

**Modellunabhängige Berechnung der zeitlichen Äquilibrationskonstante k_{e0}
von volatilen Inhalationsanästhetika**

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

Michael Kehrer
aus Schwäbisch Hall

2013

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: PD Dr. med. Richard Ellerkmann**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Burger**

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.04.2013

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Professor Dr. med. Andreas Hoeft**

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 8 |
| 1. Einleitung..... | 10 |
| 1.1 Narkose | 10 |
| 1.2 Klinische Bedeutung der Narkose..... | 11 |
| 1.3 Bestimmung der Narkosetiefe..... | 12 |
| 1.3.1 EEG-Monitoring..... | 12 |
| 1.3.2 Prozessiertes EEG- Monitoring und Narkoseindices | 15 |
| 1.4 Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Modelle für volatile Inhalationsanästhetika | 15 |
| 1.4.1 Beschreibung von Dosis-Wirkungsbeziehungen..... | 15 |
| 1.4.2 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Berechnungen | 17 |
| 1.4.2.1 Äquilibration zwischen zentralem Kompartiment und Effektkompartiment | 17 |
| 1.4.2.2 Problematik der Hystereseschleife | 18 |
| 1.4.2.3 Bestimmung der Äquilibrationskonstante k_{e0} | 20 |
| 1.5 Ziele dieser Arbeit..... | 21 |
| 2. Grundlagen | 22 |
| 2.1 Volatile Inhalationsanästhetika | 22 |
| 2.1.1 Eigenschaften der Flurane | 23 |
| 2.1.2 Wirkungsmechanismus der volatilen Inhalationsanästhetika..... | 23 |
| 2.2 Pharmakokinetik volatiler Inhalationsanästhetika | 24 |
| 2.2.1 Pharmakokinetisches Basismodell | 24 |
| 2.2.2 Verteilungskoeffizienten volatiler Inhalationsanästhetika | 24 |
| 2.3 Pharmakodynamik volatiler Inhalationsanästhetika | 26 |
| 2.3.1 MAC-Werte als Ausdruck der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika | 26 |
| 2.3.2 EEG-Analyse mittels Fast-Fourier-Transformation..... | 27 |
| 2.3.3 Bispectral-Index-Scale (BIS)..... | 29 |
| 2.3.4 Narkosespezifische EEG-Veränderungen und Burst Suppression | 32 |
| 2.4 Pharmakokinetische Modellierung zur Bestimmung von Dosis-Wirkungs-Kurven | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 2.4.1 Wirkortäquilibriumskonstante k_{e0} | 33 |
| 2.4.2 Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen volatilen Inhalationsanästhetika und BIS-Index | 33 |
| 2.4.3 Klassisches sigmoidales E_{max} -Modell (Hill-Gleichung) | 34 |
| 2.4.4 Plateaueffekt und bi-sigmoidales Modell..... | 35 |
| 2.5 Modellunabhängige Untersuchungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen | 37 |
| 2.5.1 Modellunabhängiger Ansatz zur Berechnung von Dosis-Wirkungs-Kurven..... | 37 |
| 2.5.2 Prediction Probability (P_k) und P_k -Wert-Optimierung..... | 37 |
| 2.5.3 Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife..... | 38 |
| 3. Patienten und Methodik | 39 |
| 3.1 Prinzipien der Durchführung..... | 39 |
| 3.2 Datenübertragung und Ableitungsform..... | 40 |
| 3.3 Apparaturen und Materialien | 40 |
| 3.4 Patientenauswahl..... | 41 |
| 3.4.1 Einschlusskriterien | 42 |
| 3.4.2 Ausschlusskriterien..... | 42 |
| 3.5 Prämedikation | 42 |
| 3.6 Durchführung | 42 |
| 3.7 Erhebung der Studiendaten | 44 |
| 3.8 Statistische Auswertung | 44 |
| 3.8.1 Berechnung der k_{e0} -Werte durch Maximierung der Prediction Probability (P_k)..... | 45 |
| 3.8.2 Berechnung von k_{e0} -Werten durch Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife | 46 |
| 3.8.3 Statistische Auswertung | 47 |
| 4. Ergebnisse | 48 |
| 5. Diskussion | 64 |
| 5.1 Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability, P_k)..... | 64 |
| 5.2 Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife | 66 |
| 5.3 Anschlagzeit, „time to peak effect“ | 67 |
| 5.4 k_{e0} -Werte volatiler Anästhetika..... | 67 |
| 6. Zusammenfassung..... | 69 |

7. Literaturverzeichnis..... 70
8. Danksagung 76

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Abb | Abbildung |
| ASA | American-Society-of-Anesthesiology |
| BIS | bispectral index scale |
| BSR | Burst Suppression Ratio |
| C_{eff} | Effektkompartiment-Konzentration |
| CO_2 | Kohlendioxid |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| FFT | Fast-Fourier-Transformation |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| i.v. | intravenös |
| k_{eo} | Äquilibrationskonstante |
| MAC | minimale alveoläre Konzentration |
| N_2O | Stickstoffdioxid (Lachgas) |
| NMT | neuromuskuläre Transmission |
| OP | Operation |
| O_2 | Sauerstoff |
| P_d | discordant probability |
| P_{tx} | x-only tie probability |
| P_k | Prediction Probability |
| PDK | Periduralkatheter |
| PK/PD | Pharmakokinetisch/Pharmakodynamisch |
| pEEG | processed EEG |
| R^2 | Korrelationskoeffizient |

| | |
|--------|----------------------------|
| Syn. | Synonym |
| Sec | Sekunden |
| Tab. | Tabelle |
| TCI | Target-controlled-infusion |
| TOF | train-of-four |
| t-Test | Student`scher t-Test |
| Vol% | Volumenprozent |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1. Einleitung

1.1 Narkose

Unter Narkose (Synonym: Allgemeinanästhesie) versteht man eine zur Durchführung operativer, diagnostischer oder interventioneller Eingriffe pharmakologisch induzierte, reversible Verminderung der Aktivität des Zentralnervensystems (ZNS). Im Vordergrund steht dabei die komplette Aufhebung der Sinneswahrnehmung (Roewer und Thiel, 2007). Als „conditio sine qua non“ stellt die Allgemeinanästhesie des Patienten somit eine Grundvoraussetzung zur Durchführung schmerzfreier Eingriffe in die Körperintegrität dar. Eine optimale Betreuung und Versorgung des Patienten im Verlauf operativer Eingriffe sowie in der postoperativen Phase ist dabei eine der Hauptaufgaben der anästhesiologischen Tätigkeit.

Eine besondere Herausforderung der Allgemeinanästhesie besteht in einer adäquaten und individuellen Narkoseführung, die meist durch eine vorteilhafte Kombination mehrerer verschiedener „Anästhetika“ erreicht werden kann. Neben der Ausschaltung der Schmerzwahrnehmung (Analgesie) und Reduzierung des Muskeltonus (Relaxation) besteht die Zielsetzung der Narkose vor allem in der Aufhebung des Bewusstseins (Hypnose). Diese drei Hauptkomponenten einer Narkose werden durch die Applikation der unter „Anästhetika“ zusammengefassten, sehr heterogenen Wirkstoffgruppen der Analgetika, Muskelrelaxantien und Hypnotika zielgerichtet pharmakologisch beeinflusst. Zur Verminderung von Nebenwirkungen werden diese verschiedenartig wirkenden Pharmaka in einem günstigen Verhältnis miteinander kombiniert, um Teilqualitäten der Narkose selektiv zu beeinflussen (balancierte Anästhesie).

Der Zustand der Narkose ist vornehmlich durch die Hypnose gekennzeichnet, die Ausdruck einer zentralen Dämpfung zerebraler Funktionen ist. Für eine Allgemeinanästhesie werden unterschiedliche Anästhetika zur Aufhebung des Bewusstseins eingesetzt. Neben inhalativen, d.h. über die Lungen zugeführte Narkosegase werden auch intravenöse, d.h. in Wasser gelöste Stoffe verwendet. Sie haben alle ihre Hauptwirkorte im zentralen Nervensystem (ZNS = Gehirn und Rückenmark). Begrifflich zu unterscheiden sind die Inhalations-, intravenöse und balancierte Anästhesie (Roewer und Thiel, 2007).

Bei der heute überwiegend präferierten „balancierten Anästhesie“ bedient man sich der Kombination aus einem Analgetikum und einem volatilen Anästhetikum. Hierbei werden meist ein i.v.

Hypnotikum zur Narkoseeinleitung und ein Inhalationsanästhetikum zur Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Die Überwachung und Kontrolle der Vitalfunktionen wird dabei durch das „Monitoring“ gewährleistet, welches wichtige Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Pulsoxymetrie, Kapnometrie und Muskelrelaxation intraoperativ auf Monitoren abbildet. Desweiteren können am anästhesiologischen Arbeitsplatz die Atmung (Atemfrequenz, Beatmungsdrücke und -volumina) sowie invasiv der zentralvenöse und arterielle Druck gemessen werden.

1.2 Klinische Bedeutung der Narkose

Die Narkose wird in ihrer Intensität an das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs angepasst. Vor allem im Verlauf operativer Verfahren wechselt häufig in Abhängigkeit der manipulativen Reizkonstellation die Stimulation des nozizeptiven Systems (Schmerzapparat), so dass eine dynamische Anpassung der Narkose gewährleistet sein muss. Eine flache Narkose kann bei fehlender operativer Stimulation zu tief, eine mittlere Narkosetiefe bei starker Stimulation zu flach sein. Die dynamische Steuerung einer Narkose erfordert daher ein hohes Maß an Kompetenz, um die Gradwanderung zwischen zu tiefer oder zu flacher Narkose richtig zu wählen. Das therapeutische Ziel einer optimalen Narkoseführung sollte darin bestehen, den Patienten durch eine suffiziente Narkosetiefe vor Stress und Schmerzen abzuschirmen, dabei aber gleichzeitig unerwünschte Zwischenfälle, z.B. in Form intraoperativer *awareness* (Wachheit), vorzubeugen. Ein zu tief gewähltes Narkoseniveau birgt die Gefahr hämodynamischer Nebenwirkungen, wie beispielsweise der Hypnotika-induzierten Hypotension. Überdosierungen resultieren zudem nicht selten in einer verlängerten postoperativen Aufwachphase und Überwachungszeit.

Ein Grundverständnis für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Heidegger, 2004) der verwendeten Anästhetika ist bei der Narkoseführung neben einer langjährigen Expertise somit von entscheidender Bedeutung, um diese durch eine adäquate Dosierung sicher im klinischen Alltag einzusetzen. Hierbei gilt es insbesondere den zeitlichen Wirkungsverlauf sowie die dosisabhängigen Wirkungscharakteristika der verschiedenen Anästhetika während einer Allgemeinanästhesie präzise zu kennen. Desweiteren sind Kenntnisse bezüglich Indikationen, Kontraindikationen sowie Nebenwirkungen der Anästhetika unerlässlich, um Komplikationen und

Patientengefährdungen zu vermeiden. Es besteht daher der Anspruch, jede Narkose individuell auf einen Patienten abzustimmen, um seinem jeweiligen Risikoprofil gerecht zu werden. Daher wird deutlich, dass eine kontinuierliche Überwachung und Beurteilung der Narkosetiefe eine herausragende Stellung im klinischen Alltag des Anästhesisten einnimmt.

1.3 Bestimmung der Narkosetiefe

1.3.1 EEG-Monitoring

Für die intraoperative Überwachung der Narkose ist es bei Allgemeinanästhesien notwendig, relevante Parameter für Atmung, Herz- und Kreislauf richtig zu beurteilen und per Monitoring kontinuierlich zu überwachen. Die Interpretation hämodynamischer Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz sind hierbei ebenso hilfreich wie die Beurteilung vegetativer Stressreaktionen, die sich beim muskelrelaxierten Patienten im Sinne von Tränenfluss, Pupillenreaktionen, Transpiration oder Spontanmotorik äußern. Diese Verfahren lassen klinisch aber nur bedingt eine Evaluierung der Narkosetiefe zu, da die narkoserelevanten Anästhetika nicht unerhebliche Nebenwirkungen auf Hämodynamik, Atmung, Muskeltonus sowie Reflexe haben und es so zu Fehleinschätzungen kommen kann. Muskelrelaxantien beispielsweise führen zur Verminderung des Muskeltonus der quergestreiften Skelettmuskulatur und lassen dadurch kaum eine zuverlässige Beurteilung von Atmung, Abwehrreaktionen und Reflexen zu. Opioiden wiederum beeinflussen die Pupillenmotorik und limitieren damit die Abschätzung des Narkosestadiums durch die Pupillengröße. Es ist daher unumgänglich, andere Kriterien heranzuziehen, um die Narkosetiefe zuverlässig evaluieren zu können.

Um die Narkosetiefe tatsächlich zu „objektivieren“, bedarf es einer Methode, die es erlaubt, den Bewusstseinszustand und die Hirntätigkeit des Patienten quantitativ zu erfassen. Wie in der Neurologie und Somnologie kommt hierfür das Elektroenzephalogramm (EEG) zum Einsatz, um das ZNS, das eigentliche Zielorgan der Anästhetika, näher zu betrachten. Es ist bekannt, dass Narkotika dosisabhängig zu Veränderungen der elektrischen Aktivität der Neuronen führen, die anhand des Elektroenzephalogramms (EEG) abgebildet werden können.

Das im Spontan-EEG abgeleitete Rohsignal repräsentiert dabei die Summe aller spontanen postsynaptischen exzitatorischen und inhibitorischen elektrischen Potentiale in der Hirnrinde

(Cortex). Je nach Wachzustand lassen sich bei der elektrophysiologischen Ableitung verschiedene Frequenzbanden und Frequenzbereiche als Ausdruck der Hirnaktivität unterscheiden (Tab. 1).

| Frequenzband | Frequenzbereich (Hz) | Klinische Bedeutung |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| δ-Wellen | 1 - 3 | Tiefschlaf, Koma |
| θ-Wellen | 4 - 7 | Traumschlaf, Trance, Tiefenmeditation, Hypnose, normaler Bewusstseinszustand bei Kleinkindern |
| α-Wellen | 8 - 12 | Entspannter Wachzustand bei geschlossenen Augen, Meditation |
| β-Wellen | 13 - 30 | Angespannter Wachzustand, normale Tagesaktivität bei geöffneten Augen |
| γ-Wellen | 30 - 80 | Bindung und Aufmerksamkeit, Integration von Sinnesdaten zu Gestaltimpressionen, Bindung von Raum und Zeit |

Tab. 1: Frequenzbanden und -bereiche eines Elektroencephalogramms (EEG) unter Angabe des entsprechenden klinischen Wachzustandes des Patienten (Roewer und Thiel, 2007)

Je nach Dosierung der Anästhetika findet man eine unterschiedliche Modifizierung dieser wellenförmigen Hirnaktivitätsmuster, die in Amplitude und Frequenz variieren. Typische, reproduzierbare EEG-Veränderungen lassen dabei quantitative Rückschlüsse auf die Narkosetiefe zu.

In Abb. 1 sind charakteristische EEG-Muster in Abhängigkeit des Narkoseniveaus dargestellt (von A – F zunehmende Narkosetiefe).

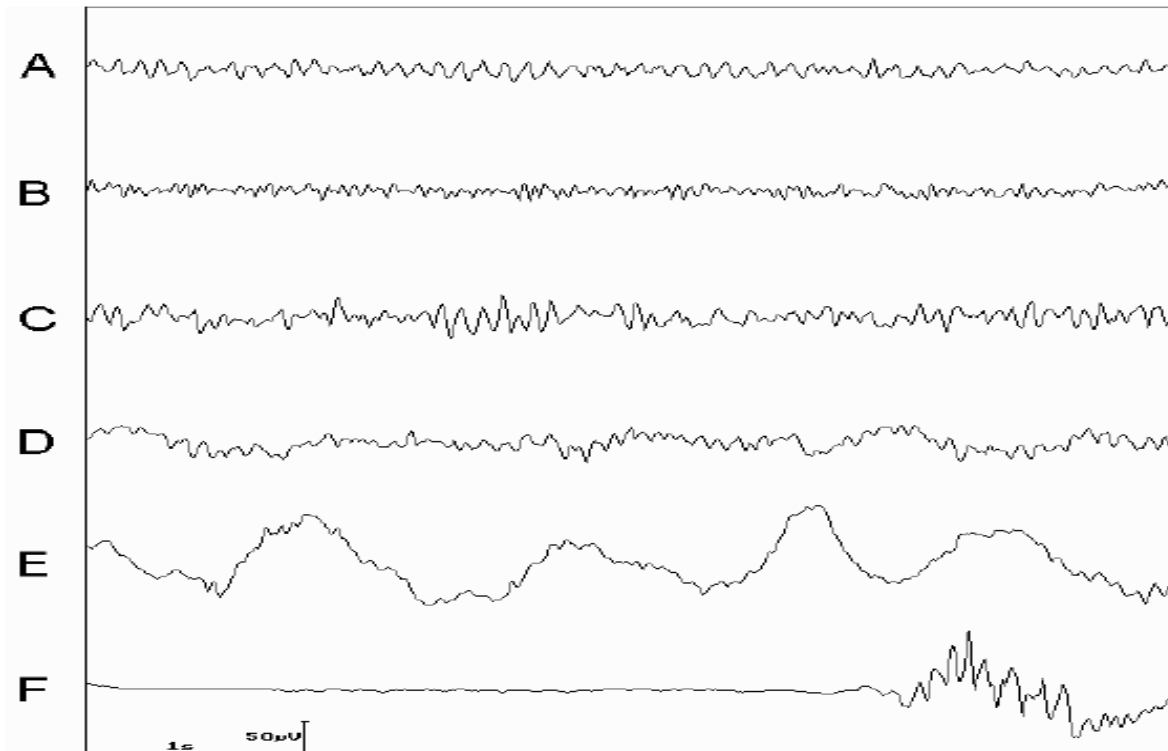


Abb. 1: Typische EEG-Veränderungen in Abhängigkeit der Narkosetiefe (Narkosetiefe von A nach F zunehmend)

Bei zunehmender Narkosetiefe nimmt die Amplitude des EEG-Signals zu, die Frequenz jedoch ab (Abb. 1 B-E). Bei weiterer Vertiefung der Narkose, von E nach F (Abb. 1), ist zunächst ein sogenanntes Nulllinien-EEG zu beobachten, welches plötzlich in hochfrequente und von hoher Amplitude charakterisierten Entladungen umschlägt.

Diese Entladungen werden als „bursts“ (siehe Kapitel Grundlagen 2.3.4) bezeichnet und stellten in der Vergangenheit bei der Beschreibung von Dosis-Wirkungsbeziehungen unterschiedlicher Hypnotika ein Problem dar.

1.3.2 Prozessiertes EEG- Monitoring und Narkoseindices

Heute stehen verschiedene rechnergestützte Standard-Monitorssysteme am Arbeitsplatz zur Verfügung, die automatisch das Rohsignal eines EEGs auswerten und mittels spezifischer Algorithmen in einen Index für die Wachheit des Patienten umrechnen. Dieses sogenannte prozessierte EEG (pEEG) hat den entscheidenden Vorteil, dass in der Klinik ein Index routinemäßig als Parameter für die Beurteilung der Narkosetiefe herangezogen werden kann. Somit kann zeitnah auf die Wirkung bzw. Effekte der Anästhetika am Zielorgan (ZNS) geschlossen werden. Dieser Narkoseindex wird in der Regel als dimensionslose Zahl auf einer Skala von 100 bis 0 angegeben, wobei 100 vollständige Wachheit und 0 den tiefst möglichen Narkosezustand (isoelektrisches EEG) wiedergeben. In mehreren Studien erwies sich diese Parameterabschätzung der Narkosetiefe für die Überwachung und Steuerung von Allgemeinanästhesien als sehr vorteilhaft. Es konnte nicht nur eine Senkung des Anästhetika-Verbrauchs erzielt werden (Kreuer et al., 2003; Vakkuri et al., 2005), sondern schnellere Aufwachzeiten generiert (Flaishon et al., 1997; Gan et al., 1997; Johansen et al., 2000) und das Risiko intraoperativer Wachheitszustände deutlich reduziert werden (Ekman et al., 2004; Luginbuhl und Schnider, 2002; Myles et al., 2004). Verschiedene Monitorssysteme mit entsprechenden Indices konnten sich dank rapider Innovationssprünge in der Medizintechnologie auf dem Markt behaupten und erlauben seit geraumer Zeit eine zuverlässige Schnellanalyse des EEGs zur routinemäßigen Überwachung der Narkosetiefe im klinischen Alltag.

Ein in den letzten Jahren besonders gut untersuchter Narkoseindex ist dabei der Bispektralindex (BIS) (siehe Kapitel Grundlagen 2.3.3) der Firma Covidien, der bei dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien zur Beschreibung und Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen der volatilen Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran zum Einsatz kam.

1.4 Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Modelle für volatile Inhalationsanästhetika

1.4.1 Beschreibung von Dosis-Wirkungsbeziehungen

Bezüglich der Beschreibung und Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen verschiedener Hypnotika war es durch das klassische sigmoidale E_{\max} -Modell, sog. Hill-Funktion (Hill, 1910)

(siehe Grundlagen 2.4.3) nur begrenzt möglich, die während einer Narkose durchlaufenen Narkosestadien vollständig zu betrachten. So konnte man in Bereichen leichter sowie sehr tiefer Narkose keine Interpretationen vornehmen. Erst mit Hilfe des BIS-Indexes ließen sich empirische Dosis-Wirkungskurven für Narkoseanästhetika erstellen, die den gesamten Bereich einer Narkose und damit auch „burst suppression“-Muster erfassten. Dies führte bei der Aufzeichnung von Dosis-Wirkungskurven dazu, dass die Pharmakologie volatiler Inhalationsanästhetika im menschlichen Organismus besser verstanden und beschrieben werden konnte. Es existieren in der Literatur verschiedene wissenschaftliche Ansätze, um die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik volatiler und intravenöser Anästhetika parametrisch abzuschätzen und Berechnungen von relevanten Parametern anzustellen.

Die Arbeitsgruppe um S. Kreuer et al. (2007) stellen in ihrem Übersichtsartikel (Kreuer et al., 2007) zwei Arten von Modellen mit unterschiedlichen Herangehensweisen gegenüber, die sogenannte Kompartimente definieren, um die Umverteilung und Wirkung eines Medikaments besser beschreiben zu können. Das physiologische Modell orientiert sich dabei an der menschlichen Anatomie als morphologisches Korrelat für die festgelegten Kompartimente (Gehirn, Fettgewebe, Muskelgewebe usw.). Das empirische Modell verfügt dagegen lediglich über virtuelle Kompartimente zur Beschreibung der Pharmakologie einer Wirksubstanz. Empirische Modelle (Pharmakokinetische/ Pharmakodynamische Modelle, PK/ PD-Modelle) nehmen als wesentlichen Unterschied zum physiologischen Modell ein virtuelles Effektkompartiment (effect site) hinzu, welches das Ziel- bzw. Wirkungsorgan der Anästhetika repräsentiert. Um die Pharmakodynamik eines Substrats parametrisch erfassen zu können, wurde die sogenannte Effektkompartiment-Konzentration am Wirkort eingeführt. Im Gegensatz zur Plasmakonzentration ist die Messung der Wirkortkonzentration, d.h. der Effektkompartiment-Konzentration eines Anästhetikums in der Regel nicht direkt möglich. Über den Effekt am Wirkort (Gehirn) lässt sich jedoch mithilfe des EEGs eine Aussage treffen, da der EEG-Effekt (EEG-Suppression) Ausdruck der Dynamik und somit der Effektkompartiment-Konzentration ist. Die virtuellen Größen werden durch mathematische Verfahren der Parameterabschätzung bestimmt und berechnet. Für intravenöse Anästhetika kamen in der klinischen Routine bereits empirische PK/PD Modelle als Grundlage von „Target-controlled-infusion-(TCI)-Systemen“ zum Einsatz, um die optimale Dosierung im Vorfeld zu bestimmen (Marsh et al., 1991; Schnider et al., 1998). Dieses Prinzip ermöglicht ein schnelles Erreichen der gewünschten Wirkung des verwendeten Anästhetikums sowie dessen Zielkonzentration im Verlauf konstant zu halten.

1.4.2 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Berechnungen

1.4.2.1 Äquilibration zwischen zentralem Kompartiment und Effektkompartiment

Es ist bekannt, dass Inhalationsanästhetika eine gewisse Zeit für den Konzentrationsausgleich (Steady State) zwischen Lunge und ihrem Erfolgsorgan, dem Gehirn benötigen. Hat sich ein Konzentrationsausgleich eingestellt, sind die Plasma- bzw. endtidale Konzentration und die Effektkompartiment-Konzentration identisch. In einem Non-Steady-State-Zustand wiederum, z.B. während der Narkoseeinleitung, besteht ein Konzentrationsunterschied. Werden die endtidale Konzentration und die angenäherte Wirkortkonzentration (entspricht der Effektkompartiment-Konzentration) beide im Zeitverlauf aufgezeichnet, besteht im Allgemeinen eine zeitliche Verzögerung bis die endtidale Konzentration und die Wirkortkonzentration ihr Maximum erreichen (Abb. 2).

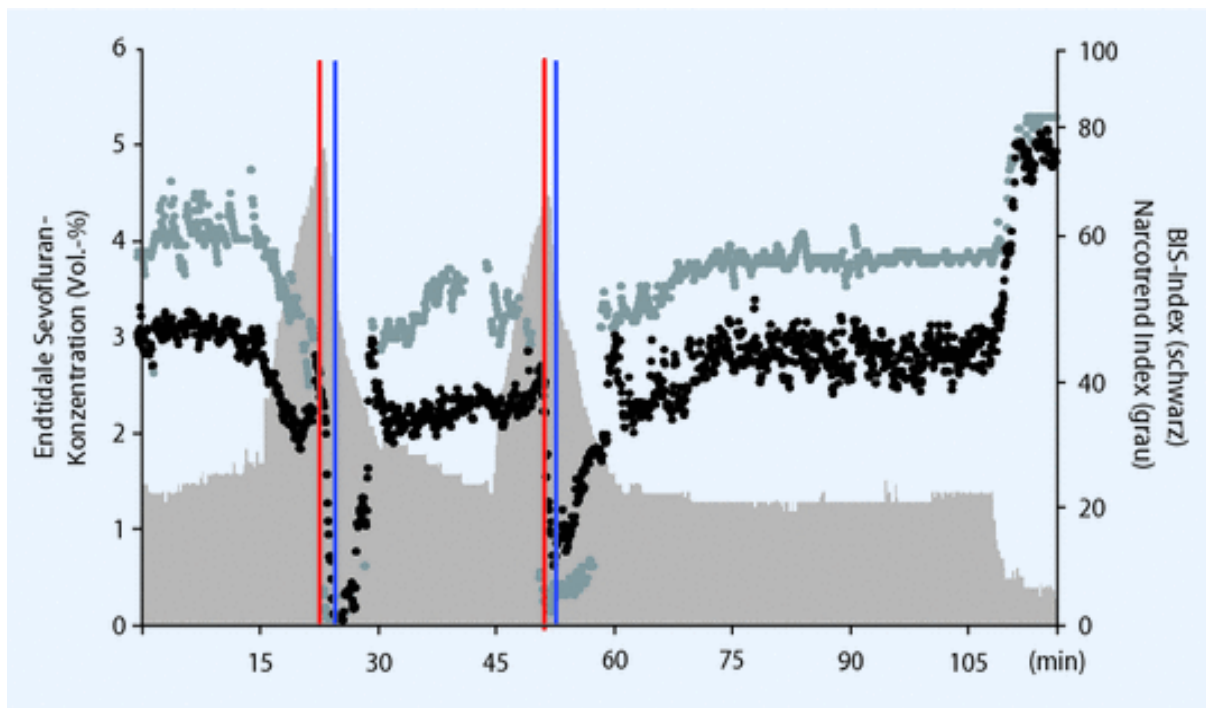


Abb. 2: Endtidale Sevoflurankonzentrationen (graue Fläche; Vol.-%), BIS- (schwarze Punkte) und Narcotrend-Index (graue Punkte) im zeitlichen Verlauf während einer 2- maligen Konzentrationssteigerung und der Anästhesieausleitung bei einem Beispielpatienten. Die zeitliche Verzögerung zwischen der maximalen endtidalen Konzentration (roter Linie) und dem maximalen Effekt im EEG (blaue Linie) wird als Hysterese bezeichnet (Kreuer et al., 2007)

Die zeitliche Verzögerung in der Umverteilung (Äquilibration) vom Zentralkompartiment (Blut bzw. Plasma als Trägerstoff) in das Effektkompartiment (effect site) wird als Hysterese bezeichnet. Begrifflich stammt „Hysterese“ oder *Hysteresis* aus dem Griechischen; *hysteros* bedeutet so viel wie „hinterher, später“. Die Hysterese bezeichnet somit die Zeit zwischen maximaler endtidaler Konzentration und maximalen Effekt im EEG (maximale EEG-Suppression).

Empirische Modelle berücksichtigen diese Hysterese durch Zuhilfenahme des oben genannten fiktiven Effektkompartiments (effect site). Um die Umverteilung vom zentralen Kompartiment (Plasma) in das Effektkompartiment (Wirkort) zu beschreiben, bedient man sich einer zeitlichen Transferkonstante, dem k_{e0} -Wert (Äquilibrationskonstante). Jedes Anästhetikum besitzt einen eigenen spezifischen k_{e0} -Wert und es besteht außerdem eine große interindividuelle Variabilität. Hysterese und k_{e0} -Wert verhalten sich in der Regel umgekehrt proportional zueinander, d.h. je kleiner der k_{e0} -Wert, umso größer ist die Hysterese und damit die zeitliche Verzögerung bis zum *steady state* zwischen den Kompartimenten (Kreuer et al., 2007).

Durch das empirische Modell und dem fiktiven Effektkompartiment gelingt es, die Wirkung (EEG-Effekt) eines volatilen Narkoseanästhetikums am Erfolgsorgan (ZNS) parametrisch zu bestimmen, in dem die Effektkompartiment-Konzentration berechnet wird. Die Effektkompartiment-Konzentration wird rechnerisch aus der Plasma- oder der endtidalen Konzentration mithilfe des k_{e0} -Wertes durch Umformung folgender Gleichung bestimmt:

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

(Gleichung 1)

Dabei bezeichnet C_{et} die endtidale Konzentration, C_{eff} die Effektkompartiment-Konzentration und k_{e0} die Äquilibrationszeitkonstante.

1.4.2.2 Problematik der Hystereseschleife

Zur Bestimmung individueller k_{e0} -Werte wird die Anästhetikazufuhr standardisiert so lange gesteigert, bis ein maximaler EEG-Effekt (maximale EEG-Suppression) erreicht wird und danach wieder reduziert. Trägt man nun die endtidal gemessene Konzentration eines Inhalationsanästhetikums gegen den EEG-Effekt auf, in unserem Fall der Bispektral-Index, kommt es

aufgrund der Hysterese zur Ausbildung einer typischen Hystereseschleife bei der An- und Abflutung des volatilen Anästhetikums. In Abb. 3 lässt sich exemplarisch für Sevofluran bei der optischen Inaugenscheinnahme der Graphik die Problematik der Hystereseschleife deutlich erkennen:

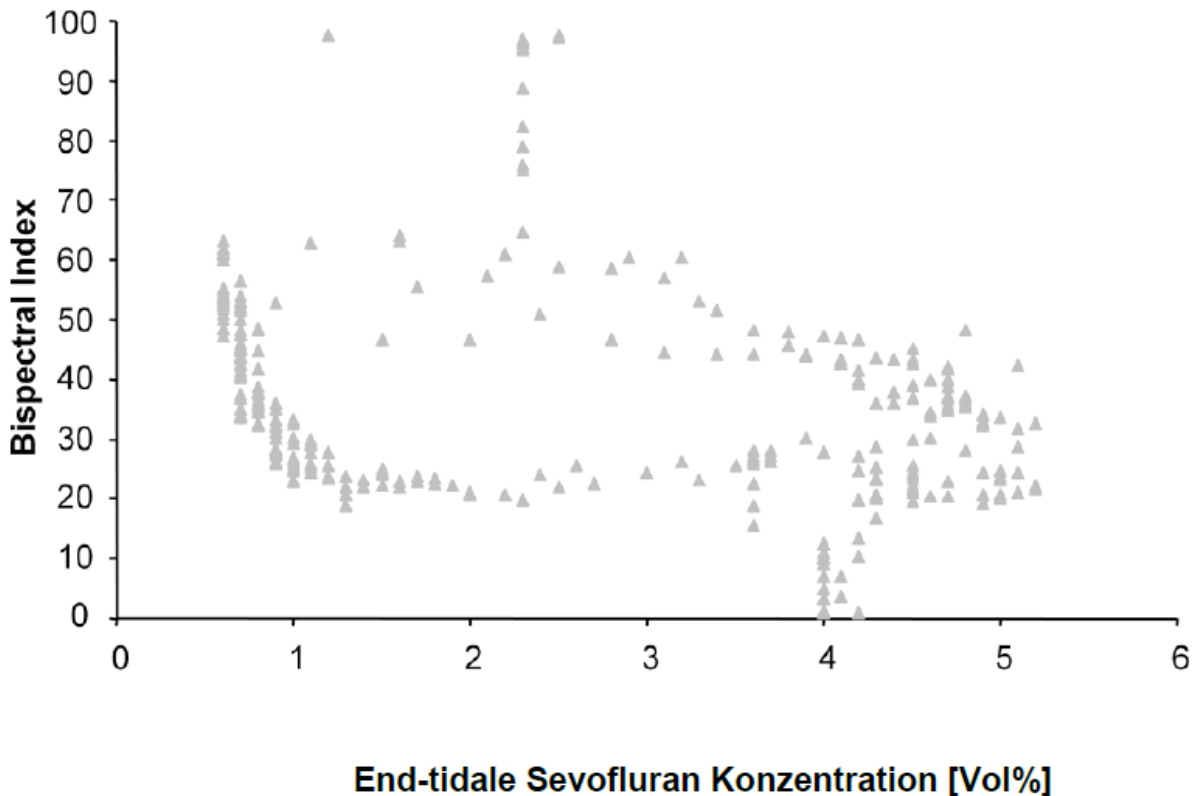


Abb. 3: Ausbildung einer Hystereseschleife. Dargestellt sind zeitgleich aufgezeichnete endtidale Sevofluran-Konzentrationen und die entsprechenden Bispektral Index- Werte eines Patienten

Es kann je ein Indexwert während der Anflutung und während der Abflutung für ein- und dieselbe gemessene endtidale Konzentration von Sevofluran abgelesen werden (Abb. 3). Das bedeutet, dass trotz der Messung der gleichen endtidalen Konzentration sich unterschiedliche Aussagen über die Narkosetiefe im EEG treffen lassen, was auf die oben genannte Hysterese zurückzuführen ist. Daher ist eine eindeutige Zuordnung von endtidaler Narkosegaskonzentration und gemessener Narkosetiefe am Effektor nicht unmittelbar möglich.

1.4.2.3 Bestimmung der Äquilibrationskonstante k_{e0}

Sowohl modellabhängige als auch modellunabhängige Herangehensweisen sind für die Beschreibung der Dosis-Wirkungs-Kurve und für die Berechnung der zeitlichen Transferkonstante k_{e0} (Äquilibrationskonstante) verwendet worden. In der Regel erfolgt die Bestimmung von k_{e0} -Werten im Rahmen eines PK/PD-Modells mit Hilfe von zuvor antizipierten Dosis-Wirkungs-Kurven. Ein Beispiel für einen parametrischen Ansatz ist die Berechnung von k_{e0} durch ein PK/PD-Modell (Sheiner et al., 1979; Rehberg et al., 1999; Ropcke et al., 2001; Ellerkmann et al., 2004), bei denen die Wechselbeziehung zwischen berechneter Effektkompartiment-Konzentration und der Wirkung am Effekttort unter Verwendung eines einfachen sigmoidalen E_{max} -Modells (Hill-Gleichung) (Hill, 1910) beschrieben wird. In jüngerer Vergangenheit wurde ein bi-sigmoidales Modell eingeführt, um die Korrelation zwischen EEG-Indices und Anästhetikakonzentrationen zu verbessern (Ellerkmann et al., 2006; Kreuer et al., 2004; Kreuer et al., 2008a; Kreuer et al., 2008b). Diese bi-sigmoidale Kurve berücksichtigt ein pharmakodynamisches Plateau (Olofsen und Dahan, 1999), das vor dem Auftreten von „burst suppression“ zutage tritt. Jedoch unterscheiden sich die errechneten k_{e0} -Werte, die verwendet werden, um die Daten zu „fitten“, in Abhängigkeit des zugrunde-liegenden PK/PD-Modells (Ellerkmann et al., 2006; Kreuer et al., 2008a; Kreuer et al., 2008b). Desweiteren wurde in Frage gestellt, ob das in der Dosis-Wirkungs-Kurve gesehene Plateau physiologisch oder durch die falsche Verwendung von sigmoidalen oder bi-sigmoidalen Modellen zum „Fitten“ der gesammelten Daten sogar künstlich erzeugt sein könnte. Demgegenüber sind modelunabhängige Ansätze zum „Fitten“ der Daten unabhängig von einem zuvor ausgewählten Modell (sigmoidal oder bi-sigmoidal) (Fuseau und Sheiner, 1984; Unadkat et al., 1986; Verotta und Sheiner, 1987).

1.5 Ziele dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit hatte die Zielsetzung, ohne ein zugrunde liegendes sigmoidales oder bisigmoidales pharmakokinetisch- pharmakodynamisches Modell (PK/PD-Modell) eine modellunabhängige Berechnung des Äquilibrationskoeffizienten k_{e0} für die volatilen Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran zu erarbeiten. Dabei wurde k_{e0} durch Optimierung bzw. Maximierung der Prediction Probability P_k und durch Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife ermittelt.

2. Grundlagen

2.1 Volatile Inhalationsanästhetika

Die verschiedenen Hypnotika sind eine sehr heterogene Gruppe, die sich in ihrer chemischen Struktur und Herkunft unterscheiden. Gemeinsam haben sie als ZNS-wirksame Pharmaka die Eigenschaft, neurophysiologisch Einfluss auf das Wachbewusstsein zu nehmen.

Als volatile Inhalationsanästhetika werden Arzneistoffe bezeichnet, die in der Anästhesie über die Lunge durch Inhalation aufgenommen werden. Es handelt sich dabei entweder um leicht flüchtige Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt knapp oberhalb der Raumtemperatur (dampfförmige bzw. volatile Anästhetika) oder Gase wie Stickoxydul (N_2O , Lachgas) und Xenon. Letzteres konnte sich im klinischen Alltag noch nicht durchsetzen. Die klassischen volatilen Inhalationsanästhetika werden mithilfe eines Verdampfers (Vaporizer) (Abb. 4) des Narkosegerätes über eine Atemmaske, eine Larynxmaske oder einen Endotrachealtubus verabreicht. Früher verwendete Substanzen, wie Chloroform und Diethylether (Äther) besitzen aufgrund ihrer Toxizität bzw. Explosionsgefahr keine Bedeutung mehr. Auch Halothan kommt in Deutschland nicht mehr zur Anwendung.



Abb. 4: Verdampfer mit Inhalationsanästhetika (Sevofluran, Isofluran)

Heute kommen vor allem die volatilen Inhalationsanästhetika der Flurane zum Einsatz, die aufgrund ihrer vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften breite Anwendung finden. Zu den Fluranen zählen Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran sowie Methoxyfluran.

Volatile Inhalationsanästhetika werden dem inspiratorischen Gasgemisch (Sauerstoff/Druckluft oder Sauerstoff/Lachgas) beigemischt und durch den Patienten eingeatmet und so dem Organismus zugeführt. Durch Diffusion gelangen die volatilen Narkotika aus den Alveolen der Lunge ins Blut und erreichen als gelöste Substanzen über den Blutstrom ihren Wirkort im ZNS, bevor sie anschließend zum größten Teil wieder pulmonal eliminiert werden.

2.1.1 Eigenschaften der Flurane

Flurane sind mehrfach halogeniert und werden deshalb auch als „Haloether“ bezeichnet. Sie zeichnen sich durch ihre Niedermolekularität, einen hohen Dampfdruck und einen niedrigen Siedepunkt aus. Darüber hinaus besitzen die Flurane eine sehr gute hypnotische und gering ausgeprägte analgetische Komponente, sowie in unterschiedlichem Maße geringe muskelrelaxierende Eigenschaften. Alle volatilen Anästhetika führen dosisabhängig zu Bewusstseinsverlust, Atemdepression und Abnahme und/oder Sistieren der Reflextätigkeit. Flurane sind farblos und nicht brennbar. Ihr Geruch ist stechend und sie wirken reizend auf die oberen Atemwege, lediglich Sevofluran verfügt über einen milden und daher angenehmeren Geruch und eignet sich daher als einziges volatiles Anästhetikum auch zur Narkoseeinleitung mit einer Maske.

2.1.2 Wirkungsmechanismus der volatilen Inhalationsanästhetika

Bis heute sind die einzelnen pharmakologischen Wirkungsmechanismen, die zu einer reversiblen Minderung neuronaler Aktivität führen, nur unzureichend geklärt. Aufgrund der Tatsache, dass Narkotika pharmakologisch gesehen eine ausgesprochen heterogene Wirkstoffgruppe darstellen, ist eine einheitliche und konsistente Theorie des Wirkungsmechanismus einer Narkose eher abwegig. Verschiedene Erklärungstheorien, wie die der biophysikalischen (Lipidtheorie) und der biochemischen Theorie (Protein- bzw. Rezeptortheorie), werden diskutiert.

Die volatilen Inhalationsanästhetika nehmen vermutlich auf zahlreiche Zielstrukturen im ZNS Einfluss. Ihre Wirkung wird vor allem auf ihre hohe Lipophilie zurückgeführt sowie durch eine unspezifische Interaktion mit Bestandteilen der Zellmembran erklärt (vgl. Meyer-Overton-Hypothese). Neben dieser Membranmodulation bestehen auch Wechselwirkungen mit hydrophoben Teilen von Ionenkanälen, die für die Reizweiterleitung verantwortlich sind. Spezifische Wechselwirkungen mit Zellmembranbestandteilen, wie etwa Rezeptoren (GABA-A-Rezeptor, 5-HT₃-Rezeptor, NMDA-Rezeptor, mACh-Rezeptor) werden ebenfalls diskutiert.

2.2 Pharmakokinetik volatiler Inhalationsanästhetika

2.2.1 Pharmakokinetisches Basismodell

Innerhalb des sogenannten physiologischen Basismodells wird der Körper für die Beschreibung der Aufnahme (Resorption), Verteilung (Distribution) und Metabolisierung sowie Ausscheidung (Elimination) eines volatilen Anästhetikums in ein System mit verschiedenen Kompartimenten eingeteilt, die der menschlichen Anatomie entsprechen. Dabei wird das Inhalationsanästhetikum zunächst über das Kompartiment Lunge aufgenommen und gelangt von dort aus im Rahmen der Umverteilung in weitere Körper- bzw. Gewebekompartimente (Herz, Niere, Leber, Muskelgewebe, Binde- und Fettgewebe), bis es schließlich auch das Erfolgsorgan bzw. Effektkompartiment (Gehirn, effect site) erreicht. Um mit Hilfe dieses physiologischen Basismodells parametrische Berechnungen anzustellen, müssen zunächst aus Alter, Körpergewicht, Größe und Geschlecht physiologische Parameter wie Blutvolumen, Herzzeitvolumen (HZV), Gewebevolumen, Totraum-, Alveolar- sowie Tidalvolumen abgeleitet werden. Physiologische Parameter wie Volumen und Blutfluss wurden von Lerou (Lerou, 2004) für verschiedene Kompartimente angegeben.

2.2.2 Verteilungskoeffizienten volatiler Inhalationsanästhetika

Inhalationsanästhetika haben den großen Vorteil der guten Steuerbarkeit, da sie relativ schnell an- und abfluten. Die Geschwindigkeit, mit der der Übertritt von der Alveole ins Blut stattfindet, hängt zum einen von der inspiratorischen Konzentration ab (je höher die Konzentration in der Alveolarluft, desto höher das Konzentrationsgefälle zwischen Luft und Blut und desto schneller

der Übertritt ins Blut), und zum anderen von der Löslichkeit des Anästhetikums im Blut (je besser die Löslichkeit, desto schneller die Anreicherung im Blut). Mit dem Blut verteilt sich das volatile Anästhetikum im Körper des Patienten und wird auch hier entlang eines Konzentrationsgefälles an unterschiedliche Gewebe abgegeben. Von besonderem Interesse für die Wirkung bzw. Dynamik der Anästhetika ist die Anreicherung in lipophilen, also fetthaltigen Gewebestrukturen. Das primäre Zielorgan, das zentrale Nervensystem, besteht zum großen Teil aus fetthaltigen Strukturen. Daher bedingt eine gute Fettlöslichkeit eines volatilen Anästhetikums eine rasche Anreicherung im Gehirn und damit einen schnellen Wirkungseintritt. Ihre Wirksamkeit ist somit abhängig von ihren physikochemischen Eigenschaften.

Als halogenierte Methyläther unterscheiden sich die volatilen Inhalationsanästhetika zum Teil in nur kleinen molekularen Substitutionsgruppen. Desfluran etwa unterscheidet sich von Isofluran lediglich durch eine Substitution von Chlor statt Fluor. Diese geringen Unterschiede auf molekularer Ebene führen zu sehr unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, wobei die Verteilungskoeffizienten eine besondere Stellung einnehmen. Damit ein volatiles Anästhetikum von der Lunge in das Gehirn gelangen kann, muss es zunächst über die Lungen aufgenommen werden, die Blut/Gas-Schranke passieren, als gelöster Stoff über das Blutsystem zur Blut/Hirn-Schranke transportiert werden, um dann ins Gehirn überzutreten. Maßgeblich für die Steuerung der Narkosetiefe sind somit die Löslichkeitskoeffizienten eines volatilen Inhalationsanästhetikums in unterschiedlichen Geweben. Von besonderem Interesse sind hierbei der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient sowie der Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient, da sie maßgeblich die pharmakokinetischen Eigenschaften eines volatilen Anästhetikums bestimmen.

Blut-Gas- und Gewebe-Blut- Verteilungskoeffizienten für Isofluran, Sevofluran und Desfluran sowie Lachgas (N_2O) wurden nach Eger et al. (Eger EI 2nd, 2002) modifiziert und auf dessen Grundlage entsprechend untersucht (Cromwell et al., 1971; Eger EI 2nd und Johnson, 1987; Eger und Eger EI 2nd, 1985; Lerman et al., 1984; Lerman et al., 1986; Lerman et al., 1983; Lockwood et al., 1997; Malviya und Lerman, 1990; Zhou und Liu, 2001; Strum und Eger, 1987; Yasuda et al., 1989).

Ein Blut-Gas-Verteilungskoeffizient beispielsweise von 0,45 für Desfluran bedeutet, dass im Steady-State-Zustand die Konzentration von Desfluran im Blut 45% der Konzentration in der Alveolarluft entspricht.

Für eine gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe sind ein geringer Blut-Gas-Verteilungskoeffizient und ein niedriger Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient besonders günstig, da es auf der einen Seite zu einem schnellen Anstieg bzw. Abfall der alveolären Konzentration in der An- und Abflutungsphase und auf der anderen Seite zu einem raschen Abfall der Konzentration im Gehirn bei Beendigung der Narkosezufuhr kommt. Eine insgesamt sehr vorteilhafte Konstellation weist innerhalb der Gruppe der volatilen Inhalationsanästhetika Desfluran mit den niedrigsten Verteilungs- bzw. Löslichkeitskoeffizienten (Blut/Gas-Verteilungskoeffizient 0,45; Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient 1,22) auf und flutet bei der Narkoseführung am schnellsten an und ab.

Bei der Wirkdauer des Anästhetikums ist jedoch auch die Dauer der vorangegangenen Narkose von Belang, da mit zunehmender Expositionsdauer eine Anreicherung im Körper, hauptsächlich im Fettgewebe, stattfindet. Hierbei stellt der Fett-Blut-Verteilungskoeffizient einen weiteren wichtigen Koeffizienten dar und spielt vor allem für die Ausleitungsphase einer Narkose eine wesentliche Rolle. Bei längeren Anästhesiezeiten kommt es zu einer Aufsättigung im Fettgewebe, so dass nach Beendigung der Narkosegaszufuhr entlang des Konzentrationsgefälles Anästhetikum aus dem Fettgewebe zurück ins Blut gelangt und es so zu einer prolongierten Aufwachphase kommt. Bei kurzen Eingriffen ist dieser Effekt weniger ausgeprägt.

2.3 Pharmakodynamik volatiler Inhalationsanästhetika

2.3.1 MAC-Werte als Ausdruck der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

Um die Potenz bzw. Wirksamkeit volatiler Anästhetika zu vergleichen und eine Steuerung der Narkose interindividuell abzustimmen diene der MAC-Wert als indirektes Maß für die Wirkstärke. Diese sogenannte minimale alveoläre Konzentration (MAC) gibt damit ein Maß für die dosisabhängige Wirkungsstärke der Inhalationsanästhetika an. Der meist als MAC_{50} angegebene Wert eines Inhalationsanästhetikums definiert die minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten auf einen Schmerzstimulus, z.B. eine chirurgische Hautinzision, nicht reagieren. Daher galt der MAC-Wert in der Vergangenheit als Maß für die Narkosetiefe. Rampil et al. konnten allerdings in Versuchen an Ratten (Rampil, 1994; Rampil et al., 1993) sowie Antognini und Schwartz an Ziegen (Antognini und Schwartz, 1993) zeigen, dass es sich bei einer Bewegungsantwort auf einen schmerzhaften Reiz nicht um eine kortikale, sondern um eine spinale

Reaktion handelt. Die MAC-Werte spiegeln also kein Maß für die hypnotische Komponente einer Allgemeinanästhesie wieder, sondern sind lediglich ein Maß für die Unterdrückung von spinalen Reaktionen (Kreuer et al., 2007).

2.3.2 EEG-Analyse mittels Fast-Fourier-Transformation

Bei der Entwicklung geeigneter Kriterien zur Messung der Narkosetiefe setzte sich das intraoperative EEG-Monitoring am anästhesiologischen Arbeitsplatz durch. Bei der rechnergestützten EEG-Analyse können dadurch typische narkoseinduzierte EEG-Veränderungen durch die Spektralanalyse zuverlässig interpretiert und die Narkosetiefe situativ beurteilt werden. Für die rasche Auswertung des EEGs ist es aber zunächst notwendig, mittels der sogenannten Fast-Fourier-Transformation (FFT) das Roh-Signal sowohl entsprechend seiner zugrundeliegenden Frequenz- und Amplitudenanteile, als auch in die verschiedenen Phasenkomponenten zu zerlegen (Cooley und Tukey, 1965). Die wellenartigen Hirnaktivitätsmuster im EEG werden dabei als Produkt einfacher Sinusschwingungen aufgefasst und können durch die FFT für einen definierten Zeitabschnitt in Einzelkurven aufgetrennt und nach Frequenz, Amplitude und Phase geordnet werden (Abb. 5). Durch einen spezifischen Algorithmus dieser effizienten Signalberechnung resultiert ein Histogramm von Amplituden bzw. Phasenwinkeln als angegebene Funktion der Frequenz (Amplituden- bzw. Phasenspektrum).

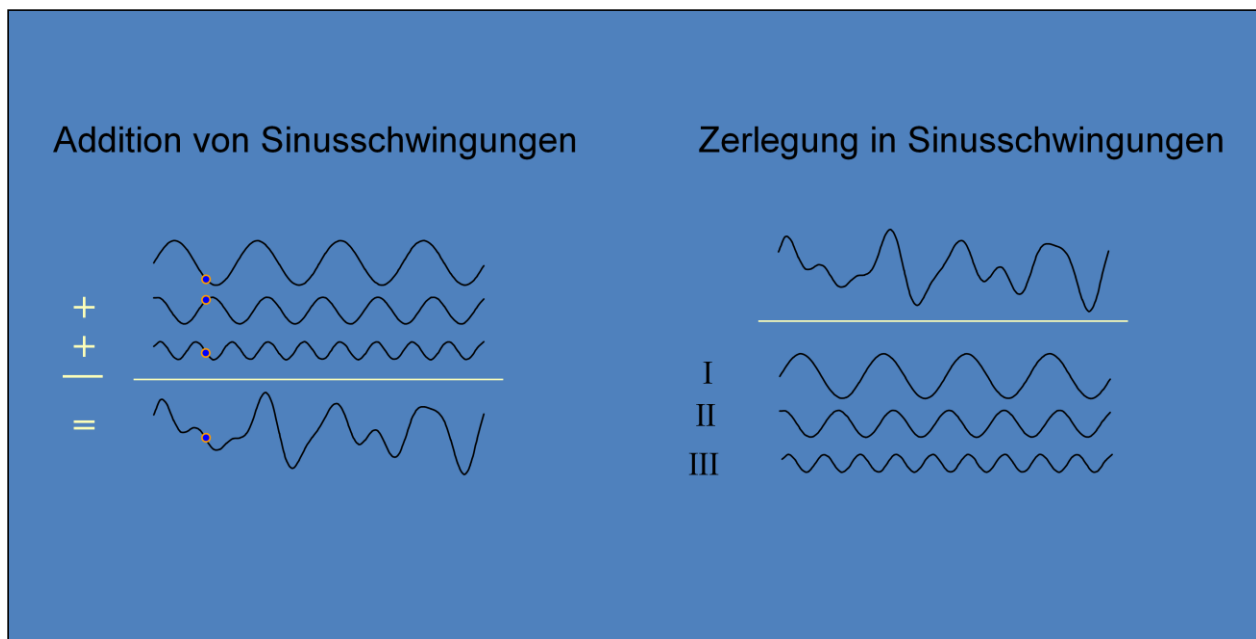


Abb. 5: Vereinfachte schematische Darstellung einer EEG- Analyse mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) durch Zerlegung von Hirnaktivitätsmuster im EEG in einfache Sinusschwingungen sowie zugrundeliegenden Frequenz- und Amplitudenanteile

Das Phasenspektrum lässt sich graphisch darstellen, in dem man den Phasenwinkel gegenüber der Frequenz aufträgt. Es beschreibt die Kopplung der Phasenwinkel innerhalb bestimmter Frequenzbereiche. Der Phasenwinkel wird dabei als Maß für die verschiedenen Gangmuster zwischen den Wellen betrachtet. Das Leistungsspektrum (Powerspektrum) des Signals erhält man wiederum durch das Auftragen des Quadrats der Amplituden versus der Frequenz und anschließender Berechnung der Fläche unter der erhaltenen Kurve. Die Betrachtung des Leistungsspektrums richtet sich dabei nach dem untersuchten Frequenzbereich. Mittels der prozessierten EEG-Parameter lassen sich aus dem Powerspektrum unterschiedliche Spektralparameter berechnen, die als Narkoseindices z.B. Median-Frequenz oder die 95%-Spektrale Eckfrequenz (SEF_{95}) angegeben werden können. Inhalationsanästhetika verändern dieses spezifische EEG-Powerspektrum dosisabhängig und können daher für pharmakodynamische Betrachtungen von volatilen Anästhetika herangezogen werden.

2.3.3 Bispectral-Index-Scale (BIS)

Der Bispektral-Index (BIS) basiert auf dem Monitorsystem BIS A-2000 XP™ der Firma Covidien (Abb. 6) und ist der bisher am besten untersuchte Hypnoseindex in der Literatur. Der BIS-Index stellt einen komplexen Parameter dar, der neben dem Leistungsspektrum auch das Phasenspektrum (Bispektralanalyse) bei der Berechnung des Bispektral-Index (BIS) integriert (Sigl und Chamoun, 1994; Rampil, 1998).



Abb. 6: Monitorsystem BIS A-2000 XP™ der Firma Covidien

Ein wesentlicher Subparameter, der beim BIS-Index berücksichtigt wird, ist die sogenannte „Burst Suppression Ratio“ (siehe Grundlagen 2.3.4.) (Bruhn et al., 2000). Der genaue Algorithmus für die Berechnung des BIS sowie die Gewichtung der berücksichtigten Subparameter sind Eigentum der Firma Covidien und urheberrechtlich geschützt (Abb. 7).

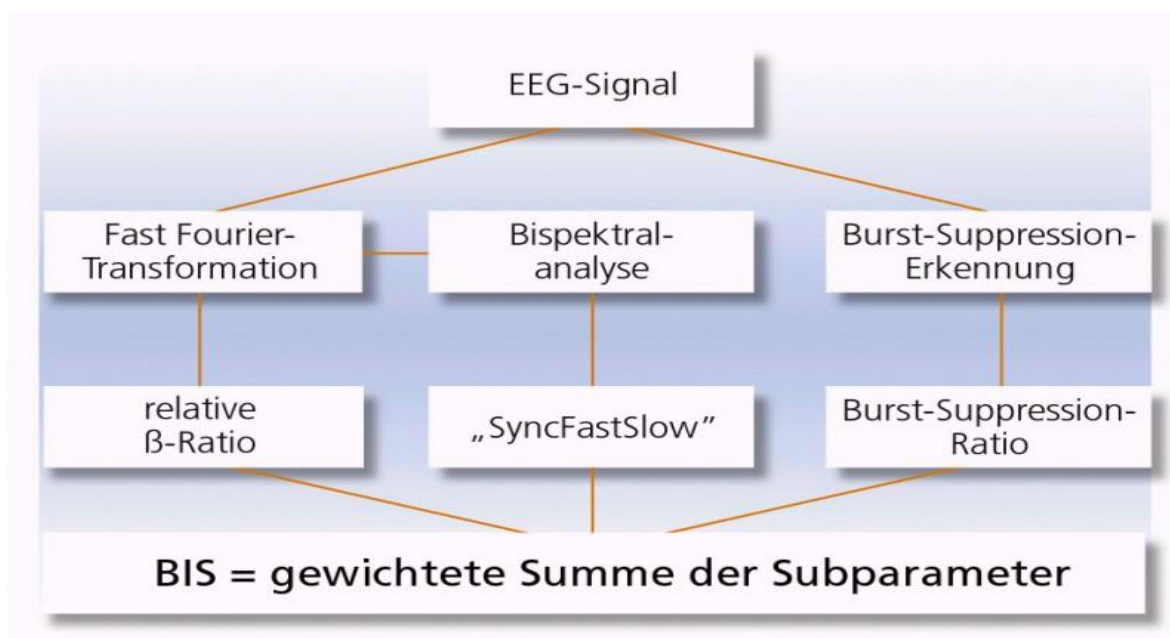


Abb. 7: Schematische Darstellung des Algorithmus zur Berechnung des BIS-Index, einschließlich der Summe der berücksichtigten Subparameter wie z.B. der Burst-Suppression-Ratio (BSR). Der genaue Algorithmus für die Berechnung des BIS sowie die Gewichtung der berücksichtigten Subparameter sind Eigentum der Firma Covidien und urheberrechtlich geschützt

Der BIS-Index zeigt enge Übereinstimmungen mit verschiedenen anderen Sedierungsscores (Gan et al., 1997), dem Sedierungsgrad durch verschiedene Anästhetika sowie intraoperativer Patientenmotorik und Erinnerungsbildung an (Glass et al., 1997). In mehreren Studien konnte auch gezeigt werden, dass durch Anwendung des BIS während Allgemeinanästhesien es zu Einsparungen im Verbrauch von Anästhetika (Johansen et al., 2000; Kreuer et al., 2003; Yli-Hankala et al., 1999) kommt und zudem verkürzte Aufwach- bzw. Überwachungszeiten in der postoperativen Phase generiert werden können (Gan et al., 1997; Johansen et al., 2000; Kreuer et al., 2003; Yli-Hankala et al., 1999).

Entscheidende Vorteile des BIS-Monitor-Systems bestehen in der selbständig durchgeführten Artefaktanalyse (Rampil, 1998) und das Erkennen der eingangsbeschriebenen „burst suppression“-Muster im Roh-EEG, die bei tieferen Narkoseniveaus auftreten (Bruhn et al., 2000). Der BIS wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 angegeben, wobei 0 keine kortikale Aktivität („cortical silence“, isoelektrisches Nulllinien-EEG) und 100 völliger Wachzustand bedeuten.

In der folgenden Abbildung (Abb. 8) ist die Einteilung des BIS-Index nach klinischen Gesichtspunkten angegeben:

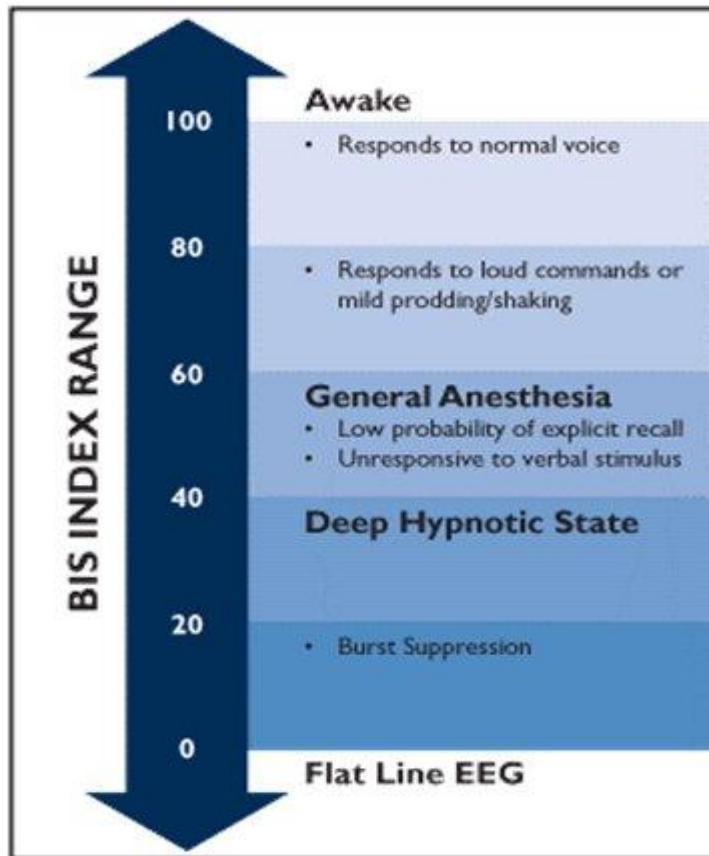


Abb. 8: Darstellung der Bispectral-Index-Skala (BIS). Der BIS ist angegeben als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, hier in Zusammenschau des korrespondierenden klinischen Wachzustandes des Patienten bzw. typischer Veränderungen im EEG

Für eine ausreichende Narkosetiefe während chirurgischer Eingriffe werden vom Hersteller BIS-Werte zwischen 40-60 empfohlen (Glass et al., 1997; Kerssens et al., 2001).

2.3.4 Narkosespezifische EEG-Veränderungen und Burst Suppression

Die während einer Allgemeinanästhesie im EEG aufgezeichneten wellenförmigen Aktivitätsmuster sind Ausdruck der neuronalen Spannungsschwankungen im Kortex und entsprechen der hirnelektrischen Aktivität.

Während einer Narkose werden die hirnelektrischen Aktivitätsmuster im EEG in Abhängigkeit des Wachzustandes bzw. Narkosetiefe des Pat. in typischer Abfolge durchlaufen. Im entspannten Wachzustand mit geschlossenen Augen zeigt sich im EEG vornehmlich *Alphaaktivität* (hohe Frequenz, niedrige Amplitude). Bei erhöhter Konzentration und forciertes Aufmerksamkeit treten vermehrt *β -Aktivitätsmuster* auf, die durch Steigerung der Frequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Amplitude gekennzeichnet sind. Mit Einleitung der Narkose beginnt die kortikale Dämpfung der Aktivität im ZNS und das EEG ändert sich zunächst im Sinne einer weiteren Abnahme der Amplitude und deutlichen Zunahme der Frequenz. Diese sogenannte verstärkte *Betaaktivität* mit charakteristischen Desynchronisationen im EEG entspricht dem Exzitationsstadium einer Narkose und geht bei bereits eingetretener Bewusstlosigkeit mit gesteigerten Reflexantworten und Erregungszuständen des Patienten einher. Mit weiterer zunehmender Dämpfung zerebraler Funktionen durch Konzentrationssteigerungen der Anästhetika resynchronisiert sich das Aktivitätsmuster in Form von langwelligen Wellen mit höherer Amplitude (Bruhn, 2003) und signalisiert das Erreichen des Toleranzstadiums mit Ermöglichung chirurgischer Interventionen in die Körperintegrität. Bei noch höheren und sehr hohen Dosierungen von Anästhetika treten vermehrt Burst Suppression Muster auf. Diese Burst Suppression Muster im EEG sind durch alternierende hochfrequente und hochamplitudige Entladungen (bursts) charakterisiert und treten plötzlich nach Phasen isoelektrischer Aktivität (suppression) bzw. kompletter isoelektrischer Inaktivität (Null-Linien-EEG, *cortical silence*) auf.

Quantitativ werden die Phasen von Burst Suppression durch die Burst Suppression Ratio (BSR) wiedergegeben. Die BSR gibt dabei die Dauer der auftretenden Phasen von hochfrequenten Bursts und Phasen ohne wesentliche kortikale (isoelektrische) Aktivität als prozentualen Anteil während eines EEG-Intervalls an.

Die beschriebenen Narkosephasen und korrespondieren Hirnaktivitätsmuster im EEG werden nach Reduktion bzw. Beendigung der Anästhetika-Zufuhr im umgekehrter Reihenfolge durchlaufen.

2.4 Pharmakokinetische Modellierung zur Bestimmung von Dosis-Wirkungs-Kurven

2.4.1 Wirkortäquibrationskonstante k_{e0}

Für die Untersuchung von Dosis- Wirkungsbeziehungen volatiler Anästhetika bedient man sich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modellierung („fitten“), um innerhalb eines ausgewählten Modells erfasste Datensätze parametrisch anzugeben und zu berechnen.

Empirische PK/PD- Modelle veranschaulichen dabei die Pharmakokinetik volatiler Anästhetika in den verschiedenen definierten Körperkompartimenten bis zu ihrem Wirkungseintritt im ZNS. Zur parametrischen Bestimmung der zeitlichen Verzögerung (*Hysteresis*) bis zum Erreichen eines Konzentrationsausgleiches (steady state) zwischen zentralem Kompartiment (Plasma als Trägermedium) und Effektkompartiment (Gehirn als Wirkort) in der Äquibrationsphase der volatilen Anästhetika dient die Transferkonstante k_{e0} , welche einen Transportprozess 1. Ordnung entlang des Konzentrationsgefälles zwischen Plasma und Wirkort beschreibt.

2.4.2 Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen volatilen Inhalationsanästhetika und BIS-Index

Bei der Bestimmung individueller k_{e0} -Werte zeigte sich in der graphischen Gegenüberstellung der endtidalen gemessenen Konzentration und des EEG-Effektes, hier dem simultan aufgetragenen Bispektral-Index, die Ausbildung einer Hystereseschleife. Insbesondere bei schnellen Konzentrationsveränderungen der Anästhetika während der An- und Abflutungsphase konnte aufgrund der beschriebenen Hysteresschleife verdeutlicht werden, dass sich die endtidale Konzentration nicht als zuverlässiger Parameter für die Beurteilung der Narkosetiefe eignet. Durch die Berechnung der Effektkompartiment-Konzentration mithilfe des k_{e0} -Werts kollabiert die Hystereseschleife und erlaubt weiterführende parametrische Berechnungen bei der Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik volatiler Inhalationsanästhetika.

Um den Effekt eines Anästhetikums am Wirkort näher zu beurteilen, wird üblicherweise eine Dosis-Wirkungs-Kurve erstellt, bei der die berechnete Effektkompartiment-Konzentration wiederum gegen den im zeitlichen Verlauf gemessenen BIS-Wert aufgetragen wird. Klassischer-

weise wird dabei die erhaltene Dosis-Wirkungs-Kurve als sigmoidale, sog. Hill-Funktion angegeben (Hill, 1910).

2.4.3 Klassisches sigmoidales E_{\max} -Modell (Hill-Gleichung)

Die Berechnung der Effektkompartiment-Konzentration (C_{eff}) und die beobachteten BIS-Werte im zeitlichen Verlauf erlauben unter Verwendung des klassischen sigmoidalen E_{\max} -Modells die theoretische Ermittlung optimaler Dosis-Wirkungsbeziehungen für jede interindividuelle Messung. Diese ursprüngliche Modellierung bzw. das „Fitten“ der Daten im klassischen E_{\max} -Modell erfolgte durch Bestimmung folgender Gleichung (Hill-Gleichung) (Hill, 1910):

$$E = E_{\max} * C / (EC_{50} + C) \quad (\text{Gleichung 2})$$

Um eine verbesserte mathematische Anwendung bei nicht-linearen Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen Effektkompartiment-Konzentration (C_{eff}) und dem Bispektral-Index (E) zu erzielen, wurden neben einem Ausgangswert (E_0), der maximale Effekt (E_{\max}), der C_{50} -Wert sowie ein Hillkoeffizient λ (λ) eingeführt (Abb. 9) und zu folgender Hill-Gleichung (Hill, 1910) weiter entwickelt:

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) * [C_{\text{eff}}^{\lambda} / (EC_{50}^{\lambda} + C_{\text{eff}}^{\lambda})] \quad (\text{Gleichung 3})$$

Der E_0 -Wert beschreibt hierbei den Ausgangswert ohne EEG-Effekt, der E_{\max} -Wert hingegen den EEG-Indexwert bei einer maximalen Anästhetikum-Wirkung und der C_{50} -Wert die Anästhetikakonzentration, bei der 50% des maximalen EEG-Effekts gemessen werden. Der λ -Wert beschreibt die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve. Die Effektkompartiment-Konzentration C_{eff} wurde mithilfe des k_{e0} -Werts ermittelt.

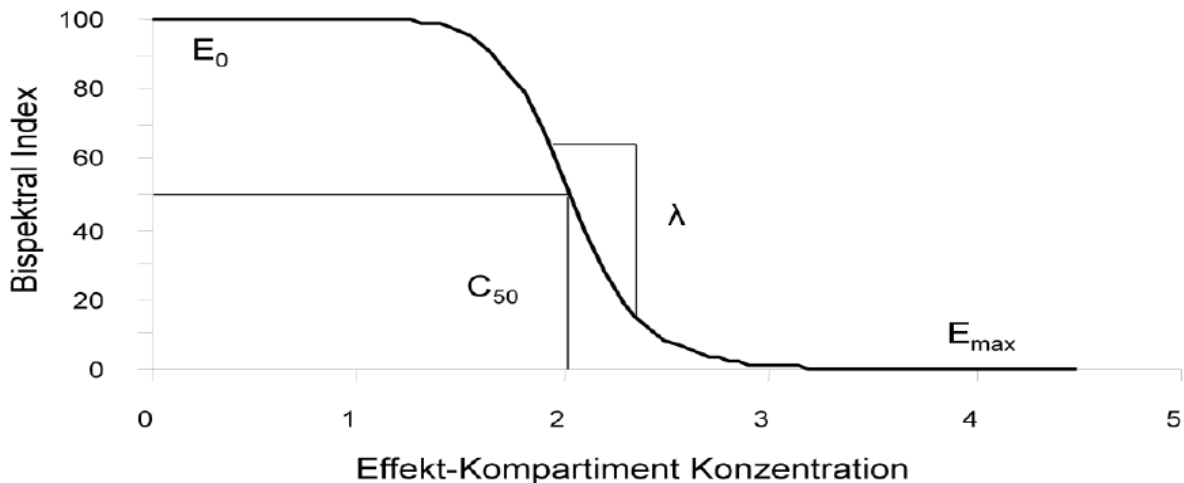


Abb. 9: Sigmoidaler Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Bispektral Index und der Effektkompartiment-Konzentration eines Hypnotikums. E_0 = Ausgangswert ohne EEG-Effekt; C_{50} = Anästhetikakonzentration, bei der 50% des maximalen EEG-Effekts gemessen werden; λ = Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve; E_{max} = maximaler EEG-Indexwert

2.4.4 Plateau-effekt und bi-sigmoidales Modell

Bei der Modellierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen durch das klassische sigmoidale E_{max} -Modell (Hill, 1910) zeigte sich in einer Studienreihe von Kreuer et al. (Kreuer et al., 2004; Kreuer, 2005b, 2005a, 2004, 2005c) bei der Analyse von Daten ein pharmakodynamisches Plateau. Bei geringen Effektkompartiment-Konzentrationen kam es zu einem adäquaten Abfall, bei weiter ansteigenden Dosierungen allerdings konnte in einem begrenzten Konzentrationsbereich kein weiterer Abfall des BIS-Werts beobachtet werden. Erst im Bereich von zunehmender Burst-Suppression-Aktivität kam es zu einem erneuten Abfall der Messwerte (Kreuer, 2005c). Trotz unterschiedlicher Interpretationsalgorithmen zeigte sich dieser Plateau-effekt sowohl unter Verwendung des BIS-Monitors als auch unter Verwendung des Narcotrend-Monitors (Kreuer und Wilhelm, 2006; Kreuer et al., 2003; Rampil, 1998; Schultz et al., 2003).

Anhand der klassischen sigmoidalen Modellierung (Hill-Gleichung) (Hill, 1910) war es jedoch nicht möglich, das beobachtete Plateau zu integrieren und auftretende Burst Suppression bei der Beschreibung von Dosis-Wirkungs-Kurven zu berücksichtigen. Daraufhin wurde das klassische sigmoidale Modell durch Kreuer et al. (KreuerBruhn et al., 2004) modifiziert und um eine zweite sigmoidale Kurve erweitert (bi-sigmoidales Modell).

Die Berechnung des bi-sigmoidalen Modells erfolgt mit der folgenden Gleichung:

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

$$E = 99 - (99 - E_{\text{plateau}}) \times C_{\text{eff}}^{\lambda_{\text{no BSR}}} / [(C_{50 \text{ no BSR}}^{\lambda_{\text{no BSR}}} + C_{\text{eff}}^{\lambda_{\text{no BSR}}})]$$

(Gleichung 4)

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

$$E = E_{\text{plateau}} - E_{\text{plateau}} \times [(C_{\text{eff}} - C_{\text{plateau}})^{\lambda_{\text{BSR}}} / C_{50\text{BSR}}^{\lambda_{\text{BSR}}} + (C_{\text{eff}} - C_{\text{plateau}})^{\lambda_{\text{BSR}}}]$$

Hierbei gilt:

C_{plateau} = Konzentration des Plateaus

E_{plateau} = EEG- Effekt im Bereich des Plateaus

$C_{50\text{noBSR/BSR}}$ = Konzentration, bei der 50% des maximalen Effekts vorliegen

$\lambda_{\text{noBSR/BSR}}$ = Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve

BSR = Burst- Suppression-Ratio

Wie im Übersichtsartikel von Kreuer et. al (2007) beschrieben, findet sich der Übergang von der ersten Kurve in die zweite Kurve im Bereich des beobachteten Plateaus und ist parametrisch mit E_{plateau} und C_{plateau} angegeben. Die Gleichung 4 wird im genannten Übersichtsartikel von Kreuer et. al (2007) einschließlich der integrierten Parameter wie folgt definiert: „Hierbei gibt E_{plateau} den EEG-Indexwert und C_{plateau} die entsprechende Effektkompartiment-Konzentration an. Für die Berechnung entspricht dabei der E_{plateau} -Wert dem E_{max} -Wert der ersten und gleichzeitig dem E_0 -Wert der zweiten Kurve. Zusätzlich werden für beide Kurven jeweils ein C_{50} - und ein λ -Wert berechnet. Für die bessere Unterscheidung zwischen den Kurven wurden die Parameter der ersten Kurve mit dem Zusatz „noBSR“ und die der zweiten Kurve mit Zusatz „BSR“ gekennzeichnet“ (Kreuer et al., 2007).

Jede Kurve kann damit für sich parametrisch als sigmoidale Funktion angegeben werden und erlaubt das „Fitten“ von Daten über die gesamte Narkosebreite, einschließlich bis zum Einsetzen von Burst Suppression.

2.5 Modellunabhängige Untersuchungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen

2.5.1 Modellunabhängiger Ansatz zur Berechnung von Dosis-Wirkungs-Kurven

Um auszuschließen, dass das beobachtete Plateau in der Dosis-Wirkungsbeziehung von Sevofluran und BIS (Ellerkmann et al., 2004) sowie Propofol und BIS (Ellerkmann et al., 2006) lediglich ein Ergebnis des verwendeten Fit-Modells widerspiegelt, haben wir in dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien Hystereseschleifen von Isofluran, Sevofluran und Desfluran modellunabhängig untersucht (Ellerkmann et al., 2009). Die Fragestellung unserer Untersuchung lautete, ob sich ein Plateau in der Dosis-Wirkungsbeziehung auch bei einem modellunabhängigen Fitvorgang manifestiert. Bisher kollabierte die Hystereseschleife unter Bestimmung eines k_{e0} -Wertes. Dieser wiederum wurde bestimmt, in dem nach der besten Übereinstimmung (R^2) zwischen Datenmesspunkten (BIS und C_{eff} -Datenpaare) und Modell gesucht wurde, wobei ein sigmoidales bzw. bi-sigmoidales Modell vorgegeben wurde. Beide Modelle setzen jedoch theoretisch bereits voraus, dass ein Plateau bzw. eine Sättigung des Effekts zustande kommt. Bei einem einfachen sigmoidalen Modell zeigt sich diese Sättigung des Effekts zum Zeitpunkt von E_{max} und bei einem bi-sigmoidalen Modell beim Übergang der ersten in die zweite sigmoidale Funktion. In dieser Untersuchung wurde auf ein sigmoidales als auch auf ein bi-sigmoidales Modell verzichtet.

2.5.2 Prediction Probability (P_k) und P_k -Wert-Optimierung

Die Prediction Probability (P_k) (Smith et al., 1996b) ist zu einer fest stehenden Messgröße geworden, um die Leistungsfähigkeit von Monitoren zur Beurteilung der Narkosetiefe zu bestimmen (Ellerkmann et al., 2004; Ellerkmann et al., 2006; Vanluchene et al., 2004; Schmidt et al., 2002; Kreuer et al., 2004). P_k ist zum Zweck einer Erfolgsmessgröße zweier Datenbanken entwickelt worden, die polytonaler (mehrwertiger) Ordnung sind, wobei die eine Datenbank die Datenwerte der zweiten Datenbank voraussagen soll (Smith et al., 1996a).

In dieser Arbeit gibt der P_k -Wert die Vorhersagewahrscheinlichkeit von EEG-Indizes für die Effektkompartiment-Konzentration C_{eff} an. Der P_k -Wert ist dabei eine modellunabhängige Messgröße und von der Skalierung der zu untersuchenden Werte unabhängig. Bei zwei will-

kürlich bestimmten Datenpunkten mit den entsprechenden Anästhetikakonzentrationen beschreibt die Prediction Probability P_k , mit welcher Wahrscheinlichkeit der EEG-Parameter richtig wiedergibt, welcher der beiden Punkte derjenige mit der höheren bzw. niedrigeren Anästhetikakonzentration ist (Smith et al., 1996b). Er ist definiert als:

$$P_k = \frac{(P_c + 0,5 * P_{tx})}{(P_c + P_d + P_{tx})} \quad (\text{Gleichung 5})$$

wobei P_c , P_d und P_{tx} die Einzelwahrscheinlichkeiten repräsentieren, dass zwei zufällig aus einer Gesamtheit gezogenen Datenpunkte konkordant (P_c), diskordant (P_d) oder x-only tie (P_{tx}) sind (Luginbuhl und Schnider, 2002).

Ein P_k -Wert von 1 würde eine 100%ige Vorhersagewahrscheinlichkeit der Indexwerte für die Effektkompartiment-Konzentration bedeuten, ein P_k -Wert von 0,5 entspricht einer 50/50-Chance. Der P_k -Wert kann zur Bestimmung der Effektkompartiment-Konzentration bestimmt werden, indem der P_k -Wert für verschiedene k_{e0} -Werte berechnet wird. Der P_k -Wert ist maximal, wenn k_{e0} so gewählt wird, dass jedem BIS-Wert nur ein C_{eff} -Wert zugeordnet werden kann. Trägt man den P_k -Wert gegen den k_{e0} -Wert auf, kommt es zu einem Anstieg des P_k -Werts bis zu einem Maximum und einem anschließenden Abfall (vgl. Abb. 10 E, 11 E, 12 E). Der P_k -Wert wäre immer dann optimal hoch, wenn kein pharmakodynamisches Plateau existiert.

In dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie werden k_{e0} -Werte durch Maximierung des P_k -Wertes bestimmt.

2.5.3 Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife

Die graphische Gegenüberstellung der endtidalen Konzentration eines volatilen Anästhetikums und einem EEG- Index-Wert führt zu einer Hystereseschleife, die sich als Fläche darstellt. Diese Fläche lässt sich durch die Berechnung der Effektkompartiment-Konzentration mittels eines ausgewählten k_{e0} -Wertes minimieren. Umgekehrt kann zur Bestimmung eines k_{e0} -Wertes die Fläche unter der Hystereseschleife minimiert werden.

In dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurden k_{e0} -Werte durch Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife bestimmt.

3. Patienten und Methodik

3.1 Prinzipien der Durchführung

Die in dieser Dissertation verwendeten Datensätze basieren auf 3 bereits veröffentlichten Studien (Kreuer et al., 2004; Kreuer et al., 2008a, 2008b). Die Studien erfolgten nach Zustimmung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Homburg Saar. In der Studienreihe wurden die volatilen Inhalationsanästhetika Sevofluran, Isofluran und Desfluran bei 45 Patienten untersucht, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mussten. Ziel der Untersuchungen war es, Dosis- Wirkungs- Kurven für den BIS – Monitor zu erstellen und die k_{e0} - Werte für die 3 verschiedenen volatilen Anästhetika zu berechnen. Untersucht wurden jeweils 15 Patienten für Isofluran, Sevofluran und Desfluran.

Das Prinzip zur Erfassung der Datensätze bestand darin, bei Patienten die endtidale Konzentration der zu untersuchenden volatilen Inhalationsanästhetika in einem standardisierten Verfahren zu variieren und gleichzeitig über Frontalableitung den Bispektral Index (BIS) aufzuzeichnen, um die jeweiligen Dosiswirkungsbeziehungen zu ermitteln.

Um den Dosiswirkungsverlauf des Bispektral Index im EEG in Abhängigkeit von verändernden Effektkompartiment-Konzentrationen zu erfassen, wurde die Narkosegaskonzentration standardisiert erhöht und wieder reduziert.

Da der EEG- Effekt ohne Interaktion mit einem Opioid untersucht werden sollte, wurde bei allen Patienten ein Periduralkatheter (PDK) angelegt, der intraoperativ mit 15 ml 0,5%igem Bupivacain beschickt wurde. Dadurch konnte intraoperativ eine vollständige Schmerzfreiheit ohne den Einsatz von Opioiden gewährleistet werden. Die Narkoseeinleitung erfolgte durch eine intravenöse Applikation des Hypnotikums Propofol.

Nach standardisierter Einleitung der Narkose wurde allen Patienten im weiteren Verlauf der Anästhesie lediglich das zu untersuchende volatile Anästhetikum in einem klinisch relevanten Konzentrationsbereich zur Ausschaltung des Bewusstseins appliziert. Parallel dazu wurde der EEG- Effekt mit einem BIS- Monitor aufgezeichnet. Die BIS- Werte konnten während der Messung direkt vom BIS- Monitor abgelesen und auf Datenträgern gesichert werden.

3.2 Datenübertragung und Ableitungsform

Die EEG- Elektroden wurden unter Berücksichtigung der Vorgaben des Herstellers auf die Stirnpartie der Patienten angebracht. Die Messungen der endtidalen Konzentrationen und der BIS- Werte wurden automatisch in einem Zeitintervall von 5 sec durch Software Programme aufgezeichnet.

Der elektrische Widerstand zwischen Haut und Elektroden wurde durch die automatische Sensorkontaktprüfung nach Angaben des Herstellers für $BIS < 7,5 \text{ k}\Omega$ gehalten.

3.3 Apparaturen und Materialien

Das Elektroenzephalogramm wurde unter Verwendung eines Aspect A-2000 BIS Monitor (Covidien, USA, version XP) und den dazugehörigen BIS- Messelektroden (BIS-XP sensor; Covidien, USA) aufgezeichnet.

Die endexpiratorischen Gaskonzentrationen von Isofluran, Desfluran und Sevofluran wurden mittels der Technologie der Infrarot- Absorption gemessen (PM 8050; Dräger, Lübeck, Schleswig-Holstein, Germany).

Die Prediction Probability (P_k) wurde unter Verwendung des Exel-Softwareprogramms PKMACRO berechnet.

Die Studiendaten wurden unter Verwendung der Software Programme Proto 99 (Version 1.02.0; Dräger) für die Messungen der endtidalen Konzentrationen und Hyperterminal (Microsoft, Remond, VA) für die Messungen der BIS-Werte aufgezeichnet.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Computersoftware SigmaStat 2.03 und SigmaPlot 2000 (SPSS Inc., Erkrath, Germany).

Das Patientenmonitoring beinhaltete neben der Aufzeichnung des BIS die kontinuierliche Aufzeichnung des EKGs, die nicht- invasive automatische Blutdruckmessung alle 3 min, die in- und expiratorischer Messung der Konzentrationen von O_2 , CO_2 und des volatilen Anästhetikums sowie die Messung der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung.

3.4 Patientenauswahl

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligungserklärung wurden in der Studienreihe insgesamt 45 Patienten im Alter von 56 bis 72 Jahren untersucht, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mussten.

In der präoperativen Risikoevaluierung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) entsprachen alle Patienten der ASA- Klasse I oder II, d.h. es handelte sich um ein Patientengut ohne Vorerkrankungen bzw. mit lediglich leichten Vorerkrankungen.

| Klassifikation | Patientencharakteristik |
|----------------|--|
| ASA I | Patient ohne organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens |
| ASA II | Patient mit leichter Allgemeinerkrankung <i>ohne</i> Leistungseinschränkung |
| ASA III | Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung <i>mit</i> Leistungseinschränkung |
| ASA IV | Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung |
| ASA V | Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation 24 Std. voraussichtlich nicht überleben wird |
| ASA VI | Hirntoter Patient oder Organspender |

Tab. 2: Klassifikation der American-Society-of-Anesthesiology (ASA) zur Abschätzung des perioperativen Risikos

3.4.1 Einschlusskriterien

- Patienten der ASA- Klassifikation I – II
- Alter zwischen 56 und 72 Jahren

3.4.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die durchgeführten Studien waren alle in der Anamnese enthaltenen Erkrankungen und Medikamente, die möglicherweise mit einer Veränderung des spontanen Roh-EEGs oder der Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Anästhetika einhergehen und somit zu nicht repräsentativen Dosis-Wirkungs-Kurven führen können. Insbesondere zählen zu diesen:

- Erkrankungen des Zentralen Nervensystems
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Einnahme von ZNS-wirksamen Substanzen (Medikamente, Drogen, Alkohol etc.)
- Hypo-/ Hyperthyreose

3.5 Prämedikation

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten 45 Minuten vor der Einleitung der Narkose 7,5 mg Midazolam oral.

3.6 Durchführung

Die Vorbereitung des Patienten für die klinische Studie erfolgte im Zeitfenster zwischen Eintreffen des Patienten in der Einleitung und Transport in den OP- Saal.

Vor Beginn der Messung wurde zunächst die Haut der Stirnpartie des liegenden Patienten mit 70% Isopropanol (Desinfektionsalkohol) gereinigt, um die auf der Hautoberfläche befindlichen Fett, Schweiß und Staubpartikeln zu reduzieren. Dies diente der Zielsetzung, den elektrischen

Widerstand zu verringern und die Übertragung des EEG- Signals zu verbessern. Im Anschluss wurde wie vom Hersteller angegeben, die BIS- Messelektrode aufgeklebt und das Verbindungskabel an den zugehörigen BIS- Monitor angeschlossen.

Nach der automatischen Kalibrierung und Kontaktprüfung des Sensors durch den BIS- Monitor erfolgte der Beginn der Datenaufzeichnung. Durch die Betätigung des „Flush“ (Durchspülen der Atemgasleitungen mit O₂) wurden eventuell noch vorhandene Restmengen eines zuvor verwendeten abweichenden Inhalationsnarkotikums aus dem Beatmungsgerät entfernt.

Der Patient wurde zunächst für ca. 5 min mit 100 % Sauerstoff durch eine vor Mund und Nase gehaltene Maske präoxygeniert, die der O₂- Aufsättigung des Patienten diene. Zeitgleich wurde dabei ein Ruhe- EEG des Patienten aufgezeichnet.

Die Einleitung der Anästhesie erfolgte intravenös durch Remifentanyl in einer Dosierung von 0,4 µg/kg/min und ca. 5 min nachfolgend durch das Hypnotikum Propofol in einer Dosierung von 2,0 mg/kg. Nach Ausschaltung des Bewusstseins wurde der Patient manuell über einen Beatmungsbeutel mit Sauerstoff ventiliert. Die Patienten erhielten zudem intravenös das Muskelrelaxans Atracurium in einer Dosierung von 0,5 mg/kg. Nach weiteren 3 Minuten erfolgte die endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung mit dem Ziel einer endtidalen CO₂- Konzentration von 35 mmHg. Unmittelbar nach der Intubation wurde die Infusion mit Remifentanyl gestoppt und der Patient in den OP- Saal geschoben.

Um den EEG- Effekt ohne Interaktion mit einem Opioid untersuchen zu können, wurde bei allen Patienten vor Einleitung der Narkose ein Periduralkatheter (PDK) im lumbalen Bereich angelegt, der präoperativ mit einer Testdosis von 3 ml 0,5%igem Bupivacain beschickt wurde.

Nach der vollständigen Einleitung der Anästhesie erhielten die Patienten 12 ml 0,5% Bupivacain über den PDK, um eine intraoperative Analgesie sicherzustellen. Um eine komplette neuromuskuläre Blockade zu erzielen, wurden während der Operation wiederholt Injektionen von 0,25 mg/kg Atracurium intravenös vorgenommen. Zur Überwachung der neuromuskulären Blockade diente die Aufzeichnung des NMT (neuromuskuläre Transmission) anhand des TOFs (train-of-four). Zur Aufrechterhaltung und Fortführung der Narkose erhielten die Patienten nun die zu untersuchenden volatilen Inhalationsanästhetika Sevofluran, Isofluran und Desfluran bei einem Frischgaszufluss (Flow) von 1,5 l/min in der Zusammensetzung von 0,5 l/min O₂ und 1 l/min Frischluft.

3.7 Erhebung der Studiendaten

Durch eine Wartezeit von 45 min wurde sichergestellt, dass die Wirkung der zur Einleitung der Narkose verwendeten Medikamente Propofol und Remifentanyl aufgehoben und eine Situation konstanter operativer Stimulation gewährleistet war. Die Messungen der Studie begannen somit zum Zeitpunkt der intraoperativen Prostatapräparation. Zu diesem Zeitpunkt konnte ein Steady-State- Zustand zwischen endtidaler Gaskonzentration und Effektkompartiment-Konzentration für die volatilen Inhalationsanästhetika vorausgesetzt werden. Um eine Dosis-Wirkungskurve zwischen der endtidalen Wirkstoffkonzentration auf der einen Seite und EEG- Effekt auf der anderen Seite zu erhalten, wurde im Verlauf der Messungen die Konzentration des zu untersuchenden volatilen Inhalationsanästhetikums 2-mal bis zum Auftreten von „Burst-suppression-Mustern“ im Roh-EEG standardisiert gesteigert und anschließend wieder reduziert.

Die Messungen wurden mit einer anfänglichen endtidalen Konzentration von 0,5 vol % für Isofluran, 1,0 vol % für Sevofluran und 3,0 vol % für Desfluran begonnen. Anschließend wurde der Vaporisator bis zu einem Konzentrationsmaximum von jeweils 5 vol %, 8 vol % bzw. 14 vol % eingestellt, bis eine endtidale Konzentration von 2,3 vol %, 4 vol % oder 10 vol % für das jeweilige volatile Anästhetikum Isofluran, Sevofluran und Desfluran erreicht wurde. Anschließend wurde der Vaporisator solange verschlossen (0 vol % Konzentration), bis die endtidale Konzentration wieder Werte von 0,5 vol %, 1,0 vol % oder 3,0 vol % oder ein BIS- Wert von 60 erreicht wurde. Nach 15 min wurde dieses Verfahren in gleicher Vorgehensweise ein zweites Mal wiederholt.

Nach Abschluss der Hautnaht wurde der Vaporisator erneut geschlossen und der Patient der Ausleitung der Narkose zugeführt. Die Erhebung der Messdaten endete zum Zeitpunkt der Extubation der Patienten.

3.8 Statistische Auswertung

Die gespeicherten BIS- Daten wurden in das Programm Excel 97 von Microsoft (Redmond, VA, USA) überführt und ausgewertet. Die Dimension der endtidalen Atemgaskonzentration wurde in

(Vol%) angegeben. Die modellunabhängige Berechnung von k_{e0} -Werten erfolgte durch zwei Herangehensweisen:

- Maximierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability, P_k -Wert)
- Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife

3.8.1 Berechnung der k_{e0} -Werte durch Maximierung der Prediction Probability (P_k)

In einem ersten Schritt wurden die angesetzten Effektkompartiment-Konzentrationen entsprechend folgender Gleichung berechnet:

$$C_{\text{eff}}(\text{now}) = C_{\text{et}}(\text{now}) + [(C_{\text{eff}}(\text{prior}) - C_{\text{et}}(\text{now})) * e^{-k_{e0} * (t_{\text{now}} - t_{\text{prior}})}] \quad (\text{Gleichung 6})$$

Dabei ist $C_{\text{eff}}(\text{now})$ die angesetzte Effektkompartiment-Konzentration der gegenwärtigen Zeit, $C_{\text{et}}(\text{now})$ die gemessene endtidale Konzentration der gegenwärtigen Zeit (bei der angenommen wird, dass sie über das Zeitintervall $t_{\text{now}} - t_{\text{prior}}$ konstant bleibt), $C_{\text{eff}}(\text{prior})$ ist die berechnete Effektkompartiment-Konzentration des vorherigen Datenpunktes (in unserer Untersuchung wurde ein Datenpunkt alle 5 Sekunden aufgezeichnet) und k_{e0} ist die zeitliche Transferkonstante in min^{-1} für die Umverteilung zwischen endtidaler und Effektkompartiment-Konzentration. Da die Erfassung der Daten in einem Zeitintervall von 5 sec erfolgte, wurde dem Terminus ($t_{\text{now}} - t_{\text{prior}}$) in der gesamten Berechnung ein Wert von 5 sec bzw. 1/12 [min] zugeordnet. Die Berechnungen wurden mit Hilfe der Excel-Software durchgeführt.

Es wurden hypothetische Effektkompartiment-Konzentrationen für folgende k_{e0} -Werte berechnet: 0.05; 0.06; 0.07 ... 0.3; 0.4; 0.5; ... 1.2 min^{-1} . Diese Berechnung führte zu 35 verschiedenen Datensätzen hypothetischer Effektkompartiment-Konzentrationen mit den entsprechenden gemessenen BIS- Werten für jeden Patienten.

In einem zweiten Schritt wurde die Prediction Probability (P_k) wie von Smith et al. (Smith et al., 1996b) beschrieben, berechnet. P_k wurde unter Verwendung der Excel- Software PKMACRO für jeden der 35 Datensätze berechnet.

In einem dritten Schritt ermittelten wir unter den 35 Datenpaaren die höchste Prediction Probability für jeden Patienten (Abbildung 10 E, 11 E, 12 E) und somit die entsprechenden k_{e0} -

Werte, die für die Beschreibung der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den untersuchten volatilen Anästhetika und BIS für jeden einzelnen Patienten individuell als optimal definiert werden konnte.

Die Abbildungen 10-12 zeigen die Auswirkung verschiedener k_{e0} -Werte auf die berechneten Effektkompartiment-Konzentrationen der volatilen Anästhetika und die korrespondierenden Dosis-Wirkungs-Kurven.

Wählt man einen hypothetischen k_{e0} -Wert zu hoch, wird eine sofortige Umverteilung zwischen endtidaler und Effektkompartiment-Konzentration, wie in Abb. 10B, 11B und 12B für einen k_{e0} -Wert von 1 min^{-1} dargestellt, angenommen und die endtidale Konzentration gleicht sich umgehend der Effektkompartiment-Konzentration an, so dass die Hystereseschleife nicht kollabiert. Wählt man dagegen k_{e0} zu klein, ist davon auszugehen, dass die Umverteilung zwischen C_{et} und C_{eff} nur sehr langsam geschieht und die resultierende Dosis-Wirkungs-Kurve (Abb. 10D, 11D, 12D) sich überschneidet. Damit konnte gezeigt werden, dass sowohl zu hoch als auch zu niedrig gewählte Werte für k_{e0} eine direkte Auswirkung auf P_k haben (Abb. 10 E, 11 E, 12E). Aus diesem Grund erfolgte die Ermittlung optimaler k_{e0} -Werte durch die Maximierung der Prediction Probability P_k .

3.8.2 Berechnung von k_{e0} -Werten durch Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife

Parallel wurden in einem zusätzlichen Ansatz weitere k_{e0} -Werte für volatile Anästhetika berechnet. In einer Tabellenkalkulation wurde unter Zuhilfenahme des Softwareprogramms Excel 2000 die Fläche unter der Hystereseschleife berechnet. In einem ersten Schritt wurden die Effektkompartiment-Konzentrationen in Anlehnung an Gleichung 1 für folgende k_{e0} -Werte berechnet: 0.05; 0.06; 0.07 ... 0.3; 0.4; 0.5 ... 1.2 min^{-1} . Diese Vorgehensweise führte zu 35 Datensätze hypothetischer Effektkompartiment-Konzentrationen und ihren korrespondierenden gemessenen BIS-Werten für jeden Patienten.

Die Summe, die die Fläche unter der Hystereseschleife ergibt, wurde für jedes der 35 Datensätze mit folgender Gleichung berechnet:

$$\sum_{i=1}^n (BIS_i - BIS_{C_{eff}(i)})^2 \quad (\text{Gleichung 7})$$

Wobei n die Anzahl der gemessenen BIS-Werte bezeichnet, BIS_i ist der i^{te} gemessene BIS-Wert und $BIS_{C_{eff}(i)}$ ist der durchschnittliche BIS-Wert aller BIS-Werte, die bei der gleichen Effektkompartiment-Konzentration (C_{eff}) gemessen wurden. Die berechneten C_{eff} -Werte leiteten sich über die Gleichung 1 her und wurden bis zu einer Dezimale hinter dem Komma aufgerundet.

3.8.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Computersoftware SigmaStat 2.03 und SigmaPlot 2000 (SPSS Inc., Erkrath, Germany). Die statistische Berechnung erfolgte durch einen zweiarmigen Student'schen t-Test mit einer statistischen Signifikanz definiert mit $p < 0.05$, um k_{e0} Werte zu vergleichen, die durch Maximierung von P_k oder Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife gewonnen werden konnten. Die k_{e0} -Werte von Isofluran, Sevofluran und Desfluran wurden mit Zwischengruppen von ANOVA und des Tukey HSD post-hoc Test verglichen, da das Ergebnis der globalen ANOVA signifikant war. Falls nicht anders angezeigt, sind die Daten als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

4. Ergebnisse

Für alle Patienten konnten k_{e0} -Werte für Isofluran, Sevofluran und Desfluran modelunabhängig so bestimmt werden, dass entweder die Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability, P_k) maximiert oder die Fläche unter der Hystereseschleife minimiert wurde. Die Beziehung zwischen den in einem Bereich gewählten k_{e0} -Werte (0.05 - 1.2 min^{-1}) und der Prediction Probability P_k als auch der Fläche unter der Hystereseschleife sind für 3 verschiedene Patienten exemplarisch für Isofluran (Abb. 10 E und F), für Sevofluran (Abb. 11 E und F) und für Desfluran (Abb. 12 E und F) dargestellt.

Die berechneten k_{e0} -Werte für Isofluran waren unabhängig von der angewendeten Methode. Durch die Maximierung der Prediction Probability P_k wurde ein $k_{e0} = 0.18 \pm 0.06 \text{ min}^{-1}$ bestimmt und durch die Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife wurde ein $k_{e0} = 0.15 \pm 0.04 \text{ min}^{-1}$ bestimmt ($p = 0.14$). Desweiteren konnten zwischen beiden genannten Methoden keine für die Bestimmung der k_{e0} -Werte signifikanten Unterschiede für Sevofluran ($k_{e0} = 0.17 \pm 0.08 \text{ min}^{-1}$ bei Maximierung der Prediction Probability und $k_{e0} = 0.16 \pm 0.11 \text{ min}^{-1}$ bei Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife, $p = 0.73$) und Desfluran ($k_{e0} = 0.30 \pm 0.17 \text{ min}^{-1}$ bei Maximierung der Prediction Probability und $k_{e0} = 0.32 \pm 0.25 \text{ min}^{-1}$ bei Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife, $p = 0.46$) festgestellt werden.

Während für Isofluran und Sevofluran ($p = 0.97$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den k_{e0} -Werten gefunden wurden, waren die k_{e0} -Werte für Desfluran im Vergleich zu Isofluran ($p = 0.02$) und Sevofluran ($p = 0.003$) signifikant höher. Die p -Werte sind für die statistische Auswertung der k_{e0} -Werte angegeben, die durch Maximierung von P_k ermittelt wurden.

Die k_{e0} -Werte, die entsprechend unserer modelunabhängigen Herangehensweise berechnet wurden, waren für Desfluran und Sevofluran im Vergleich niedriger als die k_{e0} -Werte, die in vorherigen Studien für die gleichen Datensätze durch das klassische sigmoidale oder bi-sigmoidale „Fitting“ hergeleitet wurden (vgl. Tabelle 3). Unsere modellunabhängig hergeleiteten k_{e0} -Werte waren jedoch näher an den k_{e0} -Werten des bi-sigmoidalen Modells als an denen des klassischen sigmoidalen Modells (vgl. Tabelle 3).

Die Beziehung zwischen Prediction Probability und k_{e0} als auch zwischen der Fläche unter der Hystereseschleife und k_{e0} ist für alle Patienten in Abb. 13 A und 13 B dargestellt.

Für alle Untersuchungen sind die Daten, die die Beziehung zwischen modelunabhängigen hergeleiteten Effektkompartiment-Konzentrationen und BIS zeigen, in den Abbildungen 14 A, B und C für das jeweilige volatile Inhalationsanästhetikum dargestellt. Die optische Inaugenscheinnahme deutet auf eine scheinbar bi-sigmoidale (nicht sigmoidale) Beziehung der Dosis-Wirkungs-Kurve für alle untersuchten volatilen Inhalationsanästhetika hin.

| | Modellabhängige Herangehensweise | | Modellunabhängige Herangehensweise | |
|--|--|--|---|--|
| | Bisigmoidales Modell | Klassisches sigmoidales Modell | Maximierung der Prediction Probability Pk | Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife |
| k_{e0} von Isofluran (min^{-1}) | 0.16 [±] 0.03 (Kreuer et al., 2004) | Nicht anwendbar | 0.18 [±] 0.06 | 0.15 [±] 0.04 |
| k_{e0} von Sevofluran (min^{-1}) | 0.19 [±] 0.08 (Kreuer et al., 2008) | 0.25 [±] 0.22 (Kreuer et al., 2008) | 0.17 [±] 0.08 | 0.16 [±] 0.11 |
| k_{e0} von Desfluran (min^{-1}) | 0.38 [±] 0.42 (Kreuer et al., 2008) | 0.57 [±] 0.36 (Kreuer et al., 2008) | 0.30 [±] 0.17 | 0.32 [±] 0.25 |

Tab. 3: Aufstellung von k_{e0} -Werten in Abhängigkeit der gewählten Herangehensweise für die volatilen Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

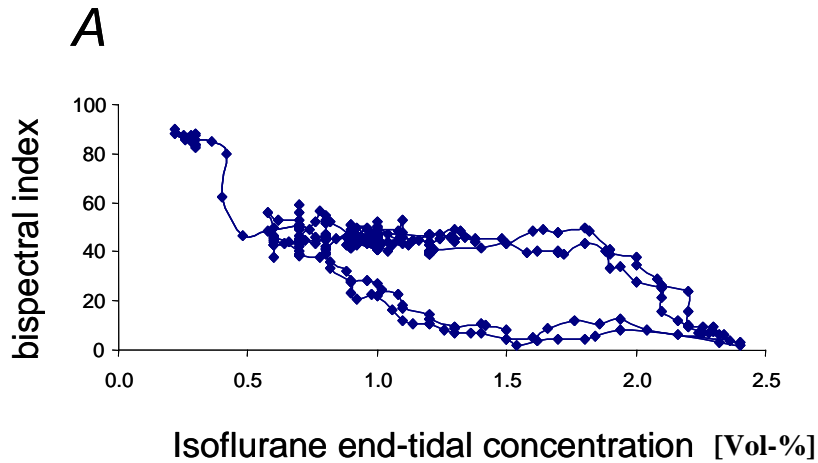


Abb. 10 A: Bispectral-Index-Werte sind gegen die endtidale Isofluran-Konzentrationen aufgetragen. Die Abb. 10 A zeigt ein Beispiel eines narkotisierten Patienten mit steigender und sinkender Isofluran-Konzentrationen unter Ausbildung einer Hystereseschleife

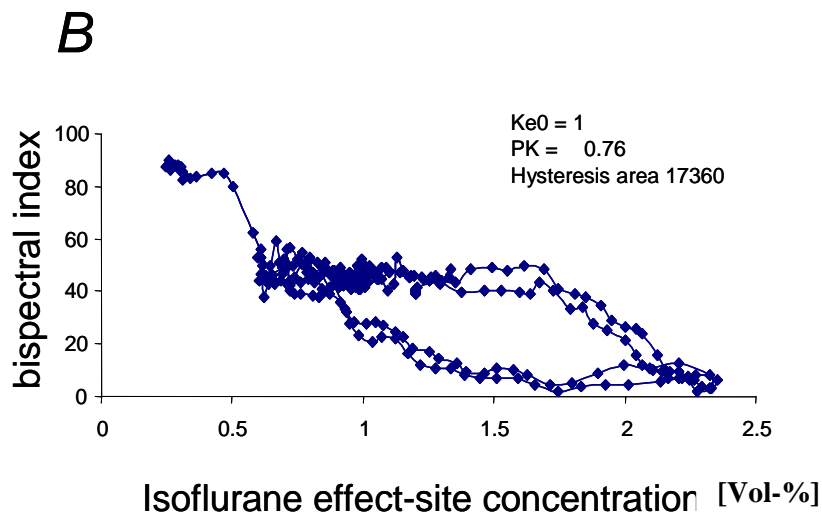


Abb. 10 B: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Isofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 1 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysterese Schleife errechnet

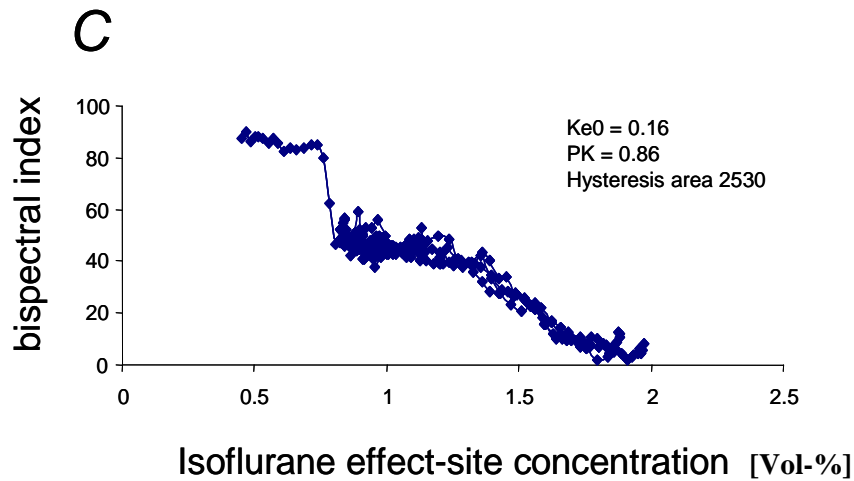


Abb. 10 C: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Isofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.16 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hyptereseschleife errechnet

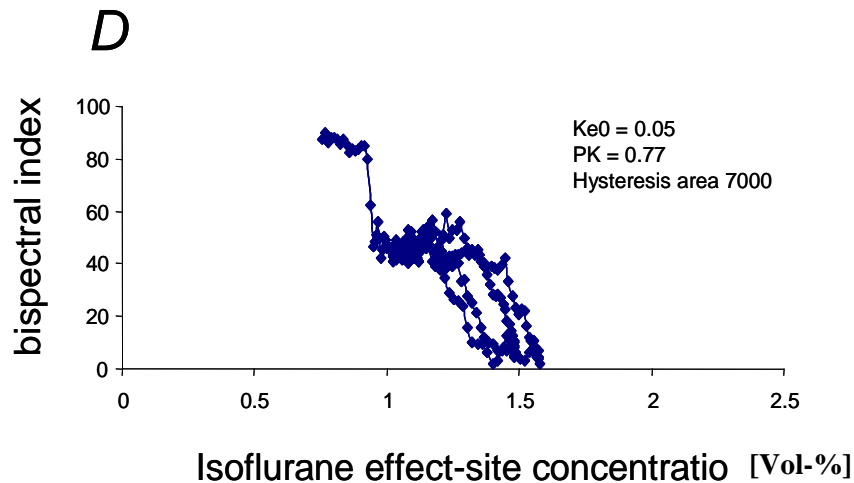


Abb. 10 D: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Isofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.05 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hyptereseschleife errechnet

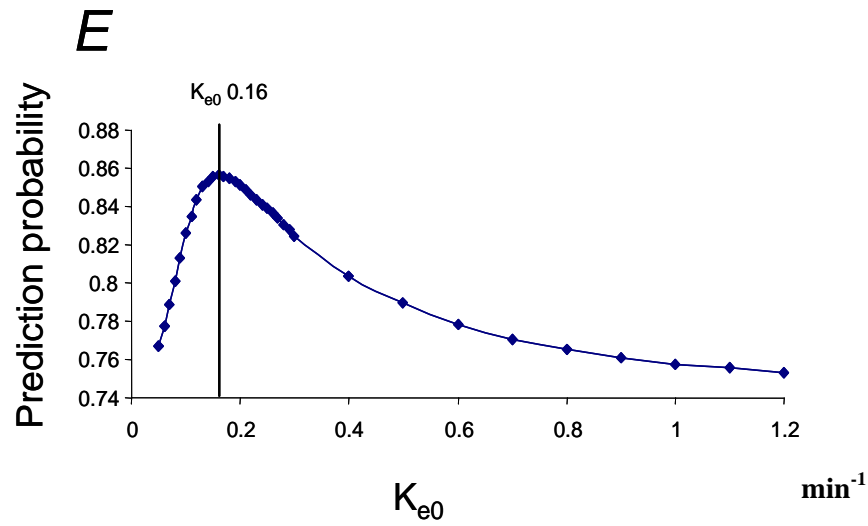


Abb. 10 E: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen P_k und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Isofluran

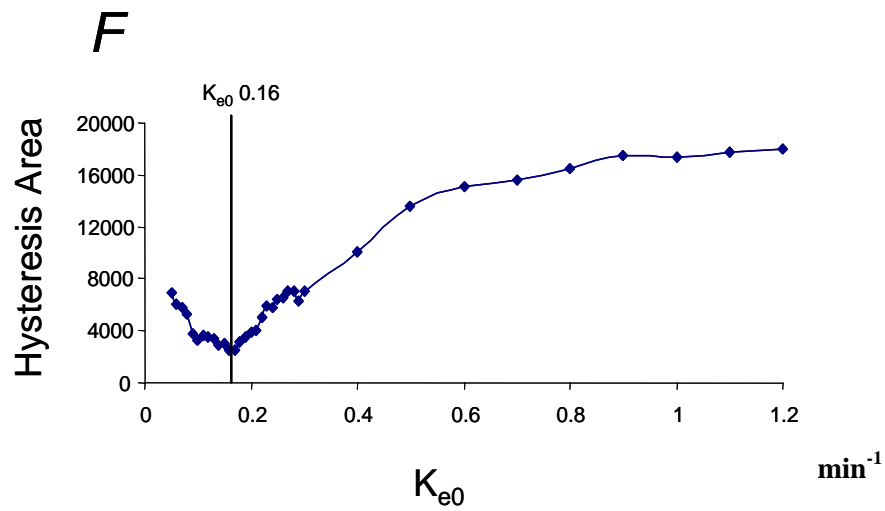


Abb. 10 F: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen der Fläche unter der Hystereseschleife und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Isofluran

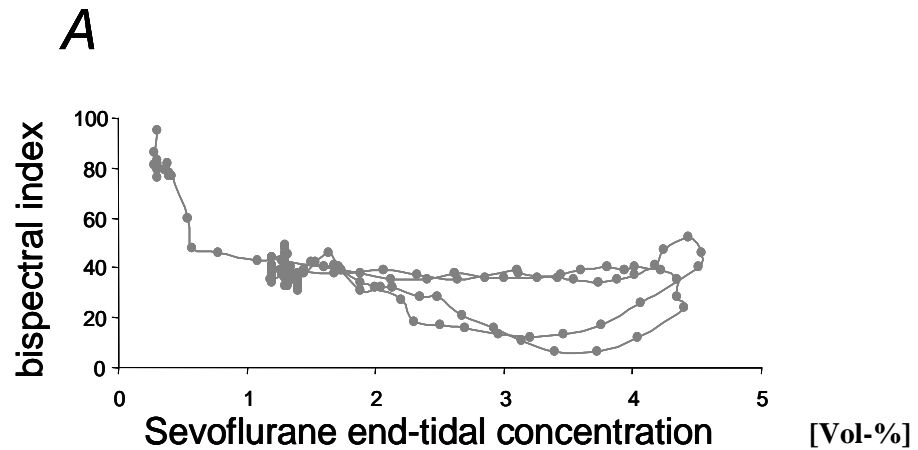


Abb. 11 A: Bispektral-Index- Werte sind gegen die endtidalen Sevofluran-Konzentrationen aufgetragen. Abb. 11 A zeigt ein Beispiel eines narkotisierten Patienten mit steigenden und sinkenden Sevofluran-Konzentrationen, die zur Ausbildung einer Hystereseschleife führen

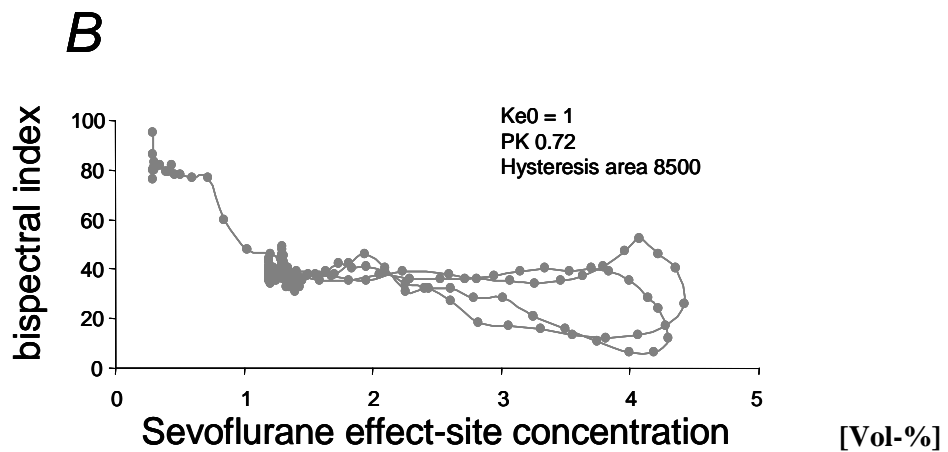


Abb. 11 B: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Sevofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 1 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hystereseschleife errechnet

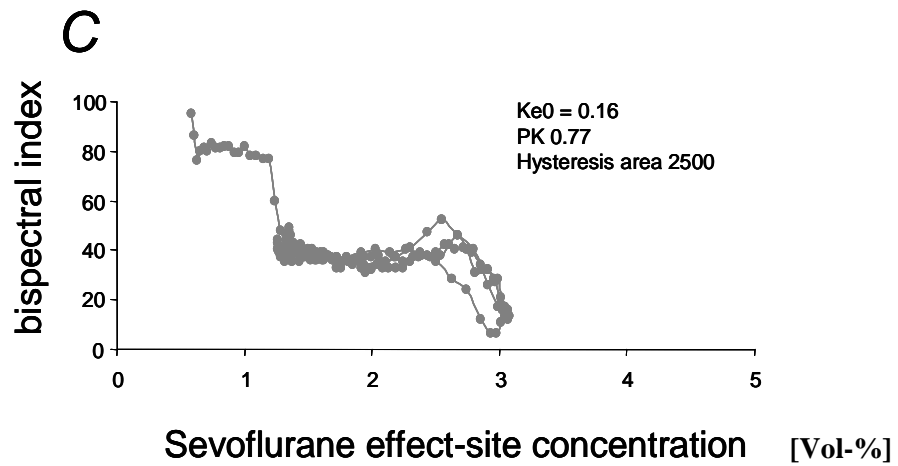


Abb. 11 C: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Sevofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.16 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysterese Schleife errechnet

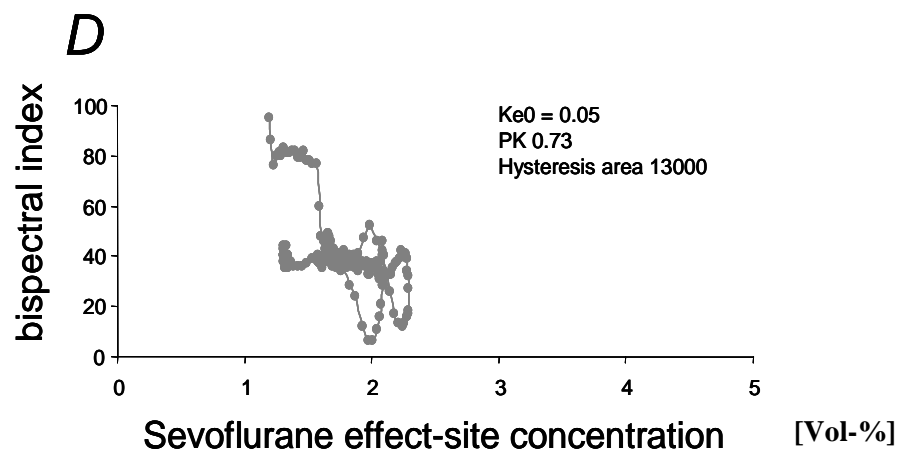


Abb. 11 D: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Sevofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.05 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysterese Schleife errechnet

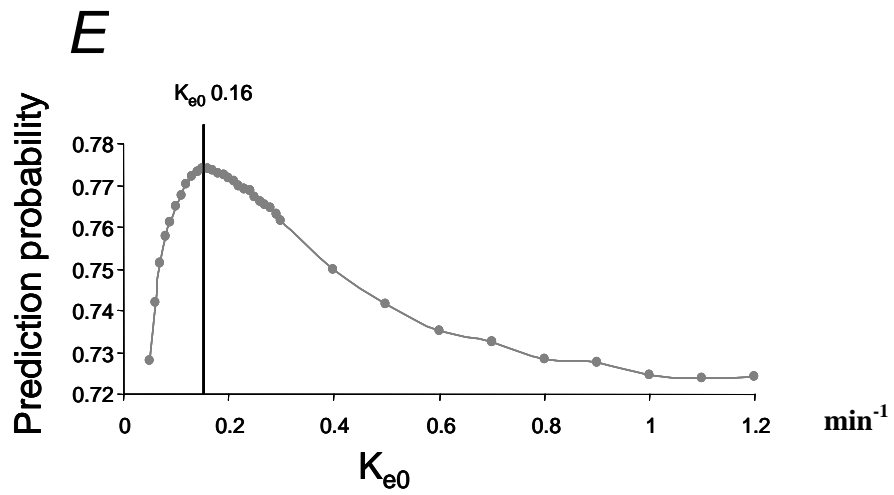


Abb. 11 E: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen P_k und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Sevofluran

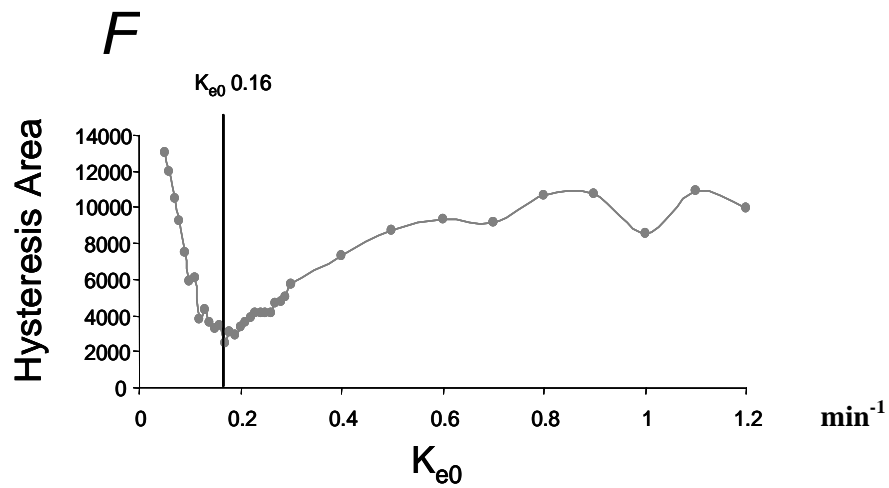


Abb. 11 F: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen der Fläche unter der Hystereseschleife und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Sevofluran

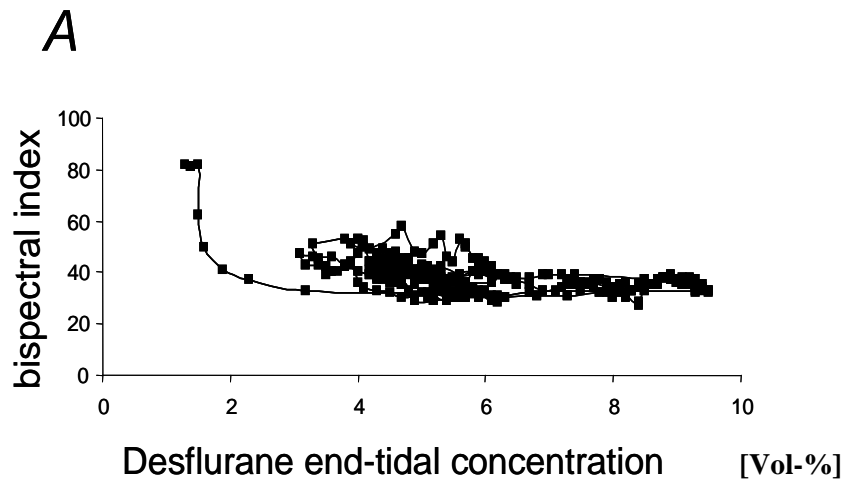


Abb. 12 A: Bispectral-Index-Werte sind gegen die endtidale Isofluran-Konzentrationen aufgetragen. Die Abb. 12 A zeigt ein Beispiel eines narkotisierten Patienten mit steigender und sinkender Desfluran-Konzentrationen unter Ausbildung einer Hystereseschleife

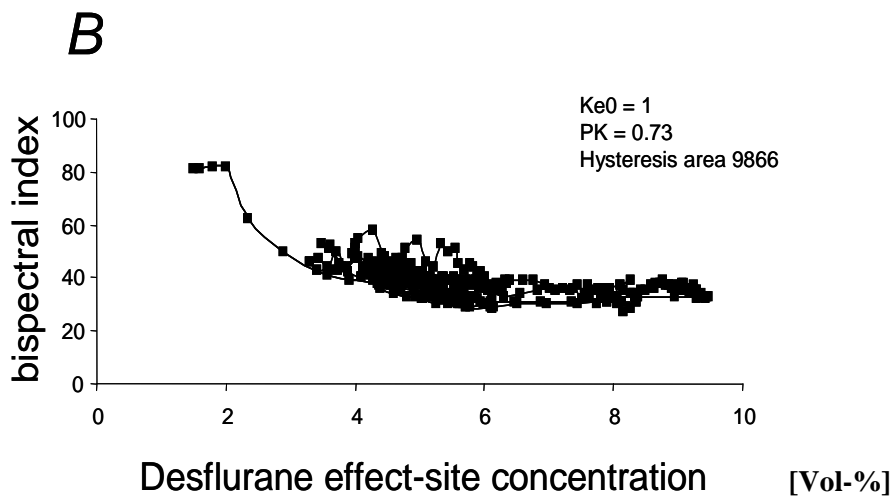


Abb. 12 B: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Desfluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 1 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysteresechleife errechnet

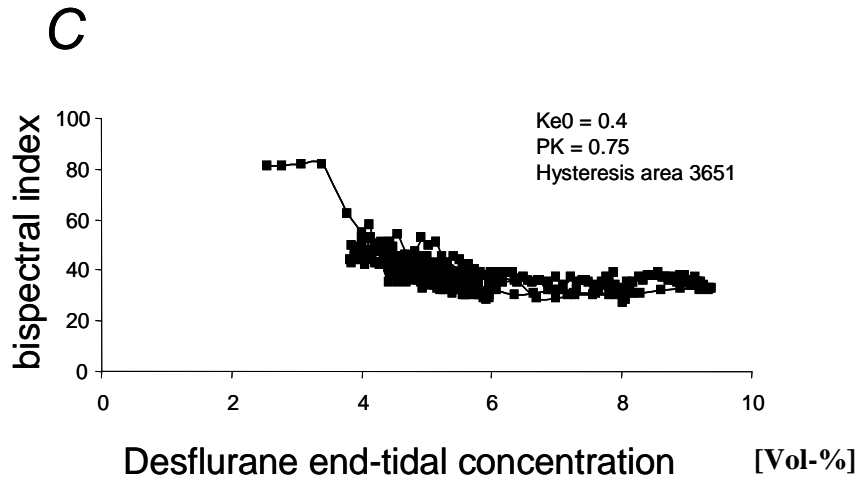


Abb. 12 C: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Desfluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.4 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysterese Schleife errechnet

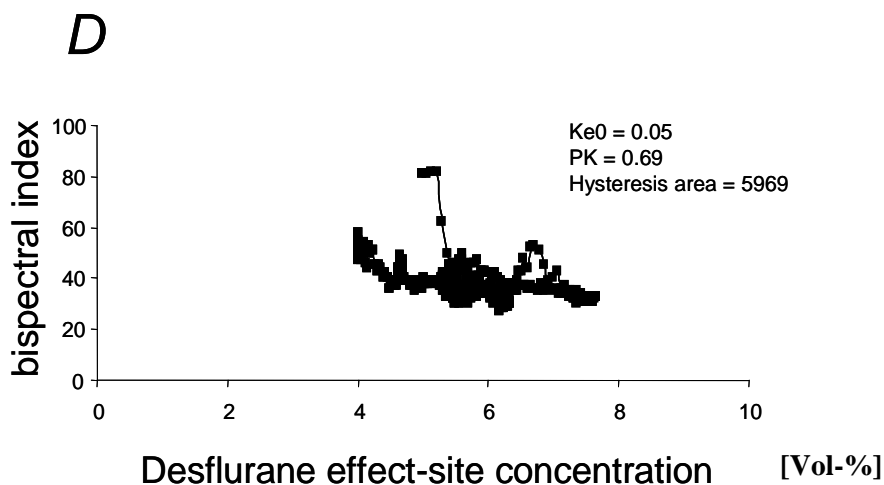


Abb. 12 D: Erhaltene Dosis- Wirkungskurve für Desfluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte. Für den entsprechenden Datensatz wurde ein k_{e0} -Wert = 0.05 min⁻¹ gewählt und die korrespondierenden Werte für P_k und die Fläche unter der Hysterese Schleife errechnet

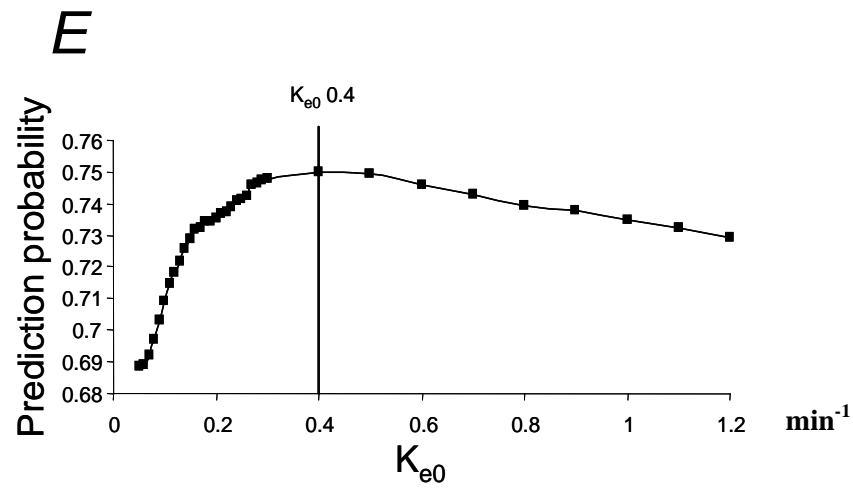


Abb. 12 E: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen P_k und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Desfluran

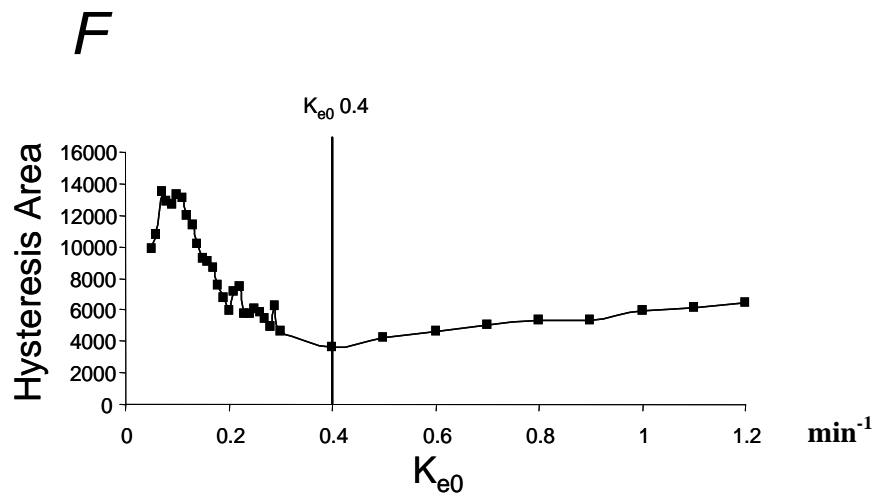


Abb. 12 F: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen der Fläche unter der Hystereseschleife und k_{e0} in Bezug auf alle berechneten Datensätze (k_{e0} zwischen 0.05 und 1.2 min^{-1}) für Desfluran

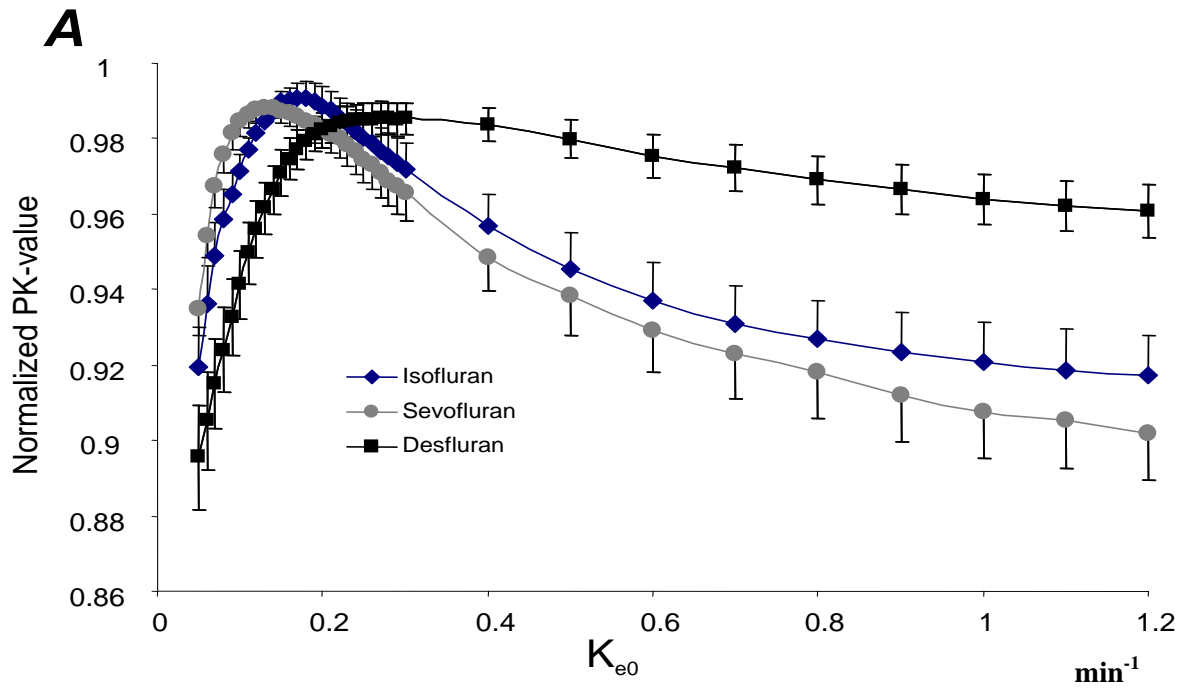


Abb. 13 A: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen normierten P_k -Werten gegenüber k_{e0} für alle untersuchten Patienten, jeweils $n=15$ für Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Die Daten sind als Durchschnittswert \pm SEM angegeben. Jeder Datensatz (35 Datensätze) wurde für jeden Patienten für die Berechnung des maximalen P_k -Wert oder der Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife separat normiert

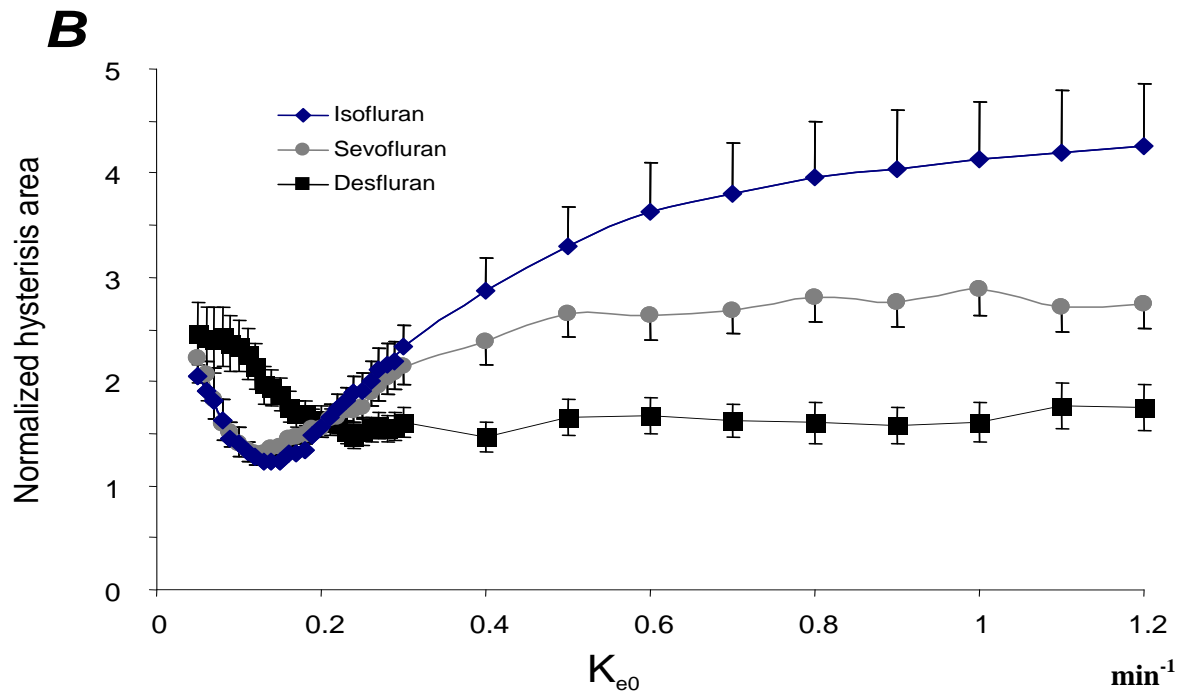


Abb. 13 B: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen normierter Fläche unter der Hystereseschleife gegenüber k_{e0} für alle untersuchten Patienten, jeweils $n=15$ für Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Die Daten sind als Durchschnittswert \pm SEM angegeben. Jeder Datensatz (35 Datensätze) wurde für jeden Patienten für die Berechnung des maximalen P_k -Wert oder der Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife separat normiert

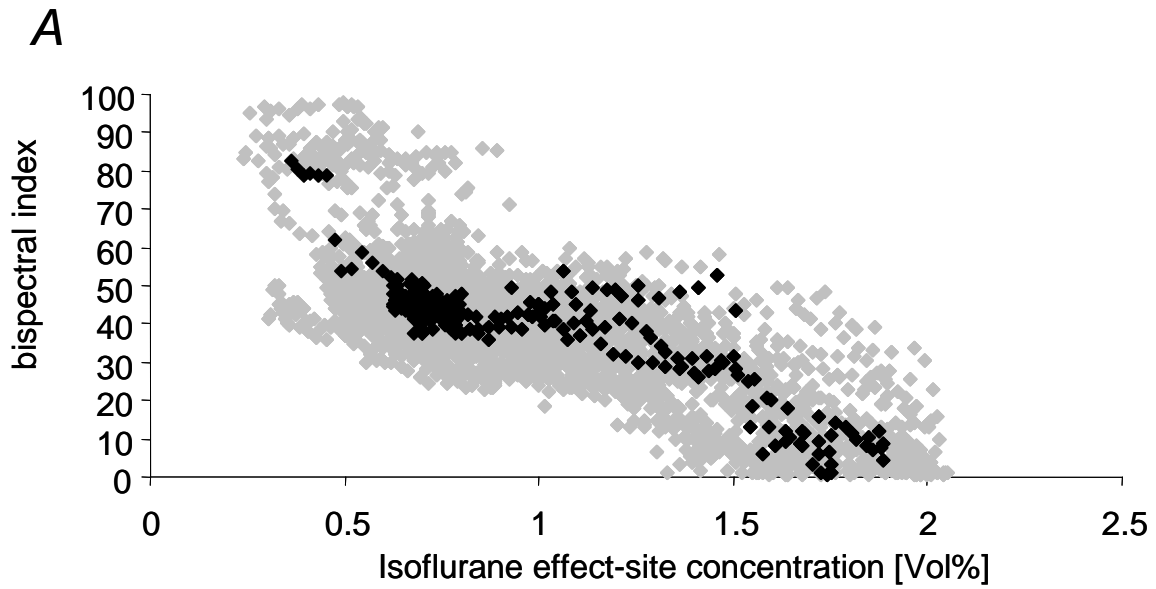


Abb. 14 A: Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Isofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte für alle untersuchten Patienten. Die Effektkompartiment-Konzentrationen wurden durch die Maximierung der Prediction Probability erhalten (Vergleiche Abb. 10 A-F). Über den dargestellten gepoolten Daten ist ein Datensatz eines repräsentativen Patienten angezeigt, um die zumeist bi-sigmoidale Dosis-Wirkungs-Beziehung für Isofluran zu verdeutlichen

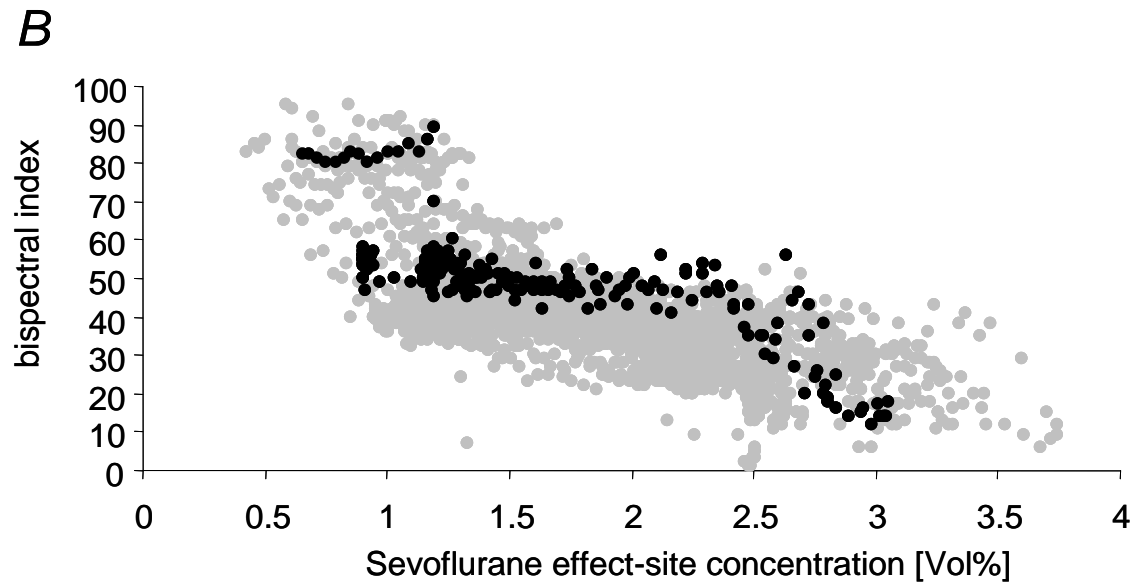


Abb. 14 B: Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Sevofluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte für alle untersuchten Patienten. Die Effektkompartiment-Konzentrationen wurden durch die Maximierung der Prediction Probability erhalten (Vergleiche Abb. 11 A-F). Über den dargestellten gepoolten Daten ist ein Datensatz eines repräsentativen Patienten angezeigt, um die zumeist bi-sigmoidale Dosis-Wirkungs-Beziehung für Sevofluran zu verdeutlichen

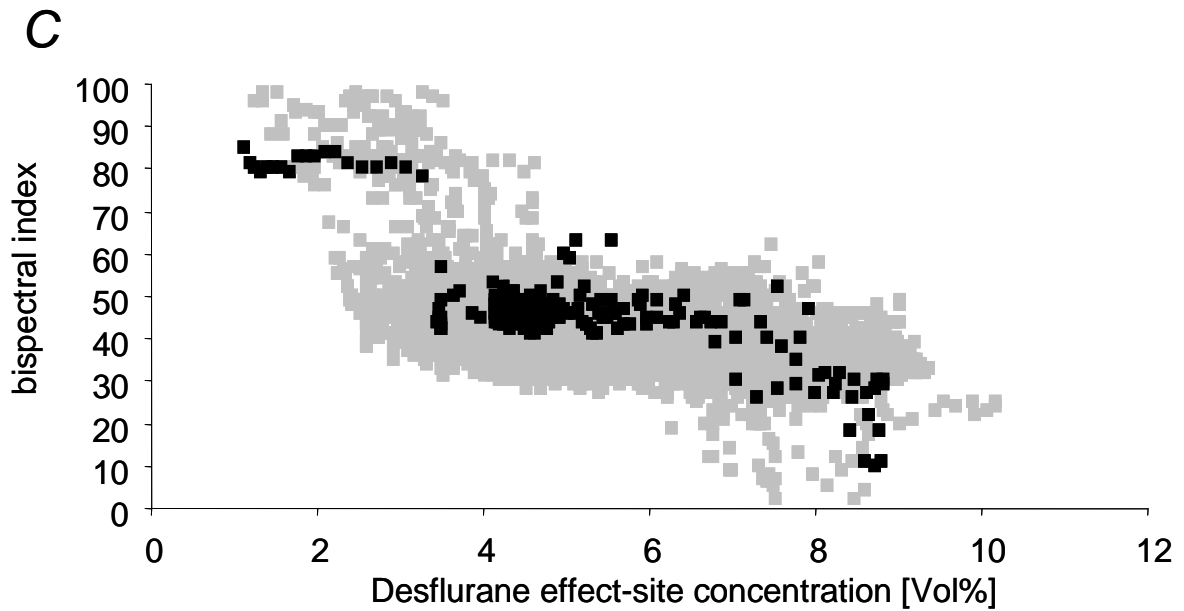


Abb. 14 C: Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Desfluran durch Auftragen der Effektkompartiment-Konzentrationen gegen die BIS-Werte für alle untersuchten Patienten. Die Effektkompartiment-Konzentrationen wurden durch die Maximierung der Prediction Probability erhalten (Vergleiche Abb. 12 A-F). Über den dargestellten gepoolten Daten ist ein Datensatz eines repräsentativen Patienten angezeigt, um die zumeist bi-sigmoidale Dosis-Wirkungs-Beziehung für Desfluran zu verdeutlichen

5. Diskussion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Maximierung bzw. Optimierung der Prediction Probability P_k einen alternativen modelunabhängigen Lösungsansatz darstellt, um die Äquilibriumskonstante k_{e0} als Transferkonstante zwischen Plasma (Zentralkompartiment) und Wirkort (Effektkompartiment) zu berechnen. Während die k_{e0} -Werte von Isofluran und Sevofluran vergleichbar sind, ist der k_{e0} -Wert von Desfluran signifikant höher. Die optische Inaugenscheinahme der Beziehung zwischen modellunabhängig hergeleiteter Effektkompartiment-Konzentrationen aller 3 Narkosegase und dem BIS (Dosis-Wirkungs-Kurve) deutet auf eine biphasische (bi-sigmoidale) Korrelation hin.

5.1 Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction Probability, P_k)

Die Prediction Probability wurde von Smith et. al. als Bestimmungsmaß für die Beurteilung und Vergleichbarkeit der Narkosetiefe eingeführt (Smith et al., 1996a). Wir wählten die Prediction Probability zur Berechnung des optimalen k_{e0} -Werts aus dem Grund, da P_k von der Skalierung unabhängig ist und weder Kenntnis der zugrundeliegenden Verteilung bzw. die Mühe einer linearen Umformung, noch einer Skalenänderung erfordert. Desweiteren schöpft P_k vollständig die vorliegende Datenmenge aus, ohne dass zusätzlich eine willkürliche Angleichung nötig wäre. Diesbezüglich gehen wir davon aus, dass P_k eine wirkliche Alternative für jegliche modellunabhängige Berechnung von k_{e0} darstellt, mit dem entscheidenden Vorteil, dass der Vorgang des Daten-„Fittens“ weder begrenzt ist, noch der Umwandlung der Daten bedarf, um lediglich dem gewählten Modell angepasst zu werden. Darüber hinaus ist es im Vorfeld schwierig vorauszusagen, ob ein gewähltes Modell das Kriterium erfüllt, die Dosis-Wirkungskurve am günstigsten wiederzugeben. Einer der entscheidenden Vorzüge dieser Herangehensweise ist die Befähigung, dass man tatsächlich den Zusammenhang zwischen Wirkung und Effektkompartiment-Konzentration erkennen kann, ohne zuvor ein Modell näher anzugeben. Dennoch ist unser Ansatz in der Berechnung von k_{e0} begrenzt. Vorausgesetzt, dass das Verhältnis von Wirkung und Effektkompartiment-Konzentration abnehmend ist, funktionierte diese Herangehensweise mit unseren Daten gut. In dem seltenen Fall einer „U“-förmigen Beziehung von

Wirkung und Effektkompartiment-Konzentration würde die Maximierung von P_k jedoch nicht zu angemessenen k_{e0} -Werten führen. Die Formfehler, die beim „Fitten“ des Modells entstehen könnten, wurden im Detail von Smith et al. erörtert (Smith et al., 1996b).

Die Prediction Probability wurde anfangs entwickelt, um zwei Skalierungen oder Datenbanken zu evaluieren, die von polynomischer (mehrwertiger) Ordnung sind und bei der eine Datenbank die Daten der anderen Datenbank vorhersagt. In unserer Untersuchung wendeten wir die Berechnung von P_k auf die Skalierung von BIS und der volatilen Narkosegaskonzentrationen an. Man könnte einwenden, dass die Skalierung letzterer über die Ordinalskala bis zur Intervallskala oder Verhältnisskala hinausgeht. Wenn jedoch die Narkosetiefe als Messgröße (volatile Narkosegaskonzentration), die der Intervall- oder Verhältnisskala entspricht, mit einer Messgröße verglichen werden soll, die lediglich einer Ordinalskala (BIS) entspricht, dann kann zur Evaluierung der Vorhersagewahrscheinlichkeit dieser Datensätze nur eine Berechnungsweise zum Einsatz kommen, die lediglich eine Ordinalskala voraussetzt. Aus diesem Grund entschieden wir uns die Skalierung der gemessenen volatilen Narkosegaskonzentration nicht höher zu behandeln, als die der Ordinalskala.

Durch die Maximierung von P_k wird ein k_{e0} -Wert identifiziert, der die Hystereseschleife der Dosis-Wirkungs-Beziehung (in der ein BIS- Wert mindestens zwei verschiedenen C_{eff} - Werten entspricht) in eine Dosis-Wirkungs-Kurve umwandelt, die idealerweise monoton abnehmend ist und in der ein BIS- Wert nur einem C_{eff} - Wert zugeordnet werden kann.

Es wurde darauf hingewiesen, dass bei der Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung der volatilen Anästhetika oder Propofol über die gesamte Bandbreite der Dosis-Wirkungs-Kurve einschließlich des „burst suppression“- EEGs, ein anderes PK/PD- Modell angewendet werden muss (bi-sigmoidal) als beim „Fitten“ von Daten ohne Auftreten von „burst suppression“ (einfaches sigmoidales Modell) (Kreuer et al., 2004; Kreuer et al., 2008a, 2008b; Ellerkmann et al., 2006). Bis jetzt waren Daten, bei denen „burst suppression“ auftrat, entweder ausgenommen (Ellerkmann et al., 2004) oder die Untersuchungen auf lediglich zunehmende Anästhetikakonzentrationen (Vanluchene et al., 2004) begrenzt, um eine Hystereschleife zu verhindern, ohne dabei einen k_{e0} -Wert berechnen zu können. Andere sehen schlichtweg davon ab, ein Modell auf ihre Daten anzuwenden (Schmidt et al., 2002) und bewerten ausschließlich die Güte ihrer Messgrößen der Narkosetiefe durch die Berechnung von P_k . Dieser hier vorgestellte neue Ansatz der Verwendung der Prediction Probability, kann herangezogen werden, um die Hystereseschleife in

An- als auch Abwesenheit von „burst suppression“ kollabieren zu lassen und k_{e0} -Werte ohne ein zugrunde liegendes Modell zu erhalten. Interessanterweise waren unsere k_{e0} -Werte sehr nah an den k_{e0} -Werten, die vorher für dieselben Datensätze durch ein bi-sigmoidales Modell von Kreuer et. al. (Kreuer et al., 2004; Kreuer et al., 2008a, 2008b) (vgl. Tabelle 3) bestimmt wurden. Da auch die optische Inaugenscheinnahme der Dosis-Wirkungs-Kurven (Abb. 10-12 C, 14 A-C) von C_{eff} und BIS ein gekennzeichnetes Plateau für die meisten Patienten vor Auftreten von „burst suppression“ zeigte, obwohl k_{e0} -Werte unter Verwendung des P_k -Ansatzes berechnet wurden – d.h. ohne ein spezifisches Modell vorzugeben – glauben wir, dass dieses Plateau nicht artifiziell sondern vielmehr physiologischer Natur ist.

5.2 Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife

Wir berechneten zusätzlich einen k_{e0} -Wert durch Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife. Fuseau und Sheiner waren die Ersten, die ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Modell einführten, bei dem das pharmakodynamische Modelling (Bestimmung von k_{e0}) durchgeführt wurde, ohne irgendeine bestimmte Form der untersuchten Dosis-Wirkungskurve vorauszusetzen (Fuseau und Sheiner, 1984). Ihr Modell wurde weiter ausgearbeitet, um auch die pharmakokinetischen Datenwerte ohne ein zugrunde liegendes Modell zu beschreiben (Unadkat et al., 1986; Verotta und Sheiner, 1987). Ein Programm, das k_{e0} -Werte auf der Basis dieses Modells berechnet, wurde von Steven Shafer geschrieben und *ke0obj*. genannt. Dieses Programm wurde in mehreren Veröffentlichungen verwendet, um modellunabhängig k_{e0} zu berechnen (Kharasch et al., 2004a, 2004b; Visser et al., 2002). Während das Modell von Fuseau und Sheiner für Datensätze mit nur einer Hystereseschleife entwickelt wurde, erweiterten wir dieses Modell für unsere Daten mit mehr als einer nachfolgenden Hystereseschleife. Anstatt die Abweichung im Quadrat zwischen den einzigen beiden BIS Index-Werten für dieselbe Anästhetikakonzentration an ihrem Wirkort (Effektkompartiment) nach dem Modell von Fuseau und Sheiner zu berechnen, haben wir nun die Abweichungen im Quadrat zwischen jedem (z.B. mehr als zwei) BIS Index-Wert und dem arithmetischen Mittel des BIS Index-Wert bei der gleichen berechneten Effektkompartiment-Konzentration ermittelt. Während unsere Herangehensweise eine Verallgemeinerung des *ke0obj*-Ansatzes darstellt, könnte in Frage gestellt werden, ob es angemessen ist, es weiter als Fläche zu bezeichnen. Eine Einschränkung unseres

Denkansatzes stellt sich bei der Messung der Fläche unter der Hystereseschleife bei Ausbleiben einer ausreichenden Datenmenge ein. Unsere Herangehensweise der Minimierung der Fläche unter der Hystereseschleife ist von mehr als einem (mindestens zwei und mehr) Datenpunkt (BIS) für jeden C_{eff} -Wert abhängig. Anderenfalls müssten BIS-Werte extrapoliert werden. Diese Einschränkung hatte jedoch keinen Einfluss auf unsere Berechnungen, da jedem C_{eff} -Wert mehrere BIS-Werte zugeordnet waren.

5.3 Anschlagzeit, „time to peak effect“

Kürzlich veröffentlichten Minto et al. (2003) einen alternativen Ansatz k_{e0} -Werte für intravenöse Anästhetika zu berechnen, indem die Zeit der maximalen Dosiswirkung (t_{peak}) im Effektkompartiment (Gehirn) nach einem submaximalen Anästhetika-Bolus gemessen wird. Der Vorteil der t_{peak} – Methode besteht darin, dass t_{peak} dosisunabhängig ist, solange die Dosis submaximal ist. Desweiteren ist es nicht notwendig, zunehmende und abnehmende Schleifen der intravenösen oder volatilen Anästhetika zu untersuchen. Ferner ist t_{peak} ein nützlicher pharmakodynamischer Parameter, der es erlaubt, separate pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter von verschiedenen Studien zu koppeln (Munoz et al., 2004; Minto et al., 2003). Jedoch ist dieser Ansatz auf intravenöse Anästhetika begrenzt, bei denen ein vorbestimmter Bolus gegeben werden kann. Cortinez et al. konnte veranschaulichen, dass k_{e0} -Werte, die durch den „time-to-peak-effect“ für Rocuronium berechnet wurden, den k_{e0} -Werten ähnlich waren, die durch den traditionellen sigmoidal E_{max} -Modellansatz berechnet wurden (Cortinez et al., 2007).

5.4 k_{e0} -Werte volatiler Anästhetika

Rehberg et al. (Rehberg et al., 1999) hat im Vorfeld von einem signifikant höheren k_{e0} -Wert für Desfluran im Vergleich zu Isofluran und Sevofluran berichtet, wobei der Effekt dieser volatilen Anästhetika im Bezug auf die spektrale Grenzfrequenz (EEG) untersucht wurde. Desfluran ist dank seines geringeren Fett/Blut- Verteilungskoeffizienten für seine vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften bekannt, die besonders nach langen chirurgischen Eingriffen dennoch eine schnellere Narkoseausleitung ermöglichen (Bailey, 1997). Jedoch sind die hier erhaltenen

k_{e0} -Werte der Wirkortäquilibriumskonstante vermutlich eher von dem Blut/Gas- und dem Hirn/Blut- Verteilungskoeffizienten abhängig, die beide für Desfluran im Vergleich zu Isofluran und Sevofluran geringer ausfallen. Eine Steigerung der endtidalen Desfluran-Konzentration wird daher im Vergleich zu Isofluran und Sevofluran zu einem schnelleren Anstieg der Narkosetiefe führen, die durch den BIS ausgedrückt wird. Die beinahe identischen k_{e0} -Werte für Isofluran und Sevofluran können auch durch den Blut/Gas- und Hirn/Blut-Verteilungskoeffizienten erklärt werden. Obwohl der Blut/Gas-Koeffizient von Sevofluran im Vergleich zu Isofluran geringer ist, ist der Hirn/Blut-Koeffizient größer, was zu gleichen Wirkortäquilibriumskonstanten zwischen endtidalen und Effektkompartiment-Konzentrationen führt.

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass wir eine alternative Herangehensweise für die Berechnung von k_{e0} -Werten für Isofluran, Sevofluran und Desfluran ohne ein zugrunde liegendes Modell eingeführt haben, in dem wir die maximal mögliche Prediction Probability (P_k) berechnen. Dieser Ansatz scheint ein vielversprechendes Verfahren zu sein, das Wissenschaftler für Forschungszwecke nutzen könnten. Der k_{e0} -Wert für Desfluran war verglichen mit Sevofluran und Isofluran signifikant höher. Die erhaltene Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen BIS und C_{eff} deutet scheinbar auf eine bi-sigmoidale Form mit einem Plateau für alle drei untersuchten volatilen Anästhetika hin.

6. Zusammenfassung

Sowohl modellabhängige als auch modellunabhängige Herangehensweisen sind für die Berechnung der Äquilibrationskonstante k_{e0} und der Beschreibung für Dosis-Wirkungs-Kurven verwendet worden. In dieser vorliegenden Arbeit führen wir einen modellunabhängigen Ansatz zur Berechnung von k_{e0} -Werten für Isofluran, Sevofluran und Desfluran ohne ein zugrunde liegendes sigmoidales PK/ PD- Modell ein, in dem wir die maximal mögliche Prediction Probability (P_k) berechnen. Die erhaltene Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen BIS und C_{eff} deutet auf eine bi-sigmoidale Form mit einem Plateau für alle drei untersuchten volatilen Anästhetika hin.

Die Daten von 45 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mussten, wurden analysiert. Nach Anlage eines Periduralkatheters erhielten die Patienten zur Induktion der Narkose lediglich Remifentanyl und Propofol. Nach Einleitung der epiduralen Analgesie wurden anschließend Isofluran, Sevofluran und Desfluran (jeweils 15 Patienten) zur Ausschaltung des Bewusstseins ergänzt. Nach spätestens 45 min wurden die endtidalen Konzentrationen zwischen 0.5 und 2.0 MAC variiert. Wir errechneten einen individuellen k_{e0} -Wert für jeden Patienten, indem wir entweder die Prediction Probability P_k (P_k -basierter k_{e0}) optimiert oder die Fläche unter der Hystereseschleife (flächen-basierter k_{e0}) minimiert haben. Die Daten sind gemittelt \pm Standardabweichung.

Beide modellunabhängigen Ansätze führen zu vergleichbaren k_{e0} -Werten mit $0.18 \pm 0.06 \text{ min}^{-1}$ (P_k -basiert) und $0.15 \pm 0.04 \text{ min}^{-1}$ (flächen-basiert) für Isofluran und $0.17 \pm 0.08 \text{ min}^{-1}$ (P_k -basiert) und $0.16 \pm 0.11 \text{ min}^{-1}$ (flächen-basiert) für Sevofluran. k_{e0} -Werte für Desfluran (P_k -basiert: $0.30 \pm 0.7 \text{ min}^{-1}$; flächen-basiert: $0.32 \pm 0.25 \text{ min}^{-1}$) waren signifikant höher als für Isofluran und Sevofluran.

Die Maximierung der Prediction Probability P_k für die Berechnung von k_{e0} scheint ein vielversprechendes Verfahren zu sein, das Wissenschaftler für Forschungszwecke nutzen könnten.

7. Literaturverzeichnis

- Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 6: 1244-1249
- Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 3: 681-686
- Bruhn J. Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximale Entropie, Bispektral-Index. *Anästhesiol Intensivmed* 2003; 17-21
- Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 2000; 8: 593-596
- Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation* 1965; 19: 297-301
- Cortinez LI, Nazar C, Munoz HR. Estimation of the plasma effect-site equilibration rate constant (k_{e0}) of rocuronium by the time of maximum effect: a comparison with non-parametric and parametric approaches. *Br J Anaesth* 2007; 5: 679-685
- Cromwell TH, Eger EI 2nd, Stevens WC, Dolan WM. Forane uptake, excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology* 1971; 4: 401-408
- Eger EI 2nd. The pharmacology of inhaled anesthetics. *Br J Anaesth* 2002: 223-232
- Eger EI 2nd, Johnson BH. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 1987; 10: 974-976
- Eger RR, Eger EI 2nd. Effect of temperature and age on the solubility of enflurane, halothane, isoflurane, and methoxyflurane in human blood. *Anesth Analg* 1985; 6: 640-642
- Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26
- Ellerkmann RK, Bruhn J, Soehle M, Kehrer M, Hoefl A, Kreuer S. Maximizing prediction probability P_K as an alternative semiparametric approach to estimate the plasma effect-site equilibration rate constant k_{e0} . *Anesth Analg* 2009; 5: 1470-1478
- Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoefl A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 6: 1275-1282

Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann VM, Wenningmann I, Roepcke H, Kreuer S, Hoefl A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 2006; 5: 1456-1462

Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-619

Fuseau E, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 6: 733-741

Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847

Heidegger T MC, Schnider TW. Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Anaesthesist* 2004; 95-110

Hill AV. The possible effect of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40: iv-vii

Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000; 12: 433-443

Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 5: 1210-1214

Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol* 2004a; 5: 600-610

Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004b; 3: 738-743

Kreuer S. Application of Narcotrend index and bispectral index to the measurement of the EEG-effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology* 2004; 847-854

Kreuer S. Dose-response relationship between sevoflurane concentrations and Narcotrend index. *Anesthesiology* 2005; 823

Kreuer S. Dose-response relationship between sevoflurane concentrations and Narcotrend or bispectral index. *Eur J Anaesth* 2005b; Suppl 34: A-100

Kreuer S. Pharmakodynamisches Plateau im prozessierten EEG bei Sevofluran-Anästhesien. Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI, Würzburg, 2005

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41

Kreuer S, Bruhn J, Ellerkmann R, Ziegeler S, Kubulus D, Wilhelm W. Failure of two commercial indexes and spectral parameters to reflect the pharmacodynamic effect of desflurane on EEG. *J Clin Monit Comput* 2008; 2: 149-158

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W. Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology* 2004; 4: 847-854

Kreuer S, Bruhn J, Walter E, Larsen R, Apfel CC, Grundmann U, Biedler A, Wilhelm W. Comparative pharmacodynamic modeling using bispectral and narcotrend-index with and without a pharmacodynamic plateau during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2008; 4: 1171-1181

Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T. Pharmacokinetic-pharmacodynamic models for inhaled anaesthetics. *Anaesthesist* 2007; 6: 538-556

Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 1: 111-119

Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U, Larsen R, Bruhn J. Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 692-697

Lerman J, Gregory GA, Eger EI 2nd. Hematocrit and the solubility of volatile anesthetics in blood. *Anesth Analg* 1984; 10: 911-914

Lerman J, Schmitt-Bantel BI, Gregory GA, Willis MM, Eger EI 2nd. Effect of age on the solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesthesiology* 1986; 3: 307-311

Lerman J, Willis MM, Gregory GA, Eger EI 2nd. Osmolarity determines the solubility of anesthetics in aqueous solutions at 37 degrees C. *Anesthesiology* 1983; 6: 554-558

Lerou JG. Nomogram to estimate age-related MAC. *Br J Anaesth* 2004; 2: 288-291

- Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA. Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth* 1997; 4: 517-520
- Luginbuhl M, Schnider TW. Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96: 241-243
- Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990; 5: 793-796
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48
- Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003; 2: 324-333
- Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant (k_{e0}) of propofol in children using the time to peak effect: comparison with adults. *Anesthesiology* 2004; 101: 1269-1274
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 9423: 1757-1763
- Olofsen E, Dahan A. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1999; 90: 1345-1353
- Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 3: 606-610
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 4: 980-1002
- Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 4: 707-712
- Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoefft A. Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 1999; 2: 397-405
- Roewer N, Thiel H. Taschenatlas der Anästhesie, 3. Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2007

Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 3: 390-399

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J. Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 5: 1324-1330

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; 5: 1170-1182

Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. *Anaesthesist* 2003; 12: 1143-1148

Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 3: 358-371

Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 6: 392-404

Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med* 1996a; 11: 1199-1215

Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996b; 1: 38-51

Strum DP, Eger EI 2nd. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987; 7: 654-656

Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 1: 86-93

Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Hoymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertio-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 2: 274-279

Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 1: 34-42

Verotta D, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: an improved algorithm. *Comput Appl Biosci* 1987; 4: 345-349

Visser SA, Smulders CJ, Reijers BP, Van der Graaf PH, Peletier LA, Danhof M. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of concentration-dependent hysteresis and biphasic electroencephalogram effects of alphaxalone in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 3: 1158-1167

Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989; 3: 370-373

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 5: 545-549

Zhou JX, Liu J. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg* 2001; 1: 234-238

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. Richard Ellerkmann, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, sowohl für die freundliche Überlassung des Themas als auch für die ausgezeichnete Betreuung und bedingungslose Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie und bei meiner Freundin für deren konstruktive Kritik sowie andauernde und großzügige Unterstützung bedanken.

