismen		18
2.3 Grundlagen der digitalen EEG-Verarbeitung		18
2.3.1 Frequenzanalyse		19
2.3.2 Veränderungen des EEGs unter Narkose		20
2.4 Bispektralindex-Monitor BIS A-2000 Version XP		22
2.4.1 Grundlagen der Bispektralanalyse		23
2.4.2 Entwicklung des BIS-Algorithmus		23
2.4.3 Ablauf des BIS-Algorithmus		23
2.4.4 BIS und Anästhetika-Konzentration		24
2.4.5 Anlage des BIS-Monitors		25
2.5 Narcotrend 4.0 AF		27
2.5.1 Entwicklung des Narcotrend-Monitors		27
2.5.2 Ablauf des Narcotrend-Algorithmus		28
2.5.3 Anlage des Narcotrend-Monitors		30
2.6 Vor- und Nachteile der verschiedenen Narkoseführungstechniken		31
2.6.1 Dosierungskonzepte		31
2.6.2 Überwachung der Narkosetiefe		32
2.7 Fragestellungen der durchgeführten Untersuchung		33

3	Material und Methodik.....	34
3.1	Patienten	34
3.2	Anästhesie.....	34
3.2.1	Präoperative Diagnostik und Prämedikation.....	34
3.2.2	Anästhesie-Vorbereitungen	34
3.2.3	Anschluss des EEG-Monitorings	35
3.2.4	Anästhesie-Einleitung.....	35
3.2.5	Narkoseführung und intraoperatives Monitoring.....	36
3.3	Datenerhebung.....	37
3.4	Bestimmung der Plasma-Konzentration von Propofol	37
3.4.1	Gaschromatographie-Massenspektrometrie.....	38
3.5	Pharmakokinetische Analyse	39
3.6	Pharmakodynamische Analyse	40
3.6.1	Effekt-Kompartiment-Konzentration	40
3.6.2	E_{max} Modell mit zwei verknüpften sigmoidalen Kurven	41
3.6.3	Burst Suppression Ratio.....	41
3.7	Berechnungen für den individuellen Patienten	42
3.7.1	Individuell optimierter pharmakokinetischer Datensatz	42
3.7.2	Individuell optimierter pharmakodynamischer Datensatz	42
3.8	Auswertungen der Studiendaten	42
3.8.1	Statistik.....	42
3.8.2	Vorhersagewahrscheinlichkeit.....	43
4	Ergebnisse.....	45
4.1	Demographische Daten.....	45
4.2	Pharmakokinetische Analyse	46
4.3	Pharmakodynamische Analyse	53
4.3.1	Verhalten von BIS, Narcotrend und BSR bei ansteigender Propofol-Konzentration	53
4.3.2	BIS und Narcotrend zur Berechnung des Medikamenteneffekts.....	56
4.3.3	Burst Suppression Rate zur Berechnung des Medikamenteneffekts.....	63
4.4	P_K Werte.....	63
5	Diskussion	65
5.1	Pharmakokinetische Analyse	65
5.2	Pharmakodynamische Analyse	66

5.3	Pharmakodynamisches Plateau	69
5.4	P _K -Werte.....	70
5.5	Fazit der vorliegenden Untersuchung.....	71
	Literaturverzeichnis	72
6	Dank.....	79
	Lebenslauf	80

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Für Propofol werden verschiedene PK/PD Modelle, z.B. von Schnider und Marsh in "target controlled infusion-Systemen" (TCI) verwendet. Wir untersuchten die Genauigkeit der beiden Datensätze und verglichen k_{e0} -Werte für Propofol basierend auf zwei EEG-Indices (BIS und Narcotrend) während einer kombinierten Anästhesie aus epiduraler Anästhesie und Vollnarkose.

Methodik: Mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes und nach Aufklärung der Patienten und deren schriftlichem Einverständnis wurden 20 männliche Patienten, die sich an der Universitätsklinik Homburg/Saar einer radikalen Prostatektomie unterzogen, untersucht. Nachdem ein Periduralkatheter gelegt worden war, erhielten die Patienten zur Narkoseeinleitung $30 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Propofol über einen Spritzenperfusor. Nach Verlust des Bewusstseins wurde die Propofol-Infusionsrate auf $16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ reduziert und der Periduralkatheter mit 12ml Bupivacain 0,5% aufgespritzt, 45 min später wurde die Propofol-Dosis auf $20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erhöht und nach dem Auftreten von Burst Suppression-Mustern auf $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erniedrigt. Fünf arterielle Blutproben wurden von jedem Patienten bei verschiedenen Infusions-Raten abgenommen. Narcotrend- und BIS-Werte wurden gleichzeitig ermittelt. Ihre Korrelation mit der Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration wurde durch das simultane Erstellen eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modells verglichen. Alle Parameter wurden mittels NONMEM als Population gefittet.

Ergebnisse: Die höchste gemessene Propofol-Plasma-Konzentration war $9,7 \pm 1,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$, die höchste berechnete Propofol-Plasma-Konzentration lag bei $7,0 \pm 2,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (Marsh) und $8,8 \pm 1,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (Schnider). Der mittlere prozentuale Vorhersagefehler (MDPE) betrug für den Marsh Datensatz 31,1 %, für Schnider 18,9%. Unter Verwendung der jeweiligen EEG-Indices als Messinstrument für den Anästhetika-Effekt wurde der k_{e0} -Wert mit $0,247 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) und $0,118 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) für den BIS berechnet und $0,284 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) und $0,124 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) für den Narcotrend.

Zusammenfassung: Der Schnider Datensatz für Propofol-Plasma-Konzentrationen brachte bessere Ergebnisse als der Marsh Datensatz. Die berechneten k_{e0} -Werte unterscheiden sich beträchtlich zwischen den beiden PK/PD Sätzen und den veröffentlichten Werten.

1.2 Englische Fassung

Background: Different PK/PD models, i.e. by Marsh and by Schnider, are used for propofol computer target controlled infusion systems (TCI). We investigated the accuracy of both data sets and compared k_{e0} values for propofol based on two EEG devices (BIS and Narcotrend) during combined epidural/ general anaesthesia.

Methods: With IRB approval and written informed consent 20 adult male patients scheduled for radical prostatectomy were investigated. After a lumbar epidural catheter had been inserted, patients got $30 \text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ propofol for induction of hypnosis using a syringe pump. After loss of consciousness the propofol infusion was reduced to $16 \text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$, epidural analgesia was initiated, and 45 min later the propofol dosage was increased to $20 \text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ and decreased to $1 \text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$. Five arterial blood samples were obtained from each patient at different infusion rates. Narcotrend and BIS values were determined simultaneously, and their correlation with the propofol effect compartment concentration, as obtained by simultaneous pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling, were compared. All parameters were calculated as a population fit by NONMEM.

Results: The highest measured propofol plasma concentration was $9,7 \pm 1,8 \text{ }\mu\text{g/ml}$, the highest calculated propofol plasma concentrations were $7,0 \pm 2,0 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (Marsh) and $8,8 \pm 1,1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ (Schnider). The median percentage prediction error (MDPE) for the Marsh data set was 31,1 %, for Schnider 18,9 %. Using the respective EEG indices as a measure of drug effects the k_{e0} values were calculated as $0,247 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) and $0,118 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) for BIS and $0,284 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) and $0,124 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) for Narcotrend.

Conclusions: The Schnider model for propofol plasma concentrations produced a better performance than the Marsh model. The calculated k_{e0} values differ substantially between the two PK/PD data sets and from the published values.

2 Einleitung

In der Vergangenheit war die anästhesiologische Praxis hauptsächlich durch den Gebrauch volatiler Anästhetika geprägt, da bei ihnen besonders über die Messung der endtidalen Gaskonzentration eine individuelle Anästhetikadosierung möglich war. Für die intravenösen Anästhetika wurde dagegen erst in den letzten Jahren nach Möglichkeiten der individuellen Steuerbarkeit und somit einer Optimierung der Narkoseführung gesucht.

Heutzutage sind „target controlled infusion“-Systeme (TCI) für Propofol in vielen Ländern in der klinischen Praxis eingeführt. Diese Systeme basieren auf der mathematischen Schätzung von Plasma-Konzentrationen mittels pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Modelle. Die Genauigkeit dieser Modelle ist von dem gewählten pharmakokinetischen Parametersatz abhängig. Verschiedene hämodynamische Zustände [19] und die gleichzeitige Verabreichung anderer anästhetischer Medikamente [62] können zusätzlich die Genauigkeit eines PK Parametersatzes für Propofol verändern. Hinzu kommt, dass die PK/PD Parametersätze oft aus Studien mit gesunden Probanden und nicht unbedingt auf alle Patientenpopulationen übertragbar sind.

Die Ansteuerung der Effekt-Kompartiment-Konzentration zeigte sich gegenüber der Ansteuerung der Plasma-Konzentration in TCI-Pumpen überlegen. Zur Berechnung der Effekt-Kompartiment-Konzentration ist eine zuverlässige Schätzung der Effekt-Kompartiment-Äquilibriations-Konstante k_{e0} notwendig. Eine Hysterese oder Zeitverzögerung wurde zwischen der Plasma-Konzentration und der berechneten Effekt-Kompartiment-Konzentration festgestellt und in einem physiologischen Modell beschrieben [41]. Die Anflutungsgeschwindigkeit der anästhetischen Wirkung kann durch eine quantitative Analyse dieser Hysterese eingestuft werden. Ein gleichzeitiges Erstellen eines PK/PD Modells ermöglicht die Bestimmung des k_{e0} -Wertes [51]. Hierzu werden Informationen über die Genauigkeit der PK-Parametersätze mit zugehörigen k_{e0} -Werten unter unterschiedlichen klinischen Bedingungen benötigt.

Zur Berechnung der k_{e0} -Werte braucht man eine zuverlässige Einschätzung des Effektes, in diesem Falle der Narkosetiefe. Hierzu kann man verschiedene EEG-Monitorsysteme verwenden:

Den Bispektralindex (BIS-XP, Aspect Medical System Inc., Natick, MA), ein Elektro-

enzephalogramm-Index aus multiplen Parametern, der bispektrale, spektrale, quazisuppressions und Zeitbereich- (Burst Suppression Ratio) Parameter in einen Wert von 100 (wach) bis 0 integriert.

Alternativ kann auch der so genannte Narcotrend-Monitor (Version 4.0, MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Germany) eingesetzt werden. Dieser verwendet eine Klassifikation, die für eine visuelle Beurteilung des Elektroenzephalogramms erstellt wurde. Sie basiert auf einer Skala aus 6 Buchstaben, die sich von A (awake) bis F (Bewusstlosigkeit mit zunehmendem Burst Suppression) erstreckt. Die Narcotrend-Analyse verbindet diese Skala unter Verwendung eines multivariaten statistischen Algorithmus [25, 46] mit einer Zahl von 99 (wach) bis 0, dem Narcotrend-Index.

Wir untersuchten die Genauigkeit zweier Datensätze für Propofol [34, 43] und verglichen verschiedene k_{e0} -Werte basierend auf den EEG-Parametern des Bispektralindex, des Narcotrend-Index und der Burst Suppression Rate (BSR) während einer kombinierten Anästhesie aus Vollnarkose und periduraler Anästhesie bei radikalen Prostatektomien bei männlichen Patienten.

2.1 Grundlagen der klinischen Pharmakologie von Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein kurz wirksames intravenöses Anästhetikum, das zur Narkose-Einleitung und als hypnotische Komponente bei der totalen intravenösen Anästhesie verwendet wird. Es ist eine wasserlösliche Substanz, die zu Beginn der achtziger Jahre erstmals klinisch erprobt wurde. Zur intravenösen Anwendung wird die Substanz in einer isotonen Öl-in-Wasser-Emulsion (Soja-Öl, Glycerol und Ei-Lecithin) gelöst.

2.1.1 Strukturformel

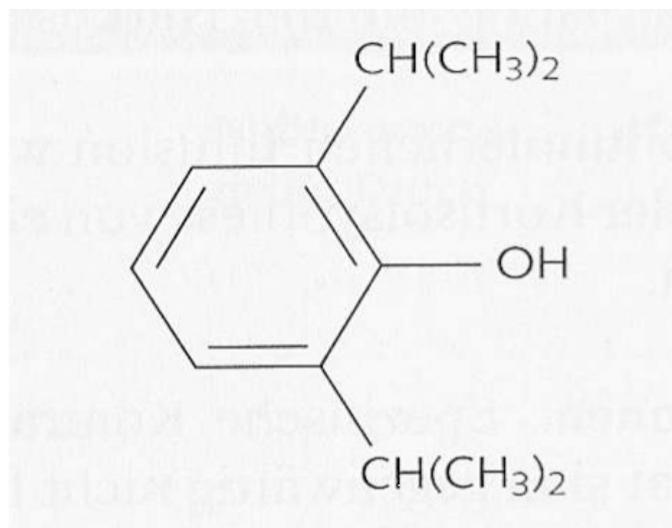


Abb. 1 Strukturformel von Propofol

2.1.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik untersucht den Einfluss des Organismus auf Arzneistoffe. Sie befasst sich mit der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten und erstellt dazu pharmakokinetische Modelle.

Propofol ist zu 98% an Plasma-Proteine gebunden. Es wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Als Metabolite werden Glukuronide des Propofols und Glukuronide sowie Sulfatkonjugate von 2,6-Diisopropyl-1,4-Chinol gefunden. 40 % der verabreichten Dosis liegen in Form des Glukuronids von Propofol vor. Alle Metabolite sind inaktiv. Im Urin werden ca. 88 % des applizierten Propofols in Form von Metaboliten ausgeschieden, ca. 0,3 % unverändert.[56].

Die lipophilen Hypnotika, zu denen auch Propofol zählt, werden mittels eines 3-Kompartiment-Modells beschrieben (s. Abb. 2). Hierbei unterscheidet man zwischen einem zentralen Kompartiment (Herz, Lunge, Niere), einem schnell äquilibrierenden (oder flachen) Kompartiment (Muskulatur und innere Organe) und einem langsam äquilibrierenden (oder tiefen) Kompartiment (Fett- und Knochengewebe). Jedes Kompartiment hat ein bestimmtes Verteilungsvolumen (V_{zentral} , V_2 und V_3) und eine Umverteilungsclearance (Cl_2 , Cl_3 und Cl_{Elim}).

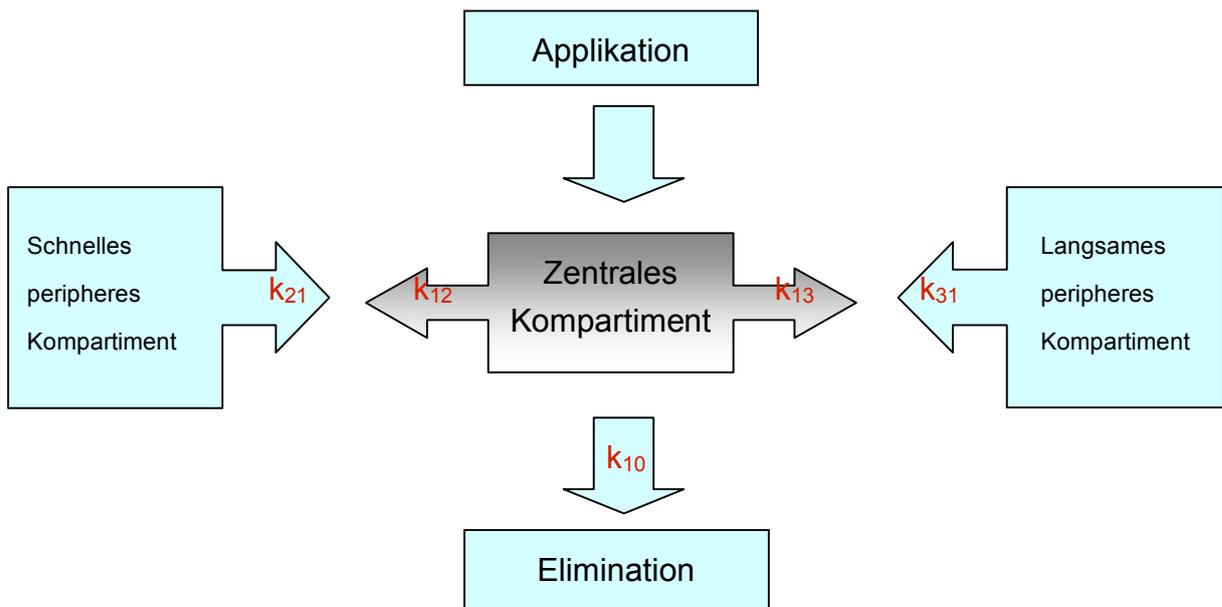


Abb. 2: Darstellung eines 3-Kompartiment-Modells. Es wird zwischen einem zentralen, einem flachen (Muskulatur, Organe) und einem tiefen Kompartiment (Fettgewebe) unterschieden. k_{10} - k_{31} stellen die Umverteilungskonstanten zwischen den Kompartimenten dar.

Generell kann man bei der Applikation von Medikamenten 3 Phasen unterscheiden:

- Anflutung: In der Anflutungs-Phase wird das Medikament in das zentrale Kompartiment gegeben, der Plasmaspiegel steigt an und das Pharmakon gelangt an seinen Wirkort. Aus dem zentralen Kompartiment erfolgen die Elimination sowie die Umverteilung in die peripheren Körperkompartimente.
- Steady state: Bei Erreichen des Steady state tritt ein Fließgleichgewicht ein, die Umverteilung (Konzentrationsausgleich) zwischen den Kompartimenten ist abgeschlossen, der Nettofluss zwischen den Kompartimenten ist 0. Bei langer Applikationsdauer braucht theoretisch nur noch die Menge appliziert werden, die tatsächlich auch eliminiert wird.

- **Elimination:** Die dritte Phase ist die Elimination. Hier ist die Medikamentengabe gestoppt, das Pharmakon wird aus dem zentralen Kompartiment eliminiert. Gleichzeitig erfolgt die Rückverteilung (Konzentrationsausgleich) aus den peripheren Kompartimenten, das Absinken des Plasmaspiegels wird so verzögert.

Ein Pharmakon lässt sich generell gut steuern, wenn es ein kleines zentrales Volumen und eine große Eliminationsclearance besitzt. Die Pharmakokinetik von Propofol ist charakterisiert durch eine schnelle Verteilung vom Blut in die Gewebestrukturen, einer hohen Eliminationsclearance und kleinen Umverteilungsclearances der peripheren Körperkompartimente. Diese Eigenschaften führen zu einer schnellen Anflutung und einer kurzen Wirkdauer [8, 12]. In Abb. 3 sind basierend auf den Daten von Gepts [12] die Verteilungsvolumina für Propofol dargestellt.

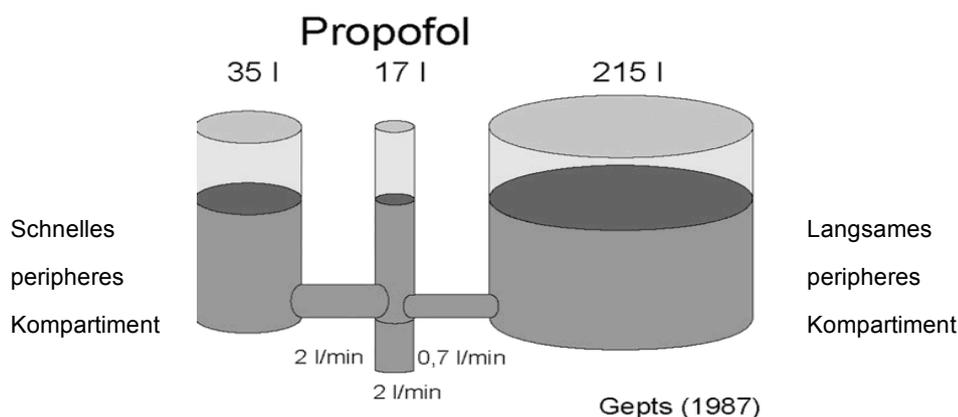


Abb. 3: Hydrostatisches Modell der Pharmakokinetik von Propofol. Die Verteilungsvolumina sind durch verschieden große Gefäße, die Clearances durch verschieden dicke Verbindungsrohre dargestellt. Bestimmend für die An- und Abflutungscharakteristik eines Medikamentes ist das Verhältnis von terminaler Eliminationsclearance gegenüber den Umverteilungsclearances. [modifiziert nach [66]].

Die Halbwertszeiten von Propofol sind abhängig von der jeweiligen Verteilungsphase. Der initiale Blutspiegelverlauf von Propofol (α -Phase) ist wegen der schnellen Verteilung im Organismus durch einen starken Abfall gekennzeichnet. Die Halbwertszeit der α -Phase beträgt ca. 1,8 – 4,1 min. In der β -Phase erfolgt der Blutspiegelabfall langsamer. Die Halbwertszeit für diese Phase wurde mit 34 – 64 min errechnet. Die Halbwertszeit für die Rückverteilung aus dem tiefen Kompartiment beträgt 184 – 382 min. [Fachinfo]

In Tab. 1 sind die zwei etablierten Datensätze für Propofol von Marsh und Schnider mit ihren pharmakokinetischen Parametern aufgelistet.

Datensatz von Schnider

- $V_c = 4,27 \text{ l}$
- $V_2 = 18,9 \text{ l} - 0,391 \text{ l} * (\text{Alter} - 53)$
- $V_3 = 238 \text{ l}$
- $Cl_1 = 1,89 + (0,0456 * (\text{Gewicht} - 77)) - (0,0681 * (\text{lbn} - 59)) + (0,0264 * (\text{Größe} - 177))$
- $Cl_2 = 1,29 - 0,024 * (\text{Alter} - 53)$
- $Cl_3 = 0,836$
- $k_{10} = Cl_1 / V_c$
- $k_{12} = Cl_2 / V_c$
- $k_{13} = Cl_3 / V_c$
- $k_{21} = Cl_2 / V_2$
- $k_{31} = Cl_3 / V_3$

Datensatz von Marsh:

- $V_c = 0,228 \text{ ml/kg}$
 - $k_{10} = 0,119 \text{ min}^{-1}$
 - $k_{12} = 0,112 \text{ min}^{-1}$
 - $k_{13} = 0,0419 \text{ min}^{-1}$
 - $k_{21} = 0,055 \text{ min}^{-1}$
 - $k_{31} = 0,0033 \text{ min}^{-1}$
-

Tab. 1: Pharmakokinetische Parameter der Datensätze von Marsh und Schnider für Propofol.

Der Marsh Parametersatz [34] wurde 1991 veröffentlicht und baute auf den Untersuchungen von Gepts [12] auf. Der Datensatz basiert auf einem 3-Kompartiment-Modell, er setzt das zentrale Verteilungsvolumen mit dem Gewicht des Patienten in Verbindung ($V_c = 0,228 \text{ ml/kg}$). Marsh nimmt ein lineares Modell der Pharmakokinetik für Propofol an. Er validierte seinen Parametersatz an einem Patientenkollektiv aus Kindern. 1996 wurde der Datensatz in das Diprifusor-System, dem ersten kommerziell erhältlichen TCI-System für die Narkose von Erwachsenen, aufgenommen.

Der Parametersatz von Schnider wurde 1998 publiziert.[43]. Im Gegensatz zu Marsh geht Schnider von einem konstanten zentralen Verteilungsvolumen von $V_c = 4,27 \text{ l}$

aus. In die Berechnung von V_2 , Cl_1 und Cl_2 fließen das Alter, das Gewicht, der BMI und die Größe des Patienten ein. Die Studie wurde nicht an einem Patientenkollektiv, sondern an einer Gruppe gesunder freiwilliger Probanden durchgeführt.

2.1.3 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik untersucht den Einfluss von Arzneistoffen auf den Körper. Sie befasst sich unter anderem mit der Dosis/Wirkungsbeziehung, den Wirkungsmechanismen und den Nebenwirkungen.

Bis ein appliziertes Medikament seine maximale Wirkung entfalten kann ist es notwendig, dass es zunächst nahe an den Wirkort transportiert wird. Zudem muss es zusätzliches Gewebe durchdringen, evtl. an einen Rezeptor binden und einen intrazellulären Prozess auslösen. All diese Schritte kosten Zeit, und es kommt zu einer Verzögerung zwischen der maximalen Plasma-Konzentration und der maximalen Wirkung.

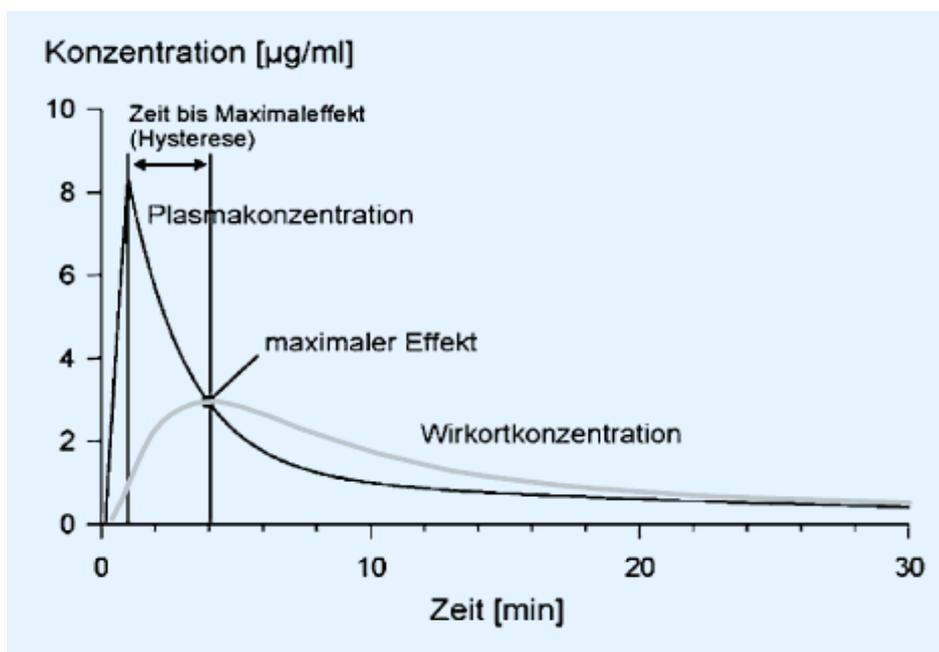


Abb. 4: Zeitverläufe der Plasma-Konzentration und der Wirk-Ort-Konzentration nach Propofol-Bolus-Gabe. (modifiziert nach Wietasch [61])

Im Gegensatz zur Plasma-Konzentration lässt sich die Wirkort-Konzentration nicht direkt messen. Der Zeitverlauf der Wirkung kann aber bei Hypnotika mit dem EEG quantifiziert werden. In Abb. 4 sind beispielhaft die Zeitverläufe nach einer Propofol-Bolus-Gabe dargestellt.

Die Verzögerung zwischen der maximalen Plasmakonzentration und dem maximalen Effekt im EEG wird als Hysterese bezeichnet. Zur Beschreibung der Hysterese in einem pharmakokinetischen Modell fügt man dem Modell ein fiktives Kompartiment hinzu. Dieses wird als Effekt-Kompartiment bezeichnet. Die Umverteilung vom zentralen Kompartiment in das Effekt-Kompartiment wird durch eine zeitliche Konstante, den k_{e0} -Wert, beschrieben. Jedes Anästhetikum hat einen eigenen spezifischen k_{e0} -Wert; gleichzeitig besteht eine große interindividuelle Variabilität. Tab. 2 gibt eine Übersicht über veröffentlichte k_{e0} -Werte für Propofol.

Literatur	Jahr	k_{e0} [min^{-1}]
Billard[2]	1997	0,2
White[60]	1999	0,2
Schnider[44]	1999	0,456
Lim[32]	2003	0,8
Struys[54]	2000	1,21

Tab. 2: k_{e0} -Werte für Propofol in der Literatur [modifiziert nach [7]]

Mathematisch beschreibt k_{e0} einen Transportprozess erster Ordnung entlang des Konzentrationsgefälles zwischen Plasma und Wirkort.

$$\frac{dC_{\text{eff}}}{dt} = (C_{\text{et}} - C_{\text{eff}}) \times k_{e0}$$

- C_{eff} : Effekt-Kompartiment-Konzentration
- C_{et} : Plasma-Konzentration.
- k_{e0} : Transfer-Konstante zwischen Plasma und Effekt-Kompartiment.

Generell gilt eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem k_{e0} -Wert und der Hysterese: Je kleiner der k_{e0} -Wert, desto größer ist die Verzögerung zwischen der Plasma-Konzentration und dem klinischen Effekt bzw. der Wirkort-Konzentration. Umgekehrt gilt: je größer der k_{e0} - Wert, desto kleiner ist die zeitliche Verschiebung zwischen der Plasma- Konzentration und dem klinischen Effekt bzw. der Wirk-Ort-Konzentration.

Zur besseren Veranschaulichung kann man auch die korrespondierende Äquilibrations-Halbwertszeit betrachten:

$$t_{1/2k_{e0}} = \ln 2 / k_{e0} [\text{min}]$$

Bei konstanter Infusion des Medikaments kommt es bei Erreichen des so genannten „steady state“ zu einem Konzentrationsausgleich zwischen Plasma- und Effekt-Kompartiment.

2.1.4 Klassisches und bi-sigmoidales E_{\max} -Modell

Die Beurteilung der klinischen Wirkung eines Medikaments erfolgt üblicherweise mit einer Dosis-Wirkungs-Kurve. Hierzu trägt man die berechnete Effekt-Kompartiment-Konzentration gegen den Effekt auf, bei Anästhetika also gegen das EEG. Dosis-Wirkungs-Kurven werden üblicherweise als ein klassisches E_{\max} Modells, sog. Hill-Funktion beschrieben.

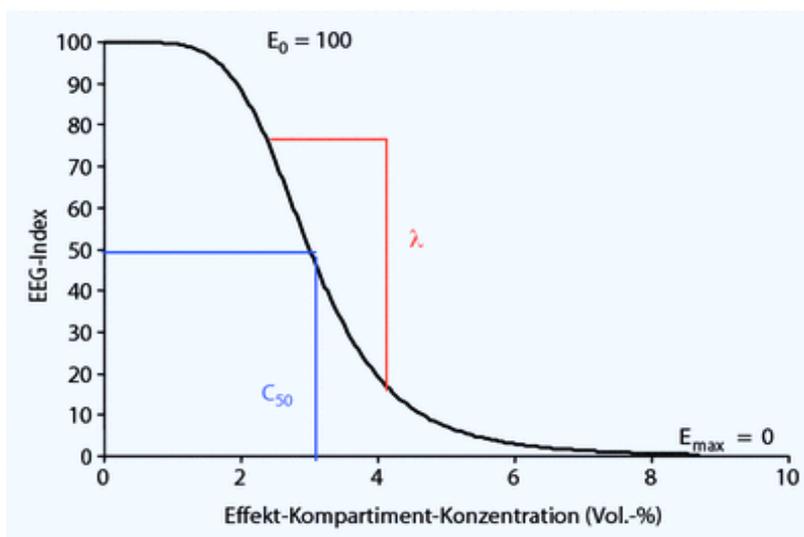


Abb. 5: Beispielhafte Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen der Effekt-Kompartiment-Konzentration und dem EEG-Effekt. Der Ausgangswert ohne Anästhetikum-Effekt (E_0) ist in diesem Beispiel ein EEG-Index von 100, der maximale Effekt (E_{\max}) 0. Der halbmaximale Effekt (C_{50} , Indexwert 50) entspricht einer Effekt-Kompartiment-Konzentration von 3,0. λ beschreibt die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve. [modifiziert nach [30]]

Abweichend vom klassischen E_{\max} Modell entwickelten Kreuer et.al. 2004 [28] eine modifizierte Version. Sie beobachteten sowohl beim BIS- als auch beim Narcotrend-

Monitor vor und während der „burst suppression“ ein pharmakodynamisches Plateau [4] das durch das klassische Modell nicht berücksichtigt wird. Dieses Plateau führt dazu, dass die EEG-Werte trotz Änderung der Plasma-Konzentration auf gleichem Niveau bleiben. Das Plateau wurde sowohl bei volatilen Anästhetika als auch bei Propofol beobachtet.[27]. In Abb. 6 ist ein solches pharmakodynamisches Plateau am Beispiel von Isofluran dargestellt.

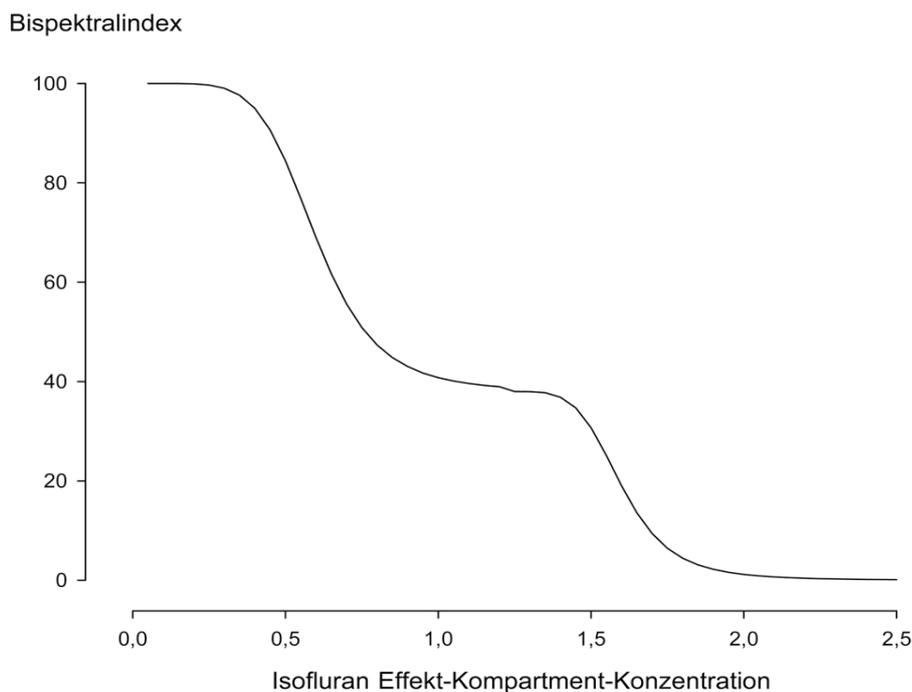


Abb. 6: Pharmakodynamisches Plateau des BIS am Beispiel von Isofluran. (modifiziert nach [66])

Das modifizierte Modell besteht aus zwei verknüpften sigmoidalen Kurven. Die erste Kurve beschreibt den elektroenzephalographischen Effekt bei Konzentrationen ohne burst suppression (no BS), die zweite mit burst suppression (BS). Abb. 7 zeigt das modifizierte bisigmoidale Modell bei einer Sevofluran-Narkose.

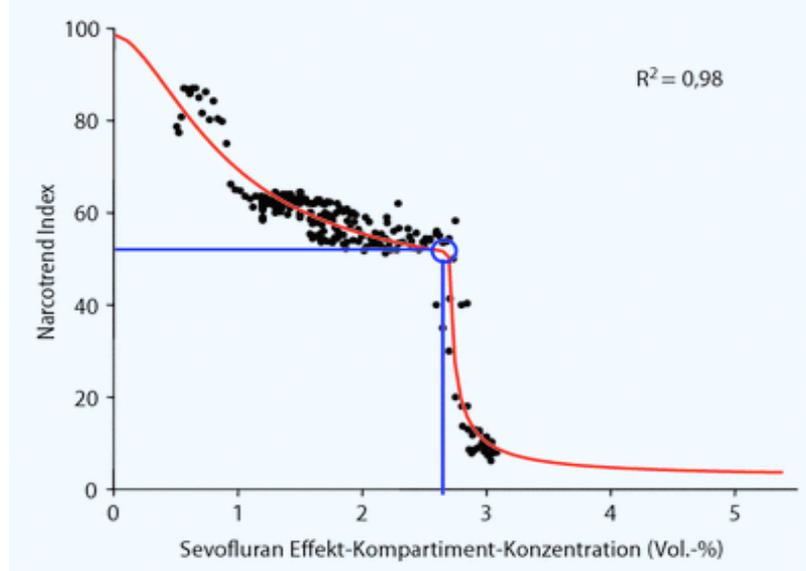


Abb. 7: Dosis-Wirkungs-Kurve des modifizierten bisigmoidalen E_{\max} -Modells (rote Linie) am Beispiel von Sevofluran. Der Wechsel zwischen den beiden Kurven erfolgt in dem beobachteten Plateau (blauer Kreis). (modifiziert nach [30])

2.2 Einführung in das EEG

2.2.1 Entstehung des EEGs

Das EEG stellt eine nicht invasive, elektrophysiologische Methode zur Darstellung der Hirnaktivität dar. Es ist der aufgezeichnete zeitliche Verlauf der neuronalen Aktionsspannungen, die als Summation hirnelektrischer Aktivität örtliche Potentialschwankungen widerspiegeln.

Das EEG besteht aus Wellenformen verschiedener Frequenzen und Amplituden. In Abhängigkeit von der Frequenz kann man beim Menschen vier willkürlich festgelegte Bereiche unterscheiden die mit griechischen Buchstaben (α , β , θ und δ) bezeichnet werden. (s. Abb. 8)

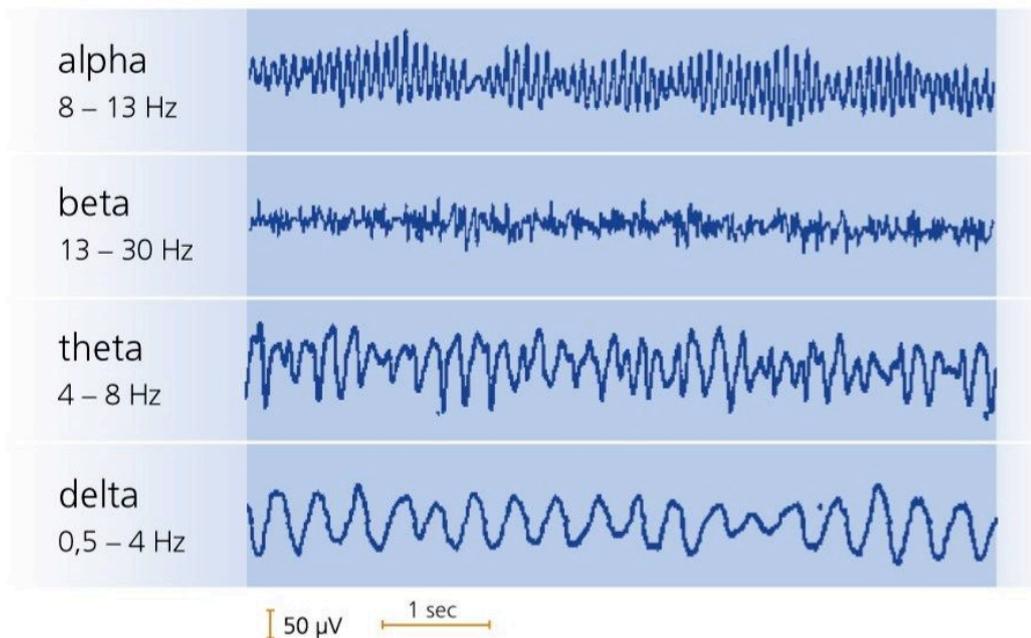


Abb. 8 Typische EEG-Befunde für die Frequenzbereiche α , β , θ und δ . [modifiziert nach [5]]

2.2.2 Ableitungsmechanismen

Je nach klinischem Gebrauch des EEGs stehen unterschiedliche Ableitungsmechanismen zur Verfügung. In der klinischen Routine kommt das von Jasper entwickelte 10-20-Elektrodensystem [17] standardmäßig zur Anwendung. Es basiert auf dem Einsatz von 19 Ableitelektroden, die zueinander in relativen Abständen positioniert werden.

[67]. Diese Form der Ableitung wird zur Diagnostik von Epilepsien, Multipler Sklerose etc. angewandt.

Zur Überwachung der hypnotischen Komponente einer Allgemeinanästhesie ist es nicht notwendig, das 10-20-Elektrodensystem zu verwenden. Im Unterschied zur klinischen Diagnostik müssen hier nicht fokale Geschehnisse registriert werden, vielmehr handelt es sich bei der Anästhesie um generalisierter EEG-Effekte. Diese sind bereits durch eine einzige Ableitung registrierbar.[64].

2.3 Grundlagen der digitalen EEG-Verarbeitung

Das EEG ist ein kontinuierlich ablaufendes, unregelmäßig auftretendes Signal, das sich niemals exakt wiederholt. Es ist ein stochastisches Signal, das nicht vorherge-

sagt werden kann. Es ist lediglich einer statistischen Schätzung zugänglich. Diese Eigenschaften des EEG machen deutlich, dass zur Überwachung der Narkosetiefe das Roh-EEG zu komplex ist. Somit ist es notwendig, das EEG einer Signalanalyse zu unterziehen, um die besonderen Merkmale des EEGs und die Beziehungen zwischen verschiedenen Ableitungen zu verdeutlichen. Ein solches Verfahren, mit dem Ziel der Entwicklung eines Monoparameters zur Abschätzung von Veränderungen des spontanen EEG, wurde erst durch den Fortschritt der Digitalisierung möglich.

Die heute verwendeten Monoparameter basieren hauptsächlich auf der Analyse im Frequenzbereich (frequency domain).

2.3.1 Frequenzanalyse

Die Analyse eines spontanen EEGs mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation wird Spektralanalyse genannt. Das Prinzip der Spektralanalyse beruht auf der Überlegung, dass sich jedes Potenzialmuster in eine Reihe von Sinus- und Kosinusschwingungen zerlegen lässt, bzw. dass man durch Addition verschiedener Sinusschwingungen ein komplexes Potentialmuster erzeugen kann. Das mathematische Ergebnis der Fourier-Transformation ist zunächst ein Phasen- und ein Amplituden-Spektrum. Aus ihnen wird letztendlich das Leistungs-Spektrum oder auch „Power-Spektrum“ des EEGs errechnet. Es ermöglicht eine visuelle Darstellung der Frequenzverteilung des EEGs (s. Abb. 9).

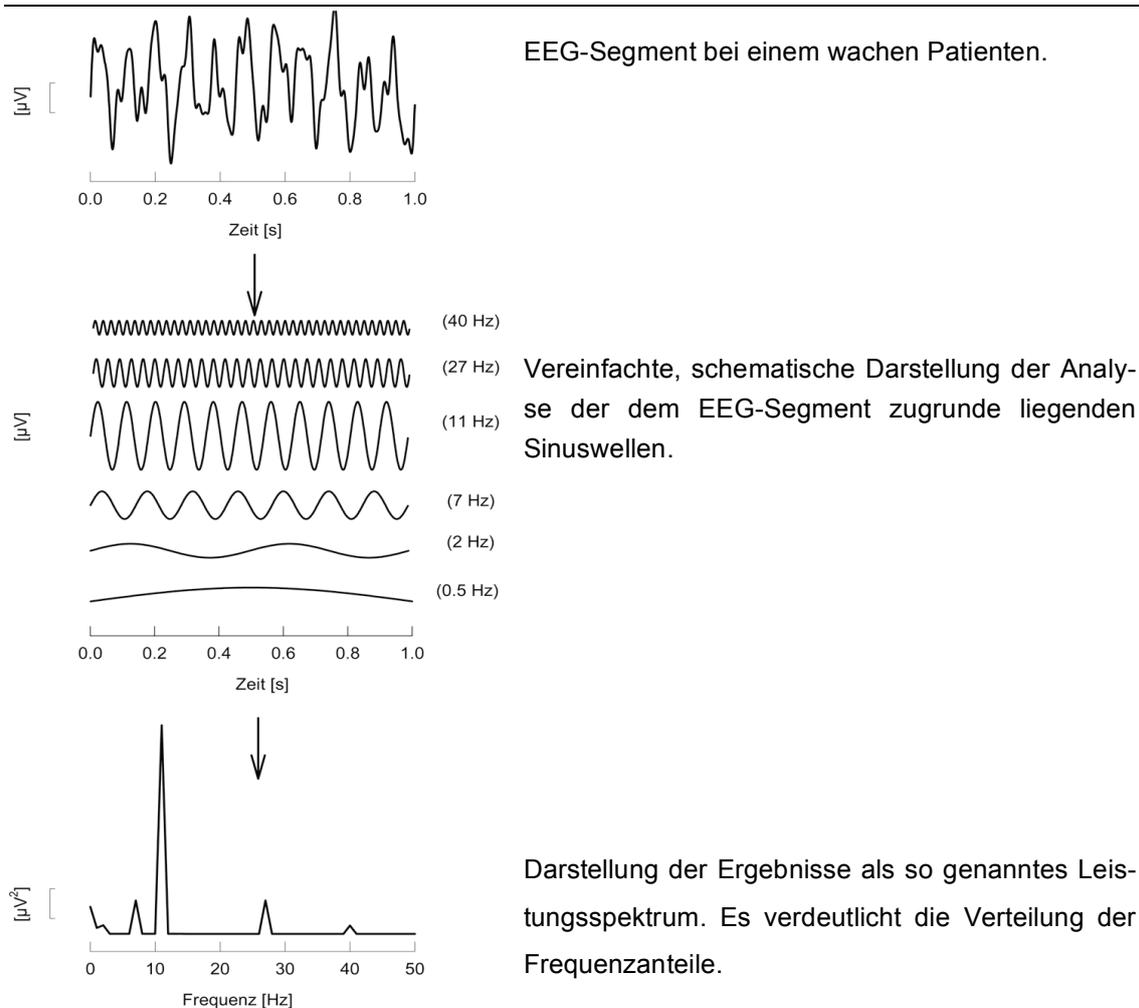


Abb. 9: Berechnung des Powerspektrums. [modifiziert nach [42]]

Aus dem Powerspektrum lassen sich die folgenden Monoparameter bestimmen:

- **Peak-Frequenz:** Der zuerst beschriebene Monoparameter. Sie bezeichnet die Frequenz mit der höchsten Leistung im Powerspektrum.
- **Medianfrequenz:** Sie wurde 1980 klinisch eingeführt und ist gleich der Frequenz, die das Spektrum halbiert: oberhalb und unterhalb liegen 50 % der elektrischen Gesamtaktivität.
- **spektrale Eckfrequenz:** Sie steht für diejenige Frequenz des Leistungsspektrums, unter welcher 90% (bei manchen Autoren auch 95%) der Gesamtaktivität liegen. [66, 40].

2.3.2 Veränderungen des EEGs unter Narkose

Das EEG des wachen Menschen zeigt vor allem ein Mischbild aus Alpha- und Beta-Aktivität. Mit der Zufuhr der meisten Anästhetika (volatile Anästhetika, Barbiturate, Etomidate, Propofol) kommt es zu vergleichbaren, dosisabhängigen Veränderungen

des Roh-EEG-Signals.

Bei der Zufuhr geringer Anästhetika-Dosen kommt es zu einer Desynchronisation des EEGs, mit überwiegenden Anteilen eines hochfrequenten Beta-Rhythmus. Mit Steigerung der Anästhetika-Konzentrationen treten vermehrt langsame Frequenzen auf: Es kommt wieder zu einer Synchronisation mit zunehmenden Theta-Wellen, die in einen sich verlangsamenden Delta-Rhythmus mit gleichzeitiger Amplitudenzunahme übergehen. Wird die Dosis der Anästhetika weiter gesteigert, so kommt es zu einer weiteren Minderung der elektrischen Aktivität, bis hin zu einem Nulllinien-EEG. Wird dieses isoelektrische EEG (suppression) von kurzen Aktivitätsepisoden (bursts) unterbrochen, so spricht man von einer „burst suppression“. Ein reines Nulllinien-EEG wird auch als „cortical silence“ bezeichnet. Alle diese Phasen sind reversibel und können nach Beendigung der Anästhetika-Zufuhr in umgekehrter Reihenfolge beobachtet werden.[66].

Abb. 10 stellt zur Veranschaulichung den typischen EEG-Verlauf bei zunehmender Anästhetika-Dosierung dar.

Wachzustand: Es überwiegen die hochfrequenten, kurzwelligen Anteile (Alpha- und Beta-Wellen)

Geringe Anästhetika-Dosen: Desynchronisation mit überwiegend hochfrequentem Beta-Rhythmus

Zunehmender Anästhesie-Effekt: Verlangsamung der Frequenzen, Übergang von Theta-Wellen in Delta-Rhythmus mit Zunahme der Amplitude

„Burst-Suppression-Muster“

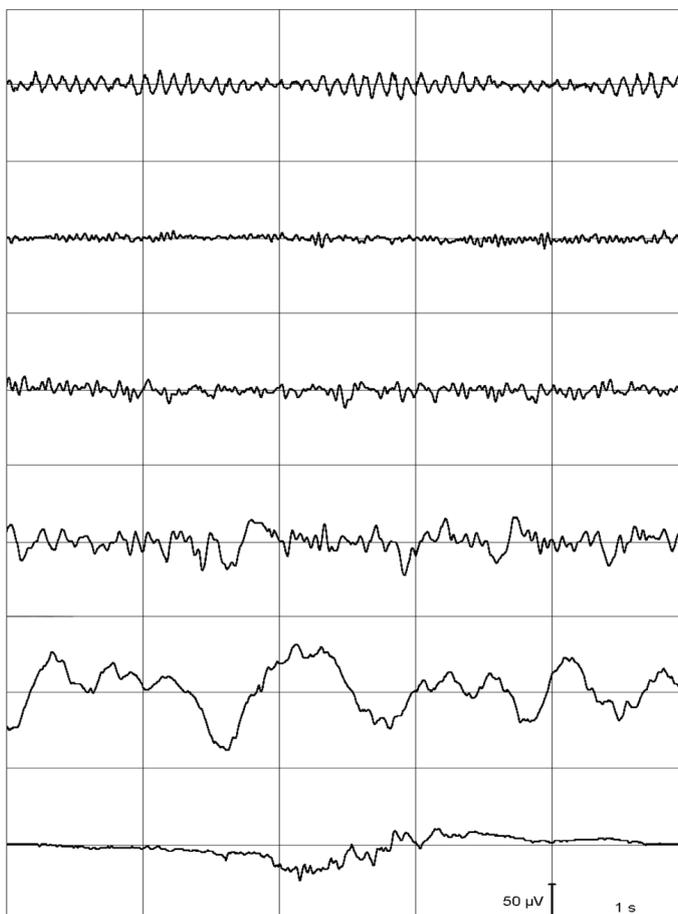


Abb. 10: Typischer EEG-Verlauf bei zunehmender Hypnosetiefe. [modifiziert nach [65]]

Abb. 11 zeigt die Veränderungen des Powerspektrums zwischen dem wachen Zustand und der Narkose. Im wachen Zustand überwiegen kurzwellige, hochfrequente Wellen. Diese führen im Powerspektrum zu einem Gipfel im hohen Frequenzbereich. Unter Narkose liegen hauptsächlich langwellige, niedrigfrequente EEG-Anteile vor. Diese führen im Powerspektrum zu einem Gipfel im Bereich der niedrigen Frequenzen.

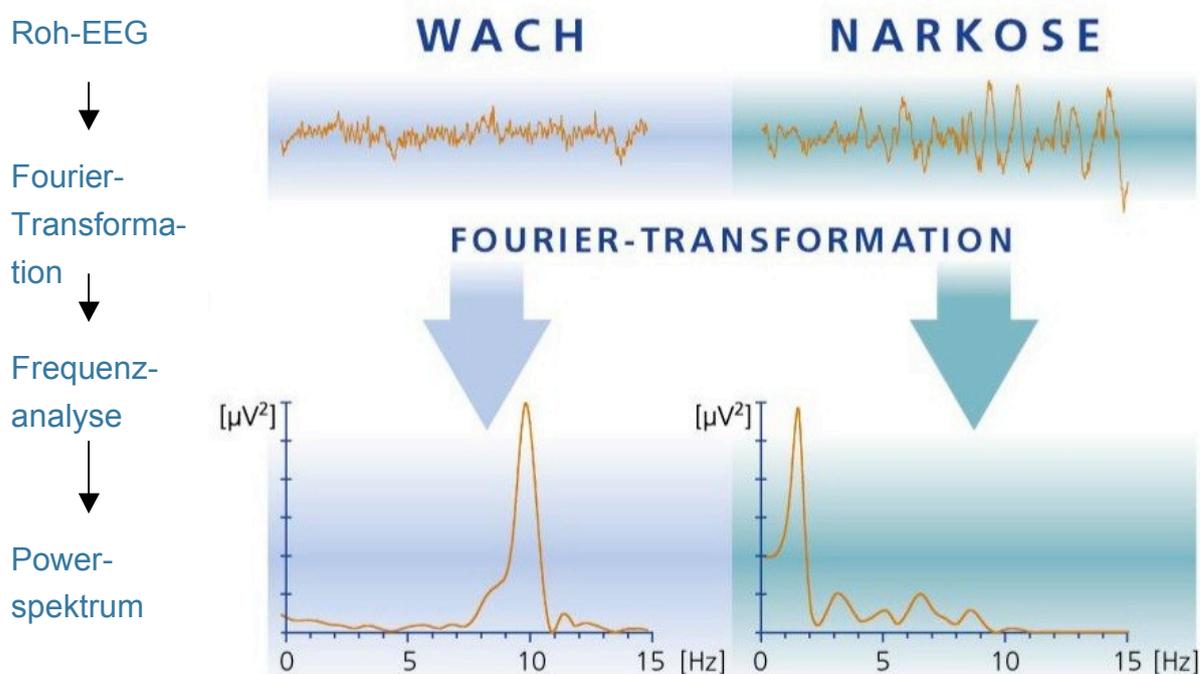


Abb. 11: Beispiel eines Powerspektrums im wachen Zustand und unter Narkose [modifiziert nach[5]]. Auf der x-Achse sind die Frequenzen in HZ und auf der y-Achse die Leistung in μV^2 aufgetragen.

2.4 Bispektralindex-Monitor BIS A-2000 Version XP

Der BIS Monitor wurde bereits 1996 in den USA in die Anästhesie eingeführt. Seitdem ist er als automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem weltweit verbreitet und wurde in zahlreichen Untersuchungen, auch mit Propofol, validiert.[26].

2.4.1 Grundlagen der Bispektralanalyse

Die mathematische Basis der Bispektralanalyse ist das Bispektrum. Es beinhaltet Informationen über das Phasen- (Phasenkopplung) und das Powerspektrum (Amplitude). Die Bispektralanalyse interpretiert die Phasenverschiebungen der Sinuswellen und quantifiziert die Phasenbeziehungen zwischen den verschiedenen Frequenzkomponenten. Im Gegensatz zum Powerspektrum ist es nicht möglich das Bispektrum aus einer einzigen EEG-Epoche (=ein zeitlich definierter Abschnitt des EEG) zu bestimmen. Es ist eine größere Anzahl von EEG-Epochen notwendig um zwischen einer zufälligen und einer gekoppelten Phasenbeziehung zu unterscheiden.

2.4.2 Entwicklung des BIS-Algorithmus

Der Bispektralindex ist ein komplexer Parameter, der sich aus drei Sub-Parametern errechnen lässt. Neben der Burst-Suppression-Ratio gehen ein Parameter aus dem Power-Spektrum (relative β -Ratio) und ein Parameter aus der Bispektralanalyse (SyncFastSlow) in den Bispektralindex ein. Die Wichtung der einzelnen Sub-Parameter leitete sich aus einer Datenbank von ca. 1500 Probanden ab. Unter Narikose wurden bei den Freiwilligen neben dem EEG klinisch relevante Endpunkte sowie Anästhetika-Konzentrationen gemessen. Anschließend wurden die gemessenen Daten zeitlich aufeinander abgestimmt und statistisch ausgewertet.

2.4.3 Ablauf des BIS-Algorithmus

Das digitalisierte EEG-Signal wird zunächst einer Hochpass- und Tiefpassfilterung unterzogen und in Epochen von 2 s Dauer eingeteilt. Anschließend durchläuft das Signal eine Reihe von Artefakt-Algorithmen. So werden EKG, Schrittmacher und Augenbewegungsartefakte erkannt und entfernt. Zusätzlich zu diesen Artefaktalgorithmen erfolgt ein allgemeiner Artefakterkennungsalgorithmus: Für jede EEG-Epoche wird die Varianz des EEG-Signals berechnet. Weicht die Varianz (Quadrat der Standardabweichung) der aktuellen Epoche deutlich von der mittleren Varianz der vorangegangenen Epochen ab, so wird diese Epoche von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Sie geht aber weiterhin in die Berechnung der mittleren Varianz ein. Artefakt-Korrigierte Epochen werden weiter auf Burst-Suppression-Muster untersucht; ggf. wird die Burst-Suppression Ratio berechnet. Es folgt die Fast-Fourier-Transformation und die Berechnung des bispektralen und des spektralen Sub-Parameters. Die Subparameter werden in einer bisher nicht veröffentlichten Form

gewichtet. Das Ergebnis ist der BIS-Algorithmus, wie er in Abb. 12 dargestellt ist. Der Hersteller hat den exakten Algorithmus jedoch nie veröffentlicht und daher beruhen die Angaben in der Literatur teilweise nur auf Vermutungen [6, 18].

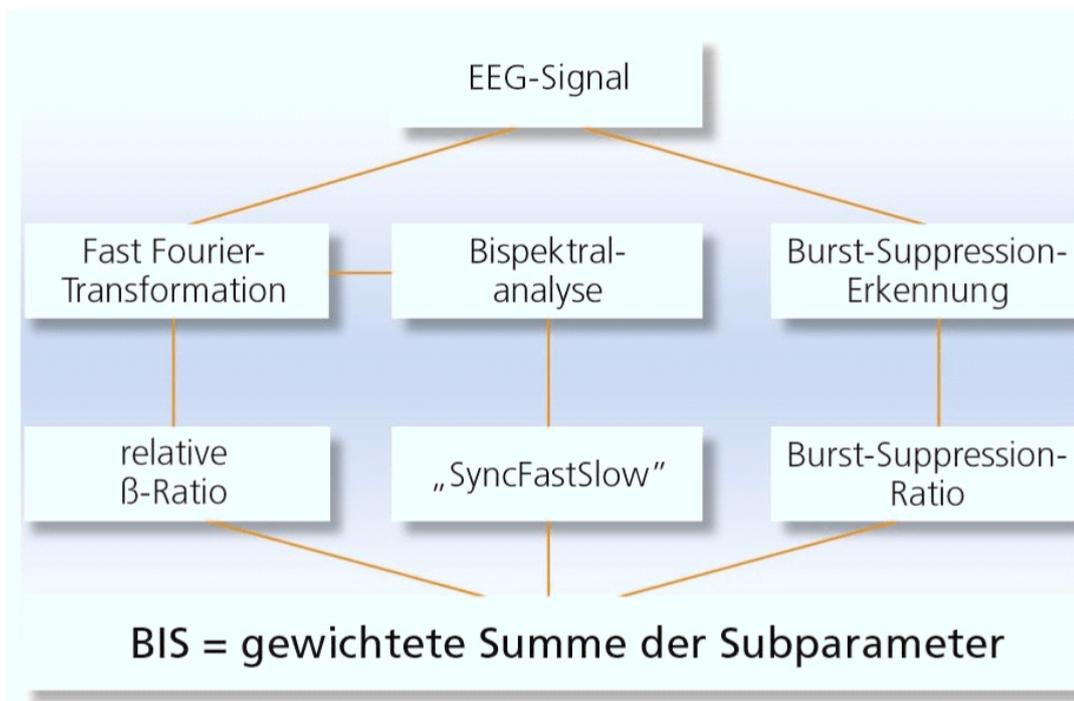


Abb. 12: Komponenten des Bispektral-Index [modifiziert nach [40]]

2.4.4 BIS und Anästhetika-Konzentration

Bei den traditionellen Monoparametern der Medianfrequenz und der spektralen Eckfrequenz kommt es bei niedrigen Anästhetika-Konzentrationen und auch im Bereich sehr hoher Anästhetika-Konzentrationen zu paradoxen Anstiegen trotz zunehmendem Anästhetikaeffekt. Diese Anstiege erschweren die korrekte Zuordnung des Bewusstseinszustands. Sie sind durch Exzitationen bzw. durch Burst-Suppression-Muster zu erklären. Der BIS umgeht dieses Problem durch Verwendung der relativen β -Ratio (im Bereich niedriger Konzentrationen) und der „Burst Suppression Ratio“ (bei hohen Anästhetikadosen) [6].

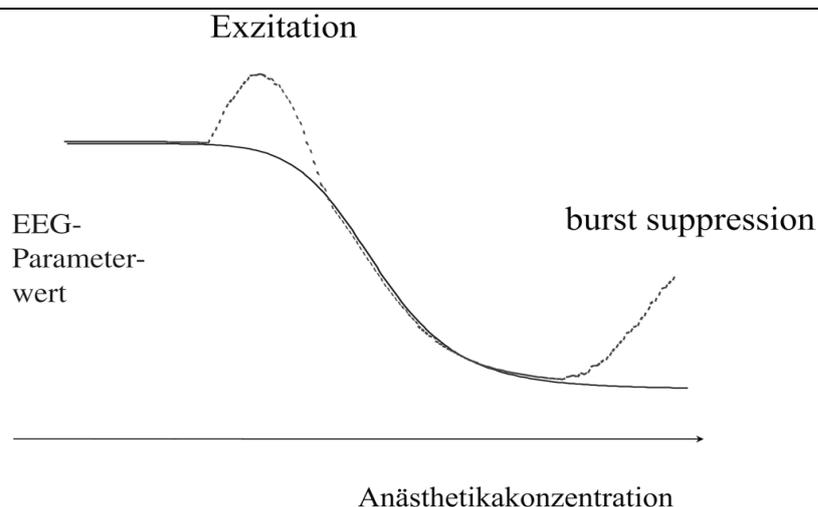


Abb. 13: Darstellung der paradoxen Anstiege bei der SEF95 und der Medianfrequenz bei niedrigen und sehr hohen Anästhetika-Konzentrationen. Bispektralindex = durchgezogene Linie; SEF95 und Medianfrequenz = gestrichelte Linie. [modifiziert nach [6]].

2.4.5 Anlage des BIS-Monitors

Die Ableitung des BIS ist nur mit speziellen BIS-Sensoren möglich. Der 2002 eingeführte BIS-XP-Sensor besteht aus insgesamt vier Elektroden, drei Messelektroden und einer Referenzelektrode. Zwei der Messelektroden werden auf die Stirn des Patienten aufgeklebt und nehmen das Roh-EEG-Signal auf. Die dritte ist für die Erkennung von Augenbewegungen und EMG-Aktivitäten zuständig und wird über der Augenbraue befestigt. Die Referenzelektrode positioniert man schließlich auf Schläfe des Patienten (s. Abb. 14) [64].

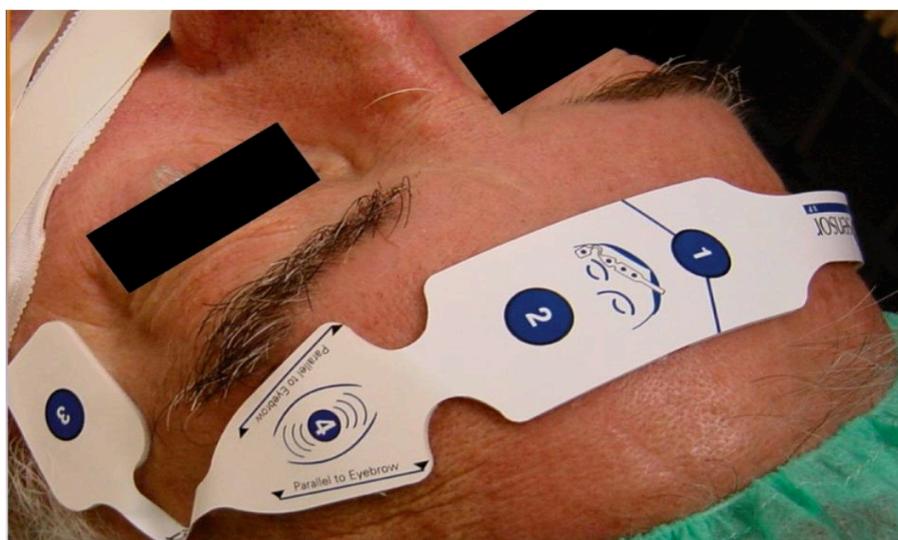


Abb. 14: Korrekte Anlage einer BIS-XP-Elektrode [modifiziert nach[5]]

Das aufgenommene EEG-Signal wird in einem Analog-Digital-Konverter umgewandelt und anschließend wird der so genannte BIS-Wert (BIS= bispectral index scale) geräteintern ermittelt [66]. Bei dem BIS-Wert handelt es sich um eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 99, wobei 99 ein EEG in wachem Zustand repräsentiert und 0 für keine elektrische Aktivität steht.

Die empfohlene Zuordnung nach Johansen [18] für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) lautet wie folgt:

- Wachheit/Erinnerung intakt 99-85
- Sedierung 85-65
- Allgemeinanästhesie 60-40
- Zunehmendes Burst-Suppression-EEG 30-0



Abb. 15: Der BIS-A-2000-Monitor im klinischen Einsatz bei einer balancierten Anästhesie [modifiziert nach[5]]. Der BIS Wert ist oben links dargestellt. Im unteren Teil des Bildschirms kann man den Verlauf des BIS-Wertes über einen Zeitraum von einer Stunde verfolgen. Oben rechts: Angabe von SQI(= Signal Quality Index; Prozentsatz der gut abgeleiteten und gemessenen Phasen der letzten 60 s), EMG(= EMG-Anteil am BIS-Wert), EEG(= Darstellung des Roh-EEG) und SR(=“Suppression Ratio“).

2.5 Narcotrend 4.0 AF

Der Narcotrend ist ein neueres System zur automatischen Interpretation des Narkose-EEGs. Er wurde an der Medizinischen Hochschule in Hannover entwickelt und wird von der Firma MonitorTechnik, Bad Bramstedt, vertrieben. Seine Anwendbarkeit in der klinischen Routine wurde mehrfach bestätigt [26, 63].

2.5.1 Entwicklung des Narcotrend-Monitors

Die Basis der Klassifikation, die dem Narcotrend zu Grunde liegt, bildet eine optische Einteilung des Roh-EEGs. Loomis untersuchte das physiologische Schlaf-EEG bereits 1937 und unterteilte es in 5 Stadien A-E (A=wach; E=Tiefschlaf) [33]. Für das Narkose-EEG erweiterte und verfeinerte Kugler die Einteilung [31]. Im Zuge der Entwicklung des Narcotrends wurden die Stadien noch einmal unterteilt: A, B₀₋₂, C₀₋₂, D₀₋₂, E₀₋₁, F₀₋₁ [23].

Beim Narcotrend 4.0 wurde die Stadieneinteilung um das Stadium E₂ erweitert und mit einem numerischen Index ergänzt, der jedem Unterstadium einen Zahlenwert von 0-100 zuordnet (s. Tab. 3).

	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index
Wachheit	A	100-95
Müdigkeit/Sedierung	B ₀	94-90
	B ₁	89-85
	B ₂	84-80
Sedierung/oberflächliche Anästhesie	C ₀	79-75
	C ₁	74-40
	C ₂	69-65
Allgemeinanästhesie	D ₀	64-57
	D ₁	56-47
	D ₂	46-37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₀	36-27
	E ₁	26-20
	E ₂	19-13
Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	F ₀	12-5
	F ₁	4-0

Tab. 3: Narcotrend-EEG-Stadien und die zugehörigen Indexbereiche (Version 4.0) [modifiziert nach [45]]

Der Klassifikationsalgorithmus wurde mit Hilfe eines Datensatzes mit typischen EEG-Abschnitten entwickelt. Ca. 1000 Ein-Kanal-EEG-Epochen mit einer Länge von 20 Sekunden wurden untersucht und verschiedenste Parameter, wie die relativen Leistungen der Frequenzbänder α , β , θ und δ , die Medianfrequenz, die spektrale Eckfrequenz und die Entropie wurden berechnet. Im Anschluss wurden die selektierten Abschnitte mit einer multivariaten statistischen Diskriminanzanalyse ausgewertet. Zunächst identifizierte man die Parameter, die zur Differenzierung zwischen den verschiedenen visuell-klassifizierten EEG-Stadien am besten geeignet waren. Anschließend teilte man mit Hilfe einer multivariaten Klassifikationsfunktion jedem EEG-Abschnitt ein entsprechendes Stadium von A-F zu. Zur Klassifikation von Burst-Suppression-Mustern (Stadium F) wurde ein gesonderter Algorithmus entwickelt, der flache EEG-Abschnitte (sog. "Suppressionslinien") erkennt. Des Weiteren wird das EEG-Signal einer Artefakterkennung unterzogen.

Die klinische Überprüfung der Klassifikationsalgorithmen wurde sowohl für die volatilen Anästhetika Desfluran, Sevofluran, Isofluran, Enfluran, Halothan und N_2O als auch für die intravenösen Anästhetika Propofol, Thiopental, Etomidat und Methohexital sowie für Midazolam durchgeführt. Zusätzlich wurde der Klassifikationsalgorithmus in der Folge mit einem weiteren Datensatz von ca. 1100 EEG-Abschnitten validiert. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen visueller und automatischer Klassifikation [45, 21].

2.5.2 Ablauf des Narcotrend-Algorithmus

In einem Frequenzbereich von 0,5-45Hz werden pro Sekunde 128 Werte aufgezeichnet und digitalisiert.

Die Narcotrend-Analyse bezieht sich immer auf die letzten 20s des Roh-EEG. Alle 5 Sekunden erfolgt die Auswertung des vorhergegangenen 20 sekündigen EEG-Abschnittes. Die EEG-Abschnitte durchlaufen zunächst verschiedene Artefaktalgorithmen. Es folgt die Klassifikation der artefaktfreien Abschnitte, indem sie mit den für die einzelnen Stadien typischen EEG-Mustern verglichen werden. Bei der anschließenden Plausibilitätsprüfung werden durch die Berechnung von Hintergrundparametern untypische Bilder des Narkose-EEG, wie z.B. epilepsietypische Potenziale gekennzeichnet. Schließlich wird die endgültige Klassifikation des aktuellen EEG-Abschnittes als gewichteter Mittelwert aus der aktuellen Klassifikation und den vo-

rausgegangenen Klassifikationen errechnet (s. Abb. 16). Auf dem Narcotrend-Bildschirm werden alle 5 Sekunden die aktualisierten Narcotrend-Stadien und der aktuelle Narcotrend-Index angezeigt. Sie können dann zur Steuerung der Narkose verwendet werden[46, 66].

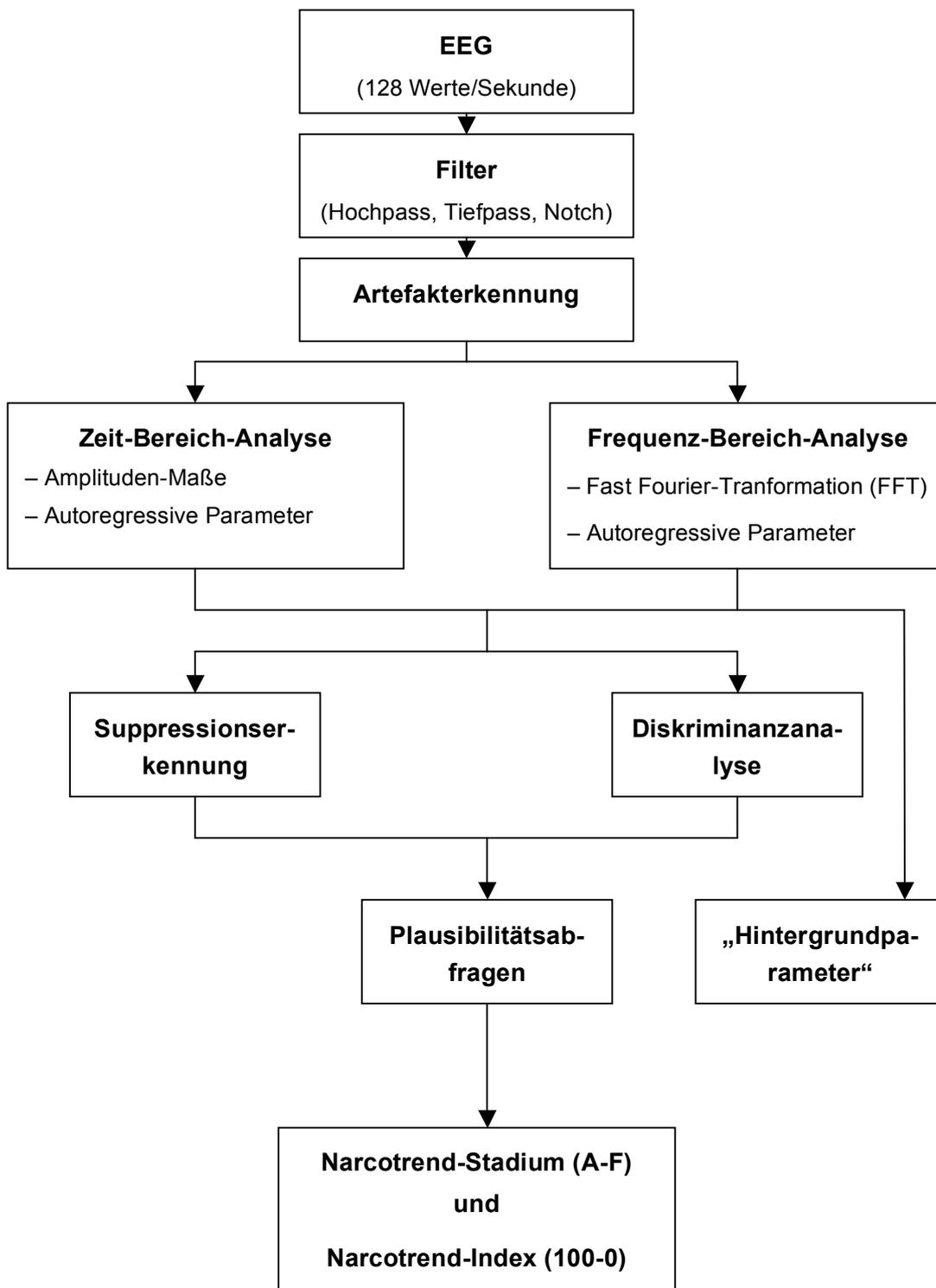


Abb. 16: Schematische Darstellung des Narcotrend-Algorithmus von der Roh-EEG-Ableitung bis zur Ausgabe des Interpretationsergebnisses. [modifiziert nach[46]]

2.5.3 Anlage des Narcotrend-Monitors

Die Signalableitung des Narcotrend erfolgt mit Hilfe von 3 handelsüblichen EKG-Elektroden, die auf die Stirn des Patienten geklebt werden. Es sind sowohl Ein- als auch Zwei-Kanal-Ableitungen möglich. Zur Gewährleistung einer optimalen Signalaufnahme werden die Impedanzen und die Potenziale der Elektroden in regelmäßigen Abständen überprüft.



Abb. 17: Korrekte Befestigung der Narcotrend-Elektroden [modifiziert nach [5]: 2 Messelektroden mit einem Mindestabstand von 8 cm sowie eine Referenzelektrode

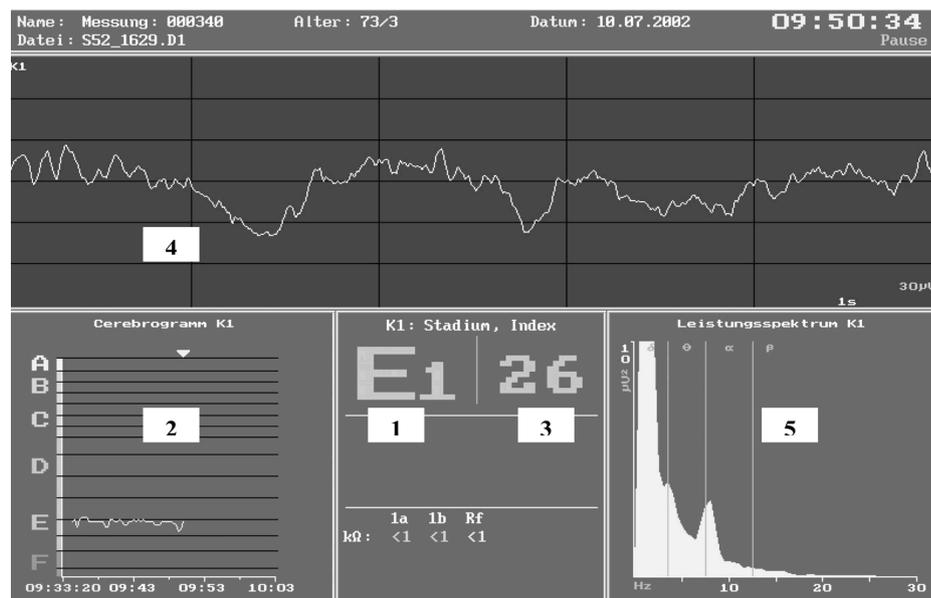


Abb. 18: Der Narcotrend-Monitor in der Laptop-Version: EEG-Stadium nach Kugler, aktuell (1) und im zeitlichen Verlauf (2), der Narcotrend-Index (3), das Roh-EEG-Signal (4) sowie das Powerspektrum(5). [modifiziert nach [6]]

2.6 Vor- und Nachteile der verschiedenen Narkoseführungstechniken

2.6.1 Dosierungskonzepte

Als Dosierungskonzepte stehen u.a. die Bolus-Technik, die konstante Infusions-Rate und die Target Controlled Infusion (TCI) zur Verfügung.

Bei der Bolus-Technik wird rasch eine hohe Spitzenkonzentration des Anästhetikums im Plasma erreicht, die allerdings auch wieder zügig abfällt. Deshalb ist bei längeren Eingriffen eine wiederholte Gabe notwendig. Bei dieser Methode kommt es nicht zu einer konstanten Plasma-Konzentrations-Einstellung und die Medikamentenwirkung schwankt zwischen übermäßig und zu niedrig.

Die konstante Infusionsrate vermindert die Gefahr der Überdosierung durch ein langsames Ansteigen der Plasma-Konzentration bis zum „steady state“. Durch die langsame Steigerung wird jedoch das „steady state“, in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik des Medikamentes, erst nach Stunden erreicht. Des Weiteren steigt der Plasmaspiegel bei dieser Technik stetig an und erreicht am Ende des Eingriffes seinen Höhepunkt.

Die TCI-Steuerung berücksichtigt 3-Kompartiment-Modelle und ist somit im Gegensatz zu den anderen Dosierungskonzepten in der Lage, einen gewünschten Plasmaspiegel schnell zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Die Leistungsfähigkeit eines TCI-Systems hängt vor allem vom integrierten PK/PD Modell ab, da alle weiteren Berechnungen hierauf basieren.

Das erste kommerziell erhältliche TCI-System wurde von der Firma AstraZeneca für Propofol entwickelt und ist seit 1996 als so genanntes Diprifusor-System auf dem Markt. Es basiert auf dem Parametersatz von Marsh [34]. Inzwischen wurden sowohl seine Zuverlässigkeit, seine Sicherheit als auch seine Effektivität in zahlreichen klinischen Studien bestätigt [9, 15, 35, 49, 53]. Die gewünschte Konzentration wird als Zielkonzentration („target concentration“) eingegeben, sie bezieht sich entweder auf das Plasma oder auf den Wirk-Ort.

Um eine gewünschte Ziel-Konzentration zu erreichen und zu halten, wird initial eine hohe Infusions-Rate benötigt, die dann in der Folge vom Computer eigenständig angepasst wird. Diese Infusions-Rate wird mit Hilfe des integrierten pharmakokineti-

schen Modells in regelmäßigen Abständen neu berechnet. Um die erreichte Zielkonzentration konstant zu halten, wird die Infusions-Rate im Verlauf kontinuierlich abnehmen, da der Konzentrationsgradient zwischen dem zentralen und den peripheren Kompartimenten stetig abnimmt bis die Konzentrationen in allen Kompartimenten ausgeglichen sind.

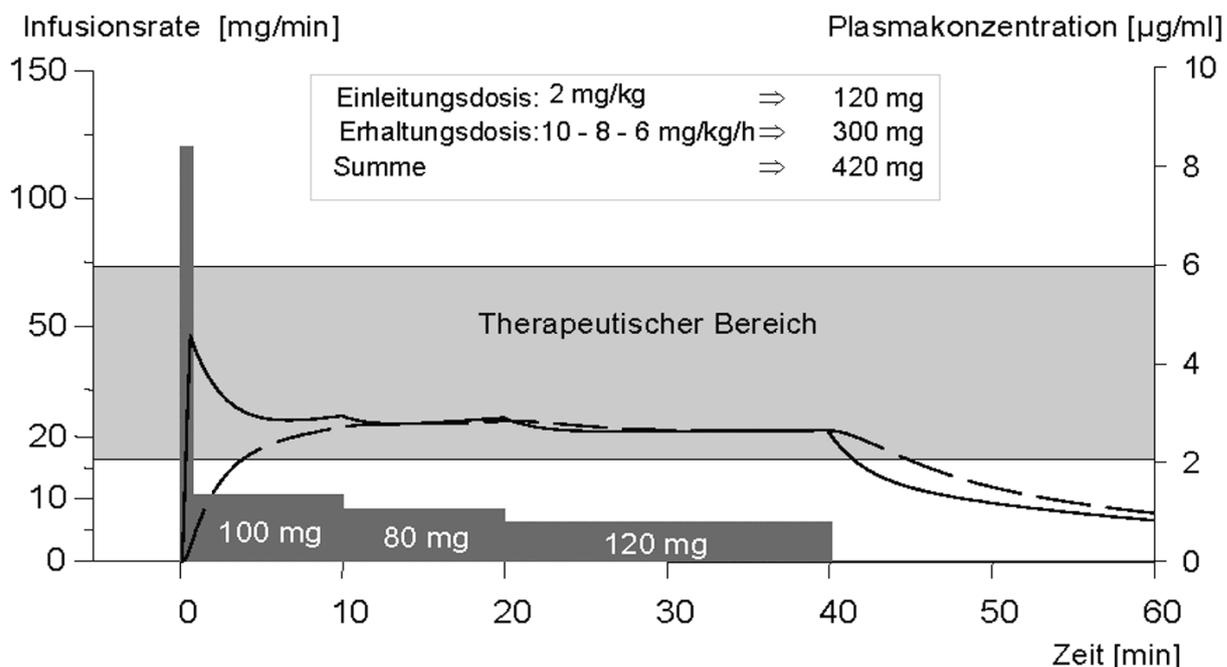


Abb. 19 Beispiel für ein Patientenadaptiertes Infusions-Schema. Dargestellt sind Infusions-Rate (Balken), Plasma-Konzentration (durchgezogene Linie) und Wirkort-Konzentration (gestrichelte Linie). Nach der Initialdosis (Bolus) folgt eine kontinuierliche Infusion, deren Infusions-Rate im Verlauf reduziert und somit der Umverteilung angepasst wird (10 – 8 – 6 mg/kg/h). Hierdurch kann der Plasmaspiegel annähernd konstant gehalten werden. (modifiziert nach [61])

2.6.2 Überwachung der Narkosetiefe

Neben den oben genannten Möglichkeiten der Narkosesteuerung stehen heutzutage auch verschiedene EEG-Indices (s.o.) zur Verfügung mit denen man die Narkosetiefe ständig überwachen kann.

Der klinische Nutzen dieser Geräte umfasst folgende Punkte:

Vermeidung intraoperativer Wachheit (Awareness): Es konnte gezeigt werden, dass

mittels Narkose-EEG-Monitoring das Auftreten von Awareness vermindert werden kann. [10].

Verkürzung der Aufwachzeiten: Die Optimierung der Aufwachzeiten konnte für die EEG-gestützte Narkoseführung in vielen Studien belegt werden. Dabei ergab sich eine Verkürzung der Zeit bis zum Augenöffnen um ca. 10-67%, eine Verkürzung der Extubationszeit um ca. 11-61% [25, 6].

Einsparung von Anästhetika: Ebenfalls Bestandteil zahlreicher Untersuchungen ist das Einsparpotential von Anästhetika bei einer Narkoseführung mittels Narkosetiefenüberwachung. Die beobachteten Einsparungen lagen zwischen 9 und 40%, in Abhängigkeit der Anästhesietechnik und dem angesteuerten Zielwert [22, 24, 29].

2.7 Fragestellungen der durchgeführten Untersuchung

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol ist in der Literatur Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die beiden beliebtesten Datensätze stammen von Marsh [34] und Schnider [43, 44]. Heutzutage kommen im klinischen Alltag immer häufiger EEG-Indices zur Überwachung der Narkosetiefe zum Einsatz, so dass die Übereinstimmung der Datensätze beim Gebrauch des BIS- und des Narcotrend-Monitors überprüft werden muss.

In der vorliegenden Untersuchung werden wir zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

Welche Zuverlässigkeit besitzen die pharmakokinetischen Datensätze von Marsh und Schnider bezüglich ihrer Vorhersagequalität von Propofol-Plasma-Konzentrationen? Welcher Parametersatz zeigt eine bessere Übereinstimmung mit den gemessenen Werten?

Welche Leistungsfähigkeit besitzen der BIS und der Narcotrend als Messmethode für die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration? Inwieweit weichen die in der Literatur publizierten k_{e0} -Werte für die beiden Datensätze von den durch uns ermittelten k_{e0} -Werten ab?

Inwieweit sind der Bispektralindex und der Narcotrendindex zur Ermittlung sensitiver k_{e0} Werte im Rahmen von pharmakodynamischen Studien geeignet?

3 Material und Methodik

3.1 Patienten

Bei den Untersuchungen handelte es sich um eine prospektiv angelegte Studie. Insgesamt wurden 20 Männer in das Studienprotokoll aufgenommen, die sich an der Universitätsklinik Homburg/Saar einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Unser Forschungsvorhaben erfolgte mit Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes und nach ausführlicher Aufklärung der Patienten mit deren anschließendem schriftlichem Einverständnis.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- ZNS- Erkrankungen und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen
- Herzkreislauferkrankungen,
- anamnestische Hinweise auf Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch,
- eine frühere Dauertherapie mit Opioiden oder anderen psychoaktiven Substanzen,
- bekannte Allergien gegen eines der verwendeten Medikamente.

3.2 Anästhesie

3.2.1 Präoperative Diagnostik und Prämedikation

Am Tag vor der geplanten Operation erfolgten eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie die Aufklärung der Patienten über die Möglichkeit der Teilnahme an der vorliegenden Studie. Nach schriftlicher Einwilligung wurden sie in das Studienprotokoll aufgenommen.

3.2.2 Anästhesie-Vorbereitungen

Am Morgen der Operation erhielten alle Patienten als Prämedikation 7,5 mg Midazolam per os. Als Standardmonitoring wurden die üblichen Überwachungsgeräte eingesetzt: ein 3-Kanal-EKG, eine nicht invasive Blutdrucküberwachung und die Pulsoxymetrie. Vor Einleitung der Anästhesie wurde unter Lokalanästhesie eine Venenverweilkanüle am linken Arm gelegt. Des Weiteren legte der Anästhesist einen intraarteriellen Zugang in die Arteria radialis zur kontinuierlichen Blutdrucküberwa-

chung sowie zur arteriellen Blutprobengewinnung.

Zur intra- und zur postoperativen Schmerztherapie wurde ein lumbaler Peridural-katheter gelegt. Nach Ertasten des dritten und vierten Lumbalwirbels wurde der Rücken desinfiziert und der interspinale Zwischenraum mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Dann wurde der Periduralraum mit einer Periduralnadel mit Hilfe der „Loss of resistance-Technik“ aufgesucht, ein Periduralkatheter eingeführt und fixiert. Um eine versehentliche Lage im Subarachnoidalraum auszuschließen, wurde eine Testdosis von 5 ml Bupivacain 0,5% injiziert.

3.2.3 Anschluss des EEG-Monitorings

Die Überwachung der Narkosetiefe erfolgte parallel mit dem Aspekt A-2000 BIS Monitor (Version XP) und dem Narcotrend-Monitor (Version 4.0).

Die Elektroden des BIS- (BIS-XP Sensor, Aspect Medical Systems, Natick, MA) und des Narcotrend-Monitors (Blue sensor, Medicotest, Olstykke, Dänemark) wurden gemäß den Herstellerempfehlungen aufgeklebt. Hierfür wurde die Haut zunächst mit 70% Isopropanol gereinigt und dann mit Hilfe eines medizinischen Schmirgelpapiers (3M, Neuss) aufgeraut. Die Aufzeichnung des Narcotrend erfolgte über 2 Elektroden, die mit einem Mindestabstand von 8cm auf die haarfreie Haut der Stirn geklebt wurden und einer lateral platzierten Referenzelektrode. Für den BIS-Monitor wurde eine spezielle Einmal-Klebelektrode (BIS-Sensor XP) zwischen den Augenbrauen und den Narcotrendelektroden angebracht. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Referenzelektrode über der dominanten Hemisphäre befestigt war. Die Messungen der Impedanzen für jedes Elektrodenset erfolgten automatisch. Dadurch war ein optimaler Kontakt zwischen Elektroden und Haut garantiert. Für den Narcotrend wurden Impedanzwerte von $\leq 6 \text{ k}\Omega$ und für den BIS von $\leq 7,5 \text{ k}\Omega$ akzeptiert.

3.2.4 Anästhesie-Einleitung

Nach Präoxygenierung mit 10 l/min O_2 über eine Mund-Nasenmaske wurde die Anästhesieeinleitung mit einer Remifentanil-Infusion mit $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ begonnen. Fünf Minuten später wurde den Patienten zur Hypnose $36 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Propofol über ein Infusionssystem (Greaseby 3400, Greaseby Medical Limited, UK) appliziert. Bei Verlust des Bewusstseins wurde die Propofol-Förderrate auf $16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ reduziert. Bei sicherer Maskenbeatmung erfolgte dann die Muskelrelaxierung mit $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$

Atracurium. Nach 3 min erfolgte die orotracheale Intubation und die Infusionsrate von Propofol wurde auf $6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ reduziert. Die Beatmungsparameter wurden so gewählt, dass eine endtidale CO_2 -Konzentration von 35 mmHg erzielt wurde. Zur intraoperativen Analgesie wurde der Epiduralkatheter mit 12ml Bupivacain 0,5% aufgespritzt und die Remifentanil-Infusion gestoppt.

3.2.5 Narkoseführung und intraoperatives Monitoring

Die weitere Narkosebeatmung erfolgte mittels eines halbgeschlossenen Narkosesystems (Narkosebeatmungsgerät Cato, Dräger, Lübeck). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde mit Hilfe der Propofol-Infusion sichergestellt, hierbei wurde ein BIS Wert von 50 angestrebt. Während des gesamten Eingriffs wurde die Muskelrelaxierung mit Hilfe eines Relaxometers (Healthcare NS252, Firma Fisher and Paykel; Train of four) überwacht. Bei Bedarf erfolgte eine Nachrelaxierung mit $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$ Atracurium.

Nach einer Wartezeit von 45 min wurde die Propofol-Infusions-Rate gemäß dem Studiendesign auf $20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ gesteigert und bis zum Auftreten von Burst-Suppression-Mustern im Roh-EEG beibehalten. Danach wurde das Propofol auf $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ reduziert bis wieder ein BIS Wert von 50 erreicht war. Im Verlauf der Anästhesie erhielten die Patienten weder weitere Opioid- noch Bupivacain-Gaben.

Mit dem Operationsende definiert als Ende der Hautnaht wurde die Propofol-Infusion gestoppt und das spontane Erlangen des Bewusstseins der Patienten abgewartet.

Zur Bestimmung der Plasma-Konzentration von Propofol wurden von jedem Patienten fünf arterielle Blutproben zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:

T1= 5 Minuten vor Erhöhung der Propofol-Rate auf $20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$

T2= 3 Minuten nach Erhöhung der Propofol-Rate

T3= Zeitpunkt der Reduktion der Propofol-Rate auf $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$

T4= 10 Minuten nach Reduktion der Propofol-Rate auf $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$

T5= 20 Minuten nach T4

3.3 Datenerhebung

Während der gesamten Anästhesie wurden in fünfminütigen Abständen folgende Parameter dokumentiert:

- systolischer und diastolischer Blutdruck
- mittlerer arterieller Blutdruck
- Herzfrequenz
- O₂-Sättigung
- endtidale CO₂-Konzentration

Die Messwerte der Monitor-Systeme und des Infusions-Systems wurden automatisch alle fünf Sekunden aufgezeichnet. Die BIS-Daten wurden hierbei mittels des Software Programms Hyperterminal (Microsoft, Redmont, VA) automatisch aufgezeichnet. Die Narcotrend-Werte wurden mit einer für Forschungszwecke modifizierten Laptop-Version des Narcotrends (4.0) gespeichert. Der Propofol-Perfusor (Graseby 3400) wurde über eine RS-232 Schnittstelle mit einem handelsüblichen Computer verbunden, auf dem die Software Rugloop installiert war. Damit erfolgte die Aufzeichnung der Propofol-Infusions-Rate. Die Synchronisation der Daten erfolgte mit dem Software-Programm Access 2000 (Microsoft, Redmont, VA). Zusätzlich wurden folgende Zeitpunkte protokolliert:

Bei Narkoseeinleitung:

- Verlust der Ansprache
- Verlust des Lidreflex
- Intubation

Bei Narkoseausleitung:

- Setzen der letzten Hautnaht
- Spontanes Öffnen der Augen
- Extubation

3.4 Bestimmung der Plasma-Konzentration von Propofol

Die Blutproben wurden aus einem arteriellen Zugang entnommen. Das Blut wurde in pyrogenfreie EDTA Röhrchen (Sarstedt Monovette, Nuembrecht, Germany) aufgezogen. Nach der Operation wurden die Blutproben unverzüglich zentrifugiert, und das Plasma wurde abpipettiert. Anschließend wurde es bis zur weiteren Analyse bei -80°C gelagert. Die Plasmaproben (200 µl) wurden in Reaktionsgefäßen (Größe 1,5

ml) mit Toluol (200 µl) gemischt. Diese wurden verschlossen und für 10 min bei Raumtemperatur auf einem Rotationsschüttler belassen. Hiernach wurden die Proben für 2 Minuten bei 10.000 g zentrifugiert und 100 µl der oberen Phase wurden in Autosamplergläschen überführt. Aliquots (2 µl) wurden in das kombinierte Gaschromatographie-Massenspektrometrie System injiziert. Zur Erstellung der Kalibrationskurve wurden Kalibratoren mit Propofol in den Dosierungen 0,1, 1,0, 2,5, 5,0, 7,5, und 10,0 µg/ml durch Aufstocken von Leerplasma hergestellt. Qualitätskontrollproben mit Propofolkonzentrationen von 2,0 und 8,0 µg/ml wurden in gleicher Weise angesetzt.[1].

3.4.1 Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Die gaschromatographisch-massenspektrometrischen Analysen wurden mit einem Hewlett Packard (HP) 6890 Gaschromatographen (Agilent, Waldbronn, Deutschland) in Kombination mit einem HP 5972 Massenspektrometer, einem HP 6890 Autosampler und einem HP Chem Station G1701AA in der Version A.03.00. durchgeführt.

Die Einstellungen des Gaschromatographen waren wie folgt:

- Injektionsmethode: splitless;
- Säule: HP-1 Kapillartrennsäule (12m*0,2mm ID), vernetztes Methylsilikon, 330nm Filmdicke
- Einspritzblocktemperatur: 280°C;
- Trägergas: Helium;
- Flussrate: 1 ml/min
- Säulentemperaturprogramm: 100° bis 310°C, 3 Minuten Vorlaufzeit, 8 Minuten Ausheizzeit

Die Einstellungen des Massenspektrometers waren wie folgt:

- Temperatur des Kapillardirekteinlasses: 280°C
- Quelltemperatur: 140°C
- Ionisationsenergie: 70 eV
- Einzelionendetektion mit den Ionen m/z 163 (für Quantifizierung), 178 und 117 (für Identifizierung)

Die Propofol-Konzentrationen im Plasma wurden mit einer täglich neu erstellten Kalibrierungskurve errechnet. Die beschriebene Methode ist selektiv und linear im Konzentrationsbereich von 0.1 bis 10 µg/ml Propofol [39]. Richtigkeit und Präzision lagen innerhalb der vorgeschriebenen Grenzen.

3.5 Pharmakokinetische Analyse

Die Berechnungen der pharmakokinetischen Analyse wurden mit einer Tabellenkalkulation unter Verwendung des Software Programms Excel™ 2000 (Microsoft, Redmont, VA) durchgeführt.

Zusätzlich zur Messung der gewonnenen Blutproben berechneten wir die Propofol-Plasma-Konzentrationen aus den mit Rugloop aufgezeichneten Infusionsraten. Diesen Kalkulationen lagen die von Marsh [34] und Schnider [43] publizierten Datensätze zugrunde.

Datensatz von Marsh:

- $V_c = 0,228 \text{ ml/kg}$
- $k_{10} = 0,119 \text{ min}^{-1}$
- $k_{12} = 0,112 \text{ min}^{-1}$
- $k_{13} = 0,0419 \text{ min}^{-1}$
- $k_{21} = 0,055 \text{ min}^{-1}$
- $k_{31} = 0,0033 \text{ min}^{-1}$

Datensatz von Schnider:

- $V_c = 4,27 \text{ l}$
- $V_2 = 18,9 \text{ l} - 0,391 \text{ l} * (\text{Alter} - 53)$
- $V_3 = 238 \text{ l}$
- $Cl_1 = 1,89 + (0,0456 * (\text{Gewicht} - 77)) - (0,0681 * (\text{lbn} - 59)) + (0,0264 * (\text{Größe} - 177))$
- $Cl_2 = 1,29 - 0,024 * (\text{Alter} - 53)$
- $Cl_3 = 0,836$
- $k_{10} = Cl_1 / V_c$
- $k_{12} = Cl_2 / V_c$
- $k_{13} = Cl_3 / V_c$
- $k_{21} = Cl_2 / V_2$
- $k_{31} = Cl_3 / V_3$

Für jede arterielle Blutprobe wurde der prozentuale Vorhersagefehler (PE= percentage prediction error) mit folgender Formel berechnet [57]:

$$PE = (\text{gemessener Wert} - \text{vorausgesagter Wert}) / \text{vorausgesagter Wert} * 100$$

Aus diesem wurde der mediane absolute Vorhersagefehler (MDAPE= percentage

median absolute prediction error) ermittelt. Als einen weiteren Indikator der Bias wurde der mediane Vorhersagefehler (MDPE= median percentage prediction error) ermittelt. Er gibt die mittlere Differenz zwischen den gemessenen und den vorhergesagten Werten an und repräsentiert die Richtung des Fehlers (Über- oder Unterschätzung) [38]. Diese Bestimmungen wurden sowohl für jeden einzelnen Patienten als auch für die gesamten Messungen durchgeführt.

3.6 Pharmakodynamische Analyse

Mit Hilfe des Programms NONMEM V (GloboMax LLC, Hannover, MD) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Propofol-Konzentration, den EEG-Indices und der Burst Suppression Rate entwickelt. Die EEG-Parameter wurden durch ein klassisches Effekt-Kompartiment-Modell erster Ordnung mit den Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen in Beziehung gebracht. Die Beziehungen zwischen den Effekt-Kompartiment-Konzentrationen und den BIS- bzw. Narcotrend-Indices wurde mit einer modifizierten Version des klassischen E_{\max} Modells hergestellt [14]. Hierbei handelt es sich um ein E_{\max} Modell mit zwei miteinander verknüpften sigmoidalen Kurven, die einen Plateau-Effekt mit einbeziehen [28]. Alle Parameter wurden als Population mit NONMEM V in einem Schritt durch Minimieren des „log likelihood“ gefittet und somit die Korrelation zwischen den gemessenen EEG Parametern und der berechneten Dosis Wirkungskurve maximiert. Um die restliche intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen, machten wir von einem standardisierten additiven Fehler-Modell Gebrauch. Der Restfehler σ gibt die Genauigkeit der Indexskalen an.

3.6.1 Effekt-Kompartiment-Konzentration

Die EEG Parameter und die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration wurden mit Hilfe eines klassischen Effekt-Kompartiment-Modells erster Ordnung in Beziehung gesetzt:

$$\frac{dC_{\text{eff}}}{dt} = (C_{\text{et}} - C_{\text{eff}}) \times k_{e0}$$

Dabei ist C_{et} die berechnete Plasma-Konzentration, C_{eff} die Effekt-Kompartiment-Konzentration und k_{e0} die Wirkortäquivalenz-Konstante, welche die Gleichgewichtseinstellung zwischen den beiden Kompartimenten bestimmt [13].

3.6.2 E_{\max} Modell mit zwei verknüpften sigmoidalen Kurven

Wie bereits beschrieben wurde die Beziehung zwischen der Effekt-Kompartiment-Konzentration und den EEG-Werten unter Berücksichtigung des Plateau-Effekts mit Hilfe einer modifizierten Version des klassischen fraktionierten E_{\max} Modells hergestellt. Dieses neuere Modell aus zwei verknüpften sigmoidalen Kurven beschreibt den elektroenzephalographischen Effekt bei Konzentrationen ohne burst suppression (no BS) und verfolgt den Beginn von burst suppression Mustern (BS).

Für $C_{\text{eff}} \leq C_{\text{plateau}}$:

$$E = 99 - (99 - E_{\text{plateau}}) \left(\frac{C_{\text{eff}}^{\lambda_{\text{no BSR}}}}{C_{50 \text{ no BSR}}^{\lambda_{\text{no BSR}}} + C_{\text{eff}}^{\lambda_{\text{no BSR}}}} \right)$$

Für $C_{\text{eff}} > C_{\text{plateau}}$:

$$E = E_{\text{plateau}} - (E_{\text{plateau}} - E_{\text{max}}) \left(\frac{(C_{\text{eff}} - C_{\text{plateau}})^{\lambda_{\text{BSR}}}}{C_{50 \text{ BSR}}^{\lambda_{\text{BSR}}} + (C_{\text{eff}} - C_{\text{plateau}})^{\lambda_{\text{BSR}}}} \right)$$

Beide sigmoidalen Kurven haben ihre eigenen Parameter. C_{eff} ist die augenscheinliche Effekt-Kompartiment-Konzentration. Die erste Kurve geht von 100, dem angenommenen Wert bei Abwesenheit eines Anästhetikums, bis E_{plateau} . Hier kommt es zum Übergang von der ersten in die zweite Kurve. Sie erstreckt sich von E_{plateau} bis E_{max} , dem angenommenen maximalen Arzneimitteleffekt. C_{plateau} ist die Effekt-Kompartiment-Konzentration bei E_{plateau} . $C_{50 \text{ noBSR}}$ gibt die Effekt-Kompartiment-Konzentration an, bei der der EEG Wert von 99 in Richtung E_{plateau} um 50% gefallen ist. $\lambda_{\text{no BSR}}$ ist die Steigung dieser Beziehung. $C_{50 \text{ BSR}}$ ist die Effekt-Kompartiment-Konzentration bei einem Abfall von 50% zwischen E_{plateau} und E_{max} , λ_{BSR} ist die Steigung dieser Funktion.

3.6.3 Burst Suppression Ratio

Die Beziehung zwischen der Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration und der Burst Suppression Rate wurde über ein umgekehrt sigmoidales E_{\max} Modell hergestellt:

$$E = 0 - (0 - 100) \left(\frac{C_{\text{eff}}^{\lambda}}{C_{50}^{\lambda} + C_{\text{eff}}^{\lambda}} \right)$$

Dabei stellt 0 die Baseline der Burst Suppression Rate bei Abwesenheit eines Anästhetikums dar und 100 die maximale Burst Suppression Rate.

3.7 Berechnungen für den individuellen Patienten

3.7.1 Individuell optimierter pharmakokinetischer Datensatz

Ausgehend von den berechneten Daten von Schnider [43], wurden die Parameter für den individuellen Datensatz mittels "Solver tools" (Microsoft Office Excel 2003, Redmont, VA,) optimiert. Hierzu wurde der mittlere prozentuale Vorhersagefehler (MDPE) zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen für jeden einzelnen Patienten minimiert.

3.7.2 Individuell optimierter pharmakodynamischer Datensatz

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den individualisierten Propofol-Plasma-Konzentrationen, den EEG-Indices und der BSR wurde mit Hilfe von NONMEM V berechnet. Zusätzlich verglichen wir die einzelnen mittels NONMEM berechneten und gefitteten k_{e0} -Werte mit den k_{e0} -Werten, die wir durch die Minimierung der Fläche unter den beiden Kurven erhielten. Wir bestimmten hierzu die Fläche unter den beiden Kurven basierend auf den Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentrationen und den BIS oder Narcotrend Indices und minimierten die Fläche durch Optimierung des k_{e0} -Wertes.

3.8 Auswertungen der Studiendaten

3.8.1 Statistik

Die statistische Auswertung beinhaltet die demographischen Daten, die P_K Werte für die verschiedenen EEG-Indizes und die k_{e0} -Werte der verschiedenen Modelle.

Zur Testung der Signifikanz zwischen den gefitteten NONMEM Populationen wurde der „likelihood ratio test“ verwendet. Die Differenz zwischen den „log likelihoods“ folgen einer Chi-Quadrat Verteilung. Wir verglichen zwei pharmakodynamische Modelle [34, 47, 43] und ihre publizierten k_{e0} -Werte mit den durch NONMEM neu berechneten k_{e0} -Werten. Dazu fügten wir dem bestehenden Modell einen weiteren Parameter hinzu.

Überschreitet die Differenz der „log likelihood Werte“ von 2 Modellen, die sich in einem Parameter unterscheiden, den Wert von 3,84, so ist der Parameter als signifikant bei $p < 0,05$ zu betrachten. Bei zwei Modellen, die sich in vier Parametern unter-

scheiden, sind die Parameter als signifikant zu betrachten, wenn die Differenz der objektiven NONMEM Funktionen dieser Modelle den Wert von 9,49 überschreitet, bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ [50]. Zur Berücksichtigung der restlichen intraindividuellen Variabilität wurde ein standardisiertes additives Fehler-Modell verwendet. Der Restfehler σ gibt die Genauigkeit der Indexskalen an.

Die Daten für jeden individuellen Patienten wurden als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen (SD) angegeben. Die statistischen Berechnungen wurden mittels der kommerziell erhältlichen Software SigmaStat™ 2.03 und SPSS™ (Version 12; SPSS GmbH, Erkrath, NRW, Germany) gemacht. Die graphische Darstellung erfolgte mit SigmaPlot™ 2000 (SPSS Science Software GmbH, Erkrath.).

3.8.2 Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die "prediction probability" (P_K Wert) oder Vorhersagewahrscheinlichkeit wurde 1996 von Smith et al [52] als Leistungsmaß für das Narkose-Überwachungs-Monitoring entwickelt. Wir schätzten die Vorhersagewahrscheinlichkeit wie von Smith beschrieben.

Generell gilt für den P_K Wert, dass er ein nichtparametrischer Wert ist und somit von Einheiten unabhängig ist. Er kann für jeden Grad der Skalierung der ursprünglichen Messwerte (ob grob oder fein) für die Tiefe der Anästhesie berechnet werden. Ein P_K von 0,5 bedeutet, dass der vorhergesagte Wert nur in 50 % mit dem gemessenen übereinstimmt. Ein P_K von 1,0 sagt aus, dass die gemessenen Konzentrationen zu 100% richtig vorhergesagt werden. Ein Wert $< 0,5$ heißt, dass eine Nicht-Übereinstimmung wahrscheinlicher ist als eine Übereinstimmung [52].

Zur Ermittlung von P_K machten wir von der in SPSS (SPSS Inc., Chicago Illinois, Version 12) enthaltenen Kreuztabellenstatistik von Somers d_{yx} Gebrauch. Die Spannweite von Somers d_{yx} reicht von -1 bis +1, wohingegen sich die Skala des P_K Wertes von 0 bis +1 erstreckt. Aus diesem Grund mussten wir die Vorhersagewahrscheinlichkeiten, die wir mittels Somers d_{yx} erhielten, in die Skala des P_K Wertes umrechnen:

$$P_K = 1 - (1 - |\text{Somers } d_{yx}|) / 2$$

Für die Somers d_{yx} Berechnungen wurde die Burst Suppression Ratio, der BIS- und Narcotrend-Wert als abhängige Variable und die berechnete Effekt-Kompartiment-

Konzentration als unabhängige Variable definiert. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit wurde für alle Messwerte bestimmt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Ingesamt wurden zwanzig männliche Patienten der ASA-Gruppen (American Society of Anesthesiologists physical status) 1 und 2 untersucht, bei denen in der Universitätsklinik Homburg/Saar eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Das Alter der Patienten lag zwischen 53 und 72 Jahren mit einem Durchschnitt von 61,9 Jahren. Die demographischen Daten sind in Tab. 4 dargestellt.

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	ASA
1	56	173	83	1
2	56	183	101	2
3	65	180	83	2
4	55	168	70	2
5	53	169	65	1
6	70	183	75	2
7	68	178	84	1
8	58	178	104	2
9	68	173	80	2
10	56	179	79	2
11	72	166	60	2
12	54	185	79	2
13	60	172	74	2
14	61	168	85	2
15	61	169	70	2
16	67	173	71	2
17	64	174	88	2
18	68	168	75	2
19	58	182	75	2
20	68	180	78	2
Mittelwert	61,9	175,1	79	
SD	6	6	10,6	

Tab. 4: Demographische Daten mit Mittelwerten und Standardabweichungen (SD)
ASA= American Society of Anesthesiologists physical status

Während der Studie gab es keine Probleme mit der Elektrodenhaftung und den vorgegebenen Impedanzen. Keiner der Patienten berichtete postoperativ über eine intraoperative Erinnerung oder Awareness. Die mittlere Dauer der Untersuchungszeit betrug 94 ± 17 min, der längste Beobachtungszeitraum betrug 120 min und der kürzeste 67 min.

4.2 Pharmakokinetische Analyse

Es wurden insgesamt 200 arterielle Blutproben untersucht, die zu fünf verschiedenen Zeitpunkten abgenommen wurden. Die gemessenen Propofol-Konzentrationen sowie die Abweichungen von den verschiedenen berechneten Konzentrationen sind in Tab. 5 dargestellt.

	Gemessene Konzentration in $\mu\text{g ml}^{-1}$	Marsh		Schnider		Individuell	
		MAPE	MDPE	MAPE	MDPE	MAPE	MDPE
T1	2,2±1,8	0,28	22,5	0,43	22,76	0,16	11,8
T2	7,1±2,2	2,68	40,2	1,49	17,9	0,13	1,6
T3	9,7±1,8	2,29	38,8	0,85	9,5	0,12	1,2
T4	1,9±0,8	0,65	26,2	0,34	19,8	0,05	2,4
T5	2,4±1,5	0,46	17,7	0,86	25,6	0,58	11,3
N=100		0,94	31,1	0,72	18,9	0,12	2,8

Tab. 5: Genauigkeit von pharmakokinetischen Parametersätzen für Propofol

MAPE(median absolute prediction error)= mittlerer absoluter Vorhersagefehler,

MDPE(median procentual prediction error)=mittlerer prozentualer Vorhersagefehler

Die höchste gemessene Plasma-Konzentration betrug $9,7 \pm 1,8 \mu\text{g/ml}$ (T3), die höchsten berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen waren $7,0 \pm 2,0 \mu\text{g/ml}$ (Marsh), $8,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ (Schnider) und $9,4 \pm 2,0$ (individuell optimierter Datensatz). Der mittlere prozentuale Vorhersagefehler (MDPE) für den Marsh-Parametersatz betrug 31,1%, für die von Schnider berechneten Parameter 18,9% und für den individuell optimierten Parametersatz 2,8% (siehe Tab. 5). Wir optimierten die individuellen pharmakokinetischen Parameter durch Minimierung des MDPE (Tab. 7). Der Zeitverlauf der verschiedenen berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen für einen einzelnen Patienten (#1) sind in Abb. 20 dargestellt.

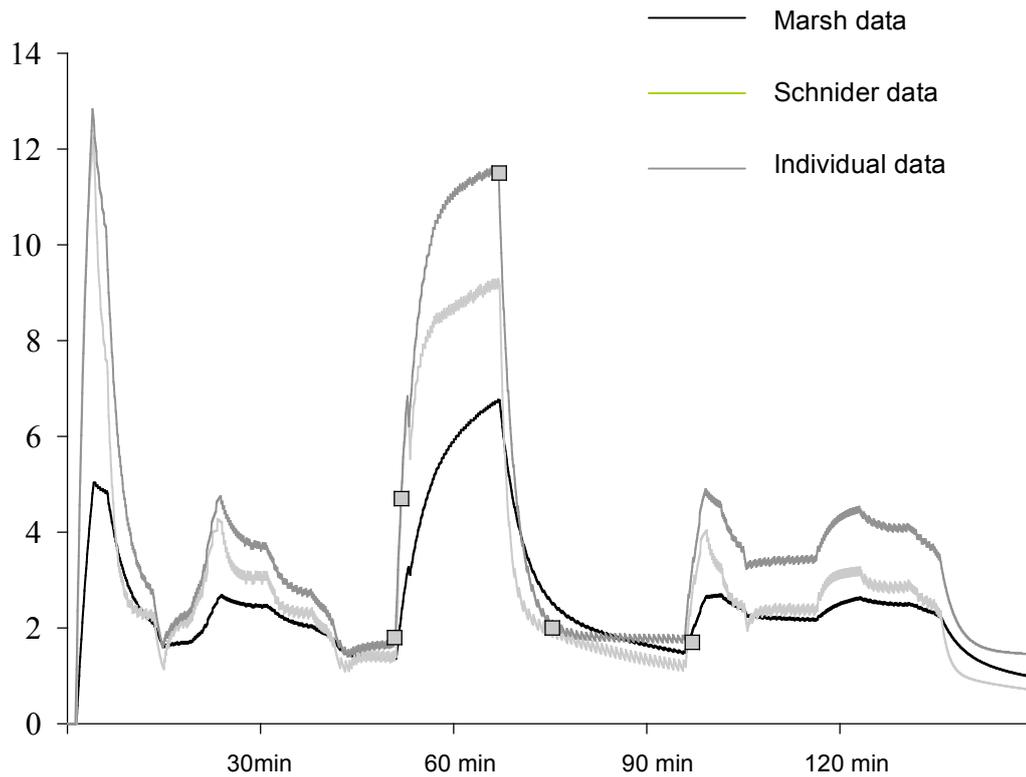


Abb. 20: Zeitverlauf der berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen (schwarze Linie Marsh, graue Linie Schnider, tief graue Linie individuell optimierter Datensatz) bei Patient #1.

Die Beziehung zwischen den gemessenen und den verschiedenen berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen sind in Abb. 21, Abb. 22 und Abb. 23 dargestellt, wobei die Gerade in allen drei Abbildungen die Übereinstimmung von gemessener und berechneter Konzentration verkörpert.

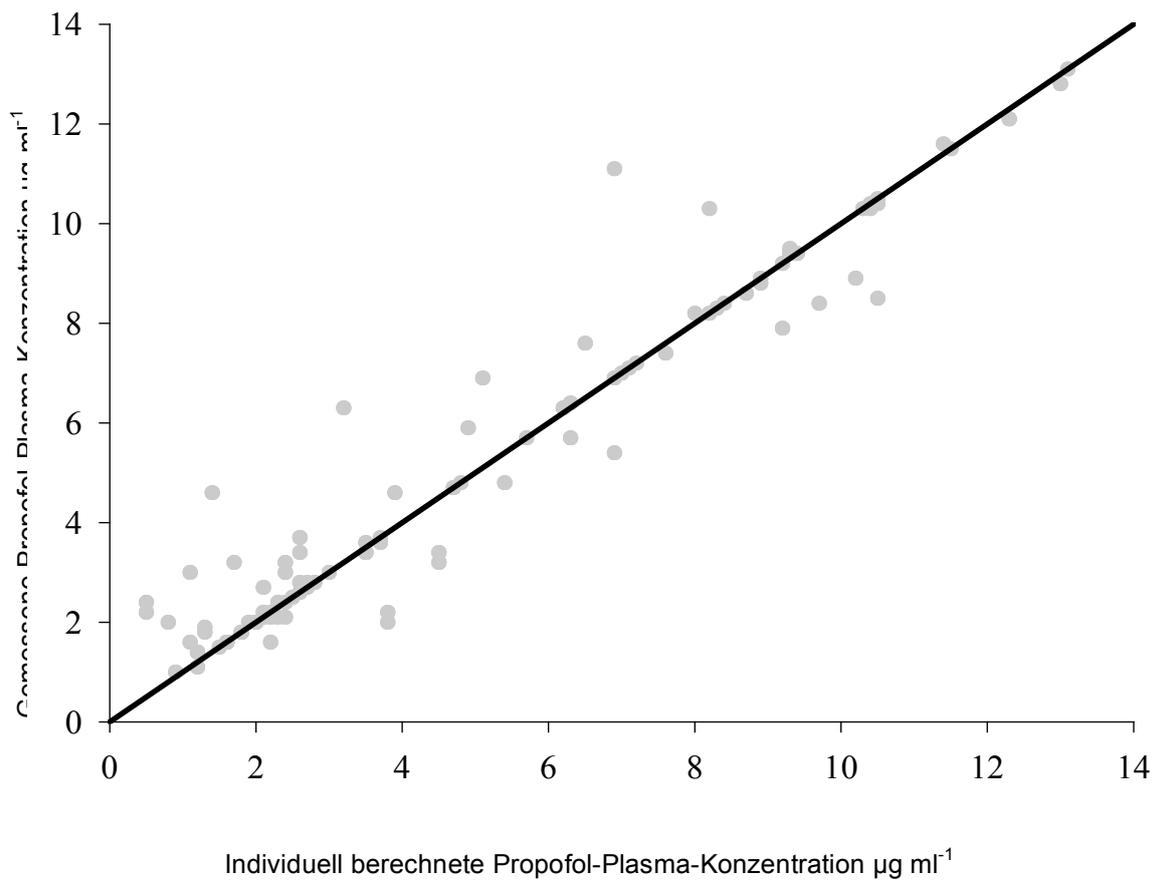


Abb. 21 : Verhältnis der gemessenen zu den berechneten Plasma-Konzentrationen für den individuell optimierten Datensatz

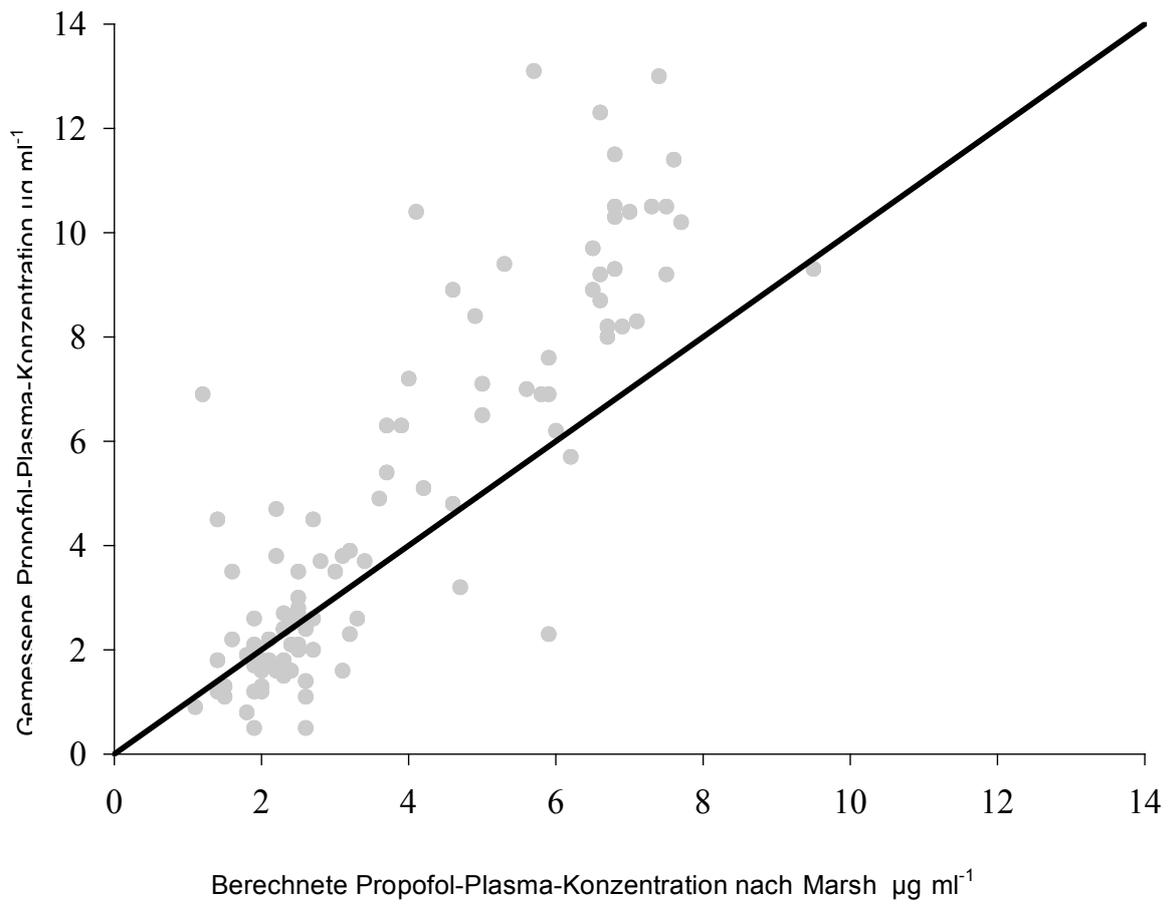


Abb. 22: Verhältnis der gemessenen zu den berechneten Plasma-Konzentrationen für den Marsh Datensatz

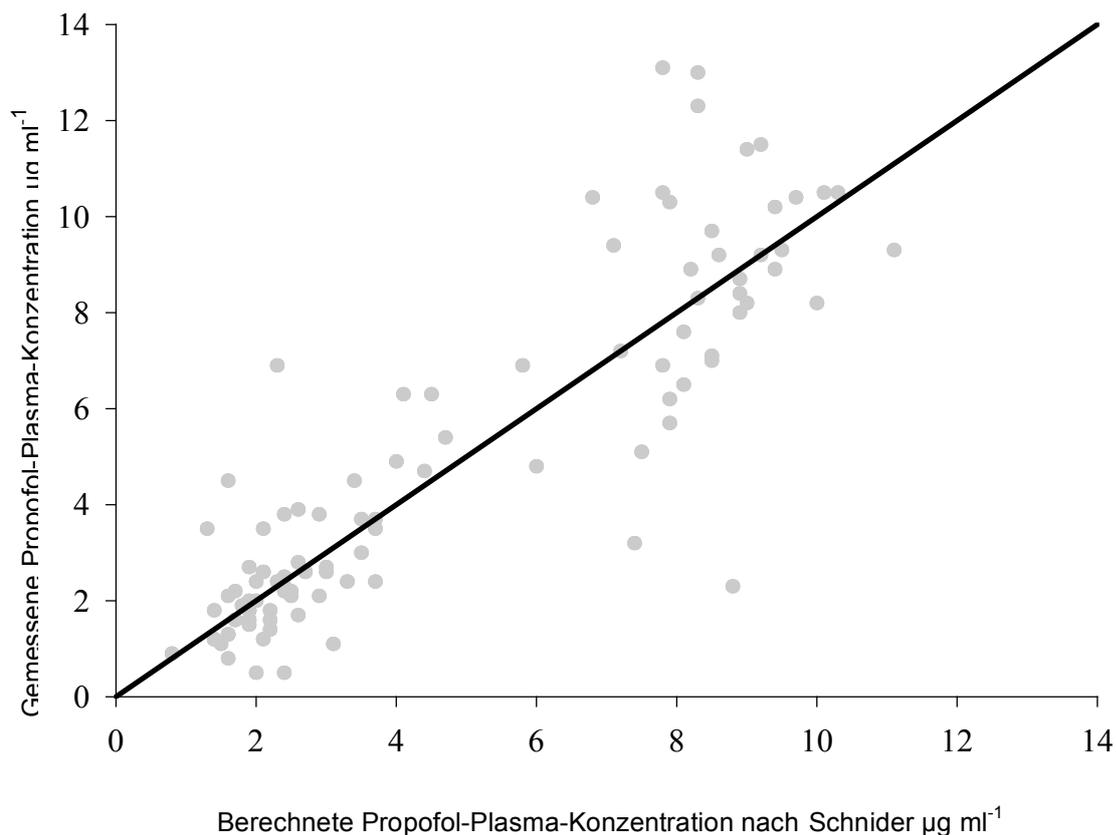


Abb. 23: Verhältnis der gemessenen zu den berechneten Plasma-Konzentrationen für den Schnider Datensatz

In den folgenden Abbildungen sind die Differenzen der gemessenen und der berechneten Konzentrationen gegen die gemessenen Konzentrationen aufgetragen.

In Abb. 25 ist das Verhältnis für den Marsh Parametersatz dargestellt. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen werden die wahren Werte von Marsh meist unterschätzt, bei höheren Plasmakonzentrationen überschätzt. Vergleicht man die Punktwolken des Parametersatzes von Marsh mit denen von Schnider, so fällt auf, dass der Mittelwert und die zweifache Standardabweichung des Marsh Datensatzes größer sind als bei Schnider (siehe Abb. 26). Die beste Korrelation ist mittels des individuell optimierten Parametersatzes erreicht worden (siehe Abb. 24). Hier weichen der Mittelwert und die SD am wenigsten von 0 ab.

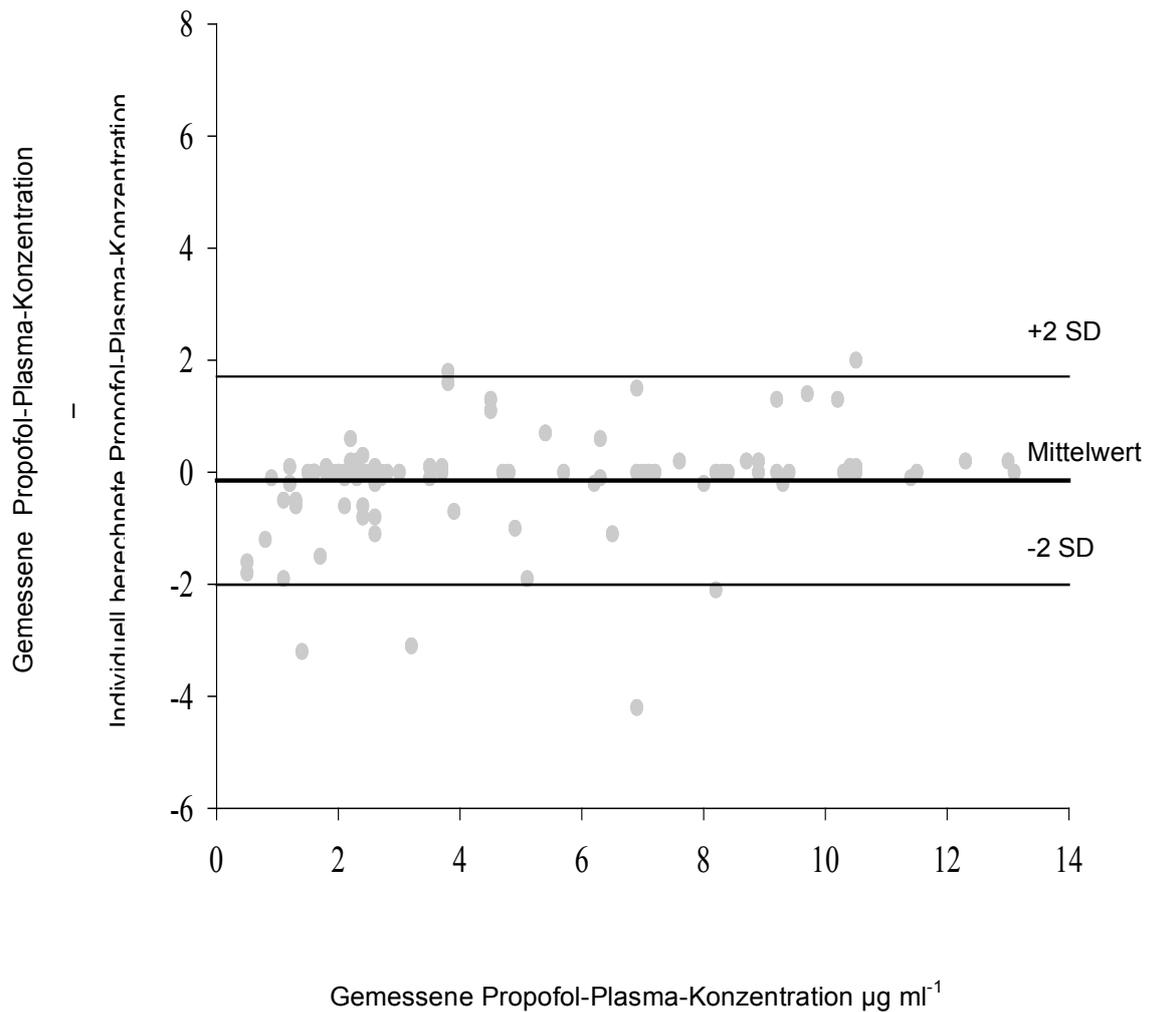


Abb. 24: Differenz der gemessenen Propofol-Konzentrationen und der berechneten Propofol-Konzentrationen vs. der gemessenen Propofol-Konzentrationen für den individuell optimierten Datensatz

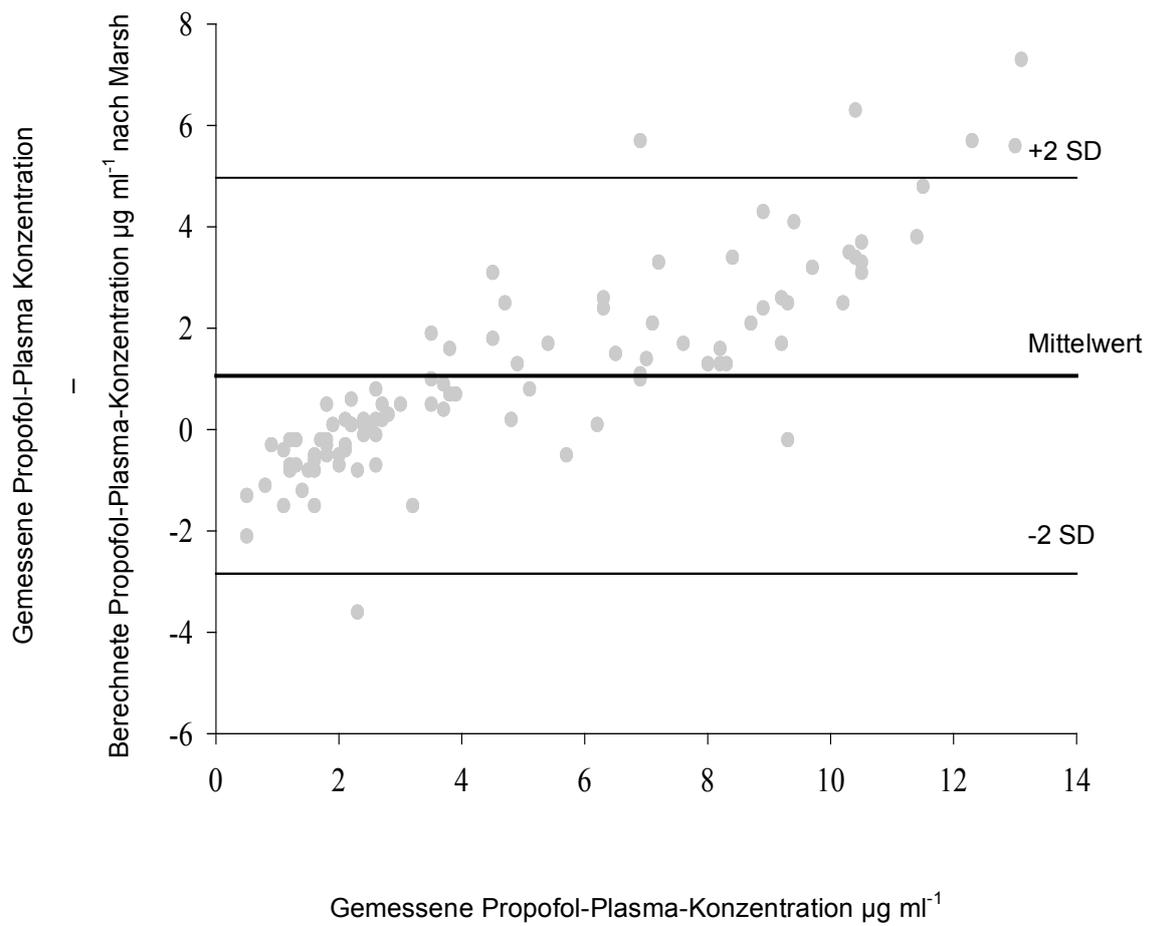


Abb. 25: Differenz der gemessenen Propofol-Konzentrationen und der berechneten Propofol-Konzentrationen vs. der gemessenen Propofol-Konzentrationen für den Marsh Datensatz

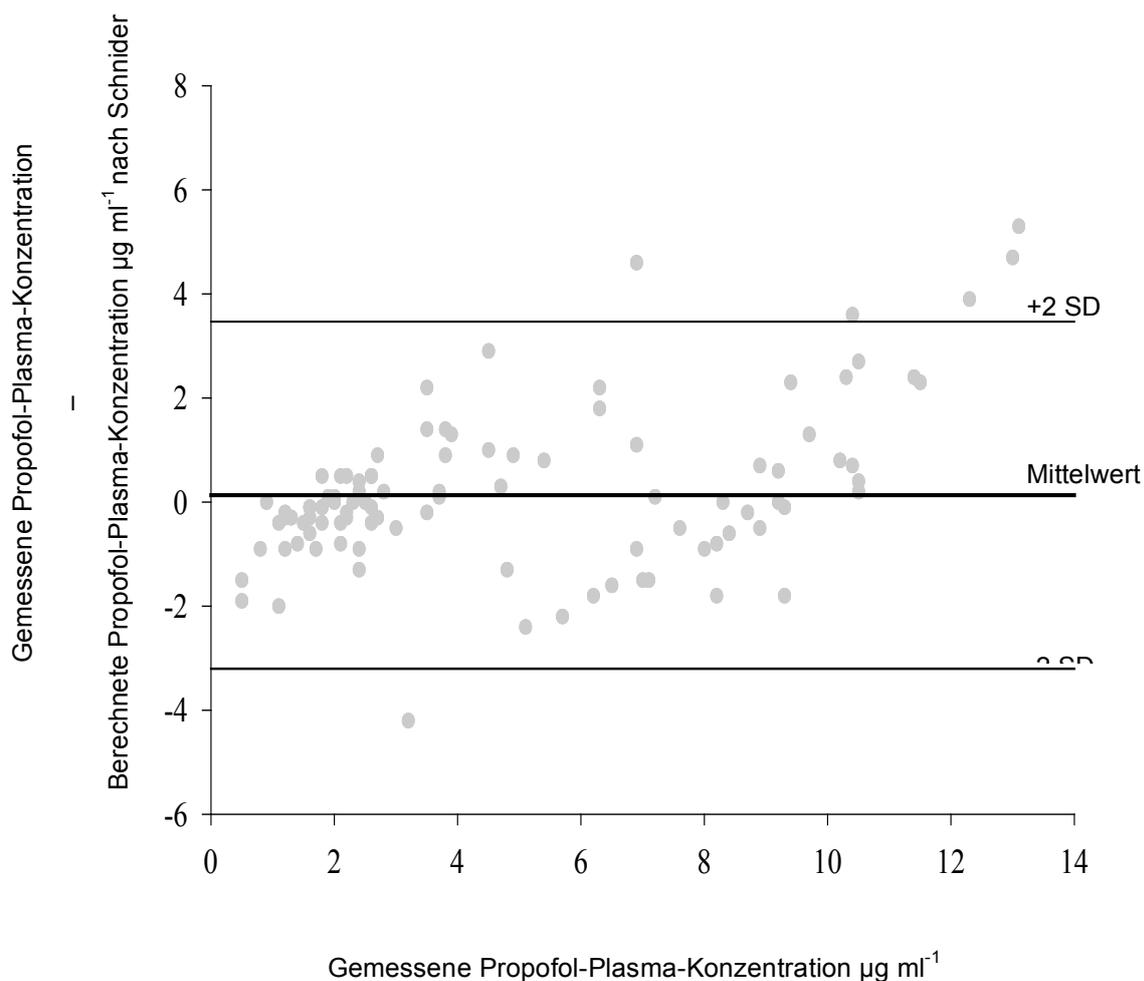


Abb. 26: Differenz der gemessenen Propofol-Konzentrationen und der berechneten Propofol-Konzentrationen vs. der gemessenen Propofol-Konzentrationen für den Schnider Datensatz

4.3 Pharmakodynamische Analyse

4.3.1 Verhalten von BIS, Narcotrend und BSR bei ansteigender Propofol-Konzentration

Mit ansteigenden errechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen während der Einleitung der Anästhesie und auch während der Konzentrationsschleife fielen der BIS- und der Narcotrend-Wert mit einer Zeitverzögerung erwartungsgemäß ab (et vice versa). Durch Einzeichnen der BIS- Werte gegen die Propofol-Plasma-Konzentration oder der Narcotrend-Werte gegen die Propofol-Plasma-Konzentration zeigt sich eine Hysterese in Form einer Schleife (siehe Abb.27 linker Graph).

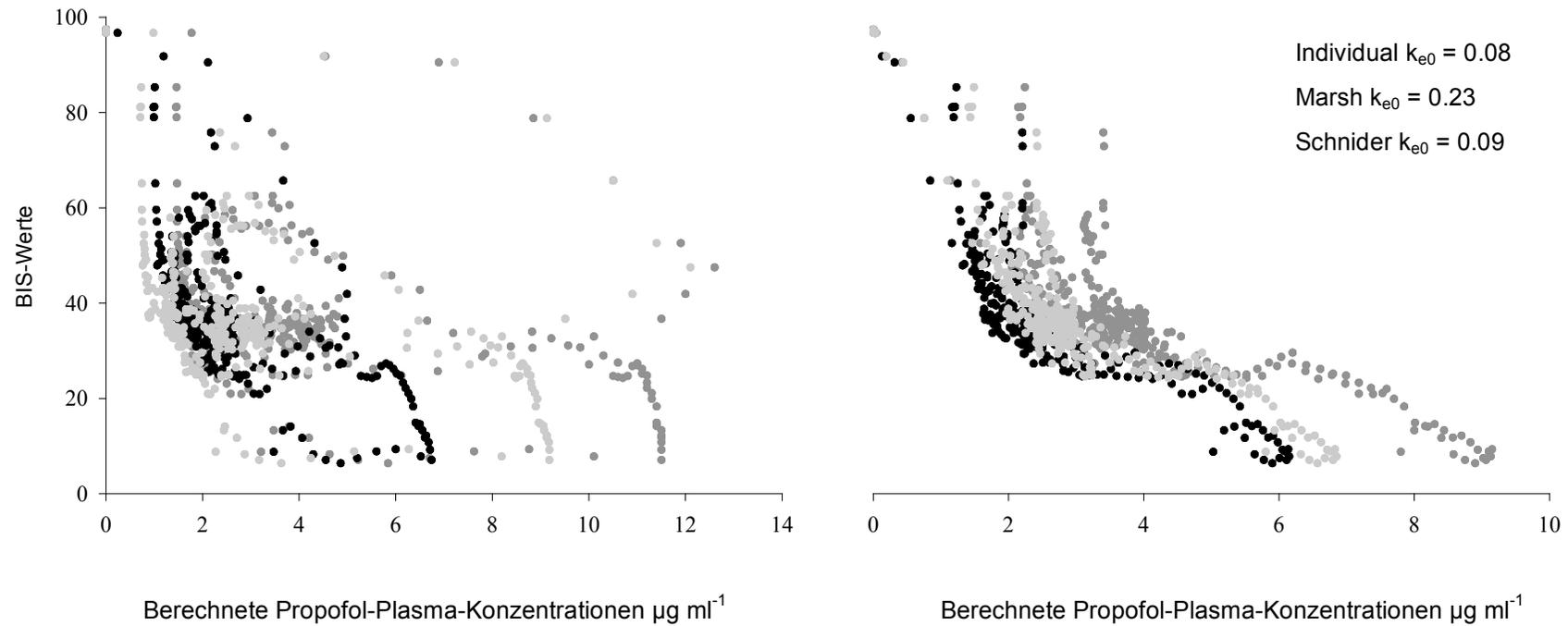


Abb.27: linker Graph: Verhältnis zwischen Bispektralindex und der berechneten Propofol-Plasma-konzentration (schwarze Punkte: Marsh Datensatz; hellgraue Punkte: Schnider Datensatz ; dunkelgraue Punkte: individuell optimierter Datensatz); rechter Graph: Verhältnis zwischen Bispektralindex und der berechneten Effekt-Kompartiment-Konzentration

Die erste Kurve oberhalb des Plateaus ist auf die Einleitung und den Beginn der Anästhesie zurückzuführen, die zweite Kurve beruht auf der Konzentrationssteigerung im Zuge unseres Studiendesigns. Die doppelte Kurve löste sich erwartungsgemäß bei Einführung der Effekt-Kompartiment-Konzentration auf (siehe Abb.27, unterer Graph). Die berechneten k_{e0} -Werte unterscheiden sich zwischen den verschiedenen PK/PD Modellen beträchtlich.

Der Zeitverlauf des Bispektralindex, des Narcotrend-Wertes sowie der Burst Suppression Rate und der berechneten Effekt-Kompartiment-Konzentrationen für Patient #1, zeigt das gleiche Verhalten von an- und absteigenden BIS- und Narcotrend-Werten, wie es die berechneten Effekt-Kompartiment-Konzentrationen ohne eine Zeitverzögerung tun (siehe Abb. 28).

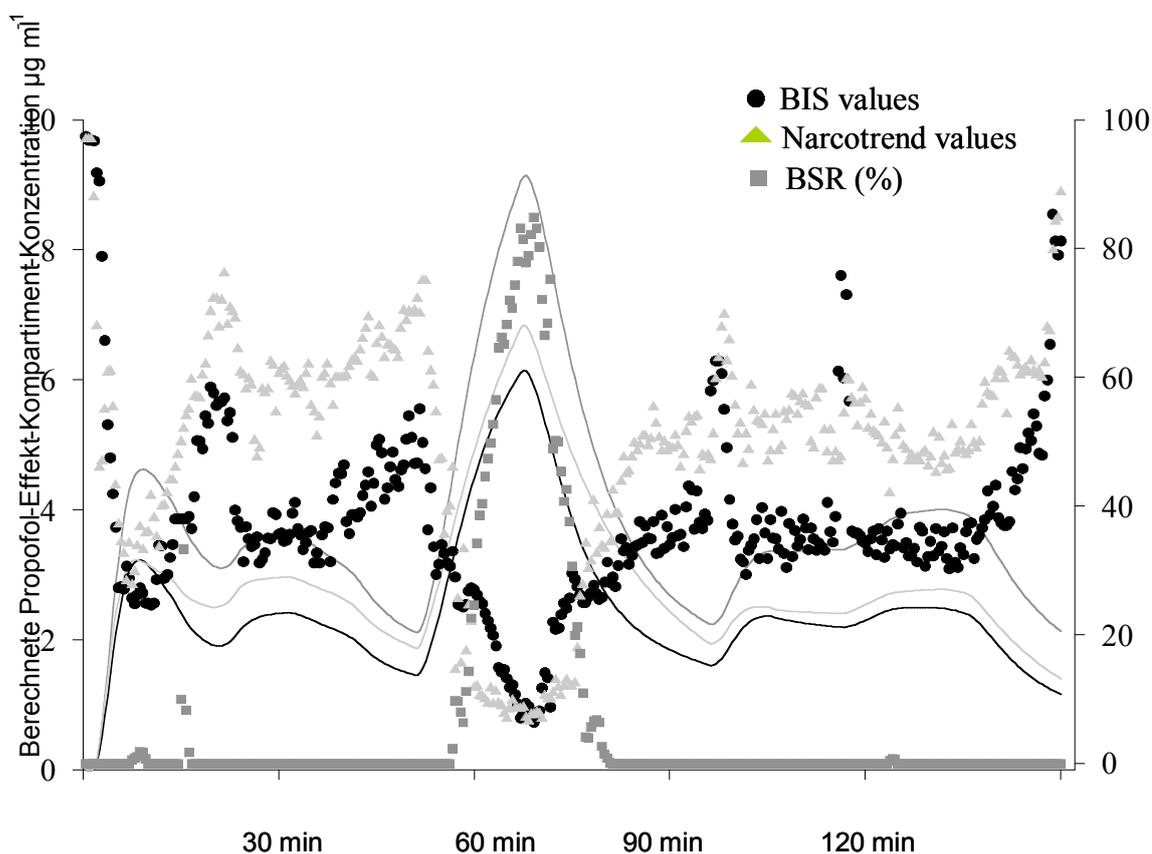


Abb. 28: Zeitverlauf von Bispektralindex (schwarze Punkte), Narcotrendindex (graue Dreiecke), Burst Suppression Rate (dunkelgraue Quadrate) und den berechneten Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen für Patient #1 (schwarze Linie: Marsh-Datensatz; hellgraue Linie: Schnider-Datensatz; dunkelgraue Linie: Individuell optimierter Datensatz).

4.3.2 BIS und Narcotrend zur Berechnung des Medikamenteneffekts

Wenn man die jeweiligen EEG-Indices als Maß für den Medikamenteneffekt nimmt, ergeben sich als k_{e0} -Werte $0,247 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) und $0,118 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) für den BIS sowie $0,284 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) und $0,124 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) für den Narcotrend (siehe Tab. 6)

	BIS-XP				
	Marsh		Schnider		Individuell
	$k_{e0} 0,239$		$k_{e0} 0,458$		
log likelihood	45924	45873	46638	46046	
E_{plateau}	45,2	47,3	45,7	51,0	$52,1 \pm 6,7$
C_{plateau}	2,4	2,1	1,3	0,8	$1,9 \pm 0,6$
$C_{50 \text{ no BSR}}$	0,6	0,6	0,4	0,9	$1,3 \pm 0,6$
$C_{50 \text{ BSR}}$	7,1	7,0	10,0	7,8	$6,8 \pm 2,4$
$\lambda_{\text{P}\Sigma\text{B ov}}$	3,0	3,3	1,2	1,0	$4,0 \pm 4,0$
$\lambda_{\text{P}\Sigma\text{B}}$	3,1	2,6	2,9	2,0	$4,9 \pm 3,5$
k_{e0}	n.a.	0,247	n.a.	0,118	$0,17 \pm 0,12$
Σ	13,1	13	13,7	13,2	$10,0 \pm 2,0$

	Narcotrend				
	Marsh		Schnider		Individuell
	$k_{e0} 0,239$		$k_{e0} 0,458$		
log likelihood	47702	47676	48579	48030	
E_{plateau}	47,0	53,5	46,0	52,6	$53,3 \pm 6,0$
C_{plateau}	2,3	0,9	2,5	2,8	$2,4 \pm 0,9$
$C_{50 \text{ no BSR}}$	0,1	0,1	0,5	0,3	$1,0 \pm 0,8$
$\lambda_{\text{P}\Sigma\text{B ov}}$	4,8	4,6	7,4	6,2	$5,3 \pm 1,8$
$\lambda_{\text{P}\Sigma\text{B}}$	1,0	1,0	2,3	5,3	$4,3 \pm 3,7$
k_{e0}	4,6	3,6	4,5	2,0	$6,4 \pm 3,6$
Σ	n.a.	0,284	n.a.	0,124	$0,16 \pm 0,14$
	14,7	14,7	15,6	15,0	$9,5 \pm 2,7$

Tab. 6: Pharmakodynamische Parameter für BIS und Narcotrend

Ergebnisse des NONMEM population fits sowie Mittelwerte \pm SD der individuellen fits

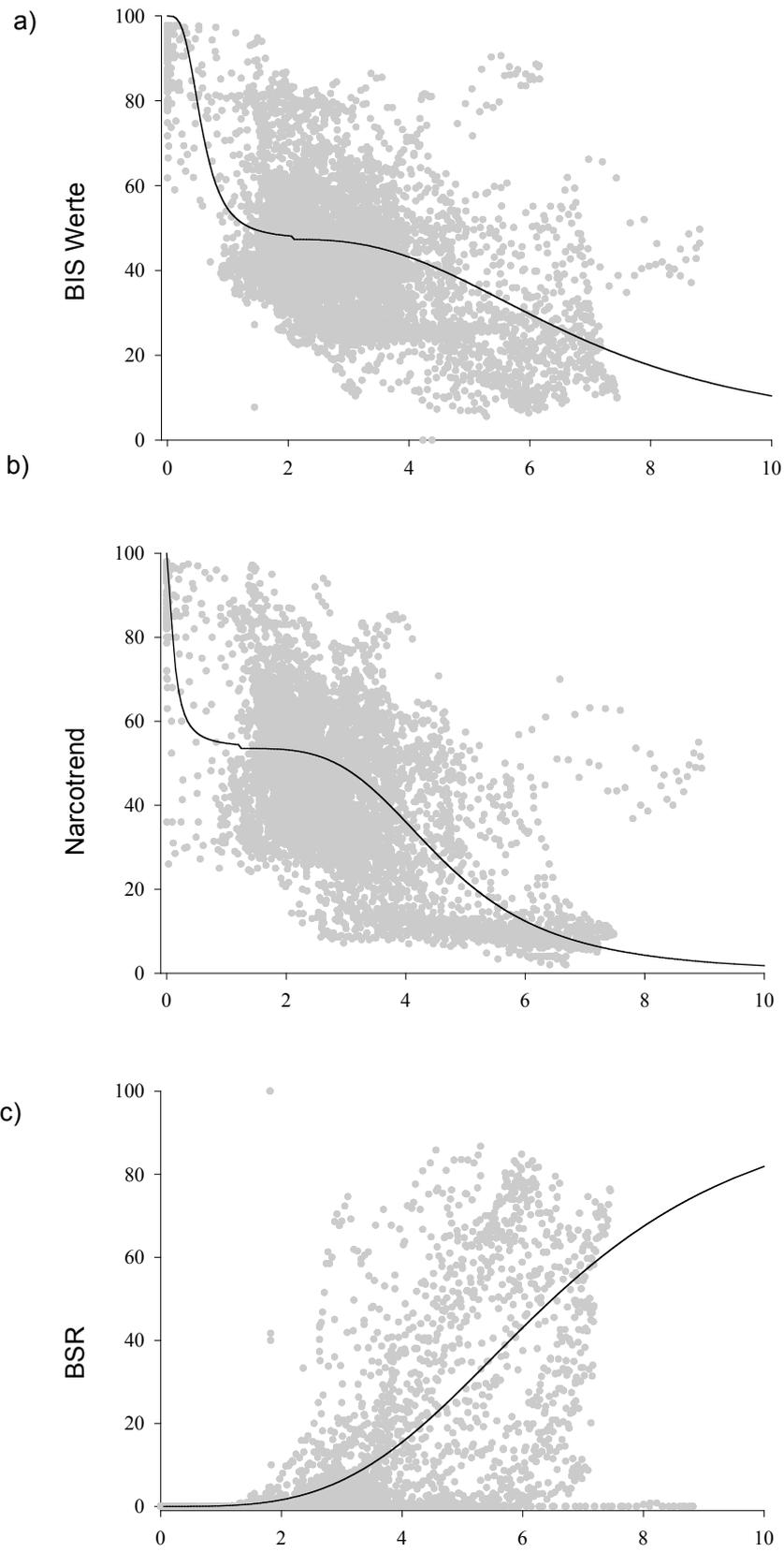
- E_{plateau} = Plateau, welches gleichzeitig der maximale Effekt der ersten sigmoidalen Kurve und der minimale Effekt der zweiten sigmoidalen Kurve ist
- C_{plateau} = Konzentration bei E_{plateau}
- $C_{50 \text{ no BSR}}$ = Konzentration, die 50% des maximalen Effektes der ersten sigmoidalen Kurve bewirkt, vor dem Beginn des Burst Suppression
- $C_{50 \text{ BSR}}$ = Konzentration, die 50% des maximalen Effektes der zweiten sigmoidalen Kurve bewirkt, welche die Burst Suppression Effekte beinhaltet

$\lambda_{no\ BSR} =$	Steigung der Konzentrations-Antwort-Beziehung der ersten sigmoidalen Kurve vor dem Beginn des Burst Suppression
$\lambda_{BSR} =$	Steigung der Konzentrations-Antwort-Beziehung der zweiten sigmoidalen Kurve, welche die Burst Suppression Effekte beinhaltet
$k_{e0} =$	Konstante erster Ordnung, die den Efflux aus dem Effekt-Kompartiment bestimmt
$\sigma =$	Genauigkeit der BIS- bzw. Narcotrend-Skala

Die Differenz zwischen dem „log likelihood“ der publizierten k_{e0} -Werte und der berechneten Werte beträgt für den BIS Monitor bei Marsh 51 und bei Schnider 592. Für den Narcotrend-Monitor liegen die jeweiligen Unterschiede bei 26 (Marsh) und 549 (Schnider). Der „likelihood ratio test“ lässt somit für beide Parametersets und für beide EEG-Apparate ein signifikant besseres Modell ($p < 0,001$) zur Berechnung der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die berechneten k_{e0} -Werte erkennen.

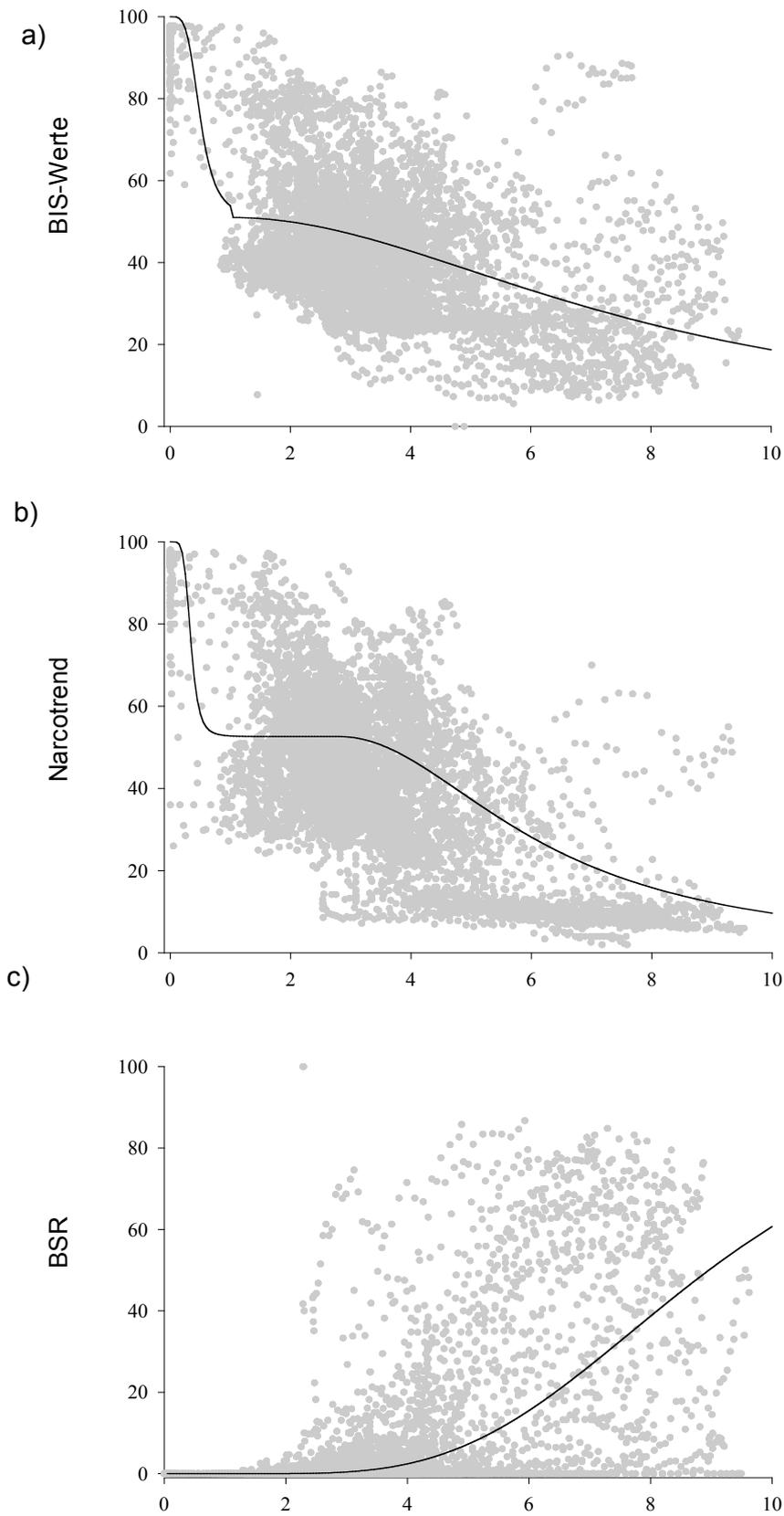
Die Genauigkeit der Narcotrend Skala betrug $\sigma = 14,7$ für Marsh bei beiden k_{e0} -Werten; bei Schnider betrug $\sigma = 15,6$ für $k_{e0} = 0,458 \text{ min}^{-1}$ und $\sigma = 15,0$ für $k_{e0} = 0,124 \text{ min}^{-1}$. Die Genauigkeit des BIS Monitors war somit bei allen vier gefitteten Populationen besser. Die pharmakodynamischen Werte für die von NONMEM gefitteten Populationen und die Mittelwerte \pm SD für die individuellen NONMEM fits sind in Tab. 6 dargestellt.

Abb. 29 zeigt die für den Marsh Datensatz gefitteten Populationen mit den berechneten k_{e0} -Werten bei BIS, Narcotrend und BSR. In Abb. 30 sind die für den Schnider Datensatz gefitteten Populationen mit den berechneten k_{e0} -Werte bei BIS, Narcotrend und BSR aufgezeichnet.



Nach Marsh berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen in $\mu\text{g ml}^{-1}$

Abb. 29: Dosis-Wirkungs-Kurve für die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration vs. Bispektralindex (a), Narcotrendindex (b) und BSR (c). Die Plasma-Konzentrationen wurden mittels des Datensatzes von Marsh berechnet. Die Propofol Effekt-Kompartiment-Konzentration wurde mit einem k_{e0} -Wert von $0,247 \text{ min}^{-1}$ für den BIS, $0,284 \text{ min}^{-1}$ für den Narcotrend und 0.251 min^{-1} für die BSR ermittelt. Die Beziehung zwischen der Konzentration und der Medikamentenwirkung wurde für alle 20 Patienten mit NONMEM V als Population fit berechnet. Die pharmakodynamischen Parameter sind in Tab. 6 und Tab. 8 dargelegt.



Nach Schnider berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen in $\mu\text{g ml}^{-1}$

Abb. 30: Dosis-Wirkungs-Beziehung Kurve für die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration nach Schnider vs. Bispektralindex (a), Narcotrendindex (b) und BSR (c). Die Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration wurde mit einem k_{e0} -Wert von 0.118 min^{-1} für den BIS, 0.124 min^{-1} für den Narcotrend und 0.133 min^{-1} für die BSR ermittelt. Die Beziehung zwischen Konzentration und Medikamentenwirkung wurde für alle 20 Patienten mit NONMEM V als Population fit berechnet. Die pharmakodynamischen Parameter sind in Tab. 6 und Tab. 8 dargelegt.

Die individuellen k_{e0} -Werte, basierend auf den individuell optimierten Plasmakonzentrationen der NONMEM fits ($0.17 \pm 0.12 \text{ min}^{-1}$ BIS; $0.16 \pm 0.14 \text{ min}^{-1}$ Narcotrend; siehe Tab. 6) waren vergleichbar mit den k_{e0} -Werten, berechnet durch Minimierung der Fläche unter der Schleife (siehe Tab. 7).

	V1	V2	V3	CL1	CL2	CI3	MDPE	BIS		Narcotrend	
								k_{e0}	k_{e0}	k_{e0}	k_{e0}
								NONMEM	area in the loop	NONMEM	area in the loop
1	5,6	18,4	238,1	1,601	0,956	1,442	0,1	0,11	0,09	0,11	0,11
2	4,3	17,7	238,0	2,402	1,177	0,500	2,9	0,10	0,08	0,10	0,08
3	4,6	14,1	238,0	1,797	0,710	0,718	0,0	0,10	0,11	0,13	0,15
4	7,8	18,1	238,1	1,412	0,784	0,002	1,4	0,10	0,09	0,11	0,10
5	3,6	35,2	237,9	1,050	1,262	0,434	0,3	0,10	0,08	0,11	0,11
6	4,8	7,9	237,9	1,816	0,917	0,694	0,0	0,10	0,07	0,13	0,11
7	3,0	13,0	238,0	1,828	0,590	1,066	2,0	0,18	0,11	0,17	0,11
8	4,5	16,7	238,0	2,253	2,252	0,921	0,0	0,22	0,19	0,23	0,24
9	6,0	13,1	238,0	0,962	0,221	1,359	0,3	0,11	0,09	0,12	0,10
10	17,2	21,9	238,0	1,938	5,287	0,529	3,6	0,62	0,63	0,14	0,08
11	2,0	12,6	237,8	1,547	0,078	1,808	0,4	0,10	0,42	0,10	0,10
12	8,5	10,7	238,1	2,635	1,949	0,000	16,1	0,17	0,15	0,12	0,12
13	4,3	16,1	238,0	2,204	0,942	0,646	2,6	0,27	0,23	0,10	0,09
14	12,3	12,3	237,0	1,899	15,469	0,353	0,0	0,29	0,29	0,73	0,72
15	2,1	16,3	238,0	1,484	2,216	2,668	0,0	0,10	0,07	0,11	0,11
16	5,2	13,5	238,0	0,656	0,932	0,554	0,6	0,12	0,11	0,11	0,11
17	5,4	14,1	238,0	2,443	1,185	1,017	0,0	0,11	0,11	0,15	0,18
18	7,7	16,7	238,0	1,393	0,758	1,512	2,6	0,14	0,13	0,19	0,20
19	4,2	16,9	238,0	1,490	0,499	0,400	10,3	0,14	0,14	0,10	0,11
20	6,5	11,4	238,0	2,021	1,189	0,478	1,9	0,13	0,08	0,13	0,12
Mittelwert	6,0	15,8	237,9	1,742	1,969	0,855	2,3	0,17	0,16	0,16	0,15
SD	3,5	5,6	0,2	0,52	3,37	0,647	4,0	0,12	0,14	0,14	0,14

MDPE= median percentage prediction error= medianer prozentualer Vorhersagefehler, SD= Standardabweichungen

Tab. 7: Individuell optimierte pharmakokinetische Parameter und k_{e0} -Werte bei BIS und Narcotrend Indizes berechnet mit individuellen NONMEM fits und durch Minimierung der Fläche unter der Schleife

4.3.3 Burst Suppression Rate zur Berechnung des Medikamenteneffekts

Die pharmakodynamischen Parameter für die Burst Suppression Rate sind in Tab. 8 dargestellt, die Dosis-Wirkungs-Beziehungen in den Abb. 29c (Marsh) und Abb. 30c (Schnider). Verwendet man die BSR als Maß für den Medikamenten-Effekt, so ergeben sich die k_{e0} -Werte $0,251 \text{ min}^{-1}$ (Marsh) und $0,133 \text{ min}^{-1}$ (Schnider) (Tab. 8)

Die Differenz zwischen den „log likelihoods“ der bereits publizierten k_{e0} -Werte und der mittels BSR neu berechneten Werte beträgt für den Marsh-Datensatz 3 (nicht signifikant) und für den Schnider-Datensatz 1926 ($P < 0,001$).

	Marsh		Schnider		individuell
	$k_{e0} 0,239$		$k_{e0} 0,458$		
log likelihood	44845	44842	46985	45059	
C_{50}	7,3	7,3	10,0	9,0	$7,4 \pm 2,0$
$\lambda_{no \text{ BSR}}$	3,5	3,5	3,7	3,3	$6,9 \pm 1,5$
k_{e0}	n.a.	0,251	n.a.	0,133	$0,11 \pm 0,06$
σ	12,2	12,2	14,0	12,3	$4,7 \pm 3,1$

Tab. 8: Pharmakodynamische Parameter für die Burst Suppression Rate

Ergebnisse der NONMEM Populationen fits oder Mittelwerte \pm SD der individuellen fits

C_{50} = Konzentration die 50% des maximalen Effektes bewirkt

$\lambda_{no \text{ BSR}}$ = Steigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung

k_{e0} = Konstante erster Ordnung die den Efflux vom Effekt-Kompartiment bestimmt

σ = Genauigkeit der BSR

4.4 P_K Werte

Die Leistung des Narcotrend-Index als Maß für die berechnete Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentration unterschied sich nicht signifikant von der des BIS Index (siehe Tab. 9).

Wir verglichen die Leistungen des Narcotrend-Index ($P_K = 0,77 \pm 0,07$) und des Bispektralindex ($P_K = 0,73 \pm 0,10$) als Messinstrumente für den Propofol-Arzneimittelleffekt für zwei unterschiedliche Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen. Einmal berechneten wir die Effekt-Kompartiment-Konzentration für den Marsh-Datensatz mit dem von uns optimierten k_{e0} -Wert und einmal mit dem be-

reits veröffentlichten k_{e0} -Wert von 0,239. Dieser k_{e0} -Wert stammt von Schüttler et al und wurde auch schon in anderen Untersuchungen verwendet [47, 58]. Die Leistung der Monitorsysteme konnte durch die Verwendung des von uns optimierten Wertes nicht gesteigert werden.

Hingegen resultiert aus dem Schnider-Datensatz mit optimiertem k_{e0} -Wert eine signifikant bessere Leistung des Narcotrend ($P_K = 0,77 \pm 0,06$) und des BIS-Index ($P_K = 0,73 \pm 0,10$) als EEG-Parameter zur Messung des Propofol Effekts verglichen mit den Effekt-Kompartiment-Konzentrationen berechnet aus dem k_{e0} -Wert von 0,458 min^{-1} von Schnider.

Generell waren die P_K Werte des Narcotrend-Monitors und des BIS-Monitors für die berechneten Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen basierend auf den Datensätzen von Marsh und Schnider mit optimierten k_{e0} -Werten und die individuell optimierten Plasma-Konzentrationen mit individuellen k_{e0} -Werten vergleichbar (siehe Tab. 9).

		BIS	Narcotrend	BSR
Marsh	k_{e0} 0,239	$0,73 \pm 0,10$ (0,84-0,55)	$0,77 \pm 0,07$ (0,87-0,55)	$0,87 \pm 0,11$ (0,97-0,53)
	BIS k_{e0} 0,247	$0,73 \pm 0,10$	$0,78 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,07$
	Narcotrend k_{e0} 0,284	(0,84-0,55)	(0,88-0,55)	(0,97-0,67)
	BSR k_{e0} 0,251			
Schnider	k_{e0} 0,458	$0,68 \pm 0,08$ (0,80-0,53)	$0,69 \pm 0,06$ (0,79-0,55)	$0,77 \pm 0,08$ (0,95-0,62)
	BIS k_{e0} 0,118	$0,73 \pm 0,10$ *	$0,77 \pm 0,06$ *	$0,88 \pm 0,08$ *
	Narcotrend k_{e0} 0,124	(0,82-0,55)	(0,83-0,56)	(0,97-0,67)
	BSR k_{e0} 0,133			
Individuell	Individueller k_{e0}	$0,76 \pm 0,07$ (0,87-0,58)	$0,79 \pm 0,06$ (0,93-0,65)	$0,88 \pm 0,07$ (0,98-0,73)

Die Werte sind Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen.

* $P < 0,001$, T-Test, berechneter k_{e0} Wert vs. veröffentlichter Wert

Tab. 9: Vorhersagewahrscheinlichkeiten (P_K -Werte) für BIS, Narcotrend und BSR zur Vorhersage der Effekt-Kompartiment-Konzentrationen.

5 Diskussion

Unsere Studie beschäftigt sich mit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol. Das Ziel unserer Untersuchung war es, die Genauigkeit der PK/PD Datensätze von Marsh [34] und Schnider [43, 44] für Propofol zu vergleichen. Unter Verwendung des Bispektralindex, des Narcotrendindex und der Burst Suppression Rate (BSR) verglichen wir außerdem verschiedene k_{e0} -Werte für Propofol.

Es zeigte sich, dass der pharmakokinetische Parametersatz von Schnider die gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen besser vorhersagen konnte als der von Marsh. In der pharmakodynamischen Analyse wichen unsere k_{e0} -Werte bis um das Vierfache von den publizierten Werten ab.

5.1 Pharmakokinetische Analyse

Basierend auf den Ergebnissen von Gepts [12] entwickelte Marsh einen pharmakokinetischen Datensatz der auf einem 3-Kompartiment-Modell aufbaut. Marsh überarbeitete dabei vor allem das zentrale Verteilungsvolumen. Sein Parameter-Satz nimmt ein zum Gewicht des Patienten proportionales Verteilungsvolumen an: $V_c = 0,228 \times$ aktuelles Körpergewicht. Der Datensatz nimmt eine lineare Pharmakokinetik für Propofol an. Er war bereits Bestandteil zahlreicher Untersuchungen und wurde schließlich in das erste für Propofol kommerziell erhältliche TCI-System für Narkosen bei Erwachsenen, den DiprifusorTM, eingebaut. Marsh et al. [34] untersuchten ebenfalls die Leistung ihres Parameter-Satzes an einem Kollektiv von Kindern. Es wurde eine systematische aber akzeptable Überschätzung der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen festgestellt, der Bias betrug 18,5%. Der MDPE betrug in unserer Population, bestehend aus erwachsenen männlichen Patienten, 31,1%. Der Marsh Datensatz neigt bei niedrigen Plasma-Konzentrationen zur Unterschätzung, bei hohen Plasma-Konzentrationen überschätzt er die wahren Werte. In Übereinstimmung mit unseren Untersuchungen beschrieben Fechner et al. einen vergleichbaren Vorhersagefehler von ca. 30 % [11]. Andere Autoren ermittelten einen MDPE von 10%, bzw. 16,2 % [49, 55]. Der von Schnider 1998 veröffentlichte pharmakokinetische Datensatz ist komplexer als der von Marsh. Im Gegensatz zu Marsh geht Schnider von einem konstanten zentralen Verteilungsvolumen von $V_c = 4,27$ aus. In die Berechnung von V_2 , Cl_1 und Cl_2 fließen das Alter, das Gewicht, der BMI und die Größe des individuellen Patienten ein. Dieser pharmakokinetische Parameter-Satz führt in unse-

rer Studiengruppe zu einem besseren MDPE von 18,9%. Durch die intra- und interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Größen von ca. 30 % gilt ein Bias von $\pm 30\%$ in der Literatur als akzeptables Ergebnis [16, 48]. Es wird in der Literatur diskutiert, ob mit einem starren pharmakokinetischen Modell überhaupt eine wesentlich bessere Leistung erzielt werden kann.

Die Begründung dieser Abweichungen zwischen der berechneten und der gemessenen Plasma-Konzentration liegt zum einen in der Tatsache, dass die pharmakokinetische Datensätze bei Patienten- oder Probanden-Gruppen ermittelt werden, die kinetischen Parameter des individuellen Patienten können davon jedoch erheblich abweichen. Hinzu kommt auch, dass die mit der Anästhesie und der Operation einhergehenden Änderungen wie im Herzzeitvolumen, der Durchblutung von Leber und Nieren, oder der Blutverlust, die die Verteilung und Elimination der Anästhetika beeinflussen kann, bei diesen pharmakokinetischen Modellen nicht berücksichtigt werden. Darum errechneten wir für die weitere pharmakodynamische Analyse für jeden einzelnen Patienten einen individuell optimierten pharmakokinetischen Datensatz, mit einem MDPE 2,8%.

5.2 Pharmakodynamische Analyse

Anästhetika entfalten ihre Wirkung nicht im Plasma-Kompartiment, sondern im Effekt-Kompartiment (Gehirn), dementsprechend zeigte sich das Ansteuern der Effekt-Kompartiment-Konzentration in der Literatur der Ansteuerung der Plasma-Konzentration mittels TCI überlegen [54, 59]. Zur Berechnung der Effekt-Kompartiment-Konzentration benötigt man eine zuverlässige Schätzung der Effekt-Kompartiment-Äquilibriations-Konstante k_{e0} . Der k_{e0} -Wert für den Parameter-Satz von Schnider [43, 44] wurde in einer kombinierten PK/PD Studie unter Verwendung des folgenden Ansatzes geschätzt. Nach Berechnung der pharmakokinetischen Parameter für ein Kompartiment-Modell ohne Effekt-Kompartiment, kann der k_{e0} -Wert direkt als der Wert geschätzt werden, der die Hysterese –Schleife in der Beziehung zwischen der Effekt- und der Plasma-Konzentration zur Auflösung bringt. Der k_{e0} -Wert kann mathematisch z.B. durch die „least-squares“ Methode ausgehend von einem E_{max} -Modell oder durch Minimierung der Fläche unter der Kurve (Area under the curve AUC) bestimmt werden. In der kombinierten Studie von Schnider et al. [44] wurde ein k_{e0} -Wert von $0,456 \text{ min}^{-1}$ ermittelt. Dieser Wert ist ungefähr viermal größer als der von uns in der vorliegenden Studie für den Schnider Datensatz errechnete k_{e0} -Wert

von $0,118 \text{ min}^{-1}$ für den BIS und $0,124 \text{ min}^{-1}$ für den Narcotrend.

Im Gegensatz hierzu entstammt der Marsh Datensatz einer rein pharmakokinetischen Studie ohne pharmakodynamischen Anteil [34]. Liegt lediglich ein reines PK Modell (wie beim Marsh Parameter-Satz) ohne einen Zeitverlauf des Effekts vor, so ist es nicht zulässig den k_{e0} -Wert einer pharmakodynamischen Studie (mit einem anderen PK Modell) zu nehmen und ihn unverändert auf das pharmakokinetische Modell von Interesse anzuwenden. Durch den t_{peak} Ansatz von Minto et al. [36] ist es möglich, für das pharmakokinetische Modell von Interesse den zugehörigen k_{e0} -Wert durch Berechnung der korrekten maximalen Effekt-Kompartiment-Konzentration (t_{peak}) zu schätzen. Dies wurde von Struys et al. [54] in einer Studie bestätigt, in der sie zum einen den von Billard et al. [2] ermittelten k_{e0} -Wert mit dem pharmakokinetischen Parameter-Satz von Marsh kombinierten und zum anderen den selben k_{e0} -Wert zunächst über den t_{peak} -Ansatz an den Datensatz von Marsh anpassten. Letztere Gruppe zeigte sich überlegen, sowohl beim Erreichen des Bewusstseinsverlustes als auch in der geringeren Kreislaufbelastung und dem niedrigeren Propofol-Verbrauch. Struys et al. ermittelten somit für den Marsh Parameter-Satz einen k_{e0} -Wert von $1,21 \text{ min}^{-1}$. Dieser Wert ist wiederum viermal höher als der von uns für den Marsh Datensatz ermittelte k_{e0} -Wert von $0,247 \text{ min}^{-1}$ als Ergebnis des BIS bzw. von $0,284 \text{ min}^{-1}$ unter Verwendung des Narcotrend.

Oft ist die direkte Wirkung von Medikamenten, in diesem Fall die Tiefe der Narkose, nur schwer zu messen und zu quantifizieren. Aus diesem Grund muss der zu messende Effekt in einer PK/PD Untersuchung durch eine stellvertretende Messvariable, hier das EEG, ersetzt werden. Die Grenzen eines PK/PD Ansatzes umfassen neben der Entwicklung geeigneter Modelle, die Gültigkeit des gewählten stellvertretenden Endpunktes. Aus diesem Grund ist ein kritischer Blick auf die EEG-Indices als stellvertretende Endpunkte zur Schätzung des k_{e0} -Werts notwendig. Wir machten in unserer Untersuchung vom Bispektralindex und vom Narcotrend-Index als EEG-Indices Gebrauch. Beide EEG-Parameter sind mit kommerziell erhältlichen Geräten leicht zu ermitteln, ohne dass das Roh-EEG aufbewahrt werden muss und ohne dass es notwendig ist, eine maßgeschneiderte Software zu entwickeln, die in der Lage ist, aus dem Roh-EEG die entsprechenden Parameter zu berechnen. Beide Monitor-Systeme sind in die Klinik eingeführt und akzeptiert.

Trotzdem muss man folgende Einschränkungen im Auge behalten:

- 1) Die Länge der Epochen die zur Berechnung der EEG-Parameter benötigt werden bewirken eine Zeitverzögerung. Je komplexer die EEG-Parameter sind, desto länger muss die Epoche zur Berechnung sein. Ein Beispiel ist die Quantifizierung der Phasenbeziehung wie sie im Algorithmus des Bispektralindex verwendet wird. Hier wird eine gewisse Anzahl von Epochen benötigt um zu unterscheiden, ob eine Phasenbeziehung zwischen zwei Frequenzen zufällig ist, oder ob eine Verbindung besteht. Der BIS-Monitor verwendet zur Berechnung seines Parameters eine Intervalllänge von 30 Sekunden, der Narcotrend Index von 20 Sekunden. In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen k_{e0} -Wert und der Länge des zu berechnenden Intervalls beschrieben [2]. Hierbei scheint es, als erhöhe sich der k_{e0} -Wert mit Verkürzung der Intervalllänge [27, 44], was auch in unserer Untersuchung bestätigt wird (vgl. Tab. 6).
- 2) Das Glätten der Roh-Daten, also die Mittelung der Daten, ist sowohl Teil des BIS- als auch des Narcotrend-Algorithmus. Beim Narcotrend wird alle 5 Sekunden ein neues Klassifikationsergebnis ausgegeben. Dies entspricht dem gewichteten Mittelwert aus der aktuellen Klassifikation und den Klassifikationen der Vorgängerabschnitte. Beim BIS resultiert der herausgegebene Wert aus der gleitenden Mittelung aus einem vom Benutzer wählbaren Zeitfenster von 15 oder 30 Sekunden. Dies trägt weiter zur Zeitverzögerung bei. Durch diese Mittelung sind kurzfristige Änderungen des Effektes für den Anwender nicht gut sichtbar.
- 3) In die Monitor-Systeme sind zwei unterschiedliche Algorithmen zur Artefakt-Erkennung eingearbeitet. Der erste Artefakt-Erkennungs-Algorithmus erkennt spezifische Artefakte wie EKG, Schrittmacher-Spikes, EMG-Aktivität oder Augenbewegungen durch das Überschreiten vorgegebener Grenzwerte. Der zweite Artefakt-Erkennungs-Algorithmus ist allgemeiner: Weicht die Varianz einer Roh-EEG-Epoche beim Bispektralindex-Monitor erheblich vom Durchschnitt der vorangegangenen Epochen ab, so wird die neue Epoche als „noisy“ gekennzeichnet und nicht weiter verarbeitet. Trotzdem wird die neue Varianz aber in den neuen Durchschnitt mit aufgenommen. Bleiben die Abweichungen der neuen EEG-Epochen im Vergleich zur vorherigen „baseline“ bestehen, so passt sich das System langsam an, indem es die mittleren Varianzen an den neuen Wert langsam annähert [40]. Dies stimmt mit der Beschreibung des Narcotrend-Algorithmus überein, bei dem „Hintergrund-Parameter“ (wie beispielsweise die Amplitudenhöhe) während dem Verlauf einer elektroenzepha-

logarithmischen Aufnahme individuell berechnet und ständig aktualisiert werden [25, 46]. Dieser Artefakt-Algorithmus ist sehr effektiv, aber die langsame Anpassung könnte für die verzögerte Anzeige eines neuen Index-Wertes verantwortlich sein. Dies ist besonders beim Übergang von Vollnarkose in den Wach-Zustand von großer Relevanz und kann in pharmakodynamischen Studien in einer zusätzlichen Zeitverzögerung resultieren [20].

Im Gegensatz hierzu verwendeten Schnider et al. [44] in ihrem pharmakodynamischen Teil der Untersuchung die Spektrale Eckfrequenz 95, die aus 2 sekundigen Epochen berechnet wurde. Ihre Zeit bis zum Effekthöhepunkt (t_{peak}) wurde ebenso von Struys et al. [54] zur Berechnung des k_{e0} -Wertes für den Marsh Parameter-Satz verwendet.

Vorteile dieses Ansatzes sind:

- 1) Eine kurze Dauer der untersuchten Epochen (2 Sekunden)
- 2) keine Glättung der Daten,
- 3) kein Algorithmus zur Artefakt-Erkennung.

Die Verwendung des BIS und des Narcotrend-Index in unserer Studie führte zu einem viermal kleineren k_{e0} -Wert und somit zu einer vierfach größeren Äquilibrationshalbwertszeit. Daher mögen die speziellen Eigenschaften dieser bearbeiteten EEG-Parameter den Gebrauch in der täglichen klinischen Praxis unterstützen, aber den Nutzen in zeitsensiblen pharmakodynamischen Studien in Frage stellen.

5.3 Pharmakodynamisches Plateau

Neuere Publikationen deuten auf ein pharmakodynamisches Plateau für den Bispektralindex und den Narcotrend-Index hin [4, 37]. Dieses Plateau führt dazu, dass die EEG-Werte trotz Änderung der Plasma-Konzentration auf gleichem Niveau bleiben und somit für eine weitere Untersuchung der Effekt-Kompartiment-Konzentration nicht herangezogen werden können.

In einer vorangegangenen Untersuchung verglichen Kreuer et al. die Eignung des Bispektral- und des Narcotrend-Index für die Quantifizierung der pharmakodynamischen Effekte von Isofluran [28] mit einem neu entwickelten Modell bestehend aus

zwei mit einander verknüpften sigmoidalen Kurven. Die erste sigmoidale Kurve beschreibt hierbei die elektroenzephalographischen Antworten vor dem Beginn der Burst Suppression, die zweite Kurve beschreibt die elektroenzephalographischen Antworten mit Burst Suppression. Zur Überprüfung, ob ein bisigmoidales Modell geeignet ist die Beziehung zwischen der Sevofluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration und dem BIS bzw. Narcotrend-Index zu beschreiben, untersuchten Kreuer et al. visuell die Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne ein zugrunde liegendes Modell (nicht veröffentlichte Daten). Es wurde ein k_{e0} -Wert gewählt, der die Hysterese-Schleife adäquat zur Auflösung bringt. In den meisten Fällen wurde eine einzelne sigmoidale Kurve verwendet um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Anästhetika und elektroenzephalographischen Daten darzustellen. Eine sigmoidale Funktion hat den Vorteil der hohen Flexibilität, d.h. sie ist genauso geeignet Daten einer annähernden Stufenfunktion zu beschreiben, wie auch Daten die fast einer linearen Funktion folgen. Dennoch würde das Fitten dieser Dosis-Wirkungs-Kurve zur Berechnung des k_{e0} -Wertes bei Verwendung einer einzelnen sigmoidalen Kurve mit einem beträchtlichen Plateau zu einer falschen Schätzung führen.

Zur Validierung der k_{e0} -Werte, die mit dem neuen PK/PD-Modell berechnet wurden, ermittelten wir die individuellen k_{e0} -Werte für jeden einzelnen Patienten unter Verwendung des neuen Modells und Modell-unabhängig durch Minimierung der Fläche unter der Kurve. Diese Berechnungen wurden auf der Basis individuell optimierter Plasma-Konzentrationen gemacht. Die mittleren k_{e0} -Werte von beiden mathematischen Ansätzen zeigten vergleichbare Ergebnisse mit $0,17 \pm 0,12 \text{ min}^{-1}$ (NONMEM fit einschließlich des Plateaus) vs. $0,16 \pm 0,14 \text{ min}^{-1}$ (Fläche unter der Kurve) für den BIS und $0,16 \pm 0,14$ vs. $0,15 \pm 0,14$ für den Narcotrend.

5.4 P_K -Werte

Zusätzlich wollten wir die Leistung des BIS- und des Narcotend-Monitors als Messinstrument der Narkosetiefe während einer Narkose mit Propofol untersuchen. Darum entschieden wir uns für die Modell-unabhängige Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K -Wert).

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K -Wert) ist die Wahrscheinlichkeit mit der der EEG-Parameter die Effekt-Kompartiment-Konzentration des verwendeten Medikaments korrekt vorhersagt. Diese Methode ist eine adäquate Alternative zur Berech-

nung des Determinations-Koeffizienten R^2 zur Beurteilung der Leistung eines EEG-Parameters als Messinstrument des Anästhetika-Effektes [3]. Viele Untersuchungen, die sich mit der Vorhersage von Effekt-Kompartiment-Konzentrationen durch EEG-Parameter beschäftigt haben, machten Gebrauch vom Determinations-Koeffizienten R^2 . Voraussetzung hierfür ist jedoch die Verwendung eines einfachen sigmoidalen E_{\max} -Modells zur Berechnung des pharmakodynamischen Datensatzes. Dies war in der vorliegenden Studie aus oben genannten Gründen nicht möglich. Die Prediction Probability hingegen kann auch beim modifizierten E_{\max} -Modell bestehend aus zwei sigmoidalen Kurven angewandt werden.

Die P_K -Werte für die berechneten Propofol-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen waren vergleichbar für die beiden untersuchten Monitorsysteme.

5.5 Fazit der vorliegenden Untersuchung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl das Schnider- als auch das Marsh-Modell zu akzeptablen Ergebnissen führten. Im direkten Vergleich zeigte das Schnider-Modell in der Schätzung der Propofol-Plasma-Konzentrationen die besseren Ergebnisse als das Marsh-Modell.

Die Verwendung des Bispektralindex und des Narcotrend-Index in unserer Studie führte zu einem vierfach kleineren k_{e0} -Wert und somit zu einer vierfach größeren Äquilibrationshalbwertszeit. Bei dem klinischen Gebrauch des BIS oder des Narcotrend könnten die bisher veröffentlichten k_{e0} -Werte zu einer nicht zufrieden stellenden Narkosetiefe führen.

Der Narcotrend- und der BIS-Monitor zeigten bei der Verwendung als Messinstrumente der Narkosetiefe bei Propofolnarkosen vergleichbare Ergebnisse.

Literaturverzeichnis

- [1] Bauer M, Wilhelm W, Kramer T, Kreuer S, Brandt A, Adams A, Hoff G, Larsen R (2004) Impact of BIS monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesiology* 101: 1096-1104
- [2] Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL (1997) A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 61: 45-58
- [3] Bruhn J, Röpcke H, Hoefft A (2000) Approximate entropy as an EEG measure of anaesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 92: 715-726
- [4] Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL (2001) Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth* 87: 505-507
- [5] Bruhn J, Bischoff P, Kreuer S, Schultz A, Wilhelm W (2004) Baxter Diaries: Überwachung der Narkosetiefe
- [6] Bruhn J (2005) BIS-Monitor. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln
- [7] Bruhn J, Schumacher PM, Bouillon TW (2005) Wirkortäquilibration, Anschlagzeit, „time to peak effect“. Bedeutung pharmakokinetisch-dynamischer Prinzipien für die tägliche klinische Praxis. *Anästhesist* 54: 1021-1031
- [8] Bryson HM, Fulton BM, Faulds D (1995) Propofol-An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 50: 513-559
- [9] Coetze JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L (1995) Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. *Anaesthesiology* 82: 1328-1345
- [10] Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 20-26

- [11] Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schüttler J (1998) Prädiktivität und Präzision einer „target-controlled infusion“ (TCI) von Propofol mit dem System „Disoprifusor TCI“. *Anaesthesist* 47: 663-668
- [12] Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ (1987) Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66: 1256-1263
- [13] Heidegger T, Minto CF, Schnider TW (2004) Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Der Anästhesist* 2004 Online First
- [14] Hill AV (1910) The possible effect of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves *Journal of Physiology* 1910, 40: vi-vii
- [15] Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K, Kluger M, Gunn K, Warwick N (1999) Safety and efficacy of target controlled infusion (Diprifusor) vs. manually controlled infusion of propofol for anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 27: 260-264
- [16] Jacobs JR, Glass PSA, Reves JG (1991) Technology for continuous infusion in anesthesia. *Int Anesth Clin* 29: 39-52
- [17] Jaspers HH (1958) The ten-twenty electrode system of the international federation of electroencephalography and clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 321-375
- [18] Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336-1344
- [19] Johnson KB, Egan TD, Kern SE, McJames SW, Cluff ML, Pace NL (2004) Influence of hemorrhagic shock followed by crystalloid resuscitation on propofol: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 101: 647-59
- [20] Klesper S, Zanner R, Kochs EF, Schmid S, Schneider G (2005) Time delay of Narcotrend index calculation. *Anesthesiology* 103: A61
- [21] Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R (2001) Validierung der automatisierten EEG-Analyse nach Kugler (Narcotrend) durch visuellen Nachbefundung. *Anaesthesiol Intensivmed* 42:

A-508

- [22] Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W (2001) The Narcotrend-a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. *Anaesthesist* 50: 921-925
- [23] Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W (2002) Narcotend-Stadien und endexpiratorische Desflurankonzentration. *Anaesthesist* 51: 800-804
- [24] Kreuer S, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W (2003) Narcotrend or BIS monitoring during desflurane-remifentanil anaesthesia- a comparison with a standard patient group. *Eur J Anaesthesiol ; Suppl.* 30:24
- [25] Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W (2003) Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anaesthesia. *Anesthesiology* 99: 34-41
- [26] Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W (2004) Comparability of Narcotrend Index and Bispectral Index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 93: 235-240
- [27] Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, Larsen R, Bruhn J (2004) Narcotrend Index versus Bispectral Index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 98: 692-697
- [28] Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W (2004) Application of BIS and Narcotrend Index to the measurement of electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology* 101: 847-854
- [29] Kreuer S, Wilhelm W (2005) Der Narcotrend-Monitor. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis.* Deutscher Ärzte Verlag, Köln S. 108-127
- [30] Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T (2007) Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist*
- [31] Kugler J (1981) *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.* Thieme, Stuttgart New York 1981
- [32] Lim TA (2003) A novel method of deriving the effect compartment equi-

- librium rate constant for propofol. *Br J Anaesth* 91: 730-732
- [33] Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA (1937) Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21: 127-144
- [34] Marsh B., White M. Morton N. Kenny G.N.C. (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children *British Journal of Anaesthesia* 67: 41-48
- [35] Mazzarella B, Melloni C, Montanini S, Novelli GP, Peduto VA, Santandrea E, Vincenti E, Zattoni J (1999) Comparison of manual infusion of propofol and target-controlled infusion: Effectiveness, safety and acceptability. *Minerva Anestesiol* 65: 701-709
- [36] Minto, CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL (2003) Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 99: 324-33
- [37] Olofson E, Dahan A (1999) The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 90: 1345-1353
- [38] Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Ngygen Q, Schaffer R, Donaldson G, Jacobson RC, Chapman CR (1996) Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology* 84: 23-37
- [39] Plummer GF (1983) Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography* 421: 171-176
- [40] Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 98: 980-1002
- [41] Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoefft A (1999) Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowness effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 91: 397-405
- [42] Schmidt GN, Bischoff P (2005) EEG-Monoparameter. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. Deutscher Ärzte Verlag, Köln S. 39-47
- [43] Schnider T.W., Minto C.F., Gambus P.L., Andresen C., Goodale D.B.,

- Shafer S.L., Youngs E.J. (1998) The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers *Anesthesiology* 88: 1170-82
- [44] Schnider T.W., Minto C.F., Shafer S.L., Gambus P.L., Andresen C., Goodale D.B. Youngs E.J. (1999) The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 90: 1502-1516
- [45] Schultz B, Grouven U, Schultz A (2002) Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anesthesia: a validation study. *Biomed Tech* 47: 9-13
- [46] Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. (2003) The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. *Anaesthetist* 52:1143-1148
- [47] Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H (1986) Pharmacokinetic-dynamic modeling of Diprivan. *Anesthesiology* 65: A-549
- [48] Schüttler J, Kloos H, Schwilden H, Stoeckel H (1988) Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anesthesia* 43: 2-7
- [49] Servin FS, Marchand-Maillet F, Desmots JM (1998) Influence of analgesic supplementation on the target propofol concentrations for anesthesia with „Diprifusor“ TCI. *Anesthesia* 53: 72-76
- [50] Shafer SL Pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis with NONMEM. NONMEM Workshop San Francisco, California
- [51] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. (1979) Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25: 358-371
- [52] Smith W.D., Dutton R.C., Smith N.Ty. (1996) Measuring the performance of anesthetic depth indicators *Anesthesiology* 84: 38-51
- [53] Struys M, Versichelen L, Rolly G (1998) Influence of preanaesthetic medication on target propofol concentration using a „Diprifusor“ TCI system during ambulatory surgery. *Anesthesia* 53: 68-71
- [54] Struys M, DeSmet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G (2000) Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled

- infusion for propofol. *Anesthesiology* 92: 399-406
- [55] Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS (1998) Evaluation of the predictive performance of a „Diprifusor“ TCI system. *Anesthesia* 53: 61-67
- [56] Trapani G, Altomare C, Sanna E, Biggio G, Liso G (2000) Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-Activity relationships and drug delivery. *Current Medicinal Chemistry* 7:249-271
- [57] Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL (1992) Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 20: 63-94
- [58] Vuyk J, Mertens MJ, Olofson E, et al (1997) Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87: 1549-62
- [59] Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PSA (1999) Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol. *Anesthesiology* 90: 92-97
- [60] White M, Schenkels MJ, Engberts FH et al. (1995) Effect-site modeling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 82:333-339
- [61] Wietasch JKG (2004) Pharmakologische Grundlagen moderner intravenöser Anästhesieverfahren und ihre Bedeutung für die Steuerung der Narkosetiefe. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln S. 297-336
- [62] Wietasch JKG, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knuefermann P, Brauer U, Hoeft A (2006) The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: a clinical investigation with two propofol formulations. *Anesth Analg* 102: 430-437
- [63] Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R, Narctorend study group (2002) Narcotrend-EEG-Monitoring bei totaler intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* 51: 980-988
- [64] Wilhelm W, Kreuer S (2003) Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 44: 8-15

- [65] Wilhelm W (2005) EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln
- [66] Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg): Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. Deutscher Ärzte Verlag, Köln
- [67] Zschocke S (1995) Klinische Elektroenzephalographie. Springer Verlag

6 Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung der Arbeit unterstützt haben.

Danken möchte ich **Herrn Prof. Dr. med. R. Larsen**, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Homburg für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn PD. Dr. med. Sascha Kreuer**, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Homburg, für die Vergabe der Dissertation und die Betreuung während der Arbeit.

Mein Dank gilt auch **Herrn Dr. med. Stephan Ziegeler**, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Homburg, für die Betreuung sowie die kritische Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch **Herrn PD Dr. med. Andreas Biedler**, Chefarzt der Anästhesiologischen Abteilung der Kath. Kliniken Essen-Nord-West, für die ausgezeichnete Organisation während der gesamten klinischen Studie.

Herrn Dr. med. Oliver Keller, Assistenzarzt der Klinik für Anästhesie der Universitätsklinik Homburg, danke ich für die ständige Hilfe und Unterstützung der Studie.

Des Weiteren möchte ich **Herrn Dr. Frank T. Peters**, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes, für die gute Zusammenarbeit danken.

Ich danke meinen Eltern, **Christa und Wolfgang Wagner**, für die ständige finanzielle und moralische Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich danke ich ganz besonders meinem Freund, **Jens Roch**, für die kritische Durchsicht meiner Arbeit und die aufbauenden Worte in jeder Phase der Promotion.

Lebenslauf

Persönliche Daten

geb. am 25.04.1981 in Saarbrücken

ledig

Schule

08/1997-07/1998 Austauschschülerin an der West Sioux High School, Harwarden, Iowa, USA

10.06.2000 Abitur am Hochwald-Gymnasium Wadern
Note: 1,3

Studium

2000-2001 Studium der Rechtswissenschaften an der Universität des Saarlandes

10/2001-11/2007 Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes

10/2001-09/2003 Vorklinisches Studium

11.09.2003 Ärztliche Vorprüfung: Note 2,3

09/2003-11/2007 Klinisches Studium

09/2005-03/2006 Université de Nancy, Frankreich, Erasmus-Stipendiatin,

08/2006-07/2007 Praktisches Jahr am Klinikum Saarbrücken

05/2004-heute Promotion: „Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol.“ am Institut für Anästhesiologie der Universitätsklinik Homburg/Saar

Arbeitsstellen

01/2008- heute Assistenzärztin in der Frauenklinik des Klinikums Pforzheim

Famulaturen

03/2004 Internistische Famulatur im Kreiskrankenhaus St.Ingbert

08/2004 Anästhesiologische Famulatur an der Universitätsklinik Homburg

03/2005 Gynäkologische Famulatur am St.Josef Krankenhaus, Dudweiler

08/2005 Internistische Famulatur an der Universitätsklinik Göteborg, Schweden

Zusatzqualifikationen

Sprachen: Englisch (sehr gut), Französisch (gut), Schwedisch (Grundkenntnisse)