

**Leistungsfähigkeit pharmakokinetischer Parametersätze bei der Vorhersage des
Propofol Plasmaspiegels bei kardiochirurgischen Patienten**

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

vorgelegt von Nicholas Kiefer
aus Alfter

2009

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

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hoefft
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Datum der Mündlichen Prüfung: 31. August 2009

Aus der
Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoefft

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....		5
1	Einleitung	8
2	Methoden.....	10
2.1	Auswahl der Patienten.....	10
2.1.1	Einschlusskriterien.....	10
2.1.2	Ausschlusskriterien	10
2.1.3	Fallzahl und Gruppeneinteilung	11
2.1.4	Randomisierung	13
2.2	Ablauf der Untersuchung	13
2.3	Quantitative Bestimmung von Propofol.....	17
2.4	Pharmakokinetische Analyse	18
2.4.1	Parametersätze von Marsh, Schnider und Wietasch.....	18
2.4.1.1	Die Veröffentlichung von Marsh et al.....	53
2.4.1.2	Die Veröffentlichung von Schnider et al.	54
2.4.1.3	Die Veröffentlichung von Wietasch et al.	55
2.4.2	Nichtkompartimentelle Analyse	20
2.4.3	Populationskinetische Analyse	21
2.4.4	Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des TOI-Algorithmus	22
2.4.5	Analyse der Einflüsse durch die Galenik.....	23
2.4.6	Analyse der Einflüsse durch Sufentanil	23
2.4.7	Statistische Analyse	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Demographik	25
3.2	Propofolgabe.....	26
3.3	Nichtkompartimentelle Analyse	27
3.4	Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des TOI-Algorithmus	28
3.5	Populationskinetische Analyse der Propofol Plasmakonzentrationen.....	38
3.5.1	Erstellung eines populationskinetischen Parametersatzes	38
3.5.2	Performance des neuen Parametersatzes.....	38

3.6	Vergleich der Präparationen in der nicht kompartmentellen Analyse.....	41
3.7	Interaktion zwischen Propofol und Sufentanil.....	43
3.8	Frühe Phase der Elimination	44
4	Diskussion.....	45
4.1	Methodenkritik.....	45
4.1.1	Patientenauswahl und Protokollerfüllung	45
4.1.2	Protokoll und Ablauf der Messungen	46
4.1.2.1	Applikation von Propofol und Dokumentation.....	42
4.1.2.2	Bestimmung der Propofol Konzentration in den Proben	44
4.1.2.3	Propofolgabe, Dosierung und Entnahmezeitpunkte.....	45
4.1.2.4	Blutentnahme	50
4.1.3	Pharmakokinetische Berechnungen	54
4.1.3.1	Nichtkompartimentelle Analyse.....	50
4.1.3.2	Kompartimentelle Analyse.....	51
4.1.3.3	Analyse der Interaktion von Propofol und Sufentanil.....	52
4.1.4	Statistik.....	56
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	57
4.2.1	Vergleich der Parametersätze von Marsh, Schnider und Wietasch.....	57
4.2.2	MdPE, MdAPE und Wobble.....	58
4.2.3	Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen	58
4.2.4	Analyse des neuen Parametersatzes	61
4.2.4.1	Performance des neuen Parametersatzes.....	62
4.2.4.2	Einfluss der Galenik auf Pharmakokinetik und Vorhersagefehler.....	62
4.1.2.3	Einfluss von Sufentanil	50
4.2.5	Beurteilung der Parametersätze in Bezug auf ihre klinische Anwendung	66
5	Zusammenfassung	71
	Literatur	72
	Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACB	Aortokoronare Bypassoperation
AKE	Aortenklappenersatz
ANOVA	analysis of variance
APE	Absolute Performance Error
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	area under the curve
BIS	Bispektralindex
C	Konzentration
C_b	berechnete Konzentration
CL	clearance
C_m	gemessene Konzentration
CV	interindividueller Variationskoeffizient
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ERR	Restfehler der Populationsanalyse
ES	Ende der Sedierung
G	Erdbeschleunigung
HPLC	high pressure liquid chromatography
HZV	Herz-Zeit-Volumen
I.E.	Internationale Einheiten

i.v.	intravenös
ICH	International Conference of Harmonisation
ITSB	iterative two stage bayesian approach
K	Klappenoperation (Ersatz oder Rekonstruktion)
k_{e0}	Biophasenkonstante
KG	Körpergewicht
LCT	long chain triglycerides, langkettige Fettsäuren
M/P	gemessene/berechnete Plasmakonzentration
m/w	männlich/weiblich
MCPM	Monte-Carlo Parametric Expectation Maximization Algorithm
MCT	medium chain triglycerides
MdAPE	Median des absolute performance error
MdPE	Median des performance error
MdAWR	Median der absolute weighted residuals
MdWR	Median der weighted residuals
MKE	Mitralklappenersatz
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OF	objective function
OP	Operation
p	Geschätztes Maß der statistischen Signifikanz
PD	Pooled data
PE	performance error

PEEP	Positive endexpiratory pressure
Q_2, Q_3	Umverteilungsclearances
r^2	Maß der Güte der Regression
SAE	Severe adverse event
SD	Standardabweichung
SE	Standard error
SEE	Standard error of the estimates
T	Zeitpunkt
TCI	target controlled infusion
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
TM 1	Zeitpunkt Start Medikament 1
TM 2	Zeitpunkt Start Medikament 2
UDP	Uridin Diphosphat
TOI	target oriented infusion
V_1	Zentrales Verteilungsvolumen [1]
V_2, V_3	Flaches bzw. tiefes peripheres Kompartiment
$V_{d_{ss}}$	Verteilungsvolumen im steady state
A	Irrtumswahrscheinlichkeit
H	Zufallsvariable
$\eta(i)$	individueller Wert der Zufallsvariablen
Θ	Populations-Parameter
χ^2	Chi-Quadrat-Test
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wird in der Anästhesie und in der Intensivmedizin als Hypnotikum und Sedativum angewandt [Murdoch und Cohen, 2000]. Es dient zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose sowie zur Sedierung im Rahmen kleinerer Eingriffe oder bei kritisch kranken Patienten. Insbesondere im Vergleich zu anderen für diese Indikation eingesetzten Hypnotika ist bei Propofol die kontext sensitive Halbwertszeit außergewöhnlich kurz [Hughes et al., 1992], so dass auch nach längerer Anwendung die Aufwachzeit kurz ist.

Seinen heutigen Stellenwert nimmt das Propofol durch den verbreiteten Einsatz der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) ein [Fulton und Goa, 1996]. Bei dieser Anästhesietechnik wird sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung der Narkose ein i.v. Hypnotikum über eine Spritzenpumpe infundiert. Dabei kann die klassische, nicht-kompartimentelle Pharmakokinetik den Plasmaspiegel von Propofol nur unzureichend vorhersagen. Ein kompartimentelles pharmakokinetisches Modell berücksichtigt neben der Elimination eines Pharmakons auch dessen Umverteilung innerhalb des Organismus. Dabei wird dieser in fiktive, nicht-anatomische Räume mit hypothetischen Volumina, sogenannte Kompartimente, eingeteilt. Sind die Volumina der Kompartimente, Eliminationsclearance und Umverteilungsclearances für eine Substanz bekannt, kann jederzeit aus der Gesamtheit der Infusionsraten (*dosing history*) die aktuelle Plasmakonzentration vorhergesagt oder die zum Erreichen eines erwünschten Plasmaspiegels erforderliche Infusionsrate berechnet werden. Allerdings muss diese Infusionsrate kontinuierlich berechnet und angepasst werden. Deshalb werden vermehrt computergesteuerte, automatische Pumpen eingesetzt (z.B. Zeneca Diprifusor[®], Fresenius Master TCI[®], Alaris Asena PK[®], Braun fm anaesthesia[®]). Da diese Pumpensysteme einen vom Anästhesisten angegebenen Plasmaspiegel als Ziel (engl. „*target*“) ansteuern, bezeichnet man sie als *target controlled infusion* Systeme (TCI-Systeme). Eine klinisch seltener eingesetzte Variante ist die *target oriented infusion* (TOI), bei der die Infusionsrate manuell vorgegeben wird und das System eine Vorhersage für den aktuellen Plasmaspiegel berechnet.

Ziel der Hersteller dieser Systeme ist es, die Dosierung von Propofol so einfach wie bei einem Vapor für volatile Anästhetika zu machen („i.v.-Vapor“, [Wietasch, 2005]). Allerdings fehlt im Vergleich zur Inhalationsanästhesie, bei der die Messung der endtidalen Fraktion des Narkosegases Standard ist, die Möglichkeit der Messung der Plasmakonzentration. Die

Genauigkeit der Vorhersage hängt nur vom pharmakokinetischen Modell und der interindividuellen Pharmakokinetik ab, eine Kontrolle ist nicht möglich.

Die Daten, die den Berechnungen dieser Modelle zu Grunde liegen, wurden jedoch größtenteils in kleineren, z.T. an gesunden Probanden durchgeführten Studien gewonnen. Solche Studien spiegeln die klinische Situation nur unzureichend wider [Adam et al., 1983; Cockshott et al., 1987; Gepts et al., 1987; Gepts et al., 1988; Kanto und Gepts, 1989; Kay et al., 1985; Kay et al., 1986; Kim et al., 2007; Kirkpatrick et al., 1988; Marsh et al., 1991; Saint-Maurice et al., 1989; Schnider et al., 1998; Schuttler und Ihmsen, 2000; Servin et al., 1990; Tackley et al., 1989; Wietasch et al., 2006]. Darüber hinaus können Modelle immer nur die Pharmakokinetik in einer Population angeben. Individuelle Eigenschaften des einzelnen Patienten, veränderte klinische Situationen oder Medikamenteninteraktionen werden nicht berücksichtigt. Gerade Interaktionen mit Opiaten, bei der TIVA typischerweise mit Propofol zusammen infundiert, werden in der Literatur immer wieder diskutiert. Dabei wird von einer Verminderung der Eliminationsclearance von Propofol in Gegenwart von Opiaten berichtet, die Datenlage ist jedoch uneinheitlich [Bouillon et al., 2002; Dixon et al., 1990; Mertens et al., 2001; Mertens et al., 2004; Vuyk et al., 1995b; Vuyk, 2001].

Das wasserunlösliche Propofol wurde bei seiner Markteinführung im Jahre 1977 durch den Lösungsvermittler Cremophor solubilisiert. Nach dem Auftreten anaphylaktischer Reaktionen [Baker und Naguib, 2005] wurde es vom Markt genommen und 1986 in einer neuen Galenik als triglyceridhaltige Lösung mit ausschließlich langkettigen Fettsäuren wieder eingeführt. Diese neu eingeführte Formulation weist jedoch Nachteile wie einen unangenehmen Injektionsschmerz [Gutmann et al., 2006] und einen möglichen Einfluss auf die Triglyceridspiegel [Lutz et al., 1989] auf, so dass eine neue Galenik mit einem Anteil von 45% mittelkettiger Fettsäuren eingeführt wurde. Die Art der Fettemulsion kann einen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines Pharmakons ausüben [Straathof et al., 1984; Tibell et al., 1995; Webster et al., 1996].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine TIVA mit Propofol in der klinischen Anwendung zu untersuchen, um:

1. Die Genauigkeit (Performance) der in kommerziellen Propofol Pumpensystemen implementierten Parametersätze zu überprüfen
2. Einen Parametersatz zu errechnen, der für Anästhesie und Sedierung geeignet ist.
3. Einflüsse der Galenik und der Komedikation mit Sufentanil auf die Pharmakokinetik von Propofol zu untersuchen.

2 Methoden

Die Untersuchung wurde nach den Empfehlungen zur Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation (ICH) [Wermeling, 1999] durchgeführt und befand sich in Übereinstimmung mit der revidierten „Deklaration von Helsinki“ des Weltärztebundes von 1983 bzw. den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen. Sie wurde durch die Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Antrag Nr. 168/97 und Folgeanträge) und mit dem schriftlichen Einverständnis der Patienten durchgeführt. Die Untersuchung wurde von der Firma B. Braun Melsungen finanziell unterstützt.

2.1 Auswahl der Patienten

Die Vorhersagegenauigkeit etablierter Parameter sollte an einer Population von Patienten mit erheblichen Vorerkrankungen getestet und Daten für die Berechnung eines neuen Parametersatzes erhoben werden. Der Untersuchungszeitraum sollte möglichst lang sein, um auch das Verhalten der langsam äquilibrierenden Gewebe korrekt abzubilden. Für die Untersuchung wurden deshalb in Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn kardiochirurgische Patienten ausgewählt, bei denen eine elektive Bypass- oder Klappenoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine geplant war. Bei diesen Patienten entspricht eine postoperative Sedierung von 24 Stunden dem üblichen Vorgehen.

2.1.1 *Einschlusskriterien*

- Volljährige Patienten beider Geschlechter, die sich einer elektiven Herzoperation (Bypass- oder Klappenchirurgie) unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen
- Risikogruppe ASA II-III nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) [Keats, 1978]

2.1.2 *Ausschlusskriterien*

Als allgemeine Ausschlusskriterien galten

- die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Medikamenten- und Drogenabusus
- eine voraussichtliche Sedierungsdauer unter 24h.

Spezielle Ausschlusskriterien waren:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Propofol oder Fettemulsion
- Neurologische Vorerkrankungen mit der Möglichkeit einer bleibenden EEG-Veränderung (Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma)
- stark eingeschränkte Leberfunktion mit einer Cholesteraseaktivität unter 1000 U/l
- dekompenzierte oder terminale Niereninsuffizienz
- extreme Adipositas oder Kachexie mit einem Broca-Index $>+50\%$ oder $<-30\%$
- langwirkende Sedativa am Tag der Operation (z.B. Flunitrazepam)
- Schwangerschaft
- Ejektionsfraktion $<35\%$ oder hämodynamische Instabilität zum Zeitpunkt des Aufklärungsgespräches

Im Rahmen der Narkose und Sedierung waren außer Sufentanil keine weiteren Opioide mit Ausnahme von Pethidin zulässig.

2.1.3 Fallzahl und Gruppeneinteilung

Für eine pharmakokinetische Studie ist keine Power Analyse durchzuführen, da es sich bei einer solchen Untersuchung nicht um einen Vergleich zwischen zwei Gruppen handelt, bei dem die Fallzahl nach der Größe des erwarteten Effektes festgelegt würde.

Eine Fallzahl von 56 Patienten wurde im Hinblick auf gleichzeitig durchgeführte Untersuchungen des Einflusses der Fettemulsion auf den Triglyceridstatus und immunologische Parameter festgelegt. Auf diese Arbeiten sei dazu verwiesen [Botzem, 2003; Seifert, 2004].

Für die vorliegende Arbeit wurde das Kollektiv in zwei Gruppen mit je 28 Patienten wie folgt unterteilt: Jede Gruppe umfasste 28 Patienten. Gruppe „LCT“ erhielt die Propofolversion des Herstellers AstraZeneca, das nur in langkettigen Fettsäuren (*long chain triglycerides* „LCT“) solubilisiert ist, Gruppe „LCT/MCT“ erhielt das Präparat der Firma B. Braun, das sowohl lang- als auch mittelkettige Fettsäuren enthält (*middle chain/long chain triglycerides* „MCT/LCT“).

Jede dieser Gruppen wurde in zwei Untergruppen geteilt: In der ersten Untergruppe wurde über 16 Minuten ausschließlich Propofol infundiert, nach Ablauf der 16 Minuten zusätzlich Sufentanil bis zum Ende der Sedierung. In der zweiten Untergruppe wurde zuerst Sufentanil infundiert, dann Propofol. Eine graphische Darstellung der Infusionsregime bietet Abb. 1.

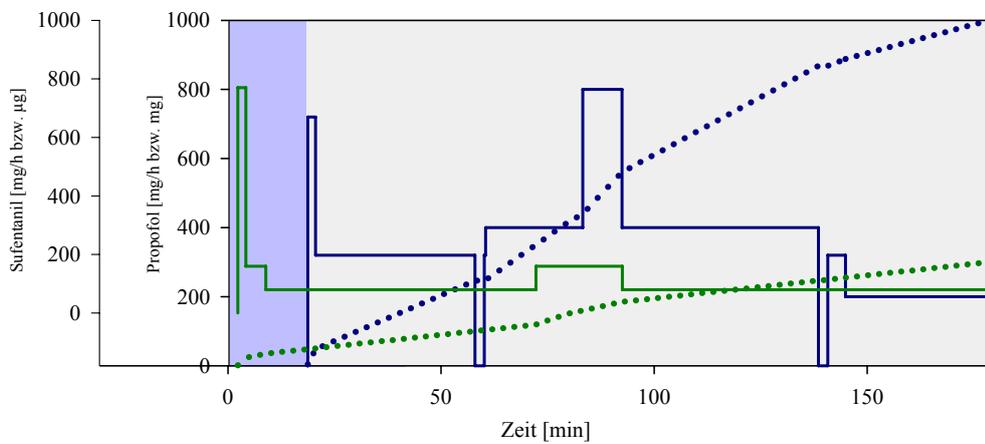
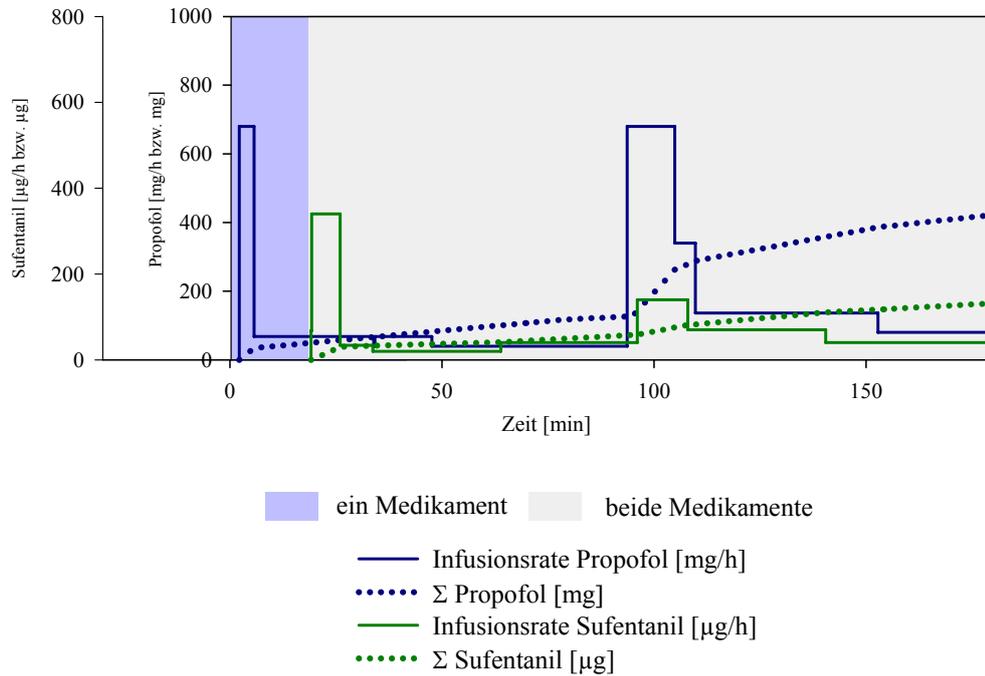


Abb. 1: Ausschnitt aus der *dosing history* zweier Patienten. Dargestellt sind die Infusionsraten und Summendosen von Propofol und Sufentanil, sowie die gemessene Plasmakonzentration von Propofol. Das obere Diagramm repräsentiert einen Patienten, bei dem zunächst Propofol infundiert und danach mit Sufentanil supplementiert wurde. Das untere zeigt eine *dosing history*, bei der mit Sufentanil gestartet wurde.

2.1.4 Randomisierung

Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen (Blockrandomisierung mit unterschiedlich großen Blöcken) erfolgte mit Hilfe des Programms RANCODE, Version 3.1. (IDV, Gauting). Die Randomliste verblieb unter Verschluss beim Studienkoordinator, jedem Patienten wurde ein versiegelter Umschlag zugeordnet, den der Prüfarzt am Morgen der Operation öffnete.

Tabelle 1: Zuordnung der vier untersuchten Gruppen

Reihenfolge	Propofol / Sufentanil	Sufentanil / Propofol
Propofol _{LCT}	Gruppe 1	Gruppe 2
Propofol _{MCT/LCT}	Gruppe 3	Gruppe 4

2.2 Ablauf der Untersuchung

Die Patientenrekrutierung und Aufklärung erfolgte am Vortag der Operation im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgespräches durch den Prüfarzt. Die Patienten erhielten entsprechend des Standardvorgehens am Vorabend der Operation 1 mg Flunitrazepam und 150 mg Ranitidin, sowie 1 Stunde präoperativ 7,5 mg Midazolam und 150 mg Ranitidin.

Die Patienten wurden mit Beginn der Narkoseeinleitung entsprechend des kliniksinternen Standards für kardiochirurgische Eingriffe überwacht (die mit *gekennzeichneten Zugänge wurden nach Einleitung der Narkose platziert)

- 5 Pol-EKG , Pulsoxymetrie (Datex-Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda, Duisburg)
- Urinproduktion und Temperatur über Harnblasenkatheter (Mod. Fc400-16, Smith, Maryland, USA)
- kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung über die Arteria radialis (18 G Leader-Cath®, Vygon, Aachen, Modul von Datex-Ohmeda, Duisburg)
- Herzzeitvolumen über Pulskonturanalyse mit einem Thermodilutionskatheter in der A. femoralis (PC 2015 L 16, Pulsion Medical Systems, München)*
- Zugänge:
 - zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis dexter (3-Lumen, 7 French, Mod. ES 18703, Arrow Int., Reading, USA)
 - peripher venöser Zugang (Vasofix Braunüle®, Größe 16 G, B. Braun, Melsungen)

Während der Narkose wurde eine Bispektralanalyse mit dem hieraus abgeleiteten Bispektralindex (BIS) durchgeführt (Aspect A-1000, Aspect Medical Systems Norwood, USA), bei sedierten Patienten wurde der Ramsay-Score [Ramsay et al., 1974] erhoben.

Alle Daten wurden zur Auswertung digital gespeichert (Satellite 220 CS, Toshiba Inc., Tokyo, Japan, Software in Visual Basic for Applications), freundlicherweise zur Verfügung gestellt von J.L.Griffoul, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Bonn). An den peripheren venösen Zugang wurden zwei Spritzenpumpen (Typ Perfusor®compact, B. Braun, Melsungen) angeschlossen. Darüber wurde Propofol 2% (Hersteller entsprechend der Gruppenzugehörigkeit) und Sufentanil 5 µg/ml (Janssen-Cilag GmbH, Neuss) infundiert. Die Spritzenpumpen wurden mit einem PC (Satelite 220 CS, Toshiba, Tokyo, Japan) verbunden, der jede Änderung der Dosierung digital erfasste und aufzeichnete (Software in VBA, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von M. Scholz, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Bonn).

Die initiale Medikation erfolgte entsprechend des Prüfplanes entweder mit einer Dosis von 1mg / kg KG Propofol oder 0,5 µg / kg KG Sufentanil jeweils über 4 Minuten. Dabei wurde zunächst über 16 Minuten nur eine der beiden Substanzen infundiert, danach für 16 Minuten beide Pharmaka zusammen. Nach 32 Minuten richtete sich das weitere Vorgehen nach dem klinischen Bedarf. Zur Aufrechterhaltung der Narkose bzw. der Sedierung wurden je nach klinischem Bedarf eine Dosis bis 10 mg / kg KG / h Propofol und bis 1 µg / kg / h Sufentanil, bzw. 0,5 mg / kg KG / h Propofol und 0,25 µg / kg KG / h Sufentanil eingesetzt; Zusätzliche Boli entsprechen des klinischen Bedarfes waren zulässig.

Das anästhesiologische Monitoring erfolgte gemäß des kliniksinternen Standards für Monitoring bei kardiochirurgischen Eingriffen.

Der anschließende Eingriff erfolgte nach Präparation des Thorax und gegebenenfalls der venösen oder arteriellen Interponate zur Bypasschirurgie unter den Bedingungen des Kreislaufstillstandes mit hypothermer extrakorporaler Zirkulation (33°C Körperkerntemperatur). Eine Hämodilution erfolgte bis zu einem Hämatokrit von 20-25%. Dafür wurden balancierte Elektrolytlösungen verwendet (Ionosteril, Fresenius Kabi, Bad Homburg).

Eine Katecholamintherapie wurde nach klinischem Bedarf durchgeführt und lag bei allen Patienten in niedrigen Dosisbereichen, ausgenommen jene, bei denen schwere unerwünschte Ereignisse auftraten (► Kapitel 3.1, Tabelle 4).

Die zur Bestimmung des Propofol-Plasmaspiegels notwendigen Blutentnahmen wurden an 25 definierten Zeitpunkten durchgeführt. Die Definition der Zeitpunkte ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Zeitpunkte der Blutabnahmen

Zeitpunkt	Definition	Blutentnahme
T0	Baseline	X
TM 1	Start Medikament 1 (Prop/Sufenta)	
T1	+ 2 min	X
T2	+ 4 min	X
T3	+ 8 min	X
T4	+ 16 min	X
TM 2	Start Medikament 2 (Sufenta/Prop)	
T5	+ 2 min	X
T6	+ 4 min	X
T7	+ 8 min	X
T8	+ 16 min	X
T9	Ende Einleitung	X
T10	vor Hautschnitt	X
T11	vor EKZ	
T12	Ende EKZ	
T13	OP Ende	X
T14	12h nach Start Medikament 1	X
T15	24h nach Start Medikament 1	X
TE	Ende Sedierung (ES)	
T16	+ 2 min	X
T17	+ 4 min	X
T18	+ 8 min	X
T19	+ 16 min	X
T20	+ 30 min	X
T21	+ 1 h	X
T22	+ 2 h	X
T23	+ 4 h	X
T24	+ 12 h	X
T25	+ 24 h	X

Bis einschließlich T23 (Ende Sedierung + 4 h) erfolgte die Probengewinnung in der Regel arteriell aus der Arteria radialis bzw. Arteria femoralis. Wurden die Patienten danach auf die Wachstation verlegt, mussten zur Gewährleistung der Patientensicherheit der arterielle Zugang entfernt werden und weitere Blutentnahmen über einen zentralvenösen Zugang erfolgen. Pro Blutabnahmezeitpunkt wurden dabei 12-13 ml in einem Li-Heparin-Röhrchen (Monovette®, Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Die Proben wurden direkt nach Gewinnung für 10 min bei 2500 U/min unter Kühlung zentrifugiert (Varifuge 3,0 R, Heraeus Instruments/Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), anschließend der Überstand abpipettiert und bei -20° eingefroren (Hera Freeze, Heraeus Instruments/Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

2.3 Quantitative Bestimmung von Propofol

Propofol ist ein Isoalkylphenol. Die lipophile Verbindung lässt sich quantitativ aus dem Plasma lösen und dann chromatographisch bestimmen. Das Protokoll folgte weitgehend der klassischen Methode der Propofolquantifizierung durch Cyclohexanextraktion und Messung im HPLC nach Plummer [1987].

Das Vorgehen erfolgte nach den Kriterien der *good laboratory practice*.

Das Plasma wird dabei zuerst mit einem internem Standard (Thymol, Sigma-Aldrich, Bellefonte, USA) versetzt, um zur Analyse eine Konzentrationsbeziehung zu ermöglichen. Im weiteren Schritt wird Cyclohexan (Merck, Darmstadt) als Extraktionslösung zugegeben. Nach 30 minütigem Schütteln befindet sich das Propofol quantitativ in der Cyclohexan Phase. Nach Zentrifugieren kann die Cyclohexan-Propofol-Lösung durch Abpipettieren vom Plasma getrennt werden. Unter Zugabe des schwer flüchtigen Cyclohexanols (Merck, Darmstadt) und Abdampfen unter inertem N₂-Gas (Linde, München) im 37°C warmen Wasserbad erreicht man eine vollständige Wiederfindung von Propofol im Cyclohexanol. Dieses wird mit Acetonitril 70% (Merck, Darmstadt) als Eluent für die HPLC versetzt, die als *Reversed-Phase*-Chromatographie mit polarem Eluent und unpolarer stationärer Phase (Supecosil, Supelco, Bellefonte, USA) durchgeführt wird. Die Messung am Detektor erfolgte bei einer Wellenlänge von 275/301 nm. Bei einer Gesamtlaufzeit von 10 min lagen die Retentionszeiten für Thymol bei 3,7 Minuten und für Propofol bei 5,6 Minuten. Mit dem hier beschriebenen Protokoll ließ sich Propofol bis zu einer unteren Nachweisgrenze von 0,05µg/ml nachweisen.

2.4 Pharmakokinetische Analyse

Die pharmakokinetische Analyse erfolgte als klassische, nicht-kompartimentelle Berechnung der *clearance* über die *area under the curve* Methode sowie als kompartimentelle Analyse mit Hilfe populationskinetischer Methoden.

2.4.1 Parametersätze von Marsh, Schnider und Wietasch

Hier werden die Veröffentlichungen, die den Parametersätzen der Arbeitsgruppen von Marsh [1991], Wietasch [2006] und Schnider [1998] zu Grunde liegen beschreiben.

2.4.1.1 Die Veröffentlichung von Marsh et al.

Die Studie von Marsh et al. [1991] wurde in einer pädiatrischen Population durchgeführt. 20 Kinder im Alter von 2-10 Jahren, die sich einem kleineren chirurgischen Eingriff unterzogen, wurden dafür mit einer Regionalanästhesie versorgt. Wie bei diesen Patienten vielfach üblich, wurde zusätzlich eine Sedierung durchgeführt, hier als TCI mit Propofol. Eine Kombination mit einem Opiat erfolgte nicht, da die Analgesie über eine Regionalanästhesie erfolgte. Die für die TCI notwendigen Berechnungen erfolgten nach dem Parametersatz von Gepts und Mitarbeitern [1987]. Die Kinder benötigten dabei im Vergleich zu Erwachsenen für eine ausreichende Sedierung sehr hohe Propofol-Plasmaspiegel: Das Plasmatarget lag bei 12-14 µg/ml. In der hier vorgestellten Studie lag die Propofol Plasmakonzentration während der Sedierung zum Zeitpunkt T14 (12 h nach Beginn der Untersuchung) bei 0,98 µg/ml, während der Anästhesie (nicht Sedierung !) lagen die Spiegel im Mittel bei 1,8 mg/ml.

Für die Probeentnahme wird in der Veröffentlichung kein Schema angegeben, es ist aber den Abbildungen zu entnehmen, dass zumindest bei dem exemplarisch dargestellten Patienten nach 10 Minuten die erste Probe entnommen wurde, sowie alle darauf folgenden 10 min weitere Proben bis zum Öffnen der Augen. Die Entnahme erfolgte venös und in großen zeitlichen Abständen von Dosisänderungen, so dass die Applikation einer konstanten Infusion mit Blutentnahmen im *pseudo steady state* entsprach.

In einem zweiten Teil der Studie wurden die Ergebnisse validiert, indem die errechneten Parameter prospektiv an 10 weiteren Kindern im Rahmen einer Simulation getestet wurden. Dabei fanden Marsh und Mitarbeiter [1991] einen *bias* (entspricht dem MdPE) von 2,8% und eine *precision* (entspricht dem MdAPE) von 16,2%. Dies sind hervorragende Werte, die sich in

anderen Untersuchungen, die den Parametersatz von Marsh et al. [1991] verwendeten, nicht reproduzieren ließen [Bailey et al., 1996; Coetzee et al., 1995; Hoymork et al., 2003; Pavlin et al., 1996; Vuyk et al., 1995b].

2.4.1.2 Die Veröffentlichung von Schnider et al.

Schnider und Mitarbeiter führten ihre Untersuchung [1998] an gesunden Probanden unterschiedlichen Alters (26-81 Jahre) durch. Dabei wurde jedem Probanden zunächst ein Bolus von 2 mg/kg über 20 Sekunden verabreicht (Probanden über 65 Jahre erhielten nur 1 mg/kg) und nach einer Stunde eine konstante Infusion von 25, 50, 100, oder 200 µg/kg/min (entspricht 0,42, 0,83, 1,67 und 3,33 mg/kg/h) für eine Stunde angelegt. Jeder Infusionsrate wurden je 2 Probanden in insgesamt 4 Altersklassen zugelost. Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Ablauf wiederholt, dabei wurde eine andere Galenik des Propofol benutzt (Propofol mit, bzw. ohne EDTA im Lösungsmittel). Die Probenentnahme erfolgte arteriell und nach einem festen Schema (0, 1, 2, 4, 8, 16, 30, 60, 62, 64, 68, 76, 90, 120, 122, 124, 128, 136, 150, 180, 240, 300, und 600 min), bei dem also in den Phasen der schnellen Änderung der Konzentration mehrere Proben in schneller Folge abgenommen wurden. Da kein Eingriff durchgeführt wurde, wurde auch keine Kombination mit einem Opiat durchgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der den untersuchten Parametersätzen zu Grunde liegenden Studien

	n	Propofolgabe	Intervention	Opiat	Entnahme
Marsh et al.[1991]	20 Kinder 2-10 Jahre	TCI, <i>target</i> 12-14 µg/ml	„kleinere Eingriffe“	Keines (Regionalanästhesie)	venös, Elimination bis zum Öffnen der Augen
Schnider et al.[1998]	24 Probanden 26-81 Jahre	Bolus 1-2 mg/kg, Infusion 25-200 µg/kg/h über 1h	kein Eingriff	Keines (Probanden)	arteriell 600 min
Wietasch et al.[2006]	54 Patienten 60 ± 15,5 Jahre	TCI c _{Plasma} 5,8 ± 1,3 µg/ml	Allgemeinchir. Eingriffe (> 1 h)	Remifentanyl	arteriell bis Extubation (MW 230 min)

2.4.1.3 Die Veröffentlichung von Wietasch et al.

Wietasch et al. wählten als Kollektiv 54 allgemein chirurgische Patienten, die sich überwiegend einem abdominalen Eingriff unterzogen. Dabei war die Population wesentlich heterogener als bei den anderen Untersuchungen. Zwar lagen die Patienten bezüglich des Lebensalters im

Vergleich zu der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Schnider [1998] enger beisammen ($60 \pm 15,5$ Jahre), aber sie wiesen ein unterschiedliches Maß an Vorerkrankungen auf. Die Mehrzahl gehörte der ASA Klasse II (Vorerkrankungen, die zu keiner schwerwiegenden körperlichen Beeinträchtigung führen) an, es gab jedoch auch einen Anteil an ASA I (keine relevanten Vorerkrankungen) und ASA III Patienten (Vorerkrankungen mit schwerwiegender körperlicher Beeinträchtigung). Auch unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der Art und Schwere des Eingriffes (41 abdominelle und 13 nicht abdominelle Eingriffe). Wietasch und Mitarbeiter [2006] führten arterielle Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten durch (Bewusstseinsverlust, Intubation, 15, 30, 60 min, Hautschnitt, und danach bei 30, 60, 120 Minuten, sowie alle darauf folgenden 60 Minuten bis zur Extubation).

Da es sich um Patienten handelte, die sich einem Eingriff unterzogen, wurde zusätzlich ein Opiat, in diesem Falle Remifentanyl, verabfolgt.

Bei der Berechnung eines Dreikompartimentmodelles mit NONMEM ließ sich kein stabiles Modell erstellen, so dass das tiefe Kompartiment über die Differenz des nicht-kompartimentell berechneten Verteilungsvolumens im *steady state* (V_{dss}) und der Summe aus V_1 und V_2 berechnet wurde.

Tabelle 11 zeigt eine Synopsis der Studienbedingungen.

2.4.2 Nichtkompartimentelle Analyse

Basierend auf den Zeitpunkten der Blutentnahme wurde die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) gemäß des Trapezverfahren berechnet. Dabei entspricht die AUC der Summe der Flächen unter den Stützwerten (hier: Plasmakonzentrationen (c_n) zum Zeitpunkt n , die mit der Nulllinie trapezförmige Teilflächen bilden.

$$A_n = c_n \cdot \frac{t_{n-1} + t_n}{2} \quad (1)$$

$$AUC_n = \sum_1^n A_n \quad (2)$$

Aus der AUC der beiden Prüfpräparate und der applizierten Propofolmenge berechnet sich die *clearance* (Cl) der Substanzen gemäß Gleichung (1):

$$Cl = \frac{\text{Gesamtdosis}}{AUC} \quad (3)$$

In der nicht kompartmentellen Analyse erfolgte auch der Vergleich beider Präparationen bezüglich ihrer Pharmakokinetik (► Kapitel 2.4.4)

2.4.3 Populationskinetische Analyse

Die Populationspharmakokinetik wurde mit der Methode des nicht linearen *mixed effect modellings* analysiert (NONMEM V, Globomax, University of California, San Francisco, USA).

Die Approximation erfolgte nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate, es wurde ein kombiniertes proportionales und additives Fehlermodell verwendet:

$$Y = F \cdot (1 + ERR(1) + ERR(2)) \quad (4)$$

Dabei wurde der additive Fehler (ERR(2)) auf 0,025 µg/ml und damit auf die Hälfte der unteren Nachweisgrenze festgesetzt. Damit wurden insbesondere im Bereich niedriger Plasmakonzentrationen, wie sie in der späten Eliminationsphase auftraten, überproportionale Fehler vermieden, die in der Analyse dann die wichtigeren Daten aus den früheren Phasen überlagern würden.

Die Analyse der Pharmakokinetik von Propofol wurde auf Grundlage eines mamillären 3-Kompartiment-Modells durchgeführt. Das Modell wurde durch die folgende Makro - Konstanten determiniert:

V_1	Zentrales Verteilungsvolumen
Cl	Eliminationsclearance Cl
V_2, V_3	periphere Verteilungsvolumina
Q_2, Q_3	Umverteilungsclearances

Zur Charakterisierung der einzelnen Populations - Parameter THETA (θ_n) werden der Standardfehler der berechneten Parameter (SEE) sowie der interindividuelle Variationskoeffizient (CV) angegeben. Die Güte des Anpassungsergebnisses vom Modell an die gemessenen Daten wird als kleinster Wert der *objective function* (OF) angegeben (äquivalent zu $-2 \cdot \log \text{likelihood}$). Dieser Wert ist vergleichbar der Summe der Abstandsquadrate (d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Anpassung). Bei zweiseitigem Test und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ wird von einem signifikanten Unterschied zwischen zwei Anpassungsergebnissen ausgegangen, sobald die Differenz zwischen den OF mehr als 3,84 Punkte beträgt.

2.4.4 Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des TOI-Algorithmus

Zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit der Parametersätze von Marsh et al. [1991], Schnider [1998], bzw. Wietasch und Mitarbeitern [2006] muss für jeden Zeitpunkt einer Messung des Propopfol-Plasmaspiegels eine Vorhersage unter Verwendung des jeweiligen Parametersatzes berechnet werden. Der Fehler der Vorhersage (*performance error*, PE) zum jeweiligen Zeitpunkt kann dann nach der Methode von Varvel et al. [1992] bestimmt werden.

Der *performance error* (PE) wird als Fehler in Prozent des berechneten Wertes angegeben.

$$PE = \frac{C_m - C_b}{C_m} \times 100 \quad (5)$$

Dabei entspricht C_m der gemessenen, und C_b der berechneten Konzentration.

Der *absolute performance error* (APE) entspricht dem Betrag des Fehlers in Prozent des berechneten Wertes:

$$APE = \frac{|C_m - C_b|}{C_m} \times 100 \quad (6)$$

Der Median des *performance error* (MdPE) ist ein Maß der Über- oder Unterschätzung (*bias*) der tatsächlichen Konzentrationen. Der APE, bzw. dessen Median, der MdAPE, ist ein Maß für die Streuung der Werte, unabhängig, ob sie über- oder unterschätzt sind.

Für das untersuchte Kollektiv werden der MdPE und der MdAPE nach der *pooled data* Methode berechnet. Dieses Verfahren bietet den Vorteil einer Gewichtung der einzelnen *Messpunkte*, während bei der üblicherweise angewandten *two-stage* Methode die *Individuen* gewichtet werden. In dieser Arbeit werden Veröffentlichungen zitiert, in denen z.T. die Termini *median weighted residual* (MdWR) und *median absolute weighted residual* (MdAWR) verwendet werden. Diese sind synonym zu MdPE und MdAPE. Wir bevorzugen die von Varvel [1992] als Erstbeschreiber vorgegebenen Bezeichnungen.

$$MdPE_{PD} = Median \{ MdPE_{i,j}, i = 1,2,\dots,56, j = 1,2,\dots,25 \} \quad (7)$$

$$MdAPE_{PD} = Median \{ MdAPE_{i,j}, i = 1,2,\dots,56, j = 1,2,\dots,25 \} \quad (8)$$

Als Streumaß wird wie von Varvel vorgeschlagen der *wobble* angegeben [Varvel et al., 1992].

$$wobble_{PD} = Median \{ |PE_{i,j} - MdPE_{i,j}|, i = 1,2,\dots,56, j = 1,2,\dots,25 \} \quad (9)$$

Dieser ist der Median der Differenz zwischen den einzelnen PE's und dem MdPE und stellt ein Maß für die Konstanz der Werte dar.

2.4.5 Analyse der Einflüsse durch die Galenik

Einflüsse durch die Galenik auf die Pharmakokinetik von Propofol wurden mit der Methode der Berechnung der *clearance* über die AUC untersucht. So wurde die individuelle *clearance* von Propofol berechnet und durch einen t-Test gruppenweise verglichen.

Bei der nicht-kompartimentellen Analyse der möglichen Interaktion wurde Sufentanil als Kovariate in den NONMEM Algorithmus aufgenommen. Eine Verbesserung der Approximation der Parameter durch Einbeziehung einer Kovariate lässt sich an der Differenz der OF bemessen. Der Einfluss einer Kovariate ist signifikant, wenn die OF um 3,84 Punkte abnimmt.

2.4.6 Analyse der Einflüsse durch Sufentanil

Zur Analyse der pharmakokinetischen Interaktion dieser beiden oft gemeinsam eingesetzten Pharmaka diente das Zeitfenster, in dem bei der Hälfte der Patienten vor dem Start von Propofol bereits ein konstanter Sufentanil-Spiegel erreicht wurde. Bei der anderen Hälfte der Patienten wurde die Narkose mit Propofol eingeleitet und erst nach 16 Minuten mit Sufentanil supplementiert.

Für diesen Zeitraum wurde die AUC der Propofolplasmakonzentration berechnet, auf die applizierte Menge Propofol bezogen und gruppenweise verglichen.

$$dosisbezogene AUC_{initial} = \frac{\sum_{n+5}^{n+5} A_{n+5}}{\sum_n^{n+5} \text{Propofol}} \quad (10)$$

Dabei ist n der jeweilige Zeitpunkt des Beginns der Propofolapplikation, einbezogen wurden die 5 Messpunkte TM1 bzw. TM2 und die vier darauffolgenden Messpunkte.

In der kompartimentellen Analyse wurden die *performance errors* während der ersten 16 Minuten der Propofolapplikation verglichen. Eine Interaktion im Sinne einer verminderten Propofolclearance würde zu höheren *performance errors* führen.

2.4.7 *Statistische Analyse*

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm Statistika 6.0 (StatSoft, Tulsa, USA) verwendet. Der Shapiro Wilk Test [Shapiro und Wilk, 1965] überprüfte die Normalverteilung der demographischen Daten. War eine Normalverteilung gegeben, wurden die Daten mit dem t-Test als parametrischem Test auf Unterschiede der Zusammensetzung untersucht. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon U-Tests als nicht parametrischem Rangsummentest untersucht [Mann und Whitney, 1947; Wilcoxon, 1945]. Dieser ist gegenüber Ausreißern wesentlich robuster als der oft für gleiche Fragestellungen eingesetzte Student t-Test. Die binomialverteilten Parameter (Geschlecht, Art der OP) wurden mit einem Fisher Exact Test [Fisher, 1922] untersucht, der bei geringeren Fallzahlen zuverlässiger ist als der sonst übliche χ^2 Test.

3 Ergebnisse

Zunächst erfolgt die Analyse der *performance* der bereits veröffentlichten Parametersätze, anschließend wird der neu erstellte Parametersatz vorgestellt.

3.1 Demographik

Die geplante Fallzahl wurde erreicht. Die statistische Analyse der demographischen Daten (► Tab. 3) erbrachte im Vergleich der Gruppen keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Unterschiede in den unten aufgeführten biometrischen Parametern und Details des operativen Eingriffes.

11 Protokollverletzungen wurden registriert(► Tab. 4). 52 Patienten erfüllten das Protokoll in Bezug auf die Propofol, bzw. Sufentanilgabe vollständig. Bei einem Patienten wurde aus klinischen Gründen die Sedierung weitergeführt. Bei drei Patienten wurde die Untersuchung abgebrochen. Bei diesen waren schwere Komplikationen aufgetreten, die mit der kardiochirurgischen Intervention assoziiert waren, und in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Untersuchung selbst standen. Die SAE wurden an die Ethikkommission gemeldet.

Der untersuchte Zeitraum lag insgesamt bei 47 ± 10 Stunden. Die hohe Standardabweichung kommt durch die 4 Patienten, bei denen das Protokoll nicht zu Ende geführt werden konnte, zustande. Bei den übrigen Patienten lag die Untersuchungsdauer bei $49 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$.

Es gab keinen *drop-out* durch technische Probleme, Umstellung auf ein alternatives Narkosekonzept oder durch einen Widerruf der Einwilligung. Die Daten für die 3 Patienten, bei denen die Untersuchung nicht beendet wurde, konnten bis zu den entsprechenden Zeitpunkten (2 x T13, 1 x T14) ausgewertet werden. Der Patient, der länger sediert wurde, konnte in Bezug auf die Populationskinetik und die Performance der Pumpe ausgewertet werden, die Daten stellen jedoch nicht die Elimination dar. Deshalb ist bei diesem Patienten die Auswertung nach der AUC Methode nicht zulässig. Aus dieser Analyse wurde der Patient deshalb ausgeschlossen. Tabelle 4 fasst die unerwünschten Ereignisse zusammen.

Tabelle 4: Demographische Daten und operative Details

		Propofol: (MCT/LCT)		AstraZeneca	Propofol (MCT/LCT)		Braun	P
N				28			28	
Alter	[a]	67	± 10		64	± 12		0,51
Geschlecht	[m/w]	21/7			17/11			0,25
Gewicht	[kg]	79	± 12		81	± 11		0,39
Größe	[cm]	171	± 8		172	± 9		0,64
ASA			3			3		1
OP Zeit	[min]	257	± 56		238	± 41		0,15
OP*		20 ACB, 9 K			20 ACB, 10 K			0,85
EKZ Zeit	[min]	173	± 47		157	± 41		0,24
Sedierung	[h]	1418	± 432		1400	± 270		0,46
∑ Propofol	[mg]	3655	± 1466		4001	± 1488		0,53
∑ Sufentanil	[µg]	862	± 241		952	± 213		0,14
		Med. 1: Propofol Med. 2: Sufentanil			Med. 1: Sufentanil Med. 2: Propofol			P
N				28			28	
Alter	[a]	66	± 10		65	± 12		0,77
Geschlecht	[m/w]	20/8			19/9			0,77
Gewicht	[kg]	81	± 11		79	± 12		0,44
Größe	[cm]	171	± 9		172	± 8		0,60
ASA			3			3		1
OP Zeit	[min]	259	± 48		237	± 51		0,09
OP*		23 ACB, 6 K			17 ACB, 13 K			0,06
EKZ Zeit	[min]	175	± 42		156	± 46		0,07
Sedierung	[h]	1351	± 365		1466	± 1265		0,79
∑ Propofol	[mg]	3722	± 1683		3926	± 1269		0,61
∑ Sufentanil	[µg]	885	± 234		929	± 228		0,24

ASA: Risikostatifizierung nach der American Society of Anesthesiologists; ACB: aortokoronare Bypass Operation; K: Klappe,
* Kombination möglich, daher Summe > 56

3.2 Propofolgabe

Die durchschnittlich applizierte Propofolmenge betrug 3817 ± 1492 mg (MW \pm SD). Davon wurden 1351 ± 506 intraoperativ, und 2466 ± 1146 mg als Sedierung gegeben. Dies entspricht einer intraoperativen Infusionsrate von $3,2 \pm 0,94$ mg/kg/h und während der Sedierung einer Rate von $1,68 \pm 0,72$ mg/kg/h.

Die durchschnittlich applizierte Sufentanilmenge betrug $907 \pm 227 \mu\text{g}$. Davon wurden $382 \pm 104 \mu\text{g}$ intraoperativ, und $525 \pm 157 \mu\text{g}$ als Sedierung gegeben. Dies entspricht einer intraoperativen Infusionsrate von $0,9 \mu\text{g/kg/h}$ und während der Sedierung einer Rate von $0,35 \mu\text{g/kg/h}$.

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse und Protokollverletzungen

ID	Gruppe	Ereignis
1	2	Atemdepression und Thoraxrigidität durch Sufentanil, deshalb Einleitung der Narkose vor T4, somit stehen für die Interaktionsstudie nur T1-T3 zur Verfügung
7	2	Herzrhythmusstörung sowie beginnendes Rechtsherzversagen, kurzzeitige mechanische Reanimation (ca. 20s), danach unter antiarrhythmischer und erweiterter inotropiesteigernder Medikation (Milrinon) Kreislaufstabilisierung.
11	1	Postoperative Myokardischämie; Revision mit zusätzlicher Bypass-Anlage und nachfolgender Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe; Studienabbruch bei T13
12	2	Nachblutung und chirurgische Revision; Studienabbruch bei T14
23	4	Aufzeichnung der Infusionsraten fehlerhaft; Pumpendaten ab 8h 35 min nach Beginn (zwischen T13 und T14) manuell nacheditiert und neu berechnet. Ab dieser Zeit ohnehin keine weiteren Änderungen der Infusionsrate bis zum Ende der Sedierung.
27	4	Änderung der operativen Strategie: keine Herz-Lungenmaschine, sondern <i>off pump coronary artery bypass</i> .
30	1	Herzrhythmusstörung mit Kreislaufinstabilität und mechanischer Reanimation am Ende des Eingriffes bei akutem Bypassverschluss; Revision. Studienabbruch bei T13.
33	4	Ausfall der digitalen EEG-Protokollierung ab T14
38	4	postoperatives Durchgangssyndrom
50	3	Ausfall der Dokumentation der Hämodynamik. Daten ab T15 sind aus handschriftlichem Protokoll entnommen.
53	1	Digitale Speicherung aller Werte ab T23 ausgefallen, Werte sind dem Protokoll entnommen.

3.3 Nichtkompartimentelle Analyse

Aus den gemessenen Konzentrationen und der *dosing history*, die im Schnitt 42 ± 16 Einträge für die Zeit der OP und der anschließenden Sedierung enthielt, errechnet sich eine AUC von $2017 \pm 790 \text{ mg/min}$ und eine *clearance* von $1,92 \pm 0,43 \text{ l/min}$. Abb.2 zeigt die AUC für den Mittelwert aller Patienten, die gezeigte *dosing history* ist eine virtuelle *dosing history*, in der die Einträge aller Patienten enthalten waren. Die Daten sind entsprechend eines von unserer Arbeitsgruppe publizierten Algorithmus [Kiefer et al., 2004] reduziert.

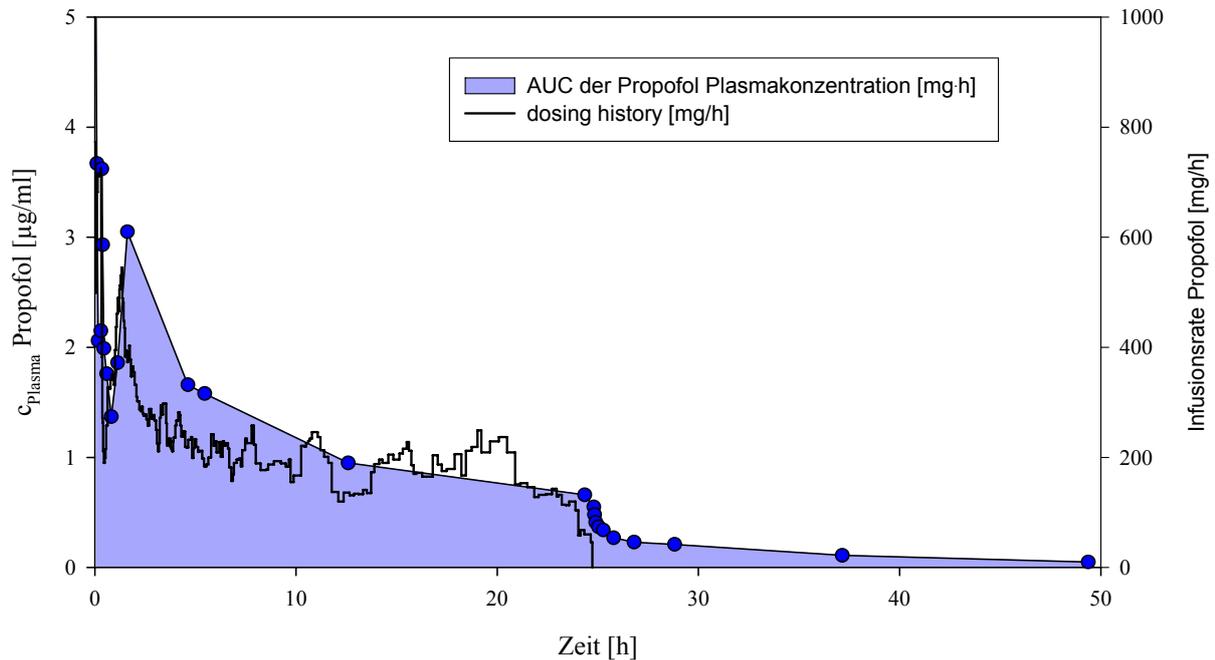


Abb.2: AUC der Propofol Plasmakonzentration, Mittelwerte für alle Patienten, ungeachtet der Gruppenzugehörigkeit. Dazu dargestellt ist eine virtuelle *dosing history* die die Einträge aller Patienten enthält.

3.4 Quantifizierung der Leistungsfähigkeit des TOI-Algorithmus

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit (*performance*) der Parametersätze aus den Arbeitsgruppen um Marsh [1991], Schnider [1998] und Wietasch [2006] bei der Vorhersage der Plasmakonzentration von Propofol wurde anhand einer post hoc Analyse mit NONMEM V durchgeführt. Hierfür wurde für die *dosing histories* jedes Patienten der Plasmaspiegel zu den Zeitpunkten der tatsächlichen Messung vorhergesagt. Aus diesen Daten wurden wie oben beschrieben der PE, APE, MdAPE und *wobble* berechnet.

Die höchste Präzision bietet im untersuchten Kollektiv der Parametersatz von Wietasch et al. (APE = 28,5 %, [Wietasch et al., 2006]), der Schnider-Parametersatz [Schnider et al., 1998] bietet eine fast identische Präzision (APE = 30,2%), während der Marsh-Parametersatz [Marsh et al., 1991] die höchste Ungenauigkeit aufweist (APE = 36,7). Demnach differieren die tatsächlichen Plasmakonzentrationen im Mittel zwischen 28,5% und 36,7% von den vorhergesagten.

Tabelle 6: Kenngrößen der Leistungsfähigkeit einer TOI mit verschiedenen Parametersätzen

	MdAPE [%]	MdPE [%]	Wobble [%]
Marsh [1991]	36,7	25,5	38,2
Schnider [1998]	30,2	14,4	33,9
Wietasch [2006]	28,5	-20,8	50,8

MdAPE: *median absolute performance error*, MdPE: *median performance error*; in Fettschrift die jeweils besten Werte

Ein positiver PE bedeutet, dass die tatsächliche Plasmakonzentration größer ist als die vorhergesagte. Demnach neigen also der Marsh- und der Schnider-Parametersatz [Marsh et al., 1991; Schnider et al., 1998] eher zur Unterschätzung der Werte (MdPE 25,5% bzw. 14,4%) während der Parametersatz von Wietasch und Mitarbeitern [2006] die tatsächlichen Werte überschätzt.

Die oben aufgeführten Werte geben die Mittelwerte über den gesamten Verlauf wieder. Die durchgeführte Untersuchung erstreckte sich über die Phasen Anästhesie, Sedierung und Elimination mit sehr unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Propofol und Sufentanil und sehr unterschiedlichen klinischen Bedingungen.

Um diesen Verlauf weiter zu differenzieren werden die Parameter gegen die Zeit, die Zeitpunkte und die gemessene Konzentration aufgetragen.

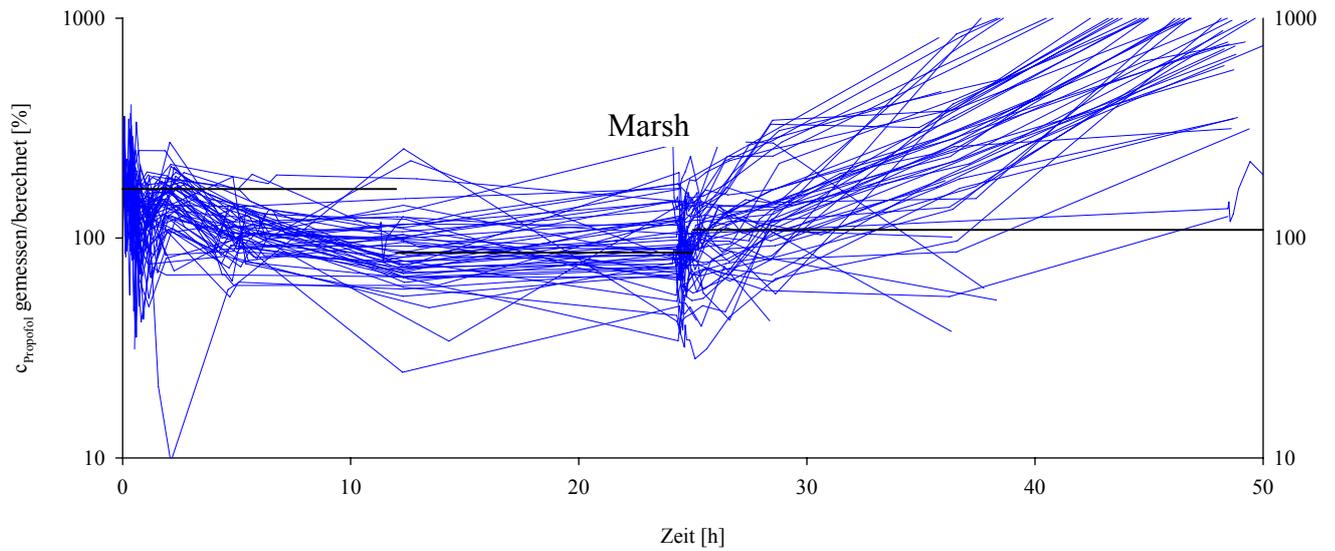


Abb 3a: Verhältnis zwischen gemessener und vorhergesagter Plasmakonzentration [M/P, %] für Propofol im Zeitverlauf der Untersuchung. Ergebnis einer Simulation mit NONMEM V, bei der der Parametersatz von Marsh et al. [1991] zu Grunde lag. M/P ist logarithmisch aufgetragen. Die schwarze Linie kennzeichnet den Median in den Phasen Anästhesie, Sedierung und Elimination

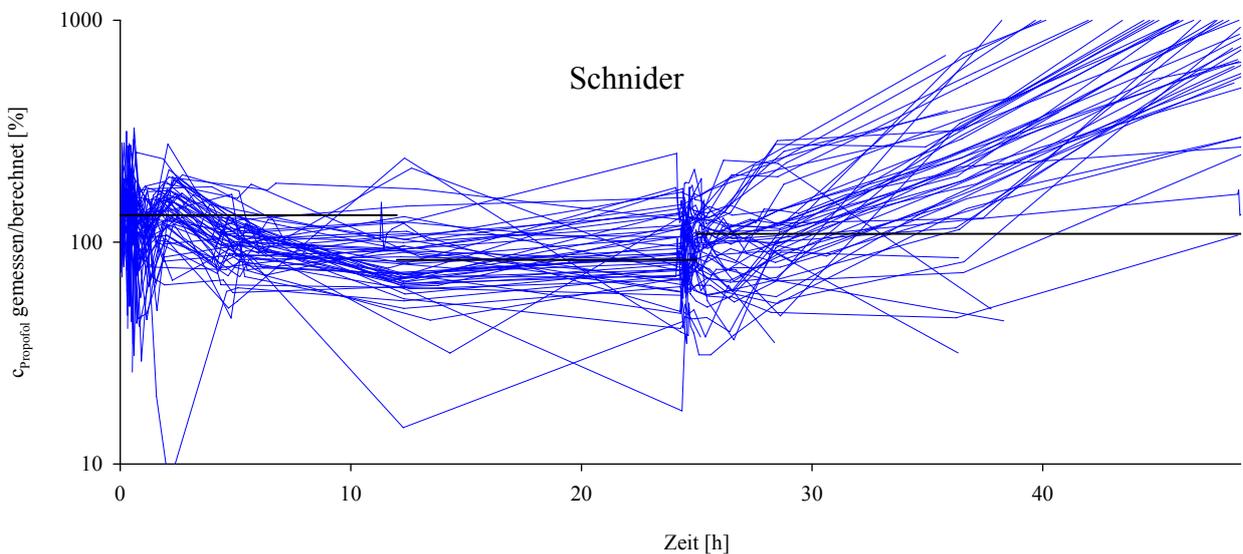


Abb. 3b: M/P für Propofol im Zeitverlauf der Untersuchung. Bei der Simulation wurde der Parametersatz von Schnider et al. [1998] zu Grunde gelegt. Die schwarze Linie kennzeichnet den Median in den Phasen Anästhesie, Sedierung und Elimination

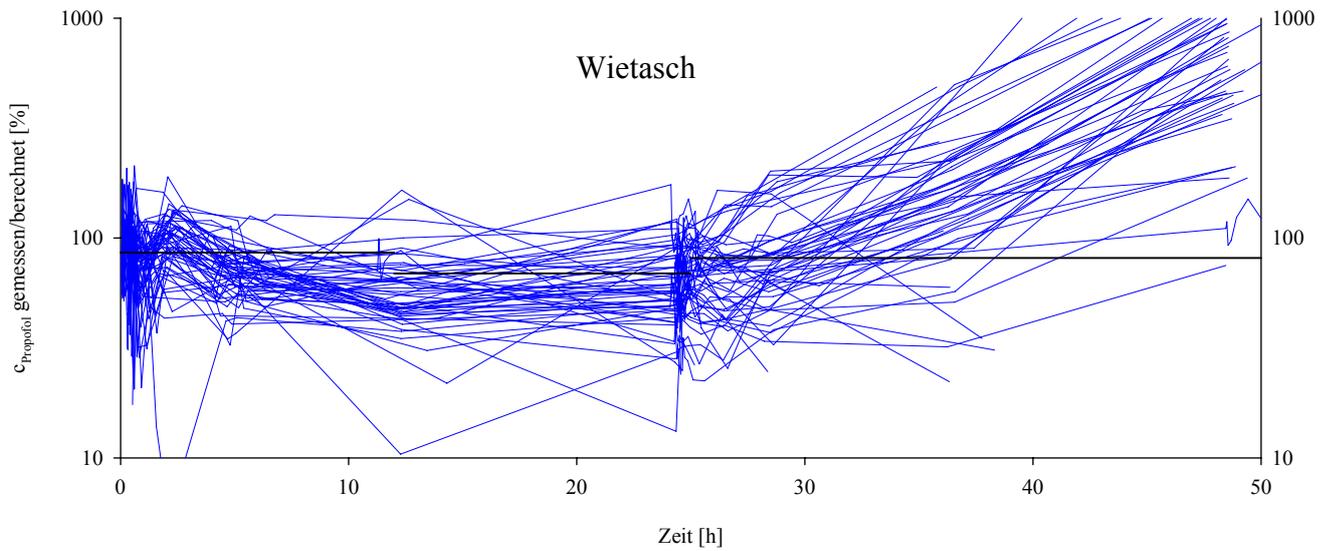


Abb. 3c: M/P für Propofol im Zeitverlauf der Untersuchung. Bei der Simulation wurde der Parametersatz von Wietasch und Mitarbeitern [2006] zu Grunde gelegt. Die schwarze Linie kennzeichnet den Median in den Phasen Anästhesie, Sedierung und Elimination.

Auffällig ist dabei, dass um den Zeitpunkt 24 h (entspricht dem Ende der Sedierung) der APE deutlich abfällt, bzw. das Verhältnis von gemessener zu vorhergesagter Konzentration sich 100% annähert. Außerdem wird ein Trend zu einem starken Anstieg des APE bzw. des Verhältnisses von gemessener zu vorhergesagter Konzentration deutlich. Dies zeigt sich noch deutlicher, wenn man MdPE und MdAPE nicht nach der relativen Zeit nach Beginn der Untersuchung, sondern nach den Entnahmezeitpunkten sortiert aufträgt.

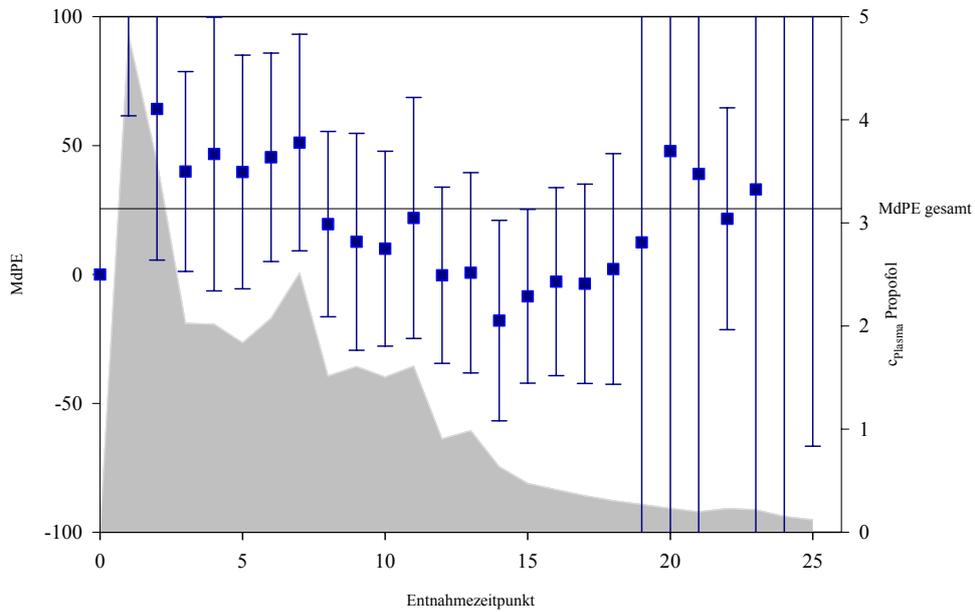


Abb. 5a: Median performance errors (MdPEs) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz von Marsh et al. [1991]) an den einzelnen Messpunkten T0-T25 (■). (Definition der Zeitpunkte ► Tabelle 2). Schwarze Linie: MdPE der gesamten Untersuchung. Graue Fläche: gemessene Plasmakonzentration

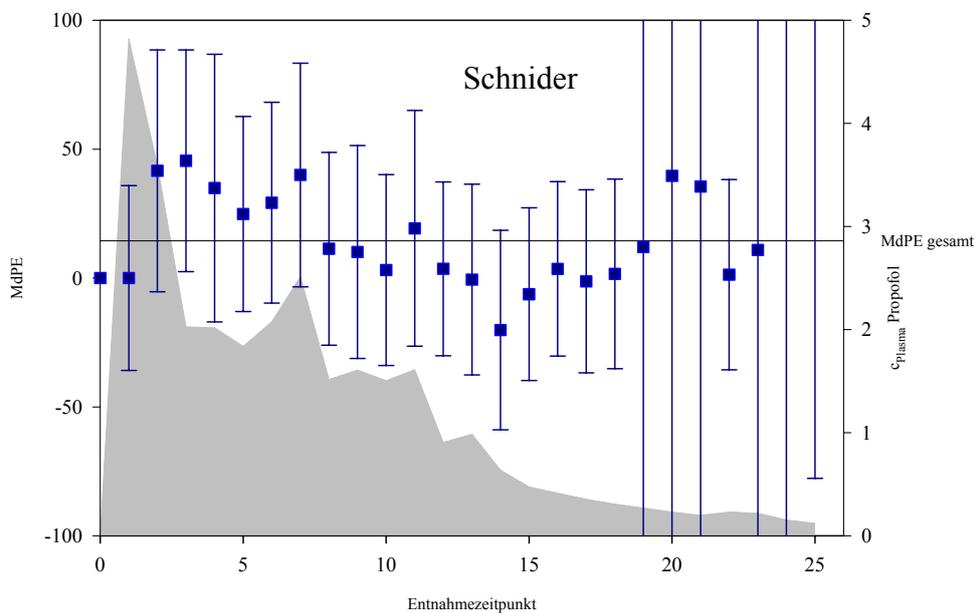


Abb. 5b: MdPEs der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz von Schnider et al. [1998]) an den einzelnen Messpunkten T0-T25 (■). Gezeigt ist außerdem der MdPE der gesamten Untersuchung (schwarze Linie) und die tatsächliche Plasmakonzentration an den Entnahmezeitpunkten (graue Fläche)

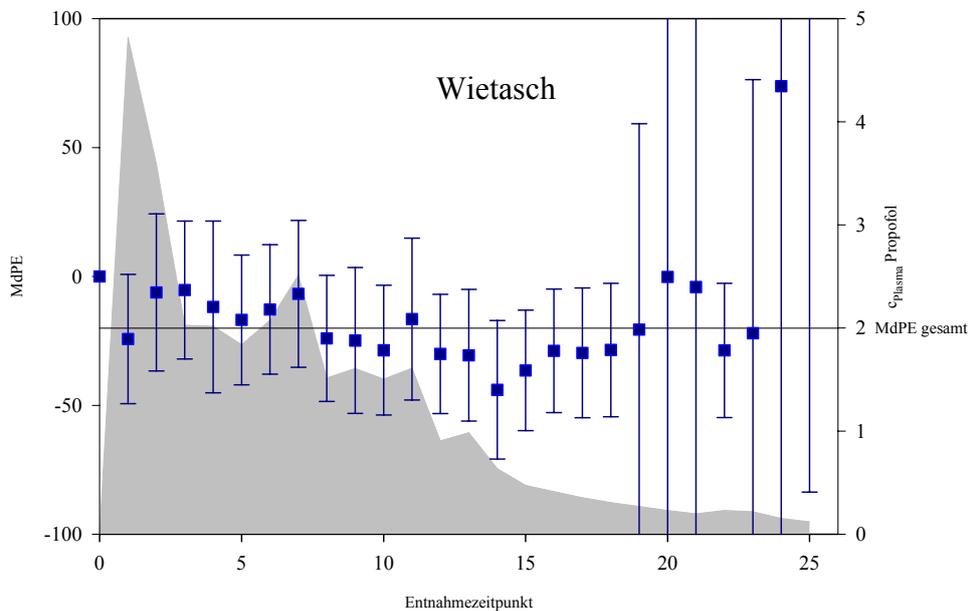


Abb 5c: MdPEs der mit den Parametern von Wietasch und Mitarbeitern [2006] vorhergesagten Plasmakonzentrationen an den einzelnen Messpunkten T0-T25 (■). Gezeigt ist außerdem der MdPE der gesamten Untersuchung (schwarze Linie) und die tatsächliche Plasmakonzentration an den Entnahmezeitpunkten (graue Fläche)

Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Phasen der Untersuchung Anästhesie, Sedierung und Elimination. Allen Parametersätzen gemein ist die Tendenz zu einer erheblichen Zunahme des Fehlers gegen Ende der Elimination. Jedoch lässt sich ebenso feststellen, dass alle Parameter in der Phase der Anästhesie die Spiegel relativ höher einschätzen als in der Phase der Sedierung: In der Anfangsphase der Untersuchung (Anästhesie) liegen MdPE und MdAPE für die Einzelzeitpunkte oberhalb des gesamt MdPE bzw. MdAPE, während sie in der Sedierung und der frühen Phase der Elimination unterhalb des gesamt MdPE bzw. MdAPE liegen. In der Endphase der Untersuchung steigen die einzelnen MdPE und MdAPE wieder an.

Berechnet man für die Parametersätze den MdPE und den MdAPE für die einzelnen Phasen der Untersuchung, lässt sich dieser Effekt quantifizieren (► Tabelle 6).

Tabelle 7: Leistungsfähigkeit einer TOI mit verschiedenen Parametersätzen in den einzelnen Untersuchungsphasen

	MdAPE [%]			MdPE [%]		
	Anästhesie	Sedierung	Elimination	Anästhesie	Sedierung	Elimination
Marsh [1991]	41,7	26,0	33,9	40,3	-16,2	8,8
Schnider [1998]	30,2	29,0	30,5	24,6	-19,3	8,8
Wietasch [2006]	21,3	46,0	37,6	-15,8	-43,5	-23,4

MdAPE: *Median absolute performance error*, MdPE: *median performance error*; in Fettschrift die jeweils besten Werte

Dieser Zusammenhang ist in den folgenden Abbildungen dargestellt, in denen die gemessene gegen die vorhergesagte Konzentration aufgetragen ist.

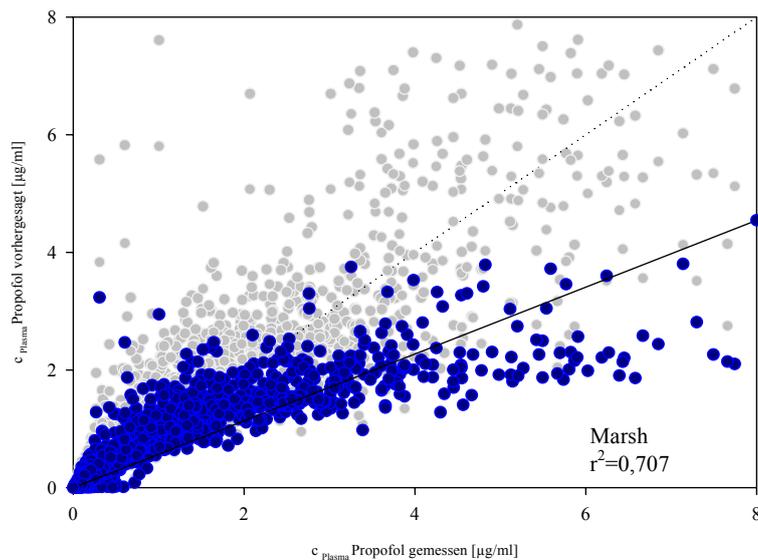


Abb. 7a: Vorhergesagte Propofol Plasmakonzentration gegen die gemessene Konzentration aufgetragen. Die blauen Kreise stellen die Werte dar, die nach dem Parametersatz von Marsh et al [1991] berechnet wurden, in grau hinterlegt die nach den Parametern von Schnider et al. [1998] und Wietasch et al. [2006] berechneten Werte. Auf der gepunkteten Linie entsprechen sich Vorhersage und Messung. Die durchgezogene Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar, unten rechts ist die Güte der Regression als r^2 angegeben.

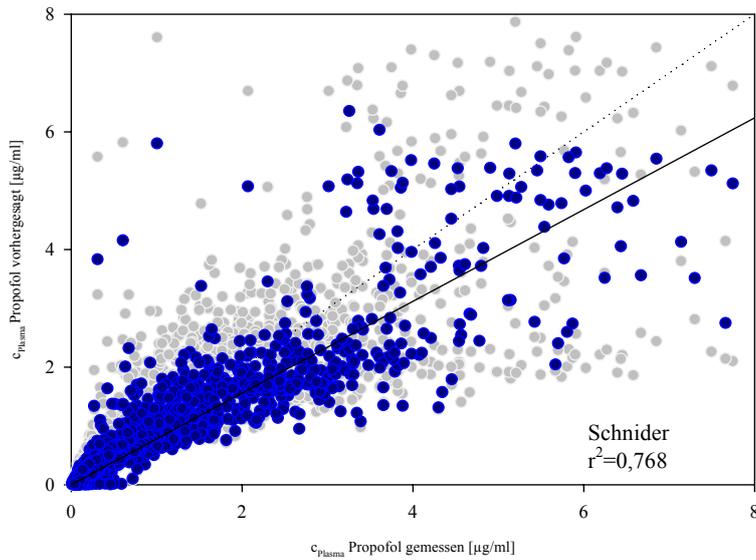


Abb. 7b: Vorhergesagte Propofol Plasmakonzentration gegen die gemessene Konzentration aufgetragen. Blaue Kreise: nach dem Parametersatz von Schnider et al. [1998] berechnete Werte, grau hinterlegt sind die nach den Parametern von Marsh et al [1991] und Wietasch [Wietasch et al., 2006] berechneten Werte. Auf der gepunkteten Linie entsprechen sich Vorhersage und Messung. Die durchgezogene Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar, unten rechts ist die Güte der Regression als r^2 angegeben.

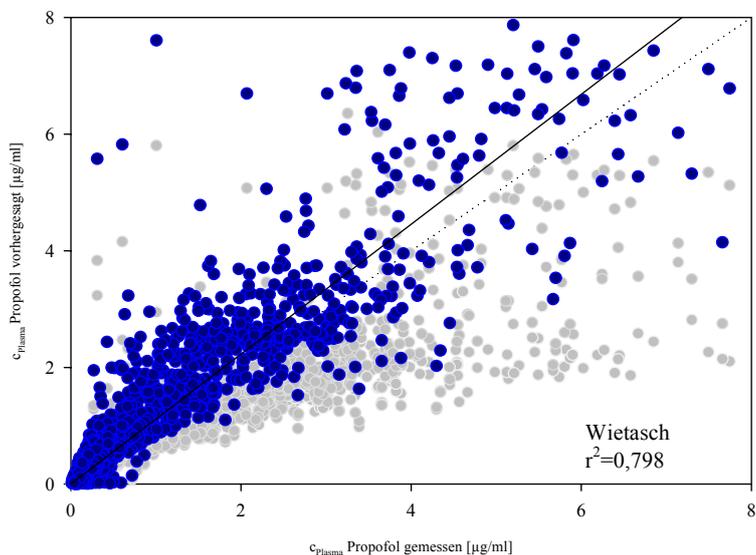


Abb. 7c: Vorhergesagte Propofol Plasmakonzentration gegen die gemessene Konzentration aufgetragen. Blauen Kreise: nach dem Parametersatz von Wietasch et al. [2006] berechneten Werte, grau hinterlegt sind die nach den Parametern von Marsh [Marsh et al., 1991] und Schnider [Schnider et al., 1998] berechneten Werte. Auf der gepunkteten Linie entsprechen sich Vorhersage und Messung. Die durchgezogene Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar, unten rechts ist die Güte der Regression als r^2 angegeben.

Den Zusammenhang zwischen dem Propofol Plasmaspiegel und den Vorhersagefehlern stellen die folgenden Abbildungen dar, bei denen PE und APE gegen die Propofol Plasmakonzentration aufgetragen sind.

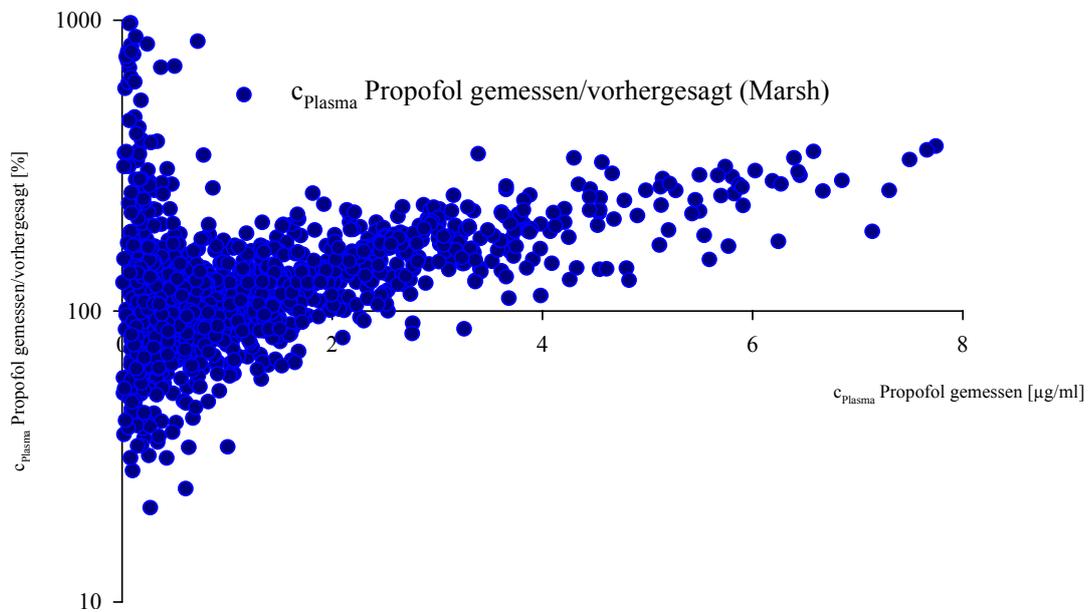


Abb. 8a: Verhältnis von gemessener und vorhergesagter Plasmakonzentration für Propofol gegen die gemessene Plasmakonzentration aufgetragen. Vorhersage mit den Parametern von Marsh [Marsh et al., 1991].

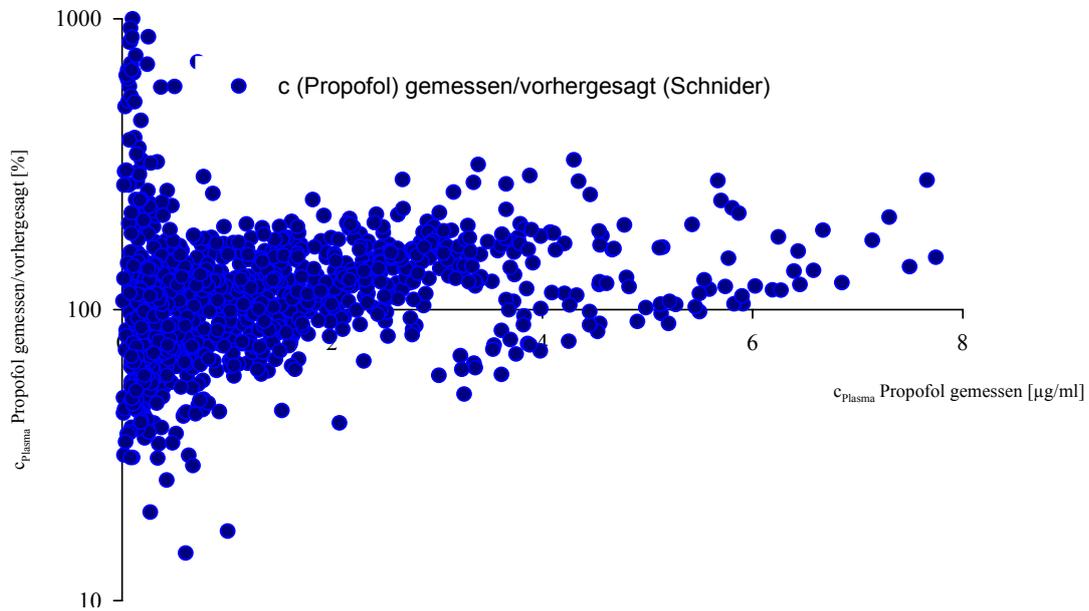


Abb. 8b: Verhältnis von gemessener und vorhergesagter Plasmakonzentration für Propofol gegen die gemessene Plasma-Konzentration aufgetragen. Vorhersage mit den Parametern von Schnider [Schnider et al., 1998]

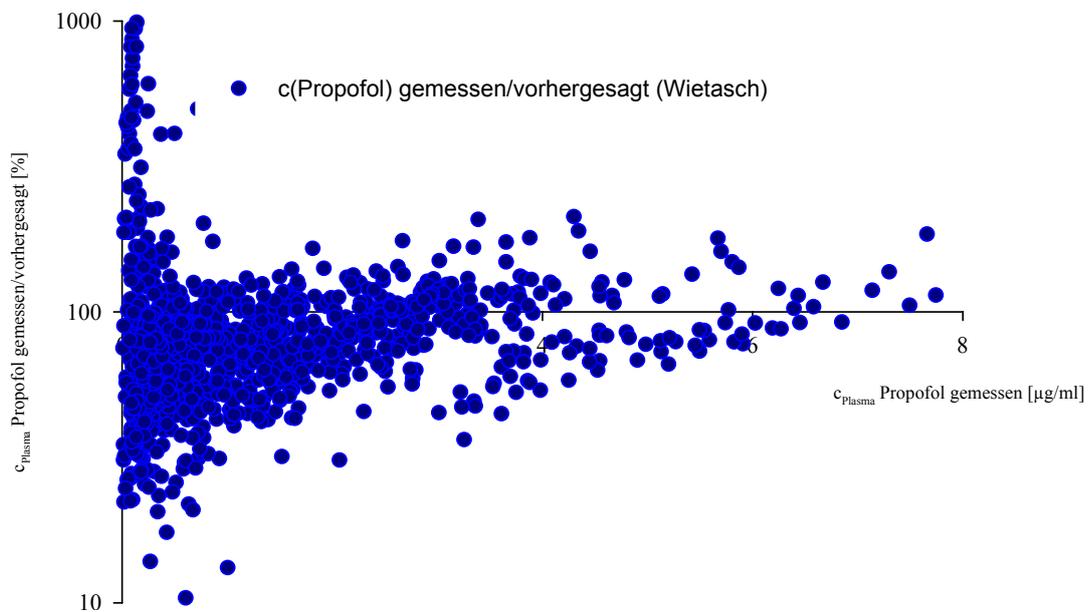


Abb. 8c: Verhältnis von gemessener und vorhergesagter Plasmakonzentration für Propofol gegen die gemessene Plasma-Konzentration aufgetragen. Vorhersage mit den Parametern von Wietasch et al. [2006].

Hier wird wieder das gleiche Muster deutlich: bei sehr niedrigen Konzentrationen gehen die Werte sehr stark auseinander, wobei die Unterschätzung der tatsächlichen Konzentrationen überwiegt. Im Bereich hoher Konzentrationen ist ein Trend zur Unterschätzung abzulesen. Dieser Trend ist bei dem von der Arbeitsgruppe um Marsh veröffentlichten Parametersatz [1991] am stärksten und bei den Parametern aus der Arbeitsgruppe um Wietasch [2006] am diskretesten ausgeprägt.

3.5 Populationskinetische Analyse der Propofol Plasmakonzentrationen

Aus den Propofol Plasmakonzentrationen und der *dosing history* wurde zunächst ein neuer populationskinetischer Parametersatz errechnet und dieser dann in Bezug auf seine Leistungsfähigkeit in der Vorhersage der Plasmakonzentration analysiert.

3.5.1 Erstellung eines populationskinetischen Parametersatzes

Mittels logistischer Regression konnten mit NONMEM V drei Kompartimente zuverlässig abgegrenzt und so ein neuer populationskinetischer Parametersatz errechnet werden. Die Parameter des berechneten Modells im Vergleich zu den oben untersuchten Parametersätzen nach Marsh [Marsh et al., 1991], Schnider [Schnider et al., 1998], bzw. Wietasch et al. [Wietasch et al., 2006] sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 8: Pharmakokinetische Parameter der Gesamtpopulation - 3 Kompartiment Modell.

	V ₁ [l]	V ₂ [l]	V ₃ [l]	Cl [l/min]	Q ₂ [l/min]	Q ₃ [l/min]
Marsh [1991]	16,0	33	203	1,9	1,79	0,67
Schnider [1998]	4,0	18	222	1,76	1,20	0,78
Wietasch [2006]	3,3	10	152	1,57	0,91	0,53
diese Untersuchung	5,5	11	633	1,42	0,86	0,55

V1-V3: Volumina der Kompartimente; Cl: Eliminationsclearance; Q2, Q3: Umverteilungsclearances

3.5.2 Performance des neuen Parametersatzes

Wird der neue Parametersatz als Grundlage für eine simulierte TOI genommen, kann dieser Parametersatz in der gleichen Weise analysiert werden wie die Parametersätze von Marsh [Marsh et al., 1991], Schnider [Schnider et al., 1998] und Wietasch [Wietasch et al., 2006]. Im Folgenden sind die analogen Darstellungen abgebildet und die Kenngrößen der Leistungsfähigkeit einer

Vorhersage. Dabei ist aber zu beachten, dass sich damit keine tatsächlichen Aussagen über die Leistungsfähigkeit eines TOI-Algorithmus machen lassen, da die Population, in der die Daten erhoben wurden, mit der Population, an der sie getestet werden, identisch ist.

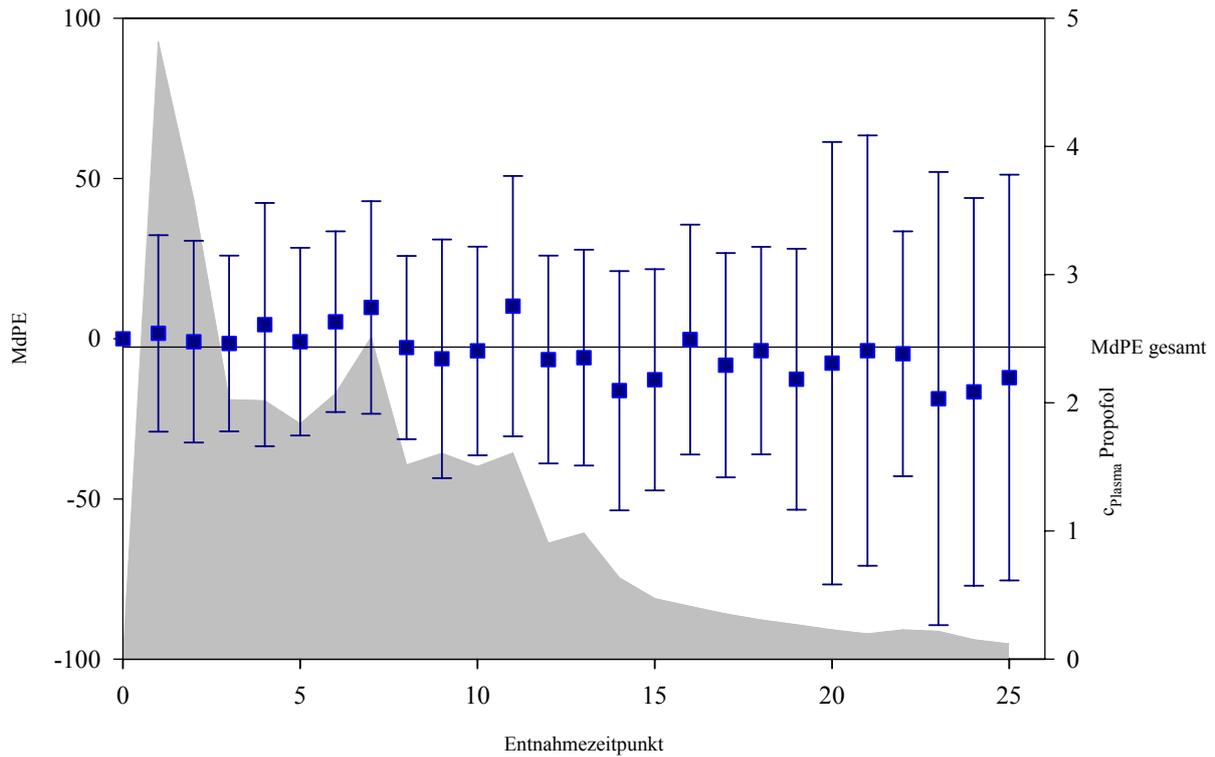


Abb. 9: Median performance errors (MdPEs) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (neuer Parametersatz) an den einzelnen Messpunkten T0-T25, an denen Blut zur Bestimmung der Propofol Plasmakonzentration entnommen wurde (■). Die Definition der Zeitpunkte gibt Tabelle 2 an. Gezeigt ist außerdem der MdPE der gesamten Untersuchung (schwarze Linie). Hinterlegt als graue Fläche ist die tatsächliche Plasmakonzentration an den Entnahmezeitpunkten.

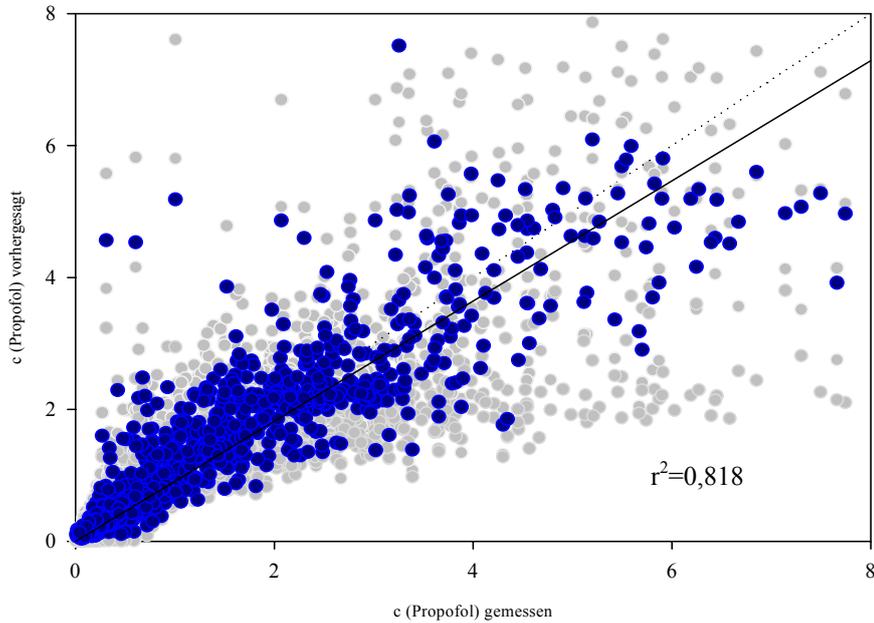


Abb. 10: Mit dem neu berechneten Parametersatz vorhergesagte Propofol Plasmakonzentration (blauer Kreis) gegen die gemessene Konzentration aufgetragen. Grau hinterlegt die nach den Parametern der Arbeitsgruppen um Marsh [1991], Schnider [1998] und Wietasch [2006] berechneten Werte. Gepunkteten Linie: Vorhersage und Messung entsprechen sich. Durchgezogene Linie: Regressionsgerade mit Güte der Regression (r^2)

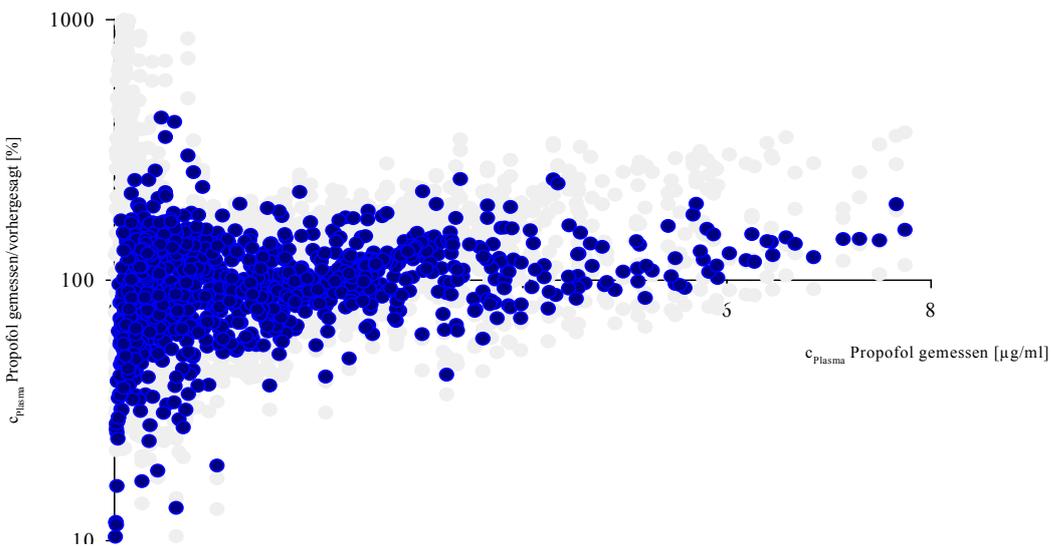


Abb. 11: Verhältnis von gemessener und vorhergesagter Plasma-Konzentration gegen die gemessene Plasmakonzentration aufgetragen. Die blauen Kreise stellen die Werte dar, die nach dem neuen Parametersatz berechnet wurden, in grau hinterlegt sind die nach den Parametern der Arbeitsgruppen um Marsh [1991], Schnider [1998] und Wietasch [2006] berechneten Werte.

Dabei zeigt sich, dass NONMEM nicht in der Lage war, für die Daten einen perfekten Parametersatz zu errechnen. Der MdPE ist zwar mit -2,6 % sehr klein, der MdAPE liegt aber mit 23,4 % nicht wesentlich unter dem der anderen Parametersätze, da sich negative und positive PE's aufheben.

Tabelle 9: Kenngrößen der Leistungsfähigkeit einer TOI mit dem neu errechneten Parametersatz im Vergleich

	MdAPE [%]	MdPE [%]	Wobble [%]
Marsh [1991]	36,7	25,5	38,2
Schnider [1998]	30,2	14,4	31,7
Wietasch [2006]	28,5	-20,8	21,4
Diese Untersuchung	23,4	-2,6	23,2

MdAPE: median absolute performance error, MdPE: median performance error

Trennt man wie in der Analyse der *performance* der bereits publizierten Parametersätze nach Anästhesie, Sedierung und Elimination auf, wird klar, dass der unerwartet hohe MdAPE zumindest zum Teil in den unterschiedlichen Untersuchungsphasen begründet ist.

Tabelle 10: Kenngrößen der Leistungsfähigkeit einer TOI mit dem neu errechneten Parametersatz im Vergleich nach Untersuchungsphasen aufgetrennt

	MdAPE [%]			MdPE [%]		
	Anästhesie	Sedierung	Elimination	Anästhesie	Sedierung	Elimination
Marsh [1991]	41,7	26,0	33,9	40,3	-16,2	8,8
Schnider [1998]	30,2	29,0	30,5	24,6	-19,3	8,8
Wietasch [2006]	21,3	46,0	37,6	-15,8	-43,5	-23,4
Diese Untersuchung	18,8	29,6	29,0	1,5	-23,4	-3,7

3.6 Vergleich der Präparationen in der nicht kompartmentellen Analyse

Beide Präparationen wurden getrennt in der nicht kompartmentellen Analyse untersucht. Ein Unterschied zwischen den beiden Propofol - Präparationen hinsichtlich ihrer *clearances* zeigte sich nicht ($Cl_{LCT} = 1,94 \pm 0,47$ L/min versus $Cl_{LCT/MCT} = 1,90 \pm 0,40$ L/min, $p = 0,74$).

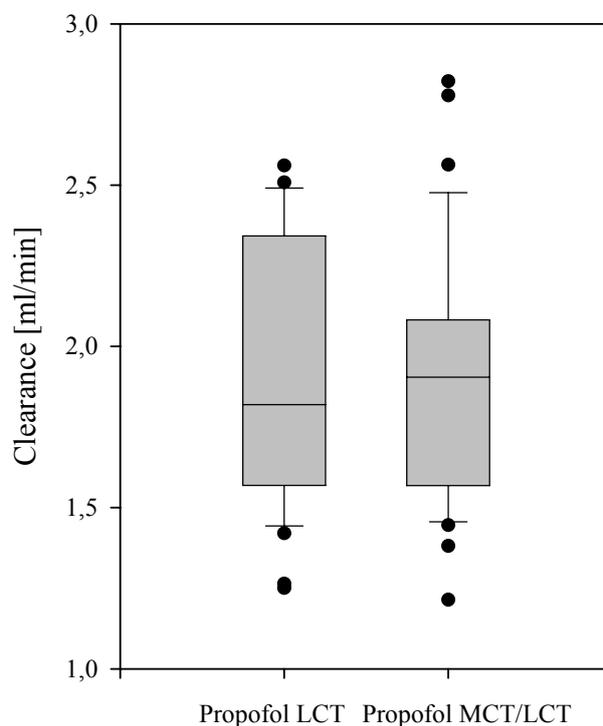


Abb. 12: *Box and whisker plot* der nicht kompartmentell berechneten individuellen *clearances* für beide Propofolpräparationen. Dargestellt sind Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile.

Auch in der kompartmentellen Analyse ließ sich ein Einfluss der Galenik nicht feststellen. Das Approximationsergebnis der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung der verwendeten Propofol-Version liefert eine *objective function* von -669,622 und ließ sich durch Berücksichtigung der verwendeten Propofol Prüfmedikation als Kovariate statistisch nicht verbessern ($OF = -593$). Die Präzision der Vorhersage war für beide Präparationen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Somit ist auch in der kompartmentellen Analyse der Pharmakokinetik von Propofol kein Einfluss der Galenik auf die Parameter zu erkennen.

Tabelle 11: Vergleich der Vorhersagefehler bei Verwendung unterschiedlicher Propofol Präparationen, gesamte Untersuchung

	MdAPE [%]			MdPE [%]		
	LCT	MCT/LCT	p	LCT	MCT/LCT	p
Marsh [1991]	39,5	32,9	0,08	28,4	23,64	0,06
Schnider [1998]	32,8	27,1	0,09	16,9	12,9381	0,06
Wietasch [2006]	28,6	28,4	0,34	-19,1	-21,8389	0,29
Diese Untersuchung	25,4	22,0	0,421	-1,5	-3,3	0,28

3.7 Interaktion zwischen Propofol und Sufentanil

Ein Einfluss des Sufentanil auf die Pharmakokinetik von Propofol ließ sich nicht nachweisen.

Die Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf die gegebene Menge Propofol (Gruppe „Start Propofol“: $2,35 \pm 0,98$ mg/kg, Gruppe „Start Sufentanil“ $2,44 \pm 1,05$ mg/kg, $p=0,706$)

Die kompartmentelle Analyse erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der auf die infundierte Propofolmenge bezogene AUC (Propofol: $0,26 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{mg}$, Propofol und Sufentanil $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{mg}$ Propofol, $p=0,567$).

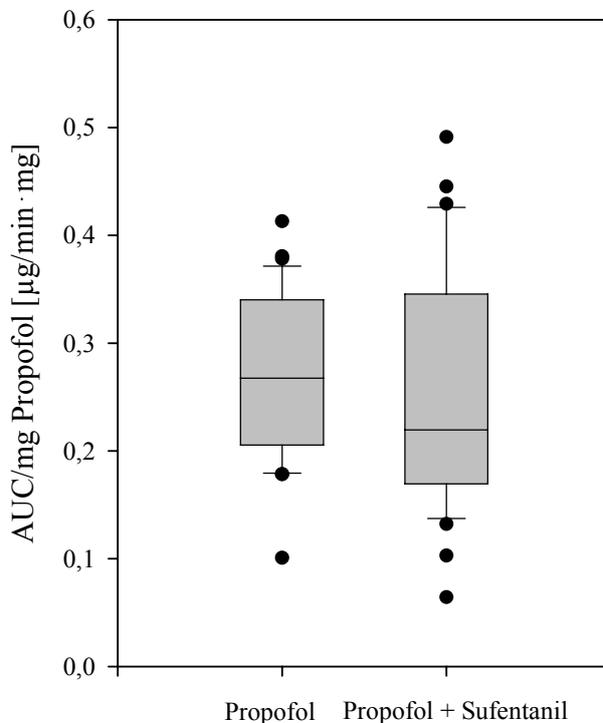


Abb.13: *Box and whisker plot* der AUC bezogen auf die infundierte Menge Propofol. Die Abbildung stellt die Werte während der ersten 16 Minuten der Untersuchung dar, in der eine Gruppe nur Propofol erhielt, die andere zusätzlich Sufentanil. Dargestellt sind Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile sowie Ausreißer.

Die *performance errors* unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. Bei der Verwendung des Parametersatzes von Schnider und Mitarbeitern [1998] errechnete sich für die ersten 16 Minuten ein MdPE von 34,44 % für die Gruppe ohne Sufentanilgabe, in der Gruppe, in

der Sufentanil gegeben wurde, lag der MdPE bei 29,17 %. Die Mittelwerte lagen bei $37,37 \pm 8,3\%$ bzw. $31,8 \pm 9,7\%$ ($p=0,63$). Der Parametersatz von Schnider et al. [1998] wurde gewählt, weil er ohne eine Opiat-Komedikation erstellt wurde und, wie in Kapitel 4.2.1.2 dargestellt, insbesondere in der Anflutungsphase bessere Ergebnisse als der Parametersatz von Marsh et al. [1991] erzielt.

3.8 Frühe Phase der Elimination

In Kapitel 4.1.2.3 wird diskutiert dass die Beurteilung der Vorhersage in der frühen Phase der Elimination (direkt nach Beendigung der Propofolinfusion) von Bedeutung für die Interpretation des Einflusses der Durchmischung auf die pharmakokinetischen Parameter ist. Deshalb wurde diese Phase (Zeitpunkte T16-T21) genauer analysiert (Abb14).

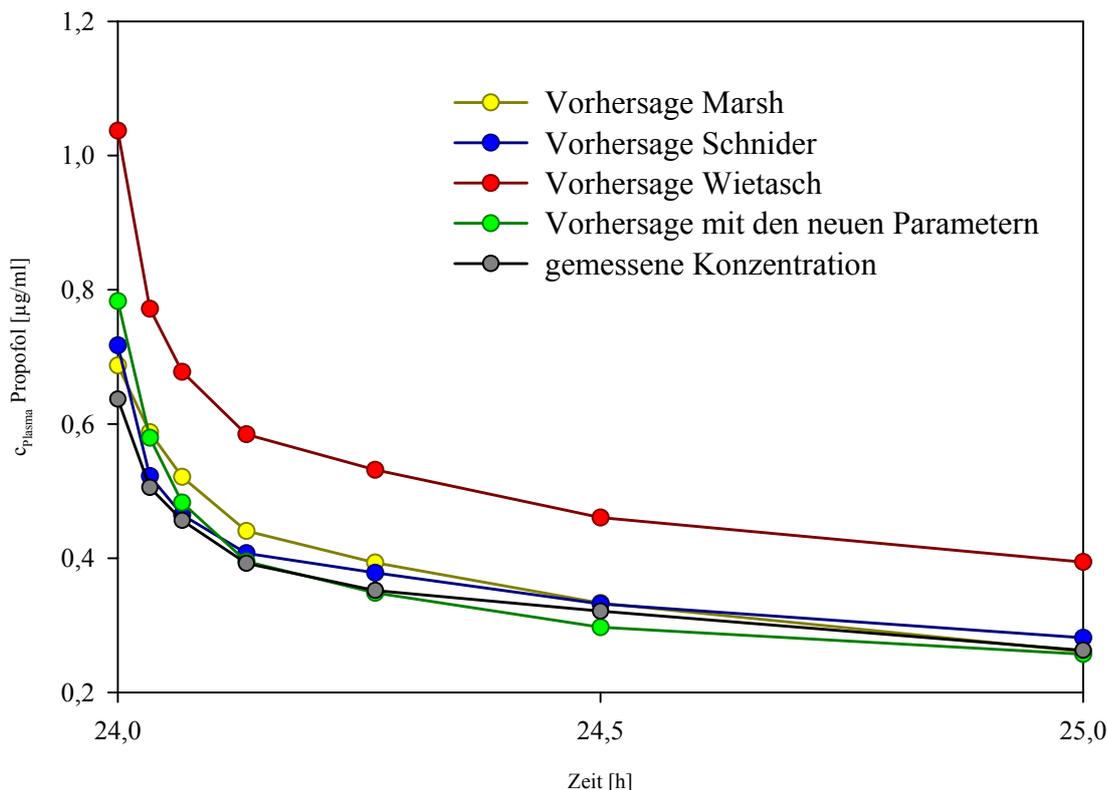


Abb.14: Frühe Phase der Elimination. Die Propofol Infusion wurde nach 24 h beendet. Die Zeitachse ist für alle Patienten normiert, das heißt das Ende der Propofol Infusion wurde einheitlich auf 24 h festgesetzt. Tatsächlich lagen leichte Differenzen vor.

4 Diskussion

Die Untersuchung wird im Folgenden unter den Gesichtspunkten der Methodenkritik und der Bewertung der Ergebnisse diskutiert.

4.1 Methodenkritik

Zunächst wird diskutiert, in wieweit mit den verwendeten Methoden valide Ergebnisse zu erzielen waren.

4.1.1 *Patientenauswahl und Protokollerfüllung*

Ziel der Untersuchungen war es, die Pharmakokinetik von Propofol an Patienten mit einem erheblichen Maß an Vorerkrankungen in einer klinischen Situation zu untersuchen, im Gegensatz zu Probandenstudien (z.B. Schnider et al. [1998]) und Studien an gesunden Patienten (z.B. Marsh et al.[1991]).

In die Studie wurden deshalb Patienten eingeschlossen, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Bei kardiochirurgischen Patienten ist der Eingriff und das perioperative Vorgehen standardisiert, eine Sedierung über 24 h gehört zum üblichen Vorgehen. In unserem Zentrum weisen alle anderen Patientenkollektive einen wesentlich inhomogeneren Verlauf auf, so dass ein ähnliches Studiendesign nicht planbar gewesen wäre. Somit wurde ein Kollektiv schwer erkrankter Patienten eingeschlossen, bei dem eine ausgeprägte Komorbidität vorlag und bei dem ein langer Untersuchungszeitraum unter kontrollierten Bedingungen möglich war.

Die Auswahl schwerkranker Patienten führt jedoch auch zu Einschränkungen im Studiendesign. Aus ethischen Gründen mussten wir die Belastung der Patienten durch die Teilnahme an der Studie auf ein Minimum beschränken. Dies führte insbesondere dazu, dass die Untersuchung der Interaktion zwischen Propofol und Sufentanil nur in einer kurzen Phase erfolgen konnte. Die Sufentanil *loading dose* ($0,632 \pm 0,09 \mu\text{g}/\text{kg}$) wurde im Allgemeinen gut vertragen. Lediglich bei einem Patienten musste die alleinige Gabe von Sufentanil abgebrochen werden, da diesem aufgrund von Atemdepression und schwieriger Maskenbeatmung bei Thoraxrigidität als typische unerwünschte Wirkung von Opioiden bereits 3 Minuten vor dem Zeitpunkt des geplanten Starts von Propofol (TM2) die Narkose eingeleitet werden musste. Die Infusion von Sufentanil war nur um 3 Minuten verkürzt und der Patient hatte bereits $595 \mu\text{g}$ Sufentanil/kg erhalten. Die geringe

Fehlmenge von 3,9% gegenüber dem Durchschnitt ist gegenüber der interindividuellen Streuung vernachlässigbar. Daher wurde der Patient nicht von der Auswertung ausgeschlossen. Bei den anderen Patienten konnte das Protokoll eingehalten werden.

Wir erwarteten in dem gewählten Kollektiv aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Eingriff und der Grunderkrankung eine Ausfallquote von 10%. Tatsächlich traten bei 11 von 56 Patienten (19,6%) Protokollverletzungen auf (►Tabelle 4). Diese waren jedoch überwiegend geringfügiger Natur. Nur bei 3 Patienten wurde die Studie abgebrochen (5,3%). Von geplanten 1344 Proben konnten 1283 gesammelt und analysiert werden. Demnach konnten 95,4% aller geplanten Proben gesammelt und ausgewertet werden. 46 der 61 fehlenden Proben kamen durch die 3 Abbrüche zu Stande, die übrigen 15 vor allem durch methodische Probleme (z.B. Probenfehler)

Eine Einhaltung des Protokolls bei 95,4% der Entnahmen ist insbesondere vor dem Hintergrund einer klinischen Studie als hervorragend anzusehen.

4.1.2 Protokoll und Ablauf der Messungen

In diesem Abschnitt wird diskutiert, in wieweit das Protokoll geeignet war, die Fragestellungen der Untersuchung zu beantworten.

4.1.2.1 Applikation von Propofol und Dokumentation

Propofol wurde in der hier vorgestellten Untersuchung als so genannte *target oriented infusion* (TOI) verabreicht. Bei dieser Art der Applikation wird die Infusionsrate manuell gesteuert. Aus der *dosing history* wird unter Verwendung eines pharmakokinetischen Parametersatzes der aktuelle Plasmaspiegel online berechnet. Im Gegensatz zur TCI wird bei der TOI also eine Rate und kein Zielspiegel vorgegeben. Bei der Durchführung einer TCI enthält die *dosing history* viele Einträge, da das System die Infusionsrate entsprechend dem Algorithmus sehr häufig ändert. Bei dem Infusionszeitraum von 24 Stunden entstehen so *dosing histories* von sehr großem Umfang. Zudem werden in der vorliegenden Untersuchung viele unterschiedliche Plasmaspiegel angesteuert, was die Zahl an Einträgen noch einmal erheblich vergrößert hätte. In der Studie von Wietasch et al.[2006] befanden sich in der *dosing history* so im Zeitraum von ca. 6 Stunden maximal 2484 Einträge. Die resultierenden Eingabedaten in NONMEM V werden so groß, dass auch moderne, rechenstarke Computer an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit kommen. Hinzu kommt, dass NONMEM V in der originalen Konfiguration per se nur 62 Einträge pro Patient

verarbeitet hätte. Auch bei neueren Softwarepaketen gibt es solche Beschränkungen. (z.B. WinNonLin mit maximal 64 Einträgen/Patient).

Es ist möglich, die Zahl der Einträge nach einem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten und validierten Algorithmus [Kiefer et al., 2004] zu reduzieren, jedoch erscheint es letztlich als die einfachere und zuverlässigere Methode, die Zahl der Einträge in die *dosing history* von vorn herein zu minimieren. Dies konnte mit der Methode der TOI erreicht werden. Die resultierende *dosing history* enthielt damit im Schnitt 45 Einträge pro Patient statt der sonst zu erwartenden vielen hundert Einträge. Für die pharmakokinetische Analyse ist es unerheblich, ob die zu Grunde liegende Untersuchung als TCI, TOI oder völlig ohne simultane Vorhersage der Plasmaspiegel durchgeführt wurde. Es bedarf lediglich einer korrekt aufgeführten *dosing history* und der Messwerte für die Plasmakonzentration. Die präsentierten Daten sind somit durch die Wahl der TOI als Methode der Applikation in ihrer Validität nicht in Frage gestellt.

Die Genauigkeit der Ergebnisse der Analyse der pharmakokinetischen Daten hängt direkt von der Genauigkeit der Durchführung und Dokumentation der Applikation von Propofol ab. Propofol wurde über eine mikroprozessorgesteuerte Spritzenpumpe appliziert. Die Herstellerangabe zum Fehler der verwendeten Spritzenpumpe liegt bei $\pm 2,5\%$, der sich aus der Fertigungstoleranz der Spritzen und dem Fehler der Mechanik der Pumpe selbst ergibt. Der aus der Fertigungstoleranz der Spritzen resultierende Fehler ist zufällig über die einzelnen Datenpunkte verteilt, da die Spritzen jeweils ausgetauscht und nicht neu aufgezogen wurden. Da im gesamten Verlauf der Datenerhebung dieselben Spritzenpumpen jeweils mit denselben Medikamenten betrieben wurden, kann in Bezug auf die Pumpen von einem annähernd konstanten systematischen Fehler bei allen Patienten ausgegangen werden. Eine systematische Über- oder Unterschätzung der gegebenen Propofolmenge setzt sich in der nicht-kompartimentellen Analyse (Berechnung der AUC) linear fort, so dass die so berechnete *clearance* mit demselben Fehler behaftet ist.

Für die kompartimentelle Berechnung der Pharmakokinetik lässt sich eine solche einfache Aussage nicht treffen, da sich der Fehler nicht gleichmäßig in den einzelnen Verteilungsvolumina bzw. Umverteilungskoeffizienten widerspiegelt.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die Bedienung der Spritzenpumpen dar. Bei Modellen mit manueller Bedienung müssen die Pumpen für die Dauer der Bedienung zunächst gestoppt werden, um eine neue Rate einzustellen. Danach muss das System wieder Druck aufbauen, bevor eine Abgabe erfolgt. Das führt zu einer systematischen Überschätzung der applizierten Menge der jeweiligen Substanz im Sinne einer Differenz zwischen Netto- und Bruttodosis. Diese

Differenz ist abhängig von der Infusionsrate und der Zahl der Dosisänderungen. In der hier vorgestellten Untersuchung läge der Fehler bei durchschnittlich 45 Dosisänderungen in der Größenordnung von 0,5-1%, da die Mehrzahl der Änderungen in der frühen Phase bei hohen Infusionsraten stattfindet. Eine bei manueller Steuerung notwendige handschriftliche Dokumentation führt zwangsläufig zu Ungenauigkeiten.

Im hier verwendeten Aufbau, bei dem die Spritzenpumpen durch einen Computer gesteuert und ausgewertet wurden, entfallen diese Fehlerquellen. Die Spritzenpumpen wurden zu exakt definierten und dokumentierten Zeitpunkten angesteuert, der Pumpvorgang wurde zu keinem Zeitpunkt unterbrochen. Dadurch erhält man eine exakte und valide Dokumentation der tatsächlich gegebenen Menge von Propofol.

4.1.2.2 Bestimmung der Propofol Konzentration in den Proben

Die Proben zur Bestimmung von Propofol wurden nach Entnahme und Zentrifugation eingefroren. Das Auftauen der Proben erfolgte langsam über 16-24 h in Dunkelheit, um Einflüsse durch Licht und schnelle Temperaturwechsel auf die Propofolkonzentration auszuschließen. Durch diese Probenbehandlungen konnten Propofolverluste in der Probe minimiert werden, sind jedoch nicht auszuschließen.

Es erfolgten jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt, die gemittelt wurden. Die Verarbeitung erfolgte ausschließlich per Hand, so dass Fehler durch ungenaues Pipettieren und beim Trennen der Schichten nicht auszuschließen sind.

Beim Abdampfen des Cyclohexans im Wasserbad kann bei zu schnellem Eindampfen durch konvektiven Verlust von Propofol die Propofolkonzentration unterschätzt werden. Hier kann es ebenso durch Verunreinigung der Chemikalien oder Proben zu fehlerhaften Bestimmungen kommen.

Im Bereich niedriger Plasmakonzentrationen zeigen die Vorhersagefehler für alle verwendeten Parametersätze eine Überschätzung der gemessenen Werte. Neben den Einflüssen einer nicht linearen Pharmakokinetik spielen dabei Verluste von Propofol in den Proben eine Rolle. Bei höheren Konzentrationen fallen minimale Verluste durch Adsorption und konvektiven Verlust nicht ins Gewicht. Bei niedrigen Konzentrationen spielen sie jedoch eine Rolle.

Die untere Nachweisgrenze dieses Assays lag bei 0,05 µg/ml, die Präzision innerhalb eines Tages lag bei < 6,1%, die Tag-zu-Tag Präzision lag bei <3,2%.

4.1.2.3 Propofolgabe, Dosierung und Entnahmezeitpunkte

Die Modalitäten der Applikation von Propofol bedingen die Zeitpunkte der Blutentnahmen. Deshalb wird beides gemeinsam diskutiert.

Die Rate der Propofolgabe betrug intraoperativ $3,2 \pm 0,94$ mg/kg/h und während der Sedierung $1,68 \pm 0,72$ mg/kg/h. Die in der Literatur angegebene Dosierung von Propofol liegt bei 3-9 mg/kg/h intraoperativ und 1,5-3 mg/kg/h für die Analogsedierung [Miller, 2000]. Damit liegt die in dieser Untersuchung gegebene Propofolmenge im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Werte. Dies entspricht den Erwartungen für das kardiochirurgische Patientengut, bei dem niedrige Anästhetikadosen und eine eher flache Narkose zur Anwendung kommen [Priebe, 2000].

Durch die Gabe von Propofol als kontinuierliche Infusion verringern sich im Gegensatz zur Bolusapplikation Effekte durch inkomplette Durchmischung und eine mögliche nicht lineare Pharmakokinetik von Propofol.

Inkomplette Durchmischung

Bei der Bolusapplikation einer Substanz kann ihre Plasmakonzentration während der ersten Kreislaufpassage durch eine Kurve mit linksschiefer Glockenform beschrieben werden [Hoeft et al., 1994]. Dieser Verlauf ist unabhängig von Verstoffwechslung oder Umverteilung zwischen den verschiedenen pharmakologischen Kompartimenten und entsteht durch Effekte der Verteilung *innerhalb* des zentralen Kompartimentes. Diese Effekte werden nicht durch ein klassisches pharmakokinetisches Modell beschrieben, das durch Kompartimente und Umverteilung *zwischen* den Kompartimenten beschrieben wird und von der augenblicklichen und vollständigen Durchmischung der Substanz im zentralen Kompartiment ausgeht. Die Modelle zum Verhalten eines Bolus während der ersten Zirkulation stammen aus der Indikatorverdünnungsmethodik, die zur Messung des Herz-Zeit-Volumens angewandt wird. Diese Mechanismen wurden von Avram und Krejcie auf die Pharmakokinetik übertragen und von diesen als *front-end-kinetics* [Avram und Krejcie, 2003; Krejcie und Avram, 1999] bezeichnet. Die Autoren argumentieren, dass die üblichen pharmakologischen Größen wie „Verteilungsvolumen“, „Kompartiment“ und „clearance“ stark vereinfachend und unphysiologisch sind. Es gibt keine anatomischen Räume, die den Verteilungsvolumina zuzuordnen wären, und die Mechanismen der Verteilung sowohl zwischen als auch innerhalb der Kompartimente sind zu komplex, um sie mit nur einer Konstanten zu beschreiben.

Zu Beginn der Infusion einer Substanz ist deren Plasmakonzentration invers proportional zum HZV, die initiale Plasmakonzentration um so höher, je niedriger das HZV ist und umgekehrt. Diese Effekte sind am stärksten in den ersten 90 Sekunden. Die danach auftretende Rezirkulation der injizierten Substanz ist demgegenüber nur von geringer Bedeutung, die Berechnungen mit einem klassischen Mehrkompartimentenmodell und die Berechnung mit einem *front-end* Modell gleichen sich rasch an. In einer klinischen Arbeit an 250 Patienten bestätigen Kazama und Mitarbeiter [2000] diese theoretischen Überlegungen. Er zeigt, dass die Induktionsdosis von Propofol in einer komplexen Weise von der Infusionsgeschwindigkeit des Induktionsbolus abhängt. Ein Großteil dieser Effekte ist mit den Überlegungen der *front-end-kinetics* zu erklären. Auch in der Arbeit von Schnider et al. [1998] konnte gezeigt werden, dass das angewandte Modell bei Bolusgaben die tatsächliche Konzentration nach einer Minute unterschätzt, während es bei späteren Entnahmen und bei konstanten Infusionsraten gute Vorhersagen liefert.

Die erste Blutentnahme erfolgte in der hier vorliegenden Studie 2 Minuten nach Beginn einer kontinuierlichen Infusion. Dies entspricht in etwa zwei Kreislaufzeiten. Aus der Technik der Indikator-dilution ist bekannt, dass bei der zweiten Rezirkulation nur noch ein sehr geringer Effekt zu erwarten ist [Hoeft et al., 1994]. Diese Betrachtungen betreffen jedoch streng genommen nur die Bolusapplikation und sind auf eine konstante Infusion nicht vollständig übertragbar, da permanent nicht durchmisches Propofol hinzu kommt.

Unter Vernachlässigung eines möglichen *first pass* Effektes in der Lunge [He et al., 2000; Kuipers et al., 1999; Matot et al., 1994] könnte dieser Effekt rechnerisch bis zu 50% des gemessenen Spiegels ausmachen. Zwischen Applikationsort und Messort liegen jedoch zwei Mischkammern (rechter und linker Ventrikel) und die pulmonale Strombahn, so dass der Effekt abgeschwächt wird.

Um den tatsächlichen Einfluss unvollständiger Durchmischung bei konstanter Infusion zu klären, kann die frühe Phase der Elimination herangezogen werden.

Unmittelbar nach Beendigung der Propofol Infusion fällt der Plasmaspiegel sehr schnell ab. Diese Daten decken sich mit den von Bailie an Intensivpatienten nach Langzeitsedierung erhobenen Daten [Bailie et al., 1992]. Die unvollständige Durchmischung könnte diesen raschen Abfall der Plasmakonzentration nach Beendigung der Infusion erklären, da während der Infusion die Konzentration von Propofol in dem zwischen Applikationsort und Messort befindlichen Blutvolumen höher ist als im gesamten zentralen Kompartiment. Nach Beendigung der Infusion entfällt dieser Effekt und eine vollständige Durchmischung erfolgt. Ein Vergleich der

gemessenen Konzentrationen mit den Vorhersagen der Plasmakonzentrationen für die frühe Phase der Elimination zeigt jedoch eine hervorragende Übereinstimmung der Werte mit den Vorhersagen. Diesen Zusammenhang stellt Abb. 14 dar.

In der frühen Phase der Elimination, also direkt nach Beendigung der Propofolinfusion, können alle Modelle den raschen Abfall der Propofolkonzentration sehr gut vorhersagen. Swinhoe und Mitarbeiter [1995; 1998] berichteten übereinstimmende Daten. Relevante Einflüsse der unvollständigen Durchmischung auf die Plasmakonzentrationen bei Blutentnahmen während niedrig dosierter konstanter Infusion sind deshalb unwahrscheinlich.

Somit wurden Effekte durch inkomplette Durchmischung und Rezirkulation einerseits durch die Applikationsform (kontinuierliche Infusion) und andererseits durch einen ausreichenden zeitlichen Abstand (2 Minuten) zwischen Beginn der Infusion und der Blutentnahme minimiert.

Nichtlineare Pharmakokinetik von Propofol

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Propofol, die in der Veröffentlichung von Coetzee et al. [1995] erstmals beschrieben wurde. Dort wurde eine deutliche Unterschätzung der Propofol Plasmakonzentration berichtet, die bei der Anwendung eines Parametersatzes auftrat, der in Untersuchungen mit subanästhetischen Plasmakonzentrationen gewonnen wurde. Klinische Daten von Vuyk und Mitarbeitern [1995a] sowie die Metaanalyse von Schüttler et al. [2000] unterstützen die Beobachtung von Coetzee und Mitarbeitern. Einer nichtlinearen Pharmakokinetik liegt die Veränderung der eigenen *clearance* als dosisabhängiger Effekt zu Grunde. Mehrere Autoren [Carmichael, 1996; Ebert, 2005; Ebert und Muzi, 1994; Leslie et al., 1995; Mertens et al., 2004; Peeters et al., 2007; Sellgren et al., 1994] berichten von einer Reduktion der Durchblutung des Splachnikusgebietes als dosisabhängiger Effekt von Propofol. Weitere Veröffentlichungen [Kazama et al., 2000; Kurita et al., 2002; Mertens et al., 2001; Schraag und Flaschar, 2002] weisen den direkten Zusammenhang zwischen dem hepatischen Blutfluss und der *clearance* für Propofol nach. Allerdings sind diese Daten nicht unwidersprochen [Carmichael, 1996; Dixon et al., 1990].

Ein weiterer Mechanismus, der die Linearität der Pharmakokinetik von Propofol beeinflusst, wird von Chen und Mitarbeitern [2000; 1995] beschrieben. Die Arbeitsgruppe berichtet über eine direkte Inhibition des enzymatischen Abbauweges von Propofol durch Propofol selbst.

Die Summe dieser Effekte bedingt, dass bei einer Bolusapplikation oder hoch dosierter i.v. Applikation die *clearance* im Bereich des *peaks* der Plasmakonzentration vermindert ist.

Durch die Wahl einer langsamen Applikation der Induktionsdosis (über vier Minuten) wurde dieser Einfluss minimiert. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen lag die maximal gemessene Propofol Plasmakonzentration bei 10,995 µg/ml. Damit lagen die Spitzenkonzentrationen deutlich oberhalb des therapeutischen Bereiches von bis zu 5µg/ml, [Miller, 2000]. Der Einfluss der fehlenden Linearität der Propofol Pharmakokinetik kann anhand der Vorhersagefehler beurteilt werden, die, wie in Abbildung 8 a-c ersichtlich ist, bei steigenden Propofoldosierungen zu einer zunehmenden Unterschätzung der Propofol Plasmaspiegel tendieren.

Entnahmezeitpunkte

Für eine genaue Abschätzung des zentralen Kompartimentes zu kommen, sind in Phasen mit schnellen Änderungen der Konzentration (Beginn und Ende der Infusion) Blutentnahmen in rascher Folge notwendig.

Einige Autoren [Johnston et al., 1996; Major et al., 1983; Schüttler und Ihmsen, 2000] kommen zu dem Ergebnis, dass die Entnahmezeitpunkte keinen oder nur einen geringen Einfluss haben. Allerdings liegen diesen Untersuchungen nur (Johnston) oder zum Teil (Schüttler) eine langsame i.v. Applikation von Propofol zu Grunde. Dabei relativiert sich der Effekt.

In den späteren Untersuchungen von Schnider [Schnider et al., 1998] und Wietasch [Wietasch et al., 2006] konnte jedoch gezeigt werden, dass durch schnelle Propofolapplikation und zeitlich eng verknüpfte Messzeitpunkte eine exaktere Beschreibung des zentralen Verteilungsvolumens erfolgen kann. Das zentrale Kompartiment wird als um so kleiner berechnet, je früher die Blutentnahmen erfolgen [Chiou, 1980; Chiou, 1989; Weiss, 1984].

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde auf Blutentnahmen verzichtet, da die dabei auftretenden Effekte einer Verdünnung und Elimination von Propofol durch die Herz-Lungen-Maschine nicht in das pharmakologische Modell beeinträchtigen würden.

Untersuchungszeitraum

Wie zu erwarten, ließen sich bei Blutentnahme über im Schnitt 47 ± 10 h rechnerisch zuverlässig drei Kompartimente abgrenzen. Dieser Untersuchungszeitraum erfüllt die Forderung von Campbell et al.[1988] nach langen Entnahmezeiträumen besser als bisher üblich. Ein zu kurzer Beobachtungszeitraum führt zur Berechnung von falsch niedrigen Verteilungsvolumina und einer falsch kurzen Eliminationshalbwertszeit [Wietasch et al., 2006].

Ein Problem bei solch langen Beobachtungszeiträumen ist aber die niedrige Propofol Plasmakonzentration in der späten Phase der Elimination. Je niedriger die gemessene Konzentration ist, umso geringer wird der Signal-Rausch Abstand durch Fehler in der Messung der Propofol Plasmakonzentration. Dies führt dazu, dass das pharmakokinetische Modell stark durch die Elimination und durch den Messfehler dominiert wird. Dem kann durch ein alternatives Fehlermodell in der Programmierung von NONMEM entgegengewirkt werden: Durch ein kombiniertes additiv-proportionales Fehlermodell ließen sich die Fehler im Bereich niedriger Propofolkonzentrationen besser beherrschen als nur durch ein exponentielles Fehlermodell alleine. Dabei setzten wir den additiven Fehler auf die Größe der Hälfte der unteren Nachweisgrenze des Propofolassays fest. So resultiert ein pharmakokinetisches Modell, das nicht durch die lange Phase der Elimination dominiert ist, sondern das sich eher an der – klinisch relevanten – Phase der Anästhesie und Sedierung orientiert. Nicht kontrollieren lässt sich dadurch aber der Fehler in der Berechnung des PE bzw. APE. Bei den sehr niedrigen Propofol Plasmakonzentrationen zum Ende der Untersuchung kommt es bei allen Parametersätzen zu einer Überschätzung der Plasmakonzentration. Die Kalibrierung des Propofolassays erbrachte zwar lineare Ergebnisse bis zu einer Konzentration von 0,05 mg/ml, möglicherweise führte aber die Behandlung der Proben zu einem minimalen Verlust von Propofol, der sich nur bei geringen Propofolkonzentrationen bemerkbar macht und dann zu hohen Vorhersagefehlern führt. In die Berechnung des PE und APE geht die gemessene Konzentration direkt ein (► Formel 4 und 5).

4.1.2.4 Blutentnahme

In der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Blutentnahmen in der Regel arteriell durchgeführt.

Bei venöser Blutentnahme ergibt sich eine z.T. erhebliche Differenz zwischen venösem und arteriellem Spiegel [Major et al., 1983]. Ein niedrigerer Spiegel führt in der nicht kompartmentellen Analyse linear zur Berechnung eines größeren Verteilungsvolumens, da sich das Verteilungsvolumen als Verhältnis von Menge zu Konzentration berechnet. In der kompartmentellen Analyse besteht keine lineare Beziehung, es besteht jedoch ebenso ein direkter Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Verteilungsvolumina. Zur Wahrung der Patientensicherheit musste in einigen Fällen der arterielle Zugang entfernt werden und die Proben venös entnommen werden. Dies bezog sich jedoch ausschließlich auf die Zeitpunkte T24 und T25, also 12, bzw. 24 h nach Ende der Propofolinfusion. Zu diesen Zeitpunkten liegen die

Änderungen der Plasmakonzentration in so geringen Bereichen, dass eine Äquilibration von venösen und arteriellen Speiegeln postuliert werden kann [Vuyk et al., 2000)

4.1.3 Pharmakokinetische Berechnungen

Sowohl das AUC-Verfahren als auch die kompartmentelle Berechnung der Pharmakokinetik mittels NONMEM sind etablierte Verfahren, die dem aktuellen wissenschaftlichen Standard entsprechen. Für die Statistik wurden die Tests nach den jeweiligen Anforderungen ausgewählt.

4.1.3.1 Nichtkompartimentelle Analyse

Für die nichtkompartimentelle Analyse der *clearance* ist die vollständige Elimination der Substanz notwendig, um die gesamte AUC erfassen zu können. Am Ende des Untersuchungszeitraumes lag die Propofolkonzentration aber noch bei $0,11 \pm 0,1$ mg/ml. Somit ist die tatsächliche AUC systematisch größer als die berechnete AUC, und die tatsächliche *clearance* kleiner als die mit der AUC Methode berechnete *clearance*. Die terminale Halbwertszeit lag in der hier vorgestellten Untersuchung bei 19,5 Stunden. Im Vergleich zu einer Approximation mit einem monoexponentiellen Abfall der Propofolkonzentration und einer terminalen Halbwertszeit von 19,5 Stunden wird die *clearance* um 5,3% überschätzt.

4.1.3.2 Kompartimentelle Analyse

Für das Approximationsverfahren mit NONMEM muss beachtet werden, dass es sich um ein hochkomplexes mathematisches Verfahren handelt, dessen einzelne Approximationsschritte praktisch nicht überprüfbar sind. Insbesondere treten regelmäßig Probleme mit der Robustheit der Algorithmen auf. Die mit NONMEM durchgeführte Iteration ist anfällig für Ausreißer in den Daten. Nicht selten verharrt die Iteration in lokalen Minima der *objective function*. Deshalb wird in der aktuellen Literatur über die Validität der Ergebnisse einer nicht linearen Regression mit NONMEM diskutiert. In einer derzeit zur Veröffentlichung eingereichten Publikation wurde von der Arbeitsgruppe um Wietasch überprüft, welchen Einfluss die verwendeten mathematischen Verfahren auf die populationskinetische Analyse haben. Die Autoren untersuchten anhand der in der hier vorliegenden Studie erhobenen Daten die Genauigkeit (*performance*) einer simulierten TCI unter Verwendung dreier unterschiedlicher populationskinetischer Analysemethoden: NONMEM, MCPPEM (*Monte-Carlo Parametric Expectation Maximization Algorithm*) und ITSB (*iterative two-stage bayesian approach*). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass trotz der methodisch recht unterschiedlichen mathematischen Operationen die Ergebnisse in Bezug auf die

Anwendung in einer TOI von äquivalenter Qualität sind. (PE für NONMEM 13,8%, MCPM 14,7%, ITSB 15,8%, Mittelwerte aus 1000 Simulationen). Es ist somit davon auszugehen, dass für die hier durchgeführten Berechnungen NONMEM eine valide Methode darstellt, zumindest aber keine bessere Methode zur Auswertung verfügbar ist.

Die Analyse der Leistungsfähigkeit pharmakokinetischer Parametersätze nach Varvel und Mitarbeitern [1992] hat sich allgemein etabliert. Varvel schlägt auch die Bestimmung der *divergence* vor. Die *divergence* [%/h] ist das Maß der zeitabhängigen Veränderung der *performance*.

$$Divergence_i = \frac{\sum_{j=1}^i |PE_{i,j}| \cdot t_{i,j} - \sum_{j=1}^i |PE_{i,j}| \cdot \sum_{j=1}^i t_{i,j} \cdot N_i^{-1}}{\sum_{j=1}^i t_{i,j}^2 - (\sum_{j=1}^i t_{i,j})^2 \cdot N_i^{-1}} \quad (11)$$

Varvel geht von der Annahme aus, dass bei einem Algorithmus, der die Plasmakonzentration systematisch über- oder unterschätzt, also systematisch eine zu hohe oder zu niedrige Infusionsrate vorgibt, die tatsächliche und die vorhergesagte Plasmakonzentration sich im Zeitverlauf immer weiter voneinander entfernen. Dies ist in der hier vorgestellten Untersuchung nicht festzustellen. Der Vorhersagefehler folgt keinem Zeitverlauf, sondern in ihnen spiegelt sich der dreiphasige Verlauf der Untersuchung wider, die aus Anästhesie, Sedierung und Elimination bestand. Die *divergence* ist somit in der hier vorliegenden Untersuchung kein sinnvoller Parameter und wird nicht angegeben.

4.1.3.3 Analyse der Interaktion von Propofol und Sufentanil

Für den Zeitraum der ersten 16 Minuten der Propofolapplikation kann in der nicht kompartmentellen Analyse keine Berechnung der *clearance* erfolgen, da hierfür die gesamte Fläche unter der Kurve, also die Elimination inbegriffen, einbezogen werden muß. Vor dem Hintergrund eines Untersuchungszeitraumes von 48 Stunden würde ein Effekt während der ersten 16 Minuten nicht darstellbar sein. Deshalb wurde von uns der Vergleich der dosisbezogenen AUC durchgeführt.

Die kompartmentelle Analyse der Interaktion zwischen Propofol und Sufentanil aus den Daten der hier vorliegenden Untersuchung ist ebenfalls methodisch schwierig.

Aufgrund des Studiendesigns mit kardial schwer erkrankten Patienten unmittelbar vor einer kardiochirurgischen Operation konnte für die Untersuchung der Interaktion von Propofol mit

Sufentanil nur ein Zeitraum von 16 Minuten gewählt werden. In diesem Zeitraum ist die Pharmakokinetik in erster Linie durch Umverteilung gekennzeichnet. Mögliche Veränderungen der Eliminationsclearance sind in dieser Phase von den Effekten der Umverteilung überlagert und so in der vorliegenden Untersuchung nicht festzustellen.

Eine kompartmentelle Analyse der Interaktion über den gesamten Zeitraum der Untersuchung mit der Sufentanil Plasmakonzentration als Kovariate wäre demnach wünschenswert. Die Bestimmung des Sufentanilspiegels ist methodisch sehr aufwendig und kostenintensiv. Deshalb wurde auf eine solche Bestimmung verzichtet.

Eine Alternative wäre die Berechnung des Sufentanil Plasmaspiegels über entsprechende Modelle aus der *dosing history*. Für Sufentanil liegen jedoch nur wenige Daten vor [Gepts et al., 1995; Hudson et al., 1989; Pandin et al., 2000; Slepchenko et al., 2003], und die Modelle haben nicht die Qualität wie die für Propofol. So basiert selbst das hochrangig publizierte Modell von Hudson und Mitarbeitern [1989] auf den Daten von nur 10 Patienten. Eine Anwendung von berechneten Plasmaspiegeln als Ersatz für tatsächliche Messungen wird in der Literatur zwar versucht (z.B. bei [Kaisti et al., 2002; Passot et al., 2002]), wird aber mehrheitlich als mit zu vielen Unsicherheiten behaftet abgelehnt [Frolich et al., 2005]. Wie auch in dieser Untersuchung deutlich wird, ergeben sich selbst für das ausgiebig untersuchte Propofol erhebliche Unterschiede in den Vorhersagen. Somit wäre bei der Verwendung der Sufentanil Plasmakonzentrationen aus einer Simulation unter Verwendung der oben zitierten Modelle ein hoher Fehler zu erwarten.

Deshalb wurde für den Zeitraum der ersten 16 Minuten der Propofolapplikation der *performance error* bei Verwendung des Parametersatzes von Schnider [Schnider et al., 1998] berechnet und gruppenweise verglichen.

4.1.4 Statistik

Der von uns verwendete Test nach Shapiro und Wilk [Shapiro und Wilk, 1965] zur Überprüfung der Normalverteilung ist im Vergleich zu anderen Tests (z.B. Kolomogrov und Smirnov in der Modifikation nach Lilliefors [Lilliefors, 1967]) sensitiver für die Null-Hypothese einer Normalverteilung. Mit anderen Worten ist die Ablehnung der Null-Hypothese von höherer Aussagekraft. Dadurch sinkt das Risiko, fälschlicherweise einen parametrischen Test zu verwenden. Die eingesetzten nicht parametrischen Tests (Mann-Whitney-Wilcoxon und Fisher's exact Test) sind die für Stichproben mit geringer Fallzahl empfohlenen Tests. Zwar ist die

Gesamtzahl an eingeschlossenen Patienten vergleichsweise hoch, durch die Aufteilung in vier Gruppen entstehen jedoch wiederum relativ kleine Untergruppen, so dass in der statistischen Analyse der Demographik auf die genannten Tests zurückgegriffen wurde.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse diskutiert und bewertet.

4.2.1 Vergleich der Parametersätze von Marsh, Schnider und Wietasch

Wie durch die Untersuchungsbedingungen (► 4.2.1) zu erwarten, errechnen Marsh et al. [1991] ein wesentlich größeres zentrales Kompartiment, während die Arbeitsgruppen um Schnider [1998] und Wietasch [2006] übereinstimmend ein V1 in ähnlicher Größenordnung angeben. Da bei diesen Untersuchungen arterielle Proben wiederholt und in engem zeitlichen Zusammenhang mit schnellen Konzentrationsänderungen abgenommen wurden, ist davon auszugehen, dass die von beiden Autoren angegebene Größe des zentralen Kompartimentes eher dem wahren Wert entspricht. Für V2 gilt dies in ähnlicher Weise.

Schnider et al. weisen in ihrer Veröffentlichung [1998] auch auf mögliche Effekte unvollständiger Durchmischung hin. Wie bereits oben dargelegt, sind diese Einflüsse zwar nicht auszuschließen, das Entnahmeschema der Arbeitsgruppen von Wietasch [2006] und Schnider [Schnider et al., 1998] stellt aber doch einen Kompromiss dar, bei dem die Einflüsse von zu früher und zu später Probenentnahme gut ausbalanciert sind.

Die berechnete Größe von V3 ist beeinflusst von der Dauer der Untersuchung. Wie zu erwarten errechnet die Untersuchung mit dem längsten Untersuchungszeitraum [Schnider et al., 1998] auch das größte tiefe Kompartiment.

Die Unterschiede in der *clearance* von Propofol spiegeln die Unterschiede der untersuchten Populationen wider. Dabei ist die *clearance* bei den Parametersätzen von Marsh [Marsh et al., 1991], Schnider [Schnider et al., 1998] und Wietasch [Wietasch et al., 2006] um so größer, je jünger und je geringer vorerkrankt die Patienten, bzw. Probanden sind. Dies zeigt sich besonders bei der Untersuchung von Wietasch et al. [2006], die neben dem Geschlecht den ASA Status als einzige statistisch signifikante Einflussfaktoren fanden ($Cl_{ASAII}: 1,79$ l/min, $Cl_{ASAIII}: 1,44$ l/min). Eine dosisabhängige Verminderung der *clearance* lässt sich im Vergleich der Untersuchungen nicht feststellen. Zwar liegt die von Wietasch et al. [2006] berechnete *clearance* unter der von Schnider und Mitarbeitern [1998] berechneten, jedoch berichten Marsh et al. [1991] die größte

clearance, obwohl sie mit großem Abstand die höchsten Propofol Dosierungen eingesetzt hatten. Die Kollektive und Studienbedingungen in den diskutierten Studien sind zu heterogen, um Vergleiche ziehen zu können.

Die von Wietasch [Wietasch et al., 2006] berechnete *clearance* ist die niedrigste innerhalb der drei diskutierten Studien, und die einzige, die unter Komedikation mit einem Opiat (Remifentanyl) gemessen wurde. Die Propofol Opiat Interaktion wird in einem gesonderten Kapitel behandelt (► Kap.4.2.4.3).

4.2.2 MdPE, MdAPE und Wobble

Die höchste Präzision bietet der Parametersatz von Wietasch und Mitarbeitern [Wietasch et al., 2006], bei dessen Anwendung der kleinste MdAPE (28,5%) resultiert. Dabei tendiert dieser Parametersatz dazu, die tatsächlichen Werte zu überschätzen (Die Vorhersage liegt über den tatsächlich gemessenen Werten). Die Parametersätze der Arbeitsgruppen um Marsh [1991] und Schnider [1998] unterschätzen die Werte. Dabei liegen die Vorhersagen mit dem Parametersatz von Schnider et al. [1998] näher am wahren Wert (MdPE= 14,4%) als die Vorhersagen mit den Parametersätzen von Wietasch und Mitarbeitern ([2006], -20,8%), bzw. Marsh et al. ([1991], 25,5%).

4.2.3 Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen

Bei den Vorhersagefehlern lassen sich drei Phasen abgrenzen, die den folgenden klinischen Abschnitten zugeordnet werden können.(► Tabelle 6):

1. operativer Abschnitt
2. postoperativer Abschnitt
3. Elimination

Allen Parametersätzen gemein ist dabei, dass der PE in der Phase der Anästhesie zu größeren Werten tendiert, also während der Anästhesie die Werte eher überschätzt werden, und während der Sedierung der PE zu kleineren Werten tendiert, die Spiegel also relativ unterschätzt werden. Dies bedeutet, dass während der Anästhesie die *clearance* von Propofol niedriger ist als in den Phasen danach. Dabei ist der Unterschied bei der Arbeitsgruppe um Marsh [1991] wesentlich größer (MdPE Anästhesie 40,3; MdPE Sedierung -16,2, Differenz 56,5) als bei Schnider (MdPE

Anästhesie 24,6; MdPE Sedierung -19,2 Differenz 43,8 [Schnider et al., 1998]) und Wietasch (MdPE Anästhesie -15,8; MdPE Sedierung - 43,5 Differenz 27,7 [Wietasch et al., 2006]).

Als mögliche Gründe für diesen Befund müssen folgende Faktoren diskutiert werden:

- Dosierung von Propofol
- Plasmaspiegel von Sufentanil
- Körpertemperatur
- Hämodynamik und Katecholamingabe
- Überdruckbeatmung

Propofoldosierung

Insbesondere die Plasmakonzentration von Propofol hat im Sinne einer nicht linearen Pharmakokinetik einen direkten Einfluss auf die Genauigkeit der Vorhersage. Die Abbildungen 7 a-c und 8 a-c verdeutlichen diesen Zusammenhang. Bei der Verwendung des Parametersatzes von Marsh [Marsh et al., 1991] ist der Effekt am stärksten ausgeprägt. Dies überrascht zunächst, da in der zu Grunde liegenden Untersuchung die höchsten Propofoldosierungen eingesetzt wurden, und somit eine Reduktion der Propofol *clearance* bei hohen Plasmakonzentrationen in den Parametersatz einbezogen sein sollte. Bei Verwendung der Parameter von Schnider [Schnider et al., 1998] ist der Effekt geringer ausgeprägt und bei Verwendung der Parameter von Wietasch et al. [2006] am geringsten. Dabei wurden die Parameter von Marsh et al. [1991] an gesunden Kindern erhoben, Schnider et al. [1998] untersuchte gesunde Probanden unterschiedlichen Alters und die Parameter von Wietasch [Wietasch et al., 2006] wurden an z.T. erheblich vorerkrankten Patienten erhoben. Die Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Propofol ist somit um so stärker ausgeprägt, je älter das Individuum und je höher das Maß an Vorerkrankungen ist. Damit wurde die Nicht-Linearität der Pharmakokinetik von Propofol in unterschiedlichem Maß in die Parametersätze der drei diskutierten Untersuchungen einbezogen.

Sufentanilplasmaspiegel

In den Phasen hoher Propofol-Konzentration lag auch eine hohe Plasmakonzentration von Sufentanil vor. Somit sind mögliche Interaktionen hier stärker ausgeprägt. Die Interaktion von Propofol mit Opiaten wird in einem eigenen Kapitel diskutiert (►Kapitel 4.2.4.3).

Körpertemperatur

Hypothermie senkt die *clearance* von Propofol [Leslie et al., 1995]. Leslie und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie, dass bei einer Körperkerntemperatur von 34°C die Propofolkonzentration um 28% gegenüber einem normothermen Kollektiv erhöht war. Dabei ist in der operativen und der unmittelbar folgenden Phase die Körpertemperatur deutlich niedriger als in der Phase der Sedierung. Die kontinuierliche Registrierung der Körperkerntemperatur wurde jedoch nicht durchgeführt, so dass der Effekt nicht zu quantifizieren ist.

Katecholamingabe

Durch die Applikation von Propofol ist die globale Hämodynamik insbesondere durch die zentrale Sympathikolyse eingeschränkt. Die damit verbundene Verminderung der Propofol *clearance* wurde unter dem Punkt „Propofoldosierung“ bereits diskutiert. Hinzu kommt jedoch, dass zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes in fast allen Fällen Katecholamine eingesetzt werden, dabei wesentlich mehr intra- und unmittelbar postoperativ, wobei innerhalb der ersten 24 Stunden fast ausschließlich Noradrenalin und Adrenalin eingesetzt wird. Von diesen Katecholaminen ist bekannt, dass sie die Splanchnikusperfusion senken [Meier-Hellmann et al., 2000], und somit auch die hepatische *clearance* von Propofol reduzieren.

Überdruckbeatmung

Überdruckbeatmung, insbesondere unter Verwendung von positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) reduziert die Splanchnikusperfusion [Aneman et al., 1999] und damit auch die hepatische *clearance* von Propofol [Takizawa et al., 2006]. Dieser Faktor ist in der hier vorgestellten Untersuchung aber nur von untergeordneter Bedeutung, da die Patienten auch während der Sedierung und zu Beginn der Elimination mit PEEP beatmet wurden.

Zusammenfassung

Der Unterschätzung der Propofol Plasmakonzentrationen liegt eine Verminderung der *clearance* während der Phasen hoher Plasmakonzentrationen zu Grunde. Ursächlich sind Faktoren, die in dieser Phase stärkeren Einfluss haben als in den anderen Phasen. Es handelt sich vor allem um

- hohe Propofol Plasmakonzentration
- Sufentanil Komedikation
- Hypothermie
- Katecholamingabe.

4.2.4 Analyse des neuen Parametersatzes

Wie bereits bei der Analyse der Parametersätze der anderen Untersuchungen lassen sich auch die hier vorgestellten Parameter vor dem Hintergrund des Studiendesigns interpretieren.

Das zentrale Verteilungsvolumen ist in der vorliegenden Untersuchung mit 5,5 l deutlich kleiner als bei der Untersuchung von Marsh et al. (16 l) [1991] und liegt in der gleichen Größenordnung wie das von Schnider et al. (4,0 l) [Schnider et al., 1998] und Wietasch et al. (3,3 l) [2006] berechnete. Wir verwendeten ein ähnliches Applikationsschema wie die Arbeitsgruppen um Schnider [1998] und Wietasch [2006] und führten arterielle Blutentnahmen in engem zeitlichen Zusammenhang mit Phasen schneller Konzentrationsänderung durch. In der Untersuchung von Marsh und Mitarbeitern [1991] wurde Propofol als konstante Infusion zugeführt und die Messzeitpunkte lagen sehr weit auseinander. Somit liegt das zentrale Verteilungsvolumen bei unserer und den Untersuchungen von Schnider [1998], bzw. Wietasch et al. [2006] jeweils in derselben Größenordnung und deutlich unter dem von Marsh et al. [1991] berechneten, und vermutlich auch näher am wahren Wert.

Gleiches gilt für das schnelle periphere Kompartiment.

Das in dieser Untersuchung ermittelte tiefe Kompartiment ist deutlich größer als das von den anderen Autoren angegebene (633 l gegenüber 222 l bei Schnider [Schnider et al., 1998], 203 l bei Marsh [Marsh et al., 1991] und 152 l bei Wietasch [Wietasch et al., 2006]). In der hier vorliegenden Untersuchung konnte aufgrund der langen Propofolapplikation und des langen Beobachtungszeitraumes mit NONMEM V ein tiefes Kompartiment exakt charakterisiert werden. Bei kürzeren Zeiträumen ergeben sich methodische Probleme. So mußten Wietasch und Mitarbeiter [2006] das tiefe Kompartiment als Differenz aus dem nicht kompartimentell berechneten Verteilungsvolumen im *steady state* und den anderen beiden Volumina errechnen.

Wir gehen davon aus, dass das hier vorgestellte Volumen des tiefen Kompartimentes dem tatsächlichen Volumen näher kommt als die kleineren, von den anderen Autoren vorgeschlagenen Volumina.

Die in unserer Untersuchung berechnete *clearance* ist kleiner als die in den anderen diskutierten Studien berechnete. Dabei sind folgende Einflussfaktoren auf die *clearance* von Propofol zu diskutieren:

- ASA Status der Patienten

- Die Komedikation mit Sufentanil
- Die bei kardial vorerkrankten Patienten hohe Prävalenz einer Herzinsuffizienz und damit ein vermindertes HZV
- die perioperative Hypothermie

ASA Klasse der Patienten

Die in die hier vorgestellte Untersuchung eingeschlossenen Patienten stellen eine Population dar, die in wesentlich höherem Maße vorerkrankt war als die Populationen der drei anderen hier diskutierten Studien. Den Einfluss der Vorerkrankung zeigt die Untersuchung von Wietasch et al. [2006], in der der ASA Status neben dem Geschlecht der einzige statistisch signifikante Einflussfaktor auf die *clearance* war.

Interessanterweise entspricht die Eliminationsclearance, die von uns an Patienten der ASA Risikoklasse ASA III ermittelt wurde mit 1,42 l/min fast genau der von Wietasch angegebenen *clearance* in der Subgruppe der ASA III Patienten (1,44 l/min). Somit stellt der ASA Status der Patienten einen wichtigen Einflussfaktor auf die Propofolclearance dar. In der hier vorgestellten Untersuchung gehörten alle Patienten der Risikogruppe ASA III an, so dass eine Subgruppenanalyse nicht möglich war.

Komedikation mit Sufentanil

Dieser Faktor wird in einem gesonderten Kapitel diskutiert (► Kapitel 4.2.4.3)

Vermindertes HZV

Im untersuchten Kollektiv lag das HZV mit 6,42 l/min jedoch noch oberhalb der unteren Normgrenze. Die anderen Autoren geben das HZV nicht an bzw. haben es aufgrund der recht aufwändigen Methodik nicht gemessen. Da das HZV also zum einen normwertig war, und zum anderen vergleichende Aussagen nicht möglich sind, kann keine Aussage zum Einfluss des HZV auf die berechnete *clearance* gemacht werden.

Perioperative Hypothermie

Wie bereits im Kapitel 4.2.3 dargestellt ist die *clearance* bei Hypothermie reduziert [Leslie et al., 1995]. Leider wurde in der hier vorgestellten Studie die Körperkerntemperatur nicht dokumentiert. Deshalb kann dieser Einflussfaktor nicht beurteilt werden.

4.2.4.1 Performance des neuen Parametersatzes

In der hier vorgestellten Studie wurde auf eine Testung der Parameter verzichtet. Ein möglicher Ansatz ist, nur aus den Daten eines Teils der Population die pharmakokinetischen Parameter zu berechnen, und dann in einem zweiten Schritt die errechneten Parameter retrospektiv am Rest der Population zu testen.

Wietasch verfuhr in seiner Arbeit [Wietasch et al., 2006] in dieser Weise, und Vuyk fordert ein solches Vorgehen grundsätzlich [2000]. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde zu Gunsten der Größe der Population darauf verzichtet.

Wie testeten das pharmakokinetische Modell rekurrent an denselben Patienten, aus deren Daten es gewonnen wurde. Damit ist das Resultat nicht in der selben Weise zu verwerten wie bei einer Testung durch ein anderes Kollektiv. Theoretisch ist bei einer solchen rekurrenten Analyse nur die in der Studienpopulation bestehende interindividuelle Variabilität für die Vorhersagefehler verantwortlich. Alle anderen Einflussfaktoren werden durch die Identität der Population, an der die Daten erhoben wurden, mit der Population, an der die Daten kontrolliert werden, eliminiert.

Bei der rekurrenten Testung der Parameter zeigt sich, dass das Modell die Propofol-Plasmakonzentration nicht präzise vorhersagte. Wie zu erwarten beträgt der MdPE für die gesamte Untersuchung zwar nur -2,6%, jedoch sei daran erinnert, dass sich bei der Berechnung des MdPE negative und positive Werte gegenseitig aufheben. Anders ist dies beim MdAPE, der mit 23,4% in der Größenordnung der anderen untersuchten Parametersätze liegt. Der Grund hierfür liegt in den Unterschieden der Untersuchungsphasen. Da der Parametersatz sowohl Anästhesie wie auch Sedierung und Elimination umfassen muß, wird ihm durch die Unterschiede zwischen diesen Phasen ein großer MdPE aufgezwungen.

4.2.4.2 Einfluss der Galenik auf Pharmakokinetik und Vorhersagefehler

In dem von uns untersuchten Kollektiv fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der Galenik auf die Pharmakokinetik von Propofol. Weder wiesen die in der nicht kompartmentellen Analyse berechneten *clearances* für beide Propofol Präparationen signifikante Unterschiede auf, noch ließ sich in der kompartmentellen Analyse mit NONMEM V das Approximationsergebnis verbessern, wenn man die Galenik als Kovariate einbezog.

Bisher liegen vier Studien zum Einfluss der Lipidemulsion auf die Pharmakokinetik von Propofol vor. Ward und Mitarbeiter [2002] fanden einen statistisch nicht signifikanten Trend zu höheren Spitzenspiegeln von Propofol bei der Verwendung einer MCT Emulsion, Ihmsen [Ihmsen et al.,

2006; Ihmsen et al., 2004] und Cox [Cox et al., 1998] konnten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik feststellen.

Die Analyse der Performance der Vorhersage der Plasmaspiegel wies einen nur knapp nicht signifikanten Trend zu höheren Vorhersagefehlern in der LCT Gruppe nach. Dieser Trend entsteht dadurch, dass alle Patienten, bei denen die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, der LCT Gruppe angehörten (►Tabelle 4). Der Studienabbruch erfolgte bei den Patienten Nr. 11 (Gruppe 1: LCT, Medikament1 Propofol), Nr. 12 (Gruppe 2: LCT; Medikament 1 Sufentanil) und Nr. 30 (Gruppe 1: LCT, Medikament1 Propofol). Somit wurden alle Patienten, bei denen die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, mit der LCT Version behandelt. Dadurch ist die Phase mit der besten Übereinstimmung von Vorhersage und gemessenen Konzentrationen (T15-T20) in der LCT Gruppe unterrepräsentiert. Analysiert man den Teil der Untersuchung, in dem alle Gruppen gleich stark vertreten waren, ist ein Trend nicht mehr nachzuweisen.

Das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (SAE) ausschließlich bei Verwendung der LCT Präparation wirft Fragen nach der Medikamentensicherheit auf.

Allerdings stand kein SAE in einem offensichtlichen Zusammenhang mit der Medikation. Alle waren mit der kardialen Grunderkrankung der Patienten und dem notwendigen operativen Eingriff bzw. dessen Risiken verbunden. Zudem ist die LCT Präparation die lange auf dem Markt befindliche und zugelassene Darreichungsform von Propofol. Sie hat in entsprechenden klinischen Studien [Doenicke et al., 1997], Überblick bei [Marik, 2004]) den Nachweis der Medikamentensicherheit erbracht und wird seither weltweit eingesetzt.

4.2.4.3 Einfluss von Sufentanil

Die Interaktion von Propofol mit Opiaten wird in der Literatur oft diskutiert. Ein klarer pharmakokinetischer Mechanismus ist aber nicht offensichtlich und die vorliegenden Daten sind uneinheitlich.

Opiate stellen eine pharmakokinetisch heterogene Gruppe dar und unterscheiden sich deutlich in ihrem Metabolismus. Sufentanil wird über hepatische Dealkylierung inaktiviert [Lavrijsen et al., 1990]. Remifentanil wird über unspezifische Esterasen zu dem inaktiven Metaboliten GI-90291 abgebaut [Egan, 1997]. Fentanyl wird ähnlich dem Sufentanil in der Leber durch Dealkylierung und Hydroxylierung metabolisiert [Mather, 1983]. Alfentanil wird fast ausschließlich über Cytochrom P450 3A3/4 abgebaut [Kharasch und Thummel, 1993], ein Hämoprotein, das eine Vielzahl von Substraten durch oxidative Prozesse abbaut. Somit besitzen alle genannten Opiate

einen eigenen Abbauweg, und keine dieser Abbauwege ist mit dem von Propofol identisch, welches über das Cytochrom P450 System metabolisiert wird [Chan et al., 2006]. Bei Propofol ist im Vergleich zu Alfentanil aber eine andere Klasse des Cytochrom P450 involviert (P450 2B), sodass auch hier keine Überlappung vorliegt. Zusätzlich wird Propofol über eine direkte Glucuronidierung durch die UDP-Glucuronyltransferase verstoffwechselt.

Neben einer Interaktion am abbauenden Enzym sind pharmakokinetische Interaktionen auch über eine Veränderung der Gewebeaufnahme, des Blut/Gewebe Verteilungskoeffizienten und der Gewebepfusion denkbar. Mehrere Autoren konnten im Tierversuch eine Aufnahme von Propofol in die Lunge zeigen [Kuipers et al., 1999; Matot et al., 1994; Matot et al., 1993], möglicherweise als Verzögerung des Transits von Propofol durch die Lunge [He et al., 2000], ohne dass die Substanz dort einem Abbau unterliegt. Matot et al. beschrieben eine Inhibition des pulmonalen Uptakes von Propofol bei Katzen unter Gabe von Alfentanil [Matot et al., 1993]. Pavlin et al. beschreiben einen durch Opiate beeinflussten *first pass* Metabolismus von Propofol in der Lunge [Matot et al., 1994; Matot et al., 1993; Pavlin et al., 1996]. Für den Menschen konnte kürzlich zudem eine Elimination über die Atemluft gezeigt werden [Chen et al., 2006].

Opiateinflüsse in der Untersuchung von Wietasch et al.

Von den drei in dieser Dissertation diskutierten Untersuchungen wurde nur bei Wietasch et al. [2006] eine Komedikation mit einem Opiat (Remifentanil) durchgeführt. Wietasch et al. [2006] gaben in der Diskussion ihrer Ergebnisse eine mögliche Propofol-Remifentanil-Interaktion als Begründung für die von ihnen berechnete niedrige *clearance* an. Sie stellen damit die Ergebnisse von Bouillon et al.[2002] in Frage. In deren Untersuchung wurden pharmakokinetische Parameter für Propofol verwandt, die deutlich von den in der Literatur angegebenen Werten abweichen. Wietasch et al. argumentieren, dass dadurch die Validität der Ergebnisse eingeschränkt sei.

Opiateinflüsse in der hier vorgestellten Untersuchung

In der hier vorgestellten Untersuchung ließ sich beim Vergleich der Vorhersagefehler mit und ohne gleichzeitige Gabe von Sufentanil kein Einfluß auf die Pharmakokinetik von Propofol feststellen.

Dabei bestanden methodische Probleme, die in der Methodenkritik in Kapitel 4.1.3.3 dargestellt werden.

Der deutlichste Hinweis auf einen relevanten Opiat Einfluss auf die Pharmakokinetik von Propofol sind die in Kapitel 4.2.3 diskutierte phasenabhängigen Unterschiede der Vorhersagegenauigkeit, bzw. der phasenabhängigen Unterschiede der *clearance* von Propofol. Ein Einfluss von Sufentanil auf die Anflutungskinetik von Propofol lässt sich also in dieser Untersuchung nicht nachweisen, den möglichen Einfluss in den weiteren Abschnitten quantitativ zu beschreiben war in der hier vorgestellten Untersuchung methodisch nicht möglich.

4.2.5 Beurteilung der Parametersätze in Bezug auf ihre klinische Anwendung

Für alle der hier untersuchten Parametersätze ist die Präzision der Vorhersagen in einem klinisch akzeptablen Bereich, insbesondere wenn man eine interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von bis zu 50% und eine interindividuelle parodynamische Variabilität von bis zu 200% [Frolich et al., 2005; Schuttler und Ihmsen, 2000; Yate et al., 1986] zu Grunde legt.

Die Forderung von Glass in [Miller, 2000], dass der *bias* (also der MdPE) einer Anwendung 20% nicht übersteigen dürfe, wird von keinem Parametersatz in keiner Phase der Untersuchung erfüllt. Sie erscheint vor dem Hintergrund der interindividuellen pharmakokinetischen Variabilität als unrealistisch. [Frolich et al., 2005; Schuttler und Ihmsen, 2000; Yate et al., 1986]

Die hier diskutierten Parametersätze bieten eine Präzision (MdAPE), die bei allen Parametersätzen in derselben Größenordnung liegt. Trotzdem führt ihre Anwendung zu Unterschieden von bis zu 50 % in den Vorhersagen. Die Abbildung 15 veranschaulicht dies.

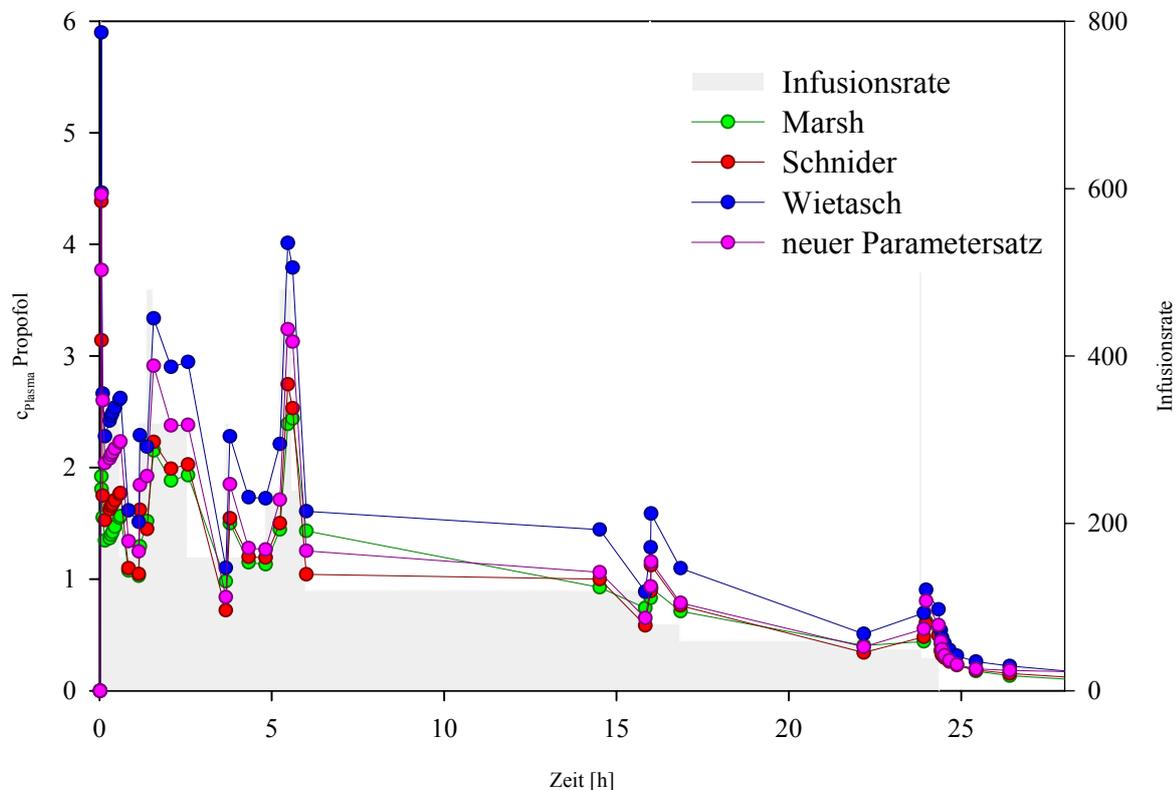


Abb. 15: Illustration der Unterschiede der Vorhersagewerte in einem einzelnen Patienten (Patient 5, Gruppe 3). Dargestellt sind die ersten 24 Stunden der Untersuchung. Gezeigt werden die *dosing history* als graue Fläche, sowie die zugehörigen Vorhersagen für die Propofol Plasmakonzentration nach den Parametersätzen von Marsh [Marsh et al., 1991], Schnider [Schnider et al., 1998] und Wietasch [Wietasch et al., 2006]. Zum Vergleich ist ebenso die Vorhersage mit dem neu gewonnenen Parametersatz abgebildet. Die Simulation errechnet bei jeder Konzentrationsänderung und jedem Messpunkt einen Vorhersagewert.

Die Applikationssysteme für Propofol werden unter dem Marketingkonzept eines „i.v. Vapor“ angeboten. Dies suggeriert eine Sicherheit in der Angabe der Plasmakonzentration, die der Messung der end-tidalen Gaskonzentration bei der Inhalationsnarkose ebenbürtig ist. Bei der Inhalationsnarkose wird aber die end-tidale Konzentration der volatilen Anästhetika *gemessen*, während sie bei der Anwendung einer TOI oder TCI nur *vorhergesagt* wird. Dabei ist die Bezeichnung „vorhergesagt“ treffender als „berechnet“, da auch eine „Berechnung“ eine nicht gegebene Genauigkeit impliziert.

In der klinischen Anwendung hat sich vor allem der Parametersatz aus der Arbeitsgruppe um Marsh [1991] bewährt. Der Parametersatz wurde durch die Implementierung in das lange Zeit einzige kommerziell erhältliche Pumpensystem (Diprifuosr®) breit eingesetzt, was vor dem Hintergrund der zu Grunde liegenden Studie verwundert. Der Parametersatz beruht auf einer Untersuchung, die sowohl bezüglich der klinischen Situation (Sedierung bei Regionalanästhesie) als auch bezüglich des Kollektivs nicht repräsentativ ist: Die Daten von Marsh und Mitarbeitern [1991] wurden an Kindern erhoben, die eine wesentlich höhere Plasmakonzentration von Propofol zum Erreichen einer äquivalenten Wirkung im Vergleich zu Erwachsenen benötigen. Der Autor selbst erklärt Unterschiede zu früher veröffentlichten Daten mit dem Lebensalter der Studienpopulation: „Die Diskrepanz wird teilweise durch Unterschiede in der Pharmakokinetik der beiden Populationen [Erwachsene und Kinder] erklärt.“

Inzwischen konnte aber in vielen Studien in unterschiedlichen Patientenkollektiven die Sicherheit der Anwendung gezeigt werden [Crankshaw et al., 2002; Gutmann et al., 2006; Kim et al., 2007; Li et al., 2003; Servin, 1998; Trapani et al., 2000; Yamakage et al., 2005]. Die Verwendung des Parametersatzes von Schnider et al. [1998] führte in einer Untersuchung von Struys et al. [2001] nur zu einer marginalen Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit.

Wichtiger als der Vergleich der Präzision (MdAPE) ist aber die Beachtung des *bias* (MdPE), da sich dadurch klinisch relevante Unterschiede in der Anwendung ergeben.

Bei einer systematischen Unterschätzung der Plasmakonzentration - wie bei der Verwendung der Parameter von Marsh [Marsh et al., 1991] - wird systematisch zu viel Propofol verabreicht. Dies kann besonders bei entsprechenden Risikopatienten zu hämodynamischer Instabilität führen [Ouattara et al., 2003]. Allerdings liegen keine systematischen Untersuchungen zu dieser Fragestellung vor.

Umgekehrt beinhaltet auch die systematische Überschätzung der Plasmaspiegel ein nicht unerhebliches Risiko. Bei einer zu niedrigen Infusionsrate sind die Folgen - eine Narkose die flacher als erwartet ist - möglicherweise gravierender. Eine zu tiefe Narkose mit konsekutiver hämodynamischer Instabilität kann unmittelbar erkannt und behoben werden. Eine zu flache Narkose mit der Folge einer möglichen intraoperativen Wachheit ist insbesondere beim relaxierten Patienten häufig ohne entsprechende Überwachung nicht zu erkennen [Kreuer et al., 2005; Phillips et al., 1993]. Der intraoperativen Wachheit kommt eine stark zunehmende Bedeutung zu [Domino et al., 1999; Kent und Domino, 2007; Sebel et al., 2004]. Einerseits

wächst das Verständnis der Mechanismen der intraoperativen Wachheit, insbesondere das der sogenannten impliziten Erinnerung [Andrade et al., 2008; Schraag, 2007], andererseits nehmen gerade die Operationen bei Risikokollektiven zu [Priebe, 2000]. Es ist zu erwarten, dass der intraoperativen Wachheit in Zukunft eine große Rolle auch in medikolegaler Hinsicht zukommen wird.

Deshalb ist besonders für die Anwendungen, bei denen der Parametersatz von Wietasch implementiert sind zu fordern, dass sie nur in Verbindung mit einem Monitoring der Narkosetiefe durchgeführt werden, und dass ihre Indikation bei Patienten mit erhöhtem Risiko für intraoperative Wachheit streng zu stellen ist. Bei kardiochirurgischen Patienten ist eine besondere Abwägung notwendig: Einerseits könnten diese Patienten von der möglichen besseren hämodynamischen Stabilität unter niedrigeren Propofol Plasmakonzentrationen profitieren, andererseits stellen sie ein Kollektiv mit erhöhtem Risiko für intraoperative Wachheit dar.

Heutige TCI Anwendungen erlauben die Wahl eines Parametersatzes. Um eine bestmögliche Vorhersage der Propofol Plasmakonzentrationen zu erreichen, ist es sinnvoll, die Studienbedingungen, unter denen ein Parametersatz erhoben wurde, zu kennen und die Wahl danach auszurichten. Ein Beispiel für den Einfluss der Studienbedingung auf das resultierende Modell bietet der Parametersatz von Gepts [Gepts et al., 1987], der bei Patienten in Spinalanästhesie erhoben wurde. Eine Spinalanästhesie führt über eine Dilatation der Kapazitätsgefäße zu einem falsch großen zentralen Verteilungsvolumen. Testet man diesen Parametersatz außerhalb einer Spinalanästhesie, so führt das falsch große zentrale Verteilungsvolumen zu einer starken Überdosierung von Propofol [Vuyk et al., 1995a].

Dementsprechend ist die Wahl eines Parametersatzes zu empfehlen, der in einer Studienpopulation erhoben wurde, deren Charakteristika dem zu behandelnden Patienten am nächsten kommen. Dies hat Vuyk bereits 1995 [1995a] in einer frühen Untersuchung zur Performance von fünf verschiedenen Parametersätzen treffend zusammengefasst: „Nicht nur die Untersuchungen, die zur Berechnung pharmakokinetischer Modelle führen, müssen gut durchgeführt sein, sondern das pharmakokinetische Modell muss auch zu dem tatsächlichen Patienten passen.“

Bei pädiatrischen Patienten ist demnach der Parametersatz aus der Veröffentlichung von Marsh et al. [1991] die angemessene Wahl. Allerdings konnte ein ebenfalls an pädiatrischen Patienten

erhobenes Modell in einer Studie [Absalom et al., 2003] an Kindern, die sich einer Herzoperation unterzogen, präzisere Voraussagen treffen.

Auch während der Sedierung bietet der Parametersatz von Marsh et al. [1991] in der hier vorliegenden Untersuchung die größte Präzision und den geringsten *bias* und ist somit möglicherweise für diese Indikation eine gute Wahl.

Die Parameter von Wietasch et al. scheinen die breiteste Anwendung zu ermöglichen, da sie während der Anästhesie die beste Leistung erbringen, sie wurden an einem chirurgischen Patientenkollektiv mit einer Opiat Komedikation erhoben, damit entsprechen die Studienbedingungen denen der typischen Anwendung der TIVA.

Vergleicht man die TIVA mit der Anwendung einer Inhalationsnarkose, so kommt die Anwendung des Parametersatzes von Wietasch dem Konzept des i.v. Vapor am nächsten: Nach 1 Stunde Inhalationsnarkose liegt die tatsächliche gemessene arterielle Konzentration von Isofluran bei 78% der gemessenen endtidalen Konzentration [Frei et al., 1991]. Somit überschätzt man mit der endtidalen Messung des Inhalationsnarkotikums die arterielle Konzentration um etwa denselben Betrag, wie eine TCI mit den Parametersätzen von Wietasch die tatsächliche Plasmakonzentration überschätzt.

Neue Systeme bieten nicht nur eine Steuerung der Plasmakonzentration an, sondern eine aus pharmakodynamischen Modellen berechnete Steuerung der Konzentration am Wirkort. Bei dieser *effect site* TCI genannten Anwendung wird ein Überschießen der Plasmakonzentration in Kauf genommen. Jack et al. zeigten an 10 Probanden, dass der Effekt der Differenz von Plasmakonzentration und Konzentration am Wirkort zu hämodynamisch relevanten Effekten führen kann [Powers et al., 2005]. Vuyk schlägt deshalb in der Anwendung vor, die Zielspiegel nur langsam und schrittweise zu verändern [Vuyk et al., 1995a]. Allerdings widerspricht dies dem Grundgedanken der TCI. Pragmatischer wäre es, die maximale Infusionsrate so niedrig festzusetzen, dass das Überschießen der Plasmakonzentration von Propofol in seinem Ausmaß begrenzt bleibt. Alle TCI Systeme erlauben eine solche Programmierung relativ problemlos.

Die *effect site* TCI sollte ausschließlich mit einem Parametersatz erfolgen, bei dem das zentrale Kompartiment präzise bestimmt wurde. Dies ist bei den Untersuchungen von Schnider [Schnider et al., 1998], bzw. Wietasch et al. [2006] der Fall. Bei einem zentralen Kompartiment, wie es Marsh et al. angeben (16 l), ist das Überschießen wesentlich stärker ausgeprägt.

5 Zusammenfassung

In der hier vorgestellten Studie wurde die Leistungsfähigkeit eines TOI Algorithmus überprüft, dem von den Arbeitsgruppen um Marsh [1991], Schnider [Schnider et al., 1998] und Wietasch [Wietasch et al., 2006] publizierte pharmakokinetische Parametersätze für Propofol zu Grunde lagen. Das Protokoll sah eine 24-stündige Propofolinfusion während und nach einem kardiochirurgischen Eingriff vor, sowie weitere 24 Stunden während der Elimination von Propofol.

Weiterhin wurden der Einfluss der Galenik und die Interaktion von Sufentanil mit Propofol untersucht. Die beiden untersuchten Galeniken unterschieden sich in Bezug auf das Lösungsmittel: Die Standard Galenik enthält nur langkettige Fettsäuren. Verglichen wurde eine neue Galenik mit mittelkettigen Fettsäuren. Zur Analyse der Sufentanil Interaktion diente ein Zeitfenster von 16 Minuten zu Beginn der Untersuchung, in dem eine Hälfte der Patienten zunächst nur Propofol ohne Sufentanil erhielt, die zweite Hälfte erhielt Propofol nach Aufsättigung mit Sufentanil.

Pro Patient wurde an 26 Zeitpunkten Blut entnommen und der Propofol-Plasmaspiegel in der Probe bestimmt. Die grundlegende pharmakokinetische Analyse der Prüfsubstanzen erfolgte mit Hilfe der nicht-kompartimentellen Analyse. Unter Verwendung eines Computerprogrammes für populationskinetische Analysen (NONMEM V) wurde ein neuer Parametersatz (► Tabelle 12) für die Pharmakokinetik von Propofol errechnet:

Tabelle 12: Neu errechneter Parametersatz

V_1	V_2	V_3	Cl	Q_2	Q_3
5,5 l	11 l	633 l	1,42 l/min	0,86 l/min	0,55 l/min

V1-V3: Volumina der Kompartimente; Cl: Eliminationsclearance; Q2, Q3: Umverteilungsclearances

Aus den aufgezeichneten Infusionsraten (*dosing histories*) wurden die Vorhersagen des Plasmaspiegels durch die bereits publizierten pharmakokinetischen Modellen berechnet. Die Leistungsfähigkeit des TOI Systems wurde dann mittels Analyse des sog. *performance errors* überprüft.

In der Analyse der Leistungsfähigkeit der bereits publizierten Parameter als Grundlage für einen TOI Algorithmus zeigten sich sowohl Unterschiede zwischen den Parametersätzen als auch

zwischen den einzelnen Phasen der Untersuchung, die sich aus Anästhesie, Sedierung und Elimination zusammensetzte. Einen Überblick gibt Tabelle 13:

Tabelle13: Kenngrößen der Leistungsfähigkeit einer TOI mit verschiedenen Parametersätzen in den einzelnen Untersuchungsphasen

	MdAPE [%]			MdPE [%]		
	Anästhesie	Sedierung	Elimination	Anästhesie	Sedierung	Elimination
Marsh [1991]	41,7	26,0	33,9	40,3	-16,2	8,8
Schnider [1998]	30,2	29,0	30,5	24,6	-19,3	8,8
Wietasch [2006]	21,3	46,0	37,6	-15,8	-43,5	-23,4

MdAPE: *Median absolute performance error*, MdPE: *median performance error*; in Fettschrift die jeweils besten Werte

Damit liegt der *bias* aller Parametersätze zwar deutlich oberhalb von 20%, jedoch ist die erzielte Genauigkeit vor dem Hintergrund individueller pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Variabilität akzeptabel.

Dabei zeigte während der Anästhesie, also der hauptsächlichen Anwendung der TIVA, der Parametersatz von Wietasch et al. [2006] die geringsten Vorhersagefehler, die tatsächlichen Plasmakonzentrationen wurden aber systematisch überschätzt, während der Parametersatz von Marsh [Marsh et al., 1991], der mit Abstand die größte Verbreitung in der klinischen Anwendung hat, die schlechteste Vorhersagegenauigkeit aufwies und die Werte unterschätzt. Während der Sedierung und der Elimination konnte mit dem von Marsh und Mitarbeitern vorgestellten Parametersatz [1991] die beste Vorhersage der Propofol Plasmakonzentrationen berechnet werden.

Den Unterschieden in der *performance* der Parametersätze liegen Unterschiede in den Kollektiven, an denen sie ermittelt wurden und Unterschiede in der Methodik, mit der sie ermittelt wurden zu Grunde:

Die Unterschiede zwischen den *Untersuchungsphasen* werden durch unterschiedliche Propofol-Plasmakonzentrationen, Opiat Komedikation und Katecholamingabe verursacht, die Propofol-Zubereitungen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Eliminationskinetik nicht.

Ein Einfluss von Sufentanil auf die Anflutungspharmakokinetik von Propofol ließ sich nicht zeigen, und ließ sich im weiteren Verlauf nur indirekt nachweisen aber nicht quantifizieren.

Literatur

- Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GN. Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003; 91: 507-513
- Adam HK, Briggs LP, Bahar M, Douglas EJ, Dundee JW. Pharmacokinetic evaluation of ICI 35 868 in man. Single induction doses with different rates of injection. *Br J Anaesth* 1983; 55: 97-103
- Andrade J, Deeprase C, Barker I. Awareness and memory function during paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; .:
- Aneman A, Eisenhofer G, Fandriks L, Olbe L, Dalenback J, Nitescu P, Friberg P. Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during peroperative PEEP ventilation in humans. *Br J Anaesth* 1999; 82: 838-842
- Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. *Anesthesiology* 2003; 99: 1078-1086
- Bailey JM, Mora CT, Shafer SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1996; 84: 1288-1297
- Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 1992; 68: 486-491
- Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005; 103: 860-876
- Botzem PC. Vergleich zwischen Propofol (LCT) 2% und Propofol (MCT/LCT) 2% in Bezug auf immunologische Parameter. 2003;
- Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2002; 97: 1350-1362
- Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP. Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 187-190
- Carmichael FJ. Effects of temperature and propofol on hepatic blood flow. *Anesth Analg* 1996; 82: 426-

- Chan WH, Chen TL, Chen RM, Sun WZ, Ueng TH. Propofol metabolism is enhanced after repetitive ketamine administration in rats: the role of cytochrome P-450 2B induction. *Br J Anaesth* 2006; 97: 351-358
- Chen TL, Chen TG, Tai YT, Chang HC, Chen RM, Lin CJ, Ueng TH. Propofol inhibits renal cytochrome P450 activity and enflurane defluorination in vitro in hamsters. *Can J Anaesth* 2000; 47: 680-686
- Chen TL, Ueng TH, Chen SH, Lee PH, Fan SZ, Liu CC. Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br J Anaesth* 1995; 74: 558-562
- Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 511-514
- Chiou WL. The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site. Implications in pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 175-199
- Chiou WL. Potential effect of early blood sampling schedule on calculated pharmacokinetic parameters of drugs after intravenous administration. *J Pharm Sci* 1980; 69: 867-869
- Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1103-1110
- Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995; 82: 1328-1345
- Cox EH, Knibbe CA, Koster VS, Langemeijer MW, Tukker EE, Lange R, Kuks PF, Langemeijer HJ, Lie AH, Danhof M. Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Pharm Res* 1998; 15: 442-448
- Crankshaw DP, Chan C, Leslie K, Bjorksten AR. Remifentanyl concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 578-583
- Dixon J, Roberts FL, Tackley RM, Lewis GT, Connell H, Prys-Roberts C. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1990; 64: 142-147
- Doenicke A, Roizen M, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, Babl J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85: 1399-1403

- Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-1061
- Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology* 2005; 103: 20-24
- Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 369-375
- Egan TD. Remifentanyl: an esterase-metabolized opioid. *West J Med* 1997; 166: 202-
- Fisher RA. On the interpretation of Chi Square from contingency tables, and the calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* 1922; 85: 87-94
- Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA, Rieder HU. Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? *Br J Anaesth* 1991; 66: 331-339
- Frolich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *Br J Anaesth* 2005; 94: 434-437
- Fulton B, Goa KL. Propofol. A pharmacoeconomic appraisal of its use in day case surgery. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 168-178
- Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-1263
- Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43 Suppl:8-13.: 8-13
- Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van PA, Heykants JJ. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194-1204
- Gutmann A, Pessenbacher K, Gschanes A, Eggenreich U, Wargenau M, Toller W. Propofol anesthesia in spontaneously breathing children undergoing magnetic resonance imaging: comparison of two propofol emulsions. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 266-274
- He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 986-991
- Hoefl A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H. Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 76-86

- Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 773-780
- Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR, Sabourin MA, Rosenbloom M, Strunin L. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 70: 426-431
- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341
- Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F. [Accuracy of target-controlled infusion (TCI) with 2 different propofol formulations]. *Anaesthesist* 2004; 53: 937-943
- Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F. [Pharmacodynamics of two different propofol formulations]. *Anaesthesist* 2006; 55: 635-642
- Johnston KR, Vickers MD, Mapleson WW. Comparison of arterialized venous with arterial blood propofol concentrations during sub-anaesthetic infusions in volunteers. *Br J Anaesth* 1996; 76: 401-404
- Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, Oikonen V, Aalto S, Jaaskelainen S, Hinkka S, Scheinin H. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96: 1358-1370
- Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 308-326
- Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075-1079
- Kay NH, Uppington J, Sear JW, Douglas EJ, Cockshott ID. Pharmacokinetics of propofol ('Diprivan') as an induction agent. *Postgrad Med J* 1985; 61 Suppl 3:55-7.: 55-57
- Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Ikeda T, Kurita T, Sato S. Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rates with undiluted and diluted propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 1017-1028
- Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology* 1978; 49: 233-236

- Kent CD, Domino KB. Awareness: practice, standards, and the law. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 369-383
- Kharasch ED, Thummel KE. Human alfentanil metabolism by cytochrome P450 3A3/4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance? *Anesth Analg* 1993; 76: 1033-1039
- Kiefer N, Wietasch JK, Scholz M, Hoeft A. A method to reduce the data size of TCI dosing histories for pharmacokinetic analysis. (Poster) Abstract in: *Eur J Anaesthesiol* 2004; 132-132
- Kim KM, Choi BM, Park SW, Lee SH, Christensen LV, Zhou J, Yoo BH, Shin HW, Bae KS, Kern SE, Kang SH, Noh GJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesiology* 2007; 106: 924-934
- Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-150
- Krejcie TC, Avram MJ. What determines anesthetic induction dose? It's the front-end kinetics, doctor! *Anesth Analg* 1999; 89: 541-544
- Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101: 427-34, table
- Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AG, Bovill JG. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology* 1999; 91: 1780-1787
- Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology* 2002; 96: 1498-1503
- Lavrijsen K, Van HJ, Van DD, Hendrickx J, Lauwers W, Hurkmans R, Bockx M, Janssen C, Meuldermans W, Heykants J. Biotransformation of sufentanil in liver microsomes of rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 704-710
- Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1007-1014
- Li YH, Rui JZ, Zhou YG, Wang LQ, Fu SE, Yang JJ, Liu FK, Hu SY, Wen Q, Xu JG. Population pharmacokinetics of propofol in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 581-588

- Lilliefors H. On the Kolomogrov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association* 1967; 62: 399-402
- Lutz O, Lave T, Frey A, Meraihi Z, Bach AC. Activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase on long- and medium-chain triglyceride emulsions used in parenteral nutrition. *Metabolism* 1989; 38: 507-513
- Major E, Aun C, Yate PM, Savege TM, Verniquet AJ, Adam H, Douglas EJ. Influence of sample site on blood concentrations of ICI 35868. *Br J Anaesth* 1983; 55: 371-375
- Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one or two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathmatical Statistics* 1947; 18: 50-60
- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3639-3649
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48
- Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8: 422-446
- Matot I, Neely CF, Katz RY, Marshall BE. Fentanyl and propofol uptake by the lung: effect of time between injections. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 711-715
- Matot I, Neely CF, Katz RY, Neufeld GR. Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology* 1993; 78: 1157-1165
- Meier-Hellmann A, Sakka SG, Reinhart K. Catecholamines and splachnic perfusion. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1942-1947
- Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Mixed-effects modeling of the influence of alfentanil on propofol pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 795-805
- Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AG. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2001; 94: 949-957
- Miller RD. *Anesthesia*. 2000; 5 th:
- Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 2000; 26: 922-928

- Ouattara A, Boccara G, Lemaire S, Kockler U, Landi M, Vaissier E, Leger P, Coriat P. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations. *Br J Anaesth* 2003; 90: 617-622
- Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Coussaert E, d'Hollander AA. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanyl coinfusion in long-lasting surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 653-661
- Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, Molliex S. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212-6, table
- Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R, Donaldson G, Jacobson RC, Chapman CR. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 23-37
- Peeters MY, Aarts LP, Boom FA, Bras LJ, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA. Pilot study on the influence of liver blood flow and cardiac output on the clearance of propofol in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; .:
- Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 922-926
- Plummer GF. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 421: 171-176
- Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kohli SM, Yin H, van der Jagt EW, Sullivan JS, Rubenstein JS. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics* 2005; 115: 1666-1674
- Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth* 2000; 85: 763-778
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-659
- Saint-Maurice C, Cockshott ID, Douglas EJ, Richard MO, Harmey JL. Pharmacokinetics of propofol in young children after a single dose. *Br J Anaesth* 1989; 63: 667-670
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-1182
- Schraag S. [Incidence and consequences of intraoperative awareness.]. *Anaesthesist* 2007; 56: 1183-1184

- Schraag S, Flaschar J. Delivery performance of commercial target-controlled infusion devices with Diprifusor module. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 357-360
- Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92: 727-738
- Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-9, table
- Seifert M. Vergleich von Propofol MCT/LCT mit Propofol LCT unter besonderer Berücksichtigung des Fettsäurestoffwechsels. Dissertation 2004;
- Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Ponten J, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 534-544
- Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmouls JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 177-183
- Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1:82-6.: 82-86
- Sessler D. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-596
- Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611
- Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003; 98: 65-73
- Straathof DJ, Driessen O, Meijer JW, Van RH, Vermeij P, Vermeij TA. Influence of Intralipid infusion on the elimination of phenytoin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984; 267: 180-186
- Struys MM, De ST, Versichelen LF, Van D, V, Van den BR, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6-17
- Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1:61-7.: 61-67
- Swinhoe CF, Peacock JE, Reilly CS. Evaluation of the accuracy of the 'Diprifusor'. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 10:84.: 84-

- Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1989; 62: 46-53
- Takizawa E, Ito N, Ishizeki J, Goto F, Hiraoka H, Takizawa D. The effect of positive end-expiratory pressure ventilation on propofol concentrations during general anesthesia in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 489-492
- Tibell A, Lindholm A, Sawe J, Chen G, Norrlind B. Cyclosporin A in fat emulsion carriers: experimental studies on pharmacokinetics and tissue distribution. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 115-121
- Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000; 7: 249-271
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 63-94
- Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52: 445-451
- Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995a; 81: 1275-1282
- Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995b; 83: 8-22
- Vuyk J, Schnider T, Engbers F. Population pharmacokinetics of propofol for target-controlled infusion (TCI) in the elderly. *Anesthesiology* 2000; 93: 1557-1560
- Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002; 97: 1401-1408
- Webster LK, Cosson EJ, Stokes KH, Millward MJ. Effect of the paclitaxel vehicle, Cremophor EL, on the pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in mice. *Br J Cancer* 1996; 73: 522-524
- Weiss M. Definition of pharmacokinetic parameters: influence of the sampling site. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 167-175
- Wermeling DP. Clinical research: regulatory issues. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 252-256

- Wietasch JK. Pharmakologische Grundlagen moderner intravenöser Anästhesieverfahren und ihre Bedeutung für die Steuerung der Narkosetiefe. 2005; Erste Auflage: 297-337
- Wietasch JK, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knufermann P, Brauer U, Hoeft A. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: a clinical investigation with two propofol formulations. *Anesth Analg* 2006; 102: 430-437
- Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin* 1945; 1: 80-83
- Yamakage M, Iwasaki S, Jeong SW, Ishiyama SI, Namiki A. Comparative study between propofol in a long-chain triglyceride and propofol in a medium/long-chain triglyceride during sedation with target-controlled infusion. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 351-355
- Yate PM, Maynard DE, Major E, Frank M, Verniquet AJ, Adams HK, Douglas EJ. Anaesthesia with ICI 35,868 monitored by the cerebral function analysing monitor (CFAM). *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 159-166

Danksagung

Ich danke **Prof. Dr. med. A. Hoeft** für die großzügige Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Bearbeitung desselben.

Mein besonderer Dank gilt **Dr. med G. Wietasch** für dessen Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich **M. Scholz, Dr. rer. nat. K. Retzmann, T. Seifert** und **P. Botzem** für ihre Hilfe bei der Erhebung der Daten und der Propofol Anlytik. **J. Zinserling** und **D. Eleveld** (UMC Groningen) gilt mein Dank für Hilfe bei den Berechnungen.