

**Untersuchungen zur Pharmakokinetik
und Pharmakodynamik von Propofol
bei Wachkraniotomien**

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

Christina Fiona Wolf
aus Langenfeld/Rhld.

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. M. Söhle
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Vatter

Tag der Mündlichen Prüfung: 1. Juli 2015

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Einleitung	10
2.1 Narkose bei Wachkraniotomien.....	10
2.2 Pharmakokinetik.....	11
2.3 Pharmakodynamik.....	15
2.4 Vorhersagewahrscheinlichkeit.....	18
3. Fragestellung	19
4. Methoden	20
4.1 Studiendesign.....	20
4.2 Perioperativer Verlauf.....	20
4.2.1 Prämedikation	20
4.2.2 Narkoseeinleitung	21
4.2.3 Propofol-Applikation	22
4.2.4 Remifentanil-Applikation.....	22
4.2.5 Datenaufzeichnung	22
4.2.6 Operationsverlauf.....	23
4.2.7 Neurologische Tests.....	24
4.3 Analyse der Pharmakokinetik von Propofol.....	25
4.3.1 Messung der Propofol-Plasmakonzentration.....	25
4.3.2 Berechnung der Propofol-Plasmakonzentration.....	27
4.3.3 Vergleich gemessener und berechneter Propofolplasmakonzentrationen ...	28
4.4 Analyse der Pharmakodynamik von Propofol.....	33

4.4.1	Artefaktbereinigung	33
4.4.2	Berechnung der Pharmakodynamik von Propofol	33
4.4.3	Analyse der Vorhersagewahrscheinlichkeit	34
4.5	Demonstration der Analysedurchführung am Beispiel eines Patienten	35
4.5.1	Gegenüberstellung von BIS und Propofolkonzentrationen	35
4.5.2	Pharmakokinetische Analyse	36
4.5.3	Pharmakodynamische Analyse	37
4.5.4	Analyse der Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K	38
4.6	Analyse der BIS-Werte und Propofolkonzentrationen im Plasma und im Effekt- kompartiment während der neurologischen Tests	38
4.7	Statistik	39
5.	Ergebnisse	40
5.1	Patientenkollektiv	40
5.2	Operationsdaten	40
5.3	Pharmakokinetik	41
5.3.1	MDPE und MDAPE	41
5.3.2	Vergleich der Standardabweichung	43
5.3.3	Verlauf der Fehler in Abhängigkeit von der Propofolplasmakonzentration ...	44
5.4	Pharmakodynamik	46
5.4.1	Pharmakodynamische Parameter	46
5.4.2	Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K	47
5.5	Vergleich von BIS, C_{pl} und C_e in wichtigen Phasen der Operation	48
5.6	Neuropsychologische Tests	54

6. Diskussion	55
6.1 Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie	55
6.1.1 Wachkraniotomie	55
6.1.2 Pharmakokinetische Analyse	56
6.1.3 Pharmakodynamische Analyse	59
6.1.4 Überwachung der Narkosetiefe	62
6.2 Neuropsychologische Tests	63
6.3 Limitationen der vorliegenden Studie	65
7. Schlussfolgerung	68
8. Zusammenfassung	69
9. Anhang	71
9.1 Abbildungsverzeichnis.....	71
9.2 Tabellenverzeichnis.....	72
9.3 Arbeitsblatt „Kurzgeschichten“	73
9.4 Arbeitsblatt „Wortpaare“	74
10. Literaturverzeichnis	75
11. Danksagung	84
12. Lebenslauf	85

1. Abkürzungsverzeichnis

σ	Standardabweichung
γ	Steilheit der Konzentrations-Effekt-Kurve
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS	<i>Bispectral index</i>
C	Konzentration
°C	Grad Celsius
C_e	Effektkompartimentkonzentration
C_{e50}	Effektkompartimentkonzentration bei 50% der maximalen Wirkung
Cl	<i>Clearance</i>
CO ₂	Kohlendioxid
C_{pl}	Plasmakonzentration
E	Effekt
E_0	Effekt ohne Pharmakon
E_{max}	maximaler Effekt mit Pharmakon
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
K	Flusskonstante
k_{e0}	Äquilibrationskonstante
LOC	<i>Loss of consciousness</i> (Bewusstseinsverlust)
M	Menge
MDAPE	<i>Median absolute prediction error</i> (medianer absoluter Vorhersagefehler)
MDPE	<i>Median prediction error</i> (medianer Vorhersagefehler)
MW	Mittelwert
N ₂ O	Distickstoffmonoxid
NIBP	<i>Non-invasive blood pressure</i> (nicht-invasive Blutdruckmessung)
P	Wahrscheinlichkeit
pd	pharmakodynamisch

PE	<i>Prediction error</i> (Vorhersagefehler)
pk	pharmakokinetisch
P _K	<i>Prediction probability</i> (Vorhersagewahrscheinlichkeit)
PSI	<i>Patient state index</i>
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROC	<i>Return of consciousness</i> (Wiedererlangen des Bewusstseins)
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SW	Standardabweichung
t	Zeitspanne
TCI	<i>Target controlled infusion</i>
TIVA	total intravenöse Anästhesie
t _{peak}	<i>Time to peak effect site concentration</i> (Zeit bis zur maximalen Effektkompartimentkonzentration)
V	Verteilungsvolumen

2. Einleitung

2.1 Narkose bei Wachkraniotomien

Die Wachkraniotomie ist eine zunehmend angewandte Operationsmethode in der Neurochirurgie. Sie wird vor allem zur Resektion von Hirntumoren und anfallsauslösenden Arealen bei pharmakotherapie-resistenten Epilepsien in der Nachbarschaft der Sprachregion oder des motorischen Cortex eingesetzt (Costello und Cormack, 2004). Während der Operation wird die Narkose unterbrochen, so dass der Patient erwacht und anschließend neurologische Tests durchgeführt werden können, welche bei der Identifizierung der betroffenen Areale hilfreich sind. Somit kann das erkrankte Gewebe so radikal wie möglich entfernt werden, während gesunde Hirnanteile geschont werden. Durch die intraoperative Kontrolle der motorischen, sensiblen und sprachlichen Funktionen des Patienten können diese Fähigkeiten erhalten werden. Da der Patient für diese neurologischen Tests wach und kooperativ sein muss, stellt die Wachkraniotomie den Anästhesisten vor besondere Herausforderungen (Sarang und Dinsmore, 2003). Einerseits muss die Narkose vor und nach den Tests tief genug sein, damit der Patient die eigentliche Operation nicht wahrnimmt, andererseits muss er intraoperativ zügig erwachen und darf keinen Überhang an Anästhetika haben, welche seine geistigen Fähigkeiten beeinträchtigen könnten. Die Durchführung von Sprachtests verbietet zudem eine Intubation, so dass dem Atemwegsmanagement besondere Bedeutung zukommt. All diese Punkte verlangen nach einem Narkotikum mit schnellem Wirkeintritt, kurzer Halbwertszeit und wenigen Nebenwirkungen. Das intravenöse Hypnotikum Propofol entspricht diesem Profil und wird daher in Kombination mit dem Analgetikum Remifentanil im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) für die Wachkraniotomie angewandt.

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein kurzwirksames, lipophiles Hypnotikum, welches als 1 %-ige oder 2 %-ige Emulsion mit Sojaöl erhältlich ist. Es wird intravenös appliziert, hepatisch inaktiviert und renal eliminiert (Striebel, 2010).

Da das Opioid Remifentanil in höherer Dosierung zu einer Atemdepression führt, wird es während der Schlafphasen niedrig dosiert, um die Spontanatmung des Patienten zu erhalten (Roewer und Thiel, 2008). Die Schmerzfreiheit wird daher hauptsächlich durch die Injektion von Lokalanästhetika im Bereich der Kopfhaltung und des Operationsgebietes erreicht. In den Wachphasen wird die Zufuhr von Remifentanil ebenso unterbro-

chen wie die von Propofol, da die Manipulation an der Hirnsubstanz aufgrund fehlender sensibler Innervation keine Schmerzen verursacht (Frick et al., 1992).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Operation in Schlaf-Wach-Schlaf-Technik nach einer besonders präzisen Steuerung der Anästhesie verlangt. Dies wiederum erfordert eine genaue Kenntnis der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik der verwendeten Medikamente.

2.2 Pharmakokinetik

Als Pharmakokinetik wird die Lehre von der Freisetzung, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Pharmaka bezeichnet (Burgis, 2005): Sie beschreibt, welche Vorgänge das Pharmakon von der Aufnahme bis zur Ausscheidung im Körper durchläuft. Der zeitliche Verlauf dieser Vorgänge ist abhängig von der Bioverfügbarkeit eines Medikamentes, seinem Verteilungsvolumen und seiner Clearance. Die Bioverfügbarkeit ist der Prozentsatz eines Pharmakons, welcher nach Applikation ins Blut gelangt. Dieser beträgt bei intravenös applizierten Stoffen wie Propofol definitionsgemäß 100 %. Das Verteilungsvolumen ist eine rechnerische Größe, welche den Zusammenhang zwischen applizierter Menge eines Pharmakons und seiner Konzentration im Blut beschreibt. Dabei gilt

$$V = M / C \quad (1)$$

wobei V das Verteilungsvolumen, M die vorhandene Menge eines Pharmakons und C seine Plasmakonzentration sind. Das Verteilungsvolumen ist abhängig von der Bindung des Pharmakons an Plasma und Gewebe und kann dabei Werte erreichen, die deutlich höher sind als das eigentliche Körpervolumen.

Die Clearance ist das Plasmavolumen, welches in einer bestimmten Zeitspanne vollständig vom Pharmakon befreit wird. Dabei gilt

$$Cl = M / (t * C) \quad (2)$$

wobei Cl die Clearance und t die betrachtete Zeitspanne ist.

Die Pharmakokinetik von Propofol lässt sich mithilfe des 3-Kompartiment-Modelles beschreiben (Thiel und Roewer, 2009).

Dieses Modell (siehe **Abb. 1**) stellt neben einem zentralen Kompartiment V_1 zwei weitere Kompartimente dar, welche sich in ihrer Durchblutung unterscheiden. Das gut durchblutete Kompartiment V_2 umfasst Organe wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber und Niere, das mäßig durchblutete Kompartiment V_3 die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe. Das intravenös applizierte Pharmakon verteilt sich zunächst im Blut und wird dann entsprechend der Flusskonstanten k_{ij} in die verschiedenen Kompartimente distribuiert. Über die Niere oder die Leber wird der Wirkstoff dann inaktiviert und ausgeschieden. Zugleich kann das Pharmakon kontinuierlich oder in Boli zugeführt werden, um eine bestimmte Konzentration im Körper zu erhalten.

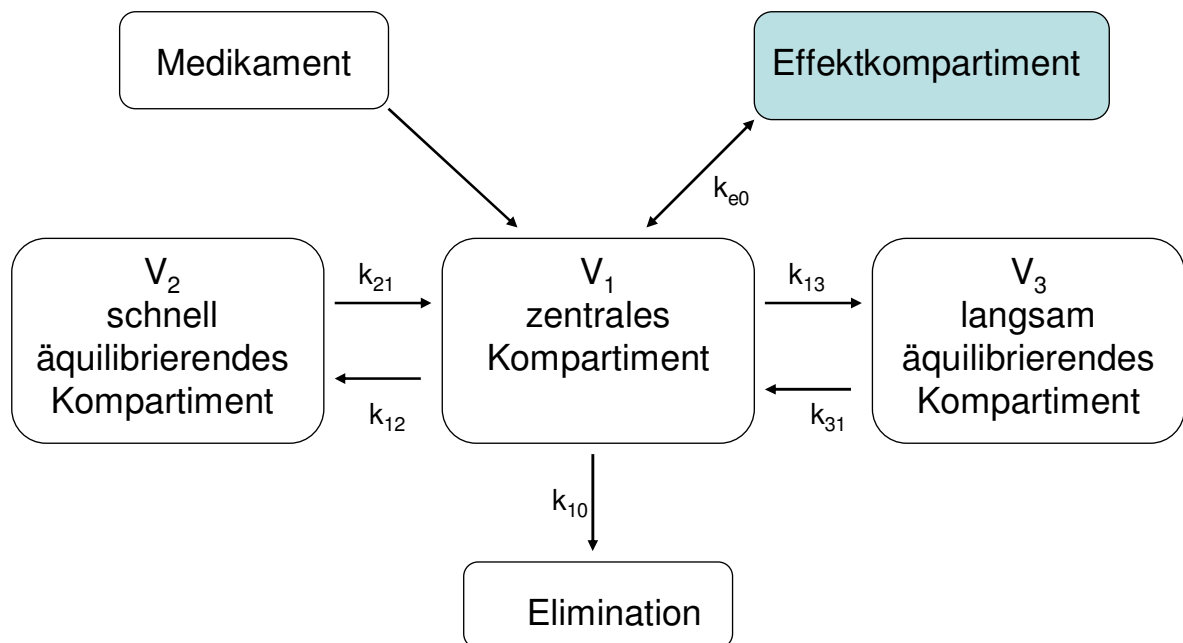


Abb. 1: Darstellung eines offenen 3-Kompartiment-Modelles mit den drei Verteilungsvolumina V_{1-3} und den zugehörigen Flusskonstanten k_{ij}

V_x : Verteilungsvolumen im Kompartiment x ; k : Flusskonstante

Das Effektkompartiment ist ein virtuelles Kompartiment, in welchem sich die Wirkung des Pharmakons entfaltet. Bei einem Hypnotikum wie Propofol entspricht dies anatomisch in etwa dem Gehirn. Zur Steuerung der Narkose ist also nicht nur die Plasmakonzentration C_{pl} des Hypnotikums entscheidend, sondern vor allem seine Effektkompartimentkonzentration C_e , da diese die eigentliche Tiefe der Narkose bestimmt. Da sich diese Konzentration aber nicht direkt bestimmen lässt, ist ihre Berechnung basierend auf dem 3-Kompartiment-Modell notwendig. Dazu entstanden für das Hypnotikum Propofol im Laufe der Jahre verschiedene pharmakokinetische Parametersätze. Zwei der am häufigsten angewandten sind der von Marsh et al. (1991) und der von Schnider et al. (1998).

Marsh et al. (1991) untersuchten und berechneten anhand venöser Vollblutproben einen pharmakokinetischen Datensatz für Kinder, basierend auf den Ergebnissen für Erwachsene. Dieser Parametersatz für Erwachsene wiederum ging aus den Ergebnissen von Gepts et al. (1987) hervor und wurde von Marsh und seinen Mitarbeitern während eigener Pilotstudien lediglich geringfügig modifiziert.

Schnider et al. (1998, 1999) untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Pharmakokinetik von Propofol mittels arterieller Plasmaproben und entwickelten dabei einen eigenen Satz pharmakokinetischer Parameter, welcher sich zum Teil erheblich von dem von Marsh et al. (1991) unterscheidet (siehe **Tab. 1**).

Parameter	Einheit	Marsh et al.	Schnider et al.
V_1	l	$0,228 \cdot K$	4,27
V_2	l		$18,9 - 0,391 \cdot (A - 53)$
V_3	l		238
k_{10}	/ min	0,119	$(1,89 + ((K-77) \cdot 0,0456) + ((59-F) \cdot 0,0681) + ((G-177) \cdot 0,0264)) / V_1$
k_{12}	/ min	0,114	$(1,29 - 0,024 \cdot (A-53)) / V_1$
k_{13}	/ min	0,0419	0,1958
k_{21}	/ min	0,055	$(1,29 - 0,024 \cdot (A-53)) / V_2$
k_{31}	/ min	0,0033	0,0035
k_{e0}	/ min	0,26	0,456

Tab. 1: Gegenüberstellung der pharmakokinetischen Parametersätze für Propofol von Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998, 1999).

V: Verteilungsvolumen, A: Alter [Jahre], k_{ij} : Flusskonstante, K: Körpergewicht [kg], G: Größe [cm], F: fettfreie Körpermasse [kg]: $F_{\text{Frauen}}: 1,07 \cdot K - 148 \cdot (K/A)^2$, $F_{\text{Männer}}: 1,10 \cdot K - 128 \cdot (K/A)^2$

Parameter	Einheit	Marsh et al.	Schnider et al.
V_1	l	17,1	4,27
V_2	l		24,0
V_3	l		238
k_{10}	/ min	0,119	7,211
k_{12}	/ min	0,114	0,375
k_{13}	/ min	0,0419	0,1958
k_{21}	/ min	0,055	0,0668
k_{31}	/ min	0,0033	0,0035
k_{e0}	/ min	0,26	0,456

Tab. 2: Die pharmakokinetischen Parameter von Propofol berechnet nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998, 1999) am Beispiel eines 40-jährigen, männlichen Patienten mit einer Größe von 175 cm und einem Gewicht von 75 kg

Die **Tab. 2** zeigt, dass abhängig von dem Parametersatz, welcher zur Berechnung der Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen verwendet wird, unterschiedliche Ergebnisse ermittelt werden.

2.3 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die biologische Wirkung des Pharmakons auf den Organismus (Burgis, 2005). Sie ist abhängig von der Dosis, dem Rezeptorverhalten und den nicht-rezeptorvermittelten Wirkungen. Propofol entfaltet seine Wirkung über Bindung an inhibitorische GABA_A- und Glycin-Rezeptoren im Gehirn (Graefe, 2011). Bei ausreichender Dosierung führt Propofol zur Hypnose. Es besitzt allerdings keine analgetische Wirkung, so dass es während chirurgischer Eingriffe mit einem Analgetikum kombiniert werden muss. Im Rahmen unerwünschter Wirkungen führt Propofol zu einer Vasodilatation und negativen Inotropie und senkt somit das Herzzeitvolumen und den Blutdruck (Striebel, 2010). Des Weiteren kann zu Beginn der Injektion ein brennender Schmerz an der Injektionsstelle auftreten, welcher jedoch in der Regel rasch abklingt (Burgis, 2005). Ansonsten ist Propofol ein relativ nebenwirkungsarmes Medikament und kann auch bei renaler oder hepatischer Insuffizienz verwendet werden. Ein weiterer Effekt von Propofol, welcher sich besonders bei neurochirurgischen Eingriffen vorteilhaft auswirkt, ist die Senkung des intrakraniellen Druckes aufgrund der reduzierten cerebralen Durchblutung. Zudem wirkt Propofol antikonvulsiv (Striebel, 2010).

Wie bereits erwähnt hängt die Tiefe der Hypnose von C_e ab. Diese kann nicht direkt bestimmt werden, es existieren jedoch drei Möglichkeiten, welche eine Abschätzung von C_e zulassen.

Die erste ist die Verwendung einer TCI-Pumpe, welche basierend auf einem pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Parametersatz die benötigten Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen für einen Patienten individuell berechnet und die Infusionsrate während der Operation kontinuierlich anpasst. TCI steht für „target controlled infusion“ und beschreibt das Prinzip dieser Pumpen, eine Zielkonzentration für Plasma und Effektkompartiment zu errechnen und diese selbstständig einzustellen. Das Problem hierbei ist die große Diskrepanz der pk/pd-Parametersätze, welche für den gleichen Patienten unterschiedliche Zielkonzentrationen berechnen.

Die zweite Möglichkeit ist die klinische Überwachung des Patienten, der auf eine unzureichende Narkosetiefe mit einer Stressreaktion, gekennzeichnet durch Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und endexpiratorischer CO₂-Konzentration, Schwitzen oder Tränenfluss reagiert (Roewer und Thiel, 2008). Dementsprechend justiert der Anästhesist je nach Blutdruck, Herzfrequenz, endexpiratorischer CO₂-Konzentration und operativen Stimuli die Propofoldosis.

Als dritte Möglichkeit steht dem Anästhesisten die Analyse des EEG zur Verfügung, welches sich in Abhängigkeit von der C_e des Hypnotikums verändert (Billard, 1997). Da die Analyse des Roh-EEG nicht praktikabel ist, werden zur Narkoseüberwachung vornehmlich EEG-Parameter verwendet, welche automatisch aus dem digitalisierten und prozessierten EEG ermittelt werden. Ein solcher Parameter ist der Bispectral index (BIS). Dieser wird anhand einer Elektrode über die Kopfhaut abgeleitet. Mithilfe des BIS-Monitors werden sowohl die Amplitude und die Frequenzen als auch die Phase des EEG analysiert. Die Kopplung der verschiedenen Frequenzen wird mit Hilfe der bispektralen Analyse berechnet. Als Ergebnis ergibt sich dann ein Wert zwischen 0 und 100, welcher die Narkosetiefe repräsentiert. Dabei entspricht der Wert 0 einem Nulllinien-EEG, wohingegen der Wert 100 das EEG einer vollkommen wachen und aufmerksamen Person repräsentiert. Bei einer Allgemeinanästhesie sollte der Wert optimalerweise zwischen 40 und 60 liegen (Covidien, 2008). Mit steigender infundierter Propofolmenge steigt also zunächst C_{pl} und nach der Umverteilung auch die Konzentration im Effektkompartiment. Der Patient schläft nun langsam ein, was eine Reduzierung des BIS-Wertes mit sich bringt. Je mehr Propofol injiziert wird, desto größer wird die C_e, desto tiefer wird die Narkose und desto niedriger ist der BIS-Wert.

Hill (1910) beschrieb im Rahmen pharmakodynamischer Studien einen sigmoidalen Zusammenhang zwischen der C_e eines Pharmakons und dem daraus resultierenden Effekt. Dies fasste er in folgender Gleichung zusammen:

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) * C_e^\gamma / (C_{e50}^\gamma + C_e^\gamma) \quad (3)$$

Hierbei sind E der Effekt, E₀ der Effekt ohne Pharmakon, E_{max} der maximale Effekt mit Pharmakon, C_e die Effektkompartimentkonzentration, C_{e50} die Effektkompartimentkonzentration, welche 50 % des maximalen Effektes erzielt und γ die Steilheit der Kon-

zentrations-Effekt-Kurve. Bezogen auf den Zusammenhang zwischen Propofolkonzentration im Gehirn und BIS-Wert entspricht E_0 dem BIS-Wert des wachen Patienten vor Einleitung der Narkose und E_{\max} dem niedrigsten BIS-Wert während der Narkose. Der sigmoidale Zusammenhang zwischen BIS-Wert und C_e ist in der folgenden **Abb. 2** dargestellt.

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) * C_e^\gamma / (C_{e50}^\gamma + C_e^\gamma)$$

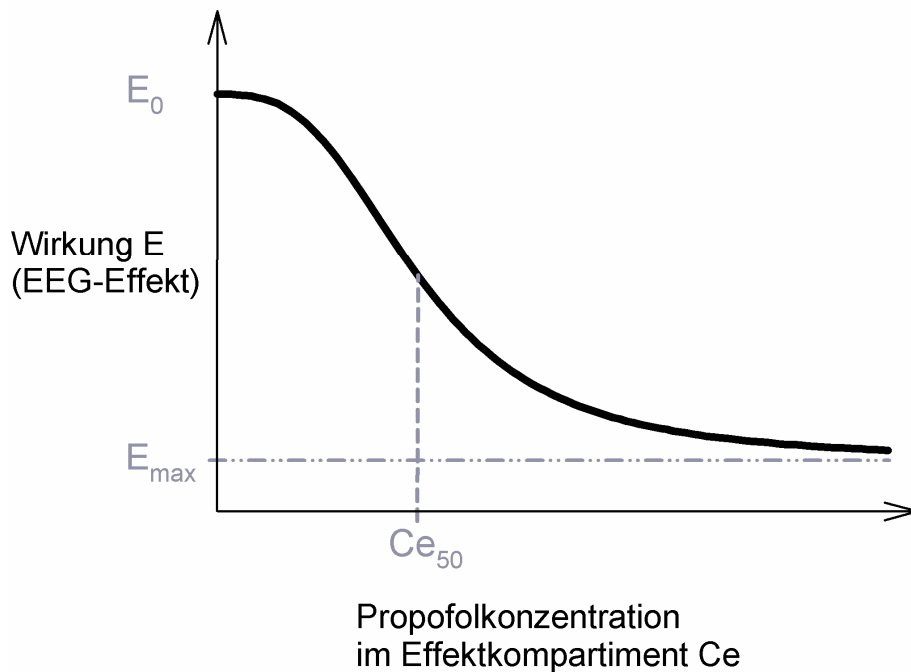


Abb. 2: Darstellung des sigmoidalen Zusammenhanges zwischen der Propofolkonzentration im Effektkompartiment C_e und der von ihr hervorgerufenen Wirkung E

2.4 Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Veränderung einer Variablen eine gleichgerichtete Veränderung einer von ihr abhängigen Variablen erzielt. Sie erlaubt einen Vergleich der beiden pharmakokinetischen Parametersätze bezüglich ihrer Fähigkeit, Veränderungen des BIS-Wertes zu prognostizieren. Der BIS-Wert ist abhängig von C_e . Fällt bzw. steigt der BIS-Wert, so muss zuvor eine Erhöhung bzw. eine Erniedrigung der Effektkompartimentkonzentration stattgefunden haben, vorausgesetzt Fehlmessungen können ausgeschlossen werden. P_K kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei der Wert 1 bedeuten würde, dass der Entwicklung des BIS-Wertes jedes Mal eine gleichgerichtete Entwicklung der C_e vorausging. Ein Modell, bei dem keine eindeutige Beziehung zwischen den Variablen erkennbar ist, erhält den P_K -Wert 0,5 und ein Modell, in welchem sich die Variablen immer entgegengesetzt entwickeln, erhält den P_K -Wert 0. Da sich die beiden zu vergleichenden Werte gegensätzlich entwickeln (der BIS-Wert steigt und C_e fällt oder umgekehrt), wurde aus Praktikabilitätsgründen anstatt des BIS-Wertes die Zahl „100 – BIS“ zur Berechnung von P_K verwendet. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit erlaubt einen Vergleich von pharmakodynamischen Modellen bezüglich der Glaubhaftigkeit der mit ihrer Hilfe errechneten Werte.

3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Antworten auf folgende Fragen zu finden:

- In wie weit stimmen die anhand der pharmakokinetischen Parametersätze von Marsh et al. (1991) und von Schnider et al. (1998) errechneten Werte für C_{pl} von Propofol mit den tatsächlich gemessenen Konzentrationen im Patientenplasma überein?
- Die nach welchem Parametersatz berechneten Ergebnisse für C_e korrelieren eher mit der Entwicklung des BIS und haben folglich eine höhere P_K ?
- Wie wach müssen die Patienten sein, um die neurologische Testung durchführen zu können, d.h. wie hoch waren BIS, C_{pl} und C_e ?

4. Methoden

4.1 Studiendesign

In dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie (NCT-Nummer: NCT01128465) wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Bonn sowie der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn Patienten untersucht, welche sich im Rahmen einer neurochirurgischen Operation einer Wachkraniotomie unterziehen mussten. Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und der entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn erteilte am 23.12.2008 unter der laufenden Nummer 226/08 ihr Einverständnis für die Studie. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, welche sich im Zeitraum von September 2008 bis Mai 2010 einer Wachkraniotomie unterziehen mussten und präoperativ ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie schwangere Frauen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Indikation für einen Eingriff in Schlaf-Wach-Schlaf-Technik waren Operationen am oder in unmittelbarer Nähe des Sprachzentrums, wobei während der Operation Hirntumore oder pharmakotherapie resistente Epilepsien auslösende Dysplasien reseziert werden sollten.

4.2 Perioperativer Verlauf

4.2.1 Prämedikation

Die Patienten erhielten am Morgen der Operation keine Benzodiazepine zur Prämedikation, da diese möglicherweise die Vigilanz und Kooperation während der Wachphasen beeinträchtigt hätten. Zudem erhöhen sie das Risiko der Atemwegsverlegung durch Erschlaffung der Pharynxmuskulatur (Schulz et al., 2006).

Am Morgen der Operation erhielten die Patienten entsprechend einer Richtdosierung von 2 µg/kg Körpergewicht Clonidin zur Anxiolyse. Da bei der Wachkraniotomie in Spontanatmung die Möglichkeit einer Aspiration von Magensaft besteht, wurde bei allen Patienten der Magen-pH erhöht. Zur Reduktion der Magensäureproduktion erhielten die Patienten entweder 40 mg Pantoprazol, 40 mg Omeprazol oder 150 mg Ranitidin.

4.2.2 Narkoseeinleitung

Bei Ankunft im Einleitungssaal wurde bei allen Patienten die Standardüberwachung, bestehend aus EKG, Pulsoxymetrie und NIBP angelegt. Die Stirn des Patienten wurde mit einer alkoholischen Desinfektionslösung gereinigt (Kodan[®], Firma Schülke, Norderstedt, Deutschland). Anschließend wurde dem Patienten eine BIS-Elektrode (BIS Quatro, Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA, USA) aufgeklebt. Soweit es das Operationsgebiet zuließ, wurden drei Elektroden gemäß den Herstellerangaben von medial nach lateral auf eine Hälfte der Stirn und die vierte neben dem Auge befestigt. Diese Elektroden wurden mit dem BIS Monitor verbunden, welcher während der Operation der Überwachung der Narkosetiefe diente.

Die Nasenschleimhaut der Patienten wurde als Vorbereitung auf die nasale Intubation mit 0,1 %-igen Xylometazolin-Nasentropfen behandelt und mit 2 %-igem Lidocainspray betäubt. Anschließend wurde eine 16 oder 18 Gauge Verweilkanüle in eine Unterarmvene verbracht, über welche die Patienten eine Vollelektrolytlösung (Jonosteril[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) erhielten.

Um eine optimale Blutdrucküberwachung während der Anästhesieeinleitung zu gewährleisten, wurde den Patienten in Lokalanästhesie (Mepivacain 1 %) eine Arterienverweilkanüle in die A. radialis gelegt und darüber die ersten Blutproben entnommen. Daraufhin wurde mit der Propofolinfusion (initiale Förderrate: 2000 mg/h) begonnen.

Nachdem die Patienten eine ausreichende Narkosetiefe, charakterisiert durch einen BIS-Wert zwischen 40 und 50, erreicht hatten, wurde die Propofolförderrate reduziert und es wurde ein weiterer, großlumiger (16-14 Gauge) peripherer Venenzugang gelegt. Anschließend wurde die nasale Intubation vorgenommen, wobei der Tubus unterhalb der Epiglottis, ca. 1 cm kranial der Stimmritze platziert wurde. Somit wurde die Fähigkeit der Patienten, während der Wachphasen zu kommunizieren, nicht behindert. Über den Tubus erfolgte die Zufuhr von Sauerstoff mit 4 l/min, während die Patienten allzeit spontan atmeten.

Abschließend erhielten die Patienten einen Urinkatheter sowie eine Wärmedecke und konnten dann in den Operationssaal geschoben werden. Dort wurde die korrekte Tubuslage mithilfe eines Bronchoskops kontrolliert.

4.2.3 Propofol-Applikation

Für die Narkosen in dieser Studie wurde Propofol 2 %-ig verwendet, dies entspricht einer Konzentration von 20 mg/ml. Propofol wurde in 50 ml-Perfusorspritzen aufgezogen und mithilfe eines Perfusors (Perfusor compact, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) infundiert. Die Infusionsrate wurde anhand des angezeigten BIS-Wertes manuell gesteuert und durch das Programm „TCI Bonn for Windows“ kontinuierlich aufgezeichnet (TCI Bonn for Windows Version 2.00 by A. Hoeft, J.-L. Griffoul). Dieses Programm errechnet anhand des Gewichtes, der Größe und des Geschlechtes des Patienten sowie der infundierten Menge an Propofol die Effektkompartimentkonzentration basierend auf dem Parametersatz von Marsh et al. (1991).

4.2.4 Remifentanil-Applikation

Das Analgetikum Remifentanil wurde in der Konzentration 20 µg/ml ebenfalls in 50 ml-Spritzen aufgezogen und über einen Perfusor appliziert. Im Gegensatz zu Propofol wurde die Infusionsrate nicht manuell durch den Anästhesisten eingestellt, sondern mithilfe einer TCI berechnet. Dies geschah durch das Programm „TCI Bonn for Windows“ unter Verwendung des Parametersatzes von Minto et al. (1997). Auch die Remifentanil-infusionsraten wurden während der gesamten Operation aufgezeichnet.

4.2.5 Datenaufzeichnung

In dieser Studie wurde mit einem Laptop des Modells Dell Latitude C800 (Model No. PP01X, Dell Ireland) welcher das Betriebssystem Windows 2000 Professional verwendete und dem Aspect A-2000 BIS-Monitor (Version XP) mit der BIS-Version 4.0 (System revision 3.22., Hardware revision 2.0) von Aspect Medical Systems Inc. gearbeitet.

Wie bereits beschrieben wurden sowohl die Propofol- als auch die Remifentanilinfusionsraten während der gesamten Operation in 5-sekündigen Abständen aufgezeichnet. Zusätzlich wurde mithilfe des Programms Win Log für jeden Patienten eine neue Datei angelegt, welche das Geschlecht, das Gewicht und die Größe des Patienten speicherte (Win Log Version 1.00, Aspect Medical Systems). Win Log zeichnete perioperativ alle fünf Sekunden den aktuellen BIS-Wert auf und erlaubte darüber hinaus die manuelle Eingabe wichtiger perioperativer Ereignisse, wie z. B. die Intubation, den Hautschnitt,

den Beginn der neurologischen Tests oder die einzelnen Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie.

4.2.6 Operationsverlauf

Da der Patient während der Operation spontan atmen sollte, wurde die Zielkonzentration von Remifentanyl möglichst niedrig gehalten. Vor der Ausführung schmerzhafter Maßnahmen, wie der Anlage der Kopfhaltung, wurde zusätzlich eine Infiltration mit Lokalanästhetika durchgeführt. Hierfür wurde eine Mischung aus 5 ml Mepivacain 1 %, 15 ml Ropivacain 0,75 % und 0,1 ml Suprarenin 0,1 % appliziert. Nachdem der Kopf des Patienten mithilfe der Mayfield-Klemme fixiert worden war, wurde das Operationsgebiet mit farbiger Desinfektionslösung abgewaschen und anschließend steril abgedeckt. Mit der beschriebenen Mischung aus Mepivacain und Ropivacain führten die Operateure anschließend einen Hemiskalpblock auf der zu operierenden Seite durch. Dies führte zu einer Betäubung der Nerven, welche die Kopfhaut sensibel innervieren. Dann wurde die Kopfhaut eröffnet und die Kalotte freigelegt. Nun folgte die Kraniotomie. An die Entfernung der Knochenschuppe schloss sich die Eröffnung der Dura an. Nachdem der Operateur die Hirnareale um den Tumor freigelegt hatte, wurde die Propofolinfusion unterbrochen, woraufhin der Patient zügig aus der Narkose erwachte und im Anschluss die neurologischen Tests begonnen werden konnten (Kaplan et al., 1983).

Nach dem Abschluss der neurologischen Tests wurde die Propofolinfusion erneut gestartet, zunächst mit einer initialen Infusionsrate von 2000 mg/h. Nach Eintritt der Bewusstlosigkeit erfolgte die Steuerung der Laufrate nach aktuellem BIS-Wert.

Nachdem eine tiefe Anästhesie eingetreten war, wurden sieben der zwölf Patienten fiberoptisch intubiert. Sie hatten aufgrund einer langen Operationsdauer und nachlassender Wirkung der Lokalanästhetika Schmerzen im Wundgebiet angegeben und erhielten daher in der Schlafphase eine erhöhte Dosis Remifentanyl. Da diese das Risiko einer Atemdepression barg, wurden diese Patienten intubiert. Dazu musste lediglich der Tubus über die Glottis hinausgeschoben und der Cuff geblockt werden. Unter maschineller Beatmung und ausreichender Analgesie konnte die Operation dann beendet werden. Die anderen fünf Patienten gaben während der gesamten Operation keine Schmerzen an, so dass die Operation in Spontanatmung und unter einer niedrig dosierten Remifentanylinfusion beendet werden konnte.

Nachdem die Dura und die Haut verschlossen waren und der Verband angelegt war, wurde die Propofolinfusion beendet und die Patienten erwachten erneut zügig aus der Anästhesie. Eine postoperative Überwachung auf der neurochirurgischen Intensivstation schloss sich bei allen Patienten an die Wachkraniotomie an. Lediglich ein Patient konnte nicht im Operationssaal extubiert werden und wurde unter maschineller Beatmung auf die Intensivstation verlegt. Er wurde etwa zwei Stunden später problemlos extubiert.

4.2.7 Neurologische Tests

Während der intraoperativen Wachphase wurde der „Boston Naming Test“ (Kaplan et al., 1983) durchgeführt, bei dem den Patienten auf einem Monitor alltägliche Gegenstände, wie z.B. eine Gabel, eine Banane oder ein Stuhl, gezeigt werden. Diese musste der Patient laut, deutlich und in einem Satz („Das ist eine Gabel.“ etc.) benennen. Ein Patient, bei dem der Tumor in Nachbarschaft zum motorischen Cortex lag, musste zudem einfache motorische Übungen, wie das Heben eines Armes oder Beines, ausführen.

Mithilfe eines kortikalen Stimulators konnten nun einzelne Areale in und um den Tumor elektrisch stimuliert werden, um das betreffende Gebiet für die Dauer der Stimulation auszuschalten. Traten während der Stimulation eines Areals neurologische Defizite auf, welche nach Beendigung der Stimulation reversibel waren, so wurde das betreffende Areal als funktionell eingestuft und dementsprechend nicht reseziert.

Zusätzlich zu diesen neurologischen Tests (Kaplan et al., 1983), die allein die Eingrenzung des Resektates zum Ziel hatten, wurden neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Anhand dieser sollten das implizite und explizite Erinnerungsvermögen an die intraoperative Wachphase analysiert werden. Dazu wurden die Patienten präoperativ nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen (A und B) eingeteilt. Gegen Ende der Wachphase wurden den Patienten jeweils eine von zwei kurzen Geschichten (A oder B) sowie fünf Wortpaare (A oder B) vorgelesen (siehe **Anhang**). Der Patient wurde aufgefordert, sich möglichst viele Einzelheiten der Geschichte bzw. so viele Wortpaare wie möglich zu merken. Anschließend wurde die Propofolinfusion gestartet. Sowohl die Benennung der Wortpaare als auch die Wiedergabe der Geschichte sind Kategorien des Wechsler-Memory-Scale-Revised-Tests, welcher in der Neuropsychologie zur Überprüfung ver-

schiedener Gedächtnisleistungen und –funktionen verwendet wird (Härting et al., 2000; Wechsler, 1987).

Am ersten postoperativen Tag wurden die wachen Patienten anhand eines Fragebogens zu ihren Erinnerungen an die intraoperative(n) Wachphase(n) befragt. Für jedes richtig benannte Wortpaar erhielten die Patienten einen Punkt und für jedes Detail der Geschichte, welches die Patienten wiedergeben konnten, erhielten sie ebenfalls einen Punkt. Somit betrug die Maximalpunktzahl fünf Punkte für die Wortpaare und 25 Punkte für die Geschichte.

4.3 Analyse der Pharmakokinetik von Propofol

4.3.1 Messung der Propofol-Plasmakonzentration

Während der Operation wurden pro Patient zehn bis 25 arterielle Blutproben entnommen. Hierfür wurden Lithium-Heparin-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) mit einem Fassungsvermögen von 5,5 ml eingesetzt. Diese wurden im Operationssaal auf Eis gekühlt und innerhalb von zwei Stunden bei 12 °C und 3000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten zentrifugiert (Multifuge 3 S-R, Firma Heraeus, Hanau, Deutschland). Anschließend wurde das Plasma mit Plastikpipetten in Reagenzgläser umgefüllt und diese mit Plastikstöpseln verschlossen. Die Proben wurden dann bis zum Versand im Juli 2010 bei –20 °C gelagert. Die Analyse der Plasmaproben wurde aufgrund fehlender Kapazitäten an den Universitätskliniken Bonn von einem auswärtigen Labor durchgeführt. Unter Verwendung von zwei Styroporbehältern, welche mit Trockeneis pellets gefüllt waren, erfolgte der Versand der Proben an das Labor C3P Analysis, ITTC Building, Tamar Science Park in Plymouth, England. Dort wurden sie in einem gut dreimonatigen Zeitraum (3. November 2010 bis 11. Februar 2011) mittels HPLC ausgewertet, wobei die ältesten Proben zuerst bearbeitet wurden. Die Propofolkonzentration jeder Probe wurde zweimal bestimmt, anschließend wurde als endgültiges Ergebnis der Mittelwert der beiden Werte errechnet.

Die HPLC oder High-performance liquid chromatography ist ein chemisches Trennverfahren, bei dem das zu untersuchende Stoffgemisch in einer Flüssigkeit gelöst und dann mit hohen Drücken (bis zu 400 bar) als mobile Phase durch dünne Säulen geleitet wird. Diese sind mit einem Adsorbens, der stationären Phase, gefüllt (Dörner et al., 2006).

Durchläuft die mobile Phase nun die stationäre Phase kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Adsorbens und den in der mobilen Phase gelösten Bestandteilen. Aufgrund dieser Wechselwirkungen werden die einzelnen Bestandteile unterschiedlich stark zurückgehalten und durchlaufen die stationäre Phase unterschiedlich schnell. Die Zeit, die ein Bestandteil benötigt, um die Trennsäule zu durchwandern und am unteren Ende zu verlassen wird als Retentionszeit bezeichnet (Zeeck et al., 2003). Anschließend wird die Art und Menge der isolierten Komponenten mit Hilfe eines Detektors (z.B. Massenspektrometer, Fluoreszenzspektroskopie) bestimmt.

Vor Beginn der Analyse wird den Proben eine bestimmte Menge eines so genannten internen Standards zugefügt. Dies ist ein Stoff, der der zu untersuchenden Substanz ähnlich ist, aber nicht in der ursprünglichen Probe vorkommt. Sollte es während der Untersuchungen zu einem Probenverlust kommen, so kann dieser anhand des internen Standards am Ende der Analyse quantifiziert und die ermittelte Konzentration der zu untersuchenden Substanz korrigiert werden (Hallbach, 2006). Für die vorliegenden Untersuchungen wurde als interner Standard 4-*tert*-Octylphenol verwendet.

In dieser Studie wurde vor der eigentlichen HPLC eine so genannte Festphasenextraktion durchgeführt. Dieses Verfahren dient der Anreicherung der zu untersuchenden Stoffe aus der Probe. Ähnlich wie bei der HPLC wird die Probe auf eine Säule appliziert. Diese Säule ist mit einer Festphase (Sorbens) gefüllt, welche mit dem zu untersuchenden Stoff in der Probe interagiert und ihn in der Säule zurückhält. Wäscht man nun mit einem Lösungsmittel die Säule aus, so werden die übrigen Probenbestandteile ausgespült und verlassen die Säule am unteren Ende, während die zu untersuchende Substanz in der Säule verbleibt. Nun wird die Substanz mit einem weiteren Lösungsmittel aus der Säule heraus gewaschen und aufgefangen (Hallbach, 2001). 20 ml dieser konzentrierten Proben wurden dann mittels HPLC analysiert. In dieser Studie wurden für die Festphasenextraktion C18-Kartuschen mit einem Sorbentengewicht von 100 mg sowie einem Volumen von 1 ml verwendet.

Basierend auf der von Yeganeh und Ramzan publizierten Methode von 1997 kamen in dieser Studie C18(2)-Säulen mit Kieselgel mit einer Länge von 150 mm, einem Innendurchmesser von 4,6 mm sowie einer Partikelgröße von 3 µm zum Einsatz. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Methanol und Wasser im Volumenverhältnis 3:1 verwendet und mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min auf die Säule appliziert. Abschließend

erfolgte die Konzentrationsbestimmung von Propofol und dem internen Standard mittels Fluoreszenzspektroskopie. Hierbei betrug die Anregungsstrahlung 276 nm und die Emissionsstrahlung Strahlung 310 nm.

4.3.2 Berechnung der Propofol-Plasmakonzentration

Die weitere pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analyse erforderte engmaschige Informationen über C_{pl} , was mit der beschriebenen laborchemischen Analyse technisch nicht zu bewerkstelligen war. Daher wurde C_{pl} mit einem von Bruhn et al. entwickelten Excel-Makro berechnet, welches anhand eines vom Nutzer gewählten pharmakokinetischen Parametersatzes in definierten Zeitabständen die Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen eines Medikamentes ermittelt (Bruhn und Bouillon, 2002). Dabei berücksichtigt es sowohl die Gabe von Boli als auch Veränderungen der Infusionsrate. Bruhn et al. legten dieser Tabelle das 3-Kompartimentmodell zugrunde und erstellten eine Gleichung zur Berechnung des Massenflusses im zentralen Kompartiment A_1 in einem definiertem Zeitintervall Δt :

$$\Delta A_1 = [k_{21} * A_2 + k_{31} * A_3 - (k_{10} + k_{12} + k_{13}) * A_1 + R] * \Delta t + B \quad (4)$$

wobei A_2 und A_3 das gut und das schlecht durchblutete Kompartiment, k_{21} , k_{31} , k_{10} , k_{12} und k_{13} die Flusskonstanten, R die Infusionsrate und B die Bolusmenge sind.

Unter Verwendung der Infusionsrate, den pharmakokinetischen Parametersätzen von Marsh et al. (1991) und von Schnider et al. (1998) und den patientenspezifischen Daten wie Gewicht, Größe und Alter wurde offline mithilfe des Excel-Makros von Bruhn et al. eine Tabelle mit den Ergebnissen für C_{pl} und C_e erstellt. Da die Infusionsrate alle fünf Sekunden aufgezeichnet wurde, erfolgte auch die Berechnung der Konzentrationen alle fünf Sekunden.

Insgesamt wurden für jeden Patienten drei Datensätze generiert:

- die gemessene C_{pl}
- C_{pl} gemäß der Pharmakokinetik nach Marsh et al. (1991)
- C_{pl} gemäß der Pharmakokinetik nach Schnider et al. (1998)

4.3.3 Vergleich gemessener und berechneter Propofolplasmakonzentrationen

Der Unterschied zwischen der tatsächlich gemessenen und der berechneten Propofolkonzentration wurde für jede einzelne Blutprobe mittels des Vorhersagefehlers PE quantifiziert (Varvel et al., 1992):

$$PE = \frac{\text{gemessene } C_{pi} - \text{berechnete } C_{pi}}{\text{berechnete } C_{pi}} * 100 \quad (5)$$

Die Berechnung des Vorhersagefehlers erfolgte für die beiden Modelle nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998) getrennt, so dass pro Blutprobe zwei Vorhersagefehler bestimmt wurden.

Anschließend wurde für jeden Patienten der individuelle mittlere Vorhersagefehler MDPE sowie dessen Standardabweichung σ_{PE} bestimmt. Da PE nicht normalverteilt ist, wird hierfür der Median und nicht der Mittelwert verwendet. MDPE und σ_{PE} werden für den i-ten Patienten folgendermaßen ermittelt:

$$MDPE_i = \text{Median} \{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad (6)$$

$$\sigma_{PE_i} = \text{Standardabweichung} \{PE_{ij}, j = 1, \dots, n_i\} \quad (7)$$

wobei N_i die Anzahl der Blutproben des i-ten Patienten ist.

Während MDPE die Tendenz des Fehlerbereiches für ein Probenkollektiv angibt, so sagt der mediane absolute Vorhersagefehler MDAPE etwas über das Maß der Ungenauigkeit zwischen gemessenen und berechneten Werten aus (Swinhoe et al., 1998).

MDAPE und seine Standardabweichung σ_{APE} werden nach den Formeln

$$MDAPE_i = \text{Median} \{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\} \quad (8)$$

$$\sigma_{APE} = \text{Standardabweichung} \{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, n_i\} \quad (9)$$

kalkuliert.

Zusätzlich zum Median wurde für jeden Patienten als Streuungsmaß die Standardabweichung von PE berechnet. Schließlich wurden die Daten von MDPE, MDAPE und ihren Standardabweichungen über das gesamte Patientenkollektiv gemittelt.

Je kleiner die Werte für PE, MDPE und MDAPE ausfallen, desto kleiner ist der Fehlerbereich indem die berechneten Werte liegen und desto präziser ist somit das den Berechnungen zugrunde liegende Modell (Masui et al., 2010). Aufgrund des Aufbaus der Formeln werden die Ergebnisse für PE, MDPE und MDAPE als Prozentangaben ausgedrückt. Glass et al. (2005) empfahlen in ihrer Publikation einen MDPE zwischen -20 % und + 20 % sowie einen MDAPE < 30 %.

4.3.4 Berechnung der Propofolkonzentration im Effektkompartiment

Basierend auf C_{pl} wurde die Propofolkonzentration im Effektkompartiment (C_e) gemäß der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{dC_e}{dt} = (C_{pl} - C_e) \times k_{e0}$$

(10)

(Wiczling et al., 2012).

Hierbei ist k_{e0} die Flusskonstante, die den Übertritt von Propofol vom Plasma in das Effektkompartiment und zurück determiniert. Sie wird auch als Wirkortäquilibriumskonstante bezeichnet (Heidegger et al., 2004). Je größer sie ist, desto schneller gleichen sich C_{pl} und C_e einander an (Bruhn et al., 2005). Zur Auswahl eines geeigneten k_{e0} -Wertes wurden verschiedene Methoden angewandt: Erstens wurden die von Marsh et al. (1991) bzw. Schnider et al. (1999) publizierten Werte verwendet ($k_{e0} = 0,26/\text{min}$ bzw. $0,456/\text{min}$).

Zweitens wurden individuell angepasste k_{e0} -Werte berechnet, die durch eine simultane pk/pd-Analyse ermittelt wurden (Sheiner et al., 1979). Bei einer Darstellung des BIS in Abhängigkeit von C_{pl} stellt man fest, dass die Kurven für ansteigende und abfallende Propofolplasmakonzentrationen nicht übereinander liegen, sondern eine Lücke, die so genannte Hysterese, zwischen ihnen besteht (**Abb. 3**). Diese Hysterese ist Ausdruck der zeitlichen Verzögerung, mit der ein Ausgleich zwischen C_{pl} und C_e erfolgt. Während die Konzentration am Wirkort und die Narkosetiefe theoretisch eng miteinander korrelieren, kann eine feste C_{pl} unterschiedliche Ausprägungen des Effektes hervorrufen (Hei-

degger et al., 2004). Gleichzeitig können bei einer bestimmten Narkosetiefe deutlich voneinander abweichende Konzentrationen im Plasma vorliegen.

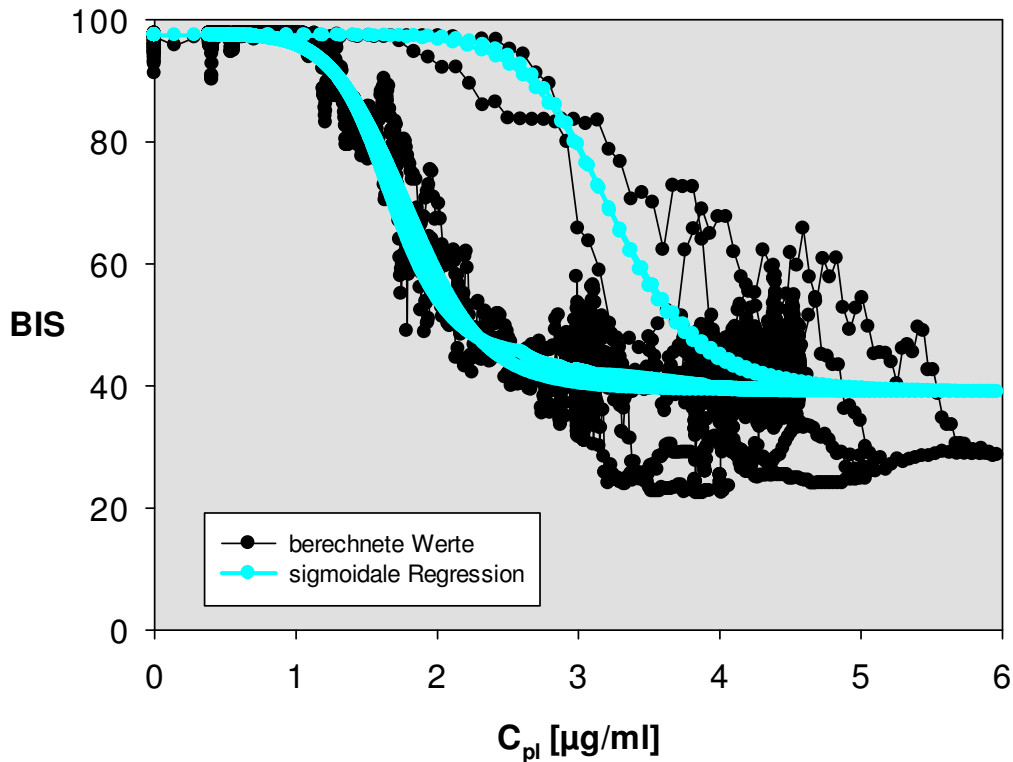


Abb. 3: Zusammenhang von BIS und Propofolkonzentration im Plasma (C_{pl}) vor individueller Optimierung der pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter am Beispiel eines Patienten. Die farbige Kurve ergibt sich durch sigmoidale Regression, wobei die Fläche zwischen den farbigen Kurven als Hysterese bezeichnet wird.

Unter Einsatz des Solver Tools von Microsoft Excel und Verwendung der oben genannten Formel wurde k_{e0} solange modifiziert, bis die Fläche dieser Lücke minimal war. Dies ergibt den individuell angepassten k_{e0} -Wert (**Abb. 4**).

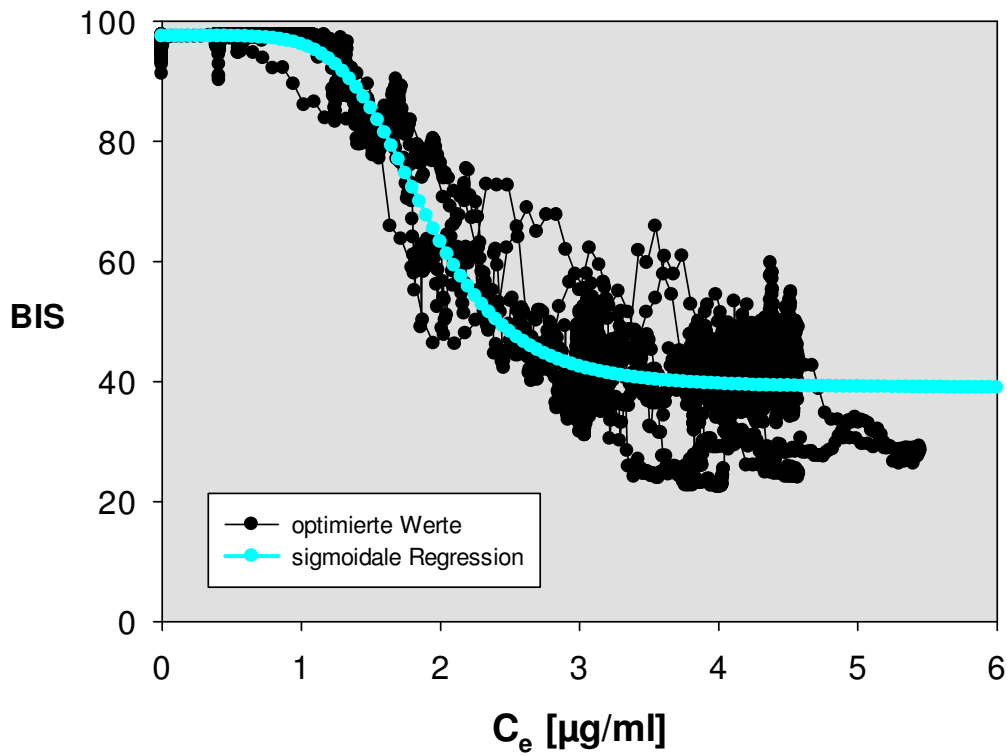


Abb. 4: Zusammenhang von BIS und Propofolkonzentration nach Optimierung (d.h. Minimierung der Hysterese) der pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter. Die Propofolkonzentrationen entsprechen nun denen im Effektkompartiment (C_e).

Drittens wurde k_{e0} wie von Minto et al. (2003) beschrieben berechnet, sodass bei allen Patienten nach einem identischen Zeitintervall (t_{peak}) von 1,6 Minuten die maximale Propofolwirkung erreicht war. Dies basiert auf der theoretischen pharmakologischen Überlegung, dass alle Patienten unabhängig von Alter, Größe und Gewicht nach einem Propofolbolus innerhalb eines identischen Intervalls (konstantes t_{peak}) einen maximalen Propofoleffekt zeigen müssten (Minto et al., 2003). Somit müssen folglich die Werte für k_{e0} bei verschiedenen Patienten variieren. Die folgende **Tab. 3** gibt eine Übersicht über die verschiedenen k_{e0} -Werte der Patienten dieser Studie, ausgehend von einer t_{peak} von 1,6 Minuten.

Patient	k_{e0} [/min]
AC 04	0,33705
AC 05	0,31527
AC 06	0,33805
AC 08	0,37796
AC 10	0,36662
AC 11	0,40516
AC 13	0,35468
AC 14	0,45895
AC 15	0,36030
AC 16	0,36342
AC 17	0,43082
AC 18	0,35914
AC 19	0,45284

Tab. 3: k_{e0} -Werte nach Schnider et al. (1999) bei einem t_{peak} von 1,6 Minuten

Insgesamt wurden für jeden Patienten fünf Datensätze generiert:

- **Marsh** mit C_e gemäß der Pharmakokinetik von Marsh et al. mit fixiertem k_{e0} nach Marsh et al. (1991)
- **Marsh fit** mit C_e gemäß der Pharmakokinetik von Marsh et al. (1991) mit individuell optimiertem k_{e0}
- **Schnider** mit C_e gemäß der Pharmakokinetik von Schnider et al. mit fixiertem k_{e0} nach Schnider et al. (1998, 1999)
- **Schnider fit** mit C_e gemäß der Pharmakokinetik von Schnider et al. (1998, 1999) mit individuell optimiertem k_{e0}
- **Schnider t_{peak}** mit C_e gemäß der Pharmakokinetik von Schnider et al. (1998, 1999) mit fixiertem t_{peak} und individuellem k_{e0}

4.4 Analyse der Pharmakodynamik von Propofol

4.4.1 Artefaktbereinigung

Die Aufzeichnung des BIS-Wertes unterliegt unterschiedlichen Störfaktoren, wie z.B. okulomotorischen Bewegungen oder Manipulation in der Nähe der Hautareale, von denen die EEG-Signale abgeleitet werden. Diese Störungen können zu einer Aufzeichnung von Fehlerwerten führen, welche außerhalb des üblichen Spektrums des BIS-Wertes liegen. Da fehlerhafte BIS-Werte nicht für die späteren Berechnungen verwendet werden konnten und auch ein einfaches Löschen derselbigen zu Folgefehlern in den weiteren Analysen geführt hätte, wurden falsche BIS-Werte durch plausible Werte ersetzt. War lediglich ein einziger Wert fehlerhaft, so wurde er durch den Mittelwert der BIS-Werte unmittelbar vor und nach ihm ausgetauscht. War der BIS-Wert über mehrere Intervalle inkorrekt, so wurde sein Verlauf vor und nach dieser fehlerhaften Episode betrachtet. War er dabei konstant und wurde während der fehlerhaften Zeitspanne die Infusionsrate nicht verändert, so wurde für die falschen BIS-Werte erneut der Mittelwert der Werte vor und nach der fehlerhaften Episode eingesetzt. Befand sich der BIS-Wert hingegen in einer auf- oder absteigenden Entwicklung, so wurde er durch solche Werte ersetzt, wie sie bei einer vorherigen oder nachfolgenden Einschlaf- oder Erwachungsphase auftraten.

4.4.2 Berechnung der Pharmakodynamik von Propofol

Wie bereits beschrieben existiert ein sigmoidaler Zusammenhang zwischen der C_e und dem BIS-Wert. Nachdem in der pharmakokinetischen Analyse für jeden Patienten die Effektkompartiment- und die Plasmakonzentrationen nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998) in einem fünfsekündigen Intervall berechnet wurden, erfolgte in der pharmakodynamischen Analyse die Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit den BIS-Werten. Dabei wurde zunächst jedem BIS-Wert seine für den jeweiligen Zeitpunkt errechnete C_e zugeordnet. Da dies alle fünf Sekunden geschah, ergab sich eine beträchtliche Anzahl an Wertepaaren. Diese wurden nun in ein Koordinatensystem eingetragen, wobei auf der Abszisse der BIS-Wert und auf der Ordinate die C_e abzulesen waren. Durch die entstehende Punktwolke wurde nun die sigmoidale Kurve basierend auf der Formel nach Hill gezogen (1910). Dabei wurden zunächst feste Werte für die diversen Variablen verwendet ($E_0 = 92$; $E_{max} = 85$; $C_{e50} = 1,94$; $\gamma = 1,75$).

Mithilfe des Solver Tools von Excel wurde nun in der bereits erwähnten, simultanen pk/pd-Analyse das Bestimmtheitsmaß R^2 maximiert. R^2 beschreibt den Anteil der Varianz der abhängigen Variablen (BIS) durch das Modell (Weiß, 2005). Dies bedeutet, dass mit steigenden Werten für R^2 eine Varianz des BIS-Wertes in zunehmendem Maße durch eine Änderung der C_e erklärt werden kann und nicht durch andere, unberücksichtigte Faktoren hervorgerufen ist. R^2 wird in diesem Fall wie folgt berechnet:

$$R^2 = \frac{\sum (E_{\text{gemessen}} - E_{\text{berechnet}})^2}{\sum (E_{\text{gemessen}} - \bar{E}_{\text{gemessen}})^2} \quad (11)$$

wobei $\bar{E}_{\text{gemessen}}$ der Mittelwert der gemessenen BIS-Werte ist.

R^2 wird maximiert indem die Fehlerquadrate in **Abb. 3** minimiert und die Hysterese somit deutlich verkleinert wird. Dies führte zu neuen, individuell angepassten Werten für die pharmakokinetische Variable k_{e0} sowie für die pharmakodynamischen Parameter E_0 , E_{max} , C_{e50} und γ . Somit entstanden für jeden Patienten fünf pharmakodynamische Datensätze, d.h. jeweils einer für jeden C_e -Datensatz.

4.4.3 Analyse der Vorhersagewahrscheinlichkeit

Um diese fünf pharmakodynamischen Datensätze zu validieren wurde für jeden die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K mit dem Excel-Makro PKMACRO von Smith berechnet (Smith et al., 1996). Für jeden Patienten wurden insgesamt fünf P_K -Werte ermittelt, die jeweils die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Serie an Effektkompartimentkonzentrationen bezüglich der Entwicklung des BIS-Wertes abbildeten. Diese fünf Serien wurden mit folgenden Parametersätzen berechnet:

- **Marsh** mit dem ursprünglichen Satz von Marsh et al. (1991)
- **Schnider** mit dem ursprünglichen Satz von Schnider et al. (1998, 1999)
- **Marsh fit** mit dem im Rahmen der pharmakodynamischen Analyse individuell optimierten Parametersatz basierend auf Marsh et al. (1991)
- **Schnider fit** mit dem im Rahmen der pharmakodynamischen Analyse individuell optimierten Parametersatz basierend auf Schnider et al. (1998, 1999)

- **Schnider** t_{peak} mit dem Parametersatz nach Schnider et al. (1998, 1999) mit fixiertem t_{peak}

Wie bereits erwähnt wurde aus Gründen der Praktikabilität C_e mit dem Wert „100 – BIS“ verglichen.

4.5 Demonstration der Analysedurchführung am Beispiel eines Patienten

4.5.1 Gegenüberstellung von BIS und Propofolkonzentrationen

Im ersten Schritt der Analyse wurden die elektronisch gespeicherten Patienten- und Operationsdaten, die BIS-Werte und die Propofol- und Remifentanilkonzentrationen mithilfe verschiedener Exceltabellen synchronisiert. Fehlerhafte BIS-Werte wurden wie bereits beschrieben durch plausible Werte ersetzt. Die Grafik demonstriert den zeitlichen Verlauf des BIS-Wertes, der C_{pl} und der C_e von Propofol, berechnet durch das Programm TCI Bonn mit dem Parametersatz nach Marsh et al. (1991).

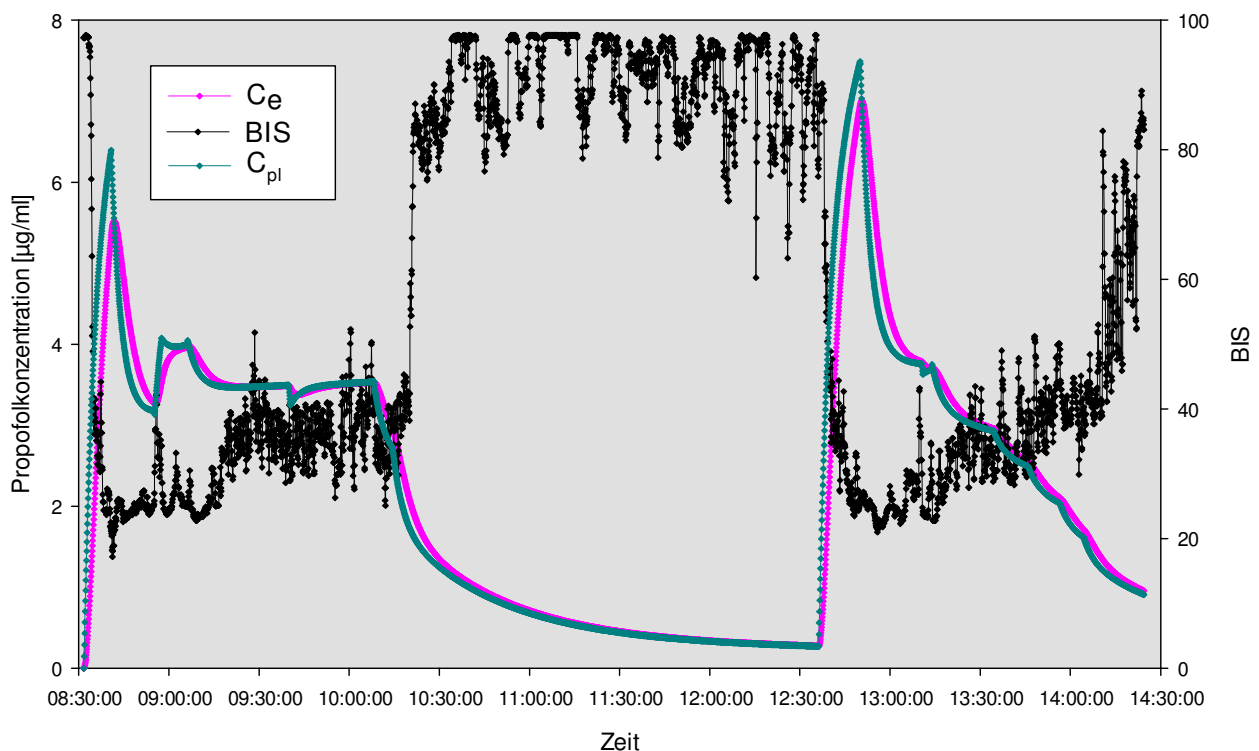


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf des BIS-Wertes und der intravenösen und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol am Beispiel eines Patienten

4.5.2 Pharmakokinetische Analyse

Im zweiten Schritt der Analyse wurde unter Verwendung des Excel Spreadsheets von Bruhn et al. (2002) und den Parametersätzen von Marsh et al. (1991) und von Schnider et al. (1998) die Werte für C_{pl} und C_e von Propofol ermittelt. Obwohl sowohl das Programm TCI Bonn als auch das Spreadsheet von Bruhn et al. (2002) mit dem Datensatz von Marsh et al. (1991) arbeiteten, ergaben sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsintervalle und Anzahl der Nachkommastellen leichte Unterschiede in den berechneten Konzentrationen.

Abb. 6 zeigt den Verlauf der Plasma- und der Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol basierend auf den Datensätzen von Marsh et al. (1991) und von Schnider et al. (1998).

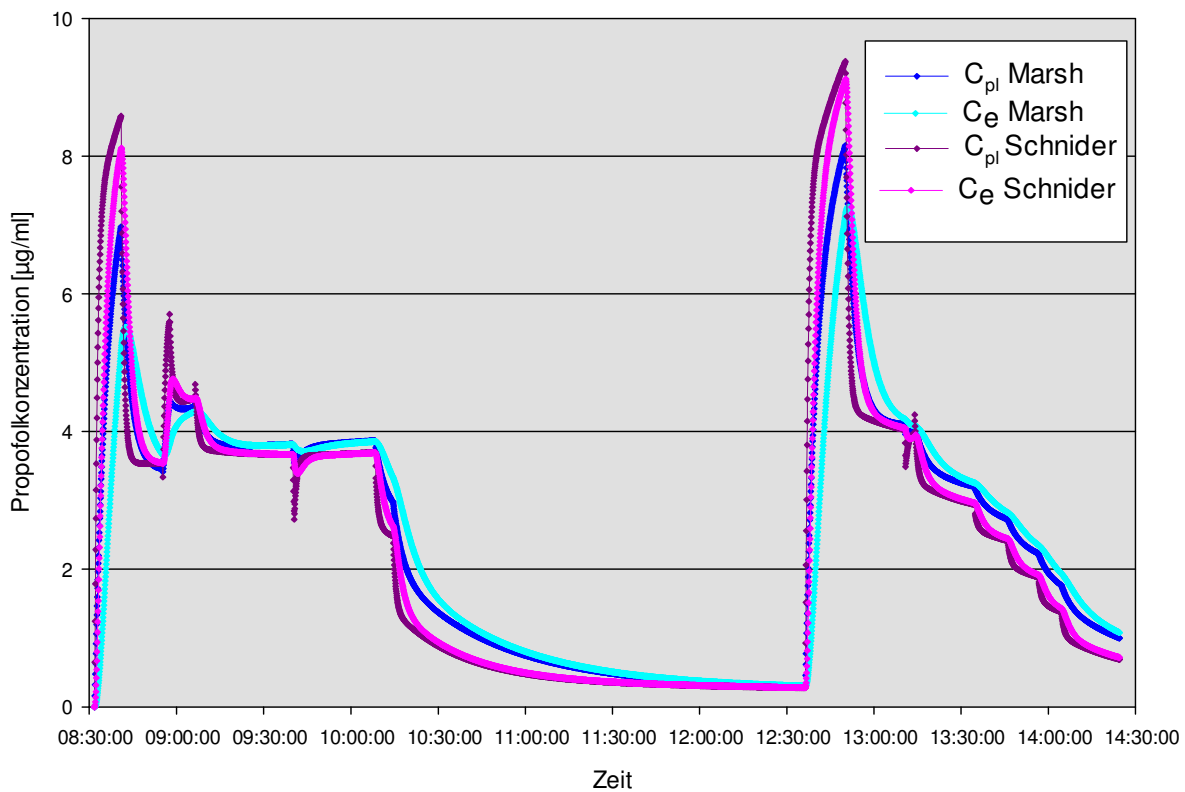


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der intravenösen und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998)

4.5.3 Pharmakodynamische Analyse

Im dritten Schritt der Analyse wurde jedem gespeicherten BIS-Wert seine zeitlich korrespondierende C_e zugeordnet und diese Paare anschließend als Punktwolken in Koordinatensysteme eingetragen. Mithilfe des Solver Tools von Excel wurden daraufhin k_{e0} , E_0 , E_{max} , C_{e50} sowie γ optimiert. Die **Abb. 7** und **8** zeigen die Beziehung zwischen C und E vor und nach der simultanen pk/pd-Analyse mit Optimierung der verschiedenen Parameter.

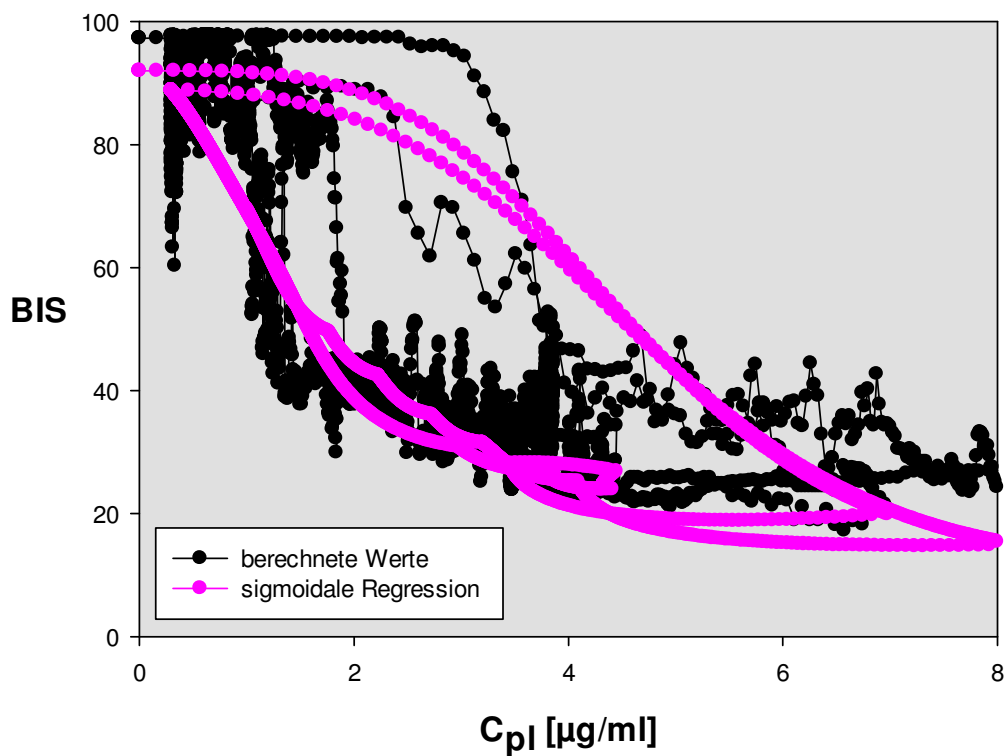


Abb. 7: Punktwolke mit Hysterese vor pk/pd-Analyse

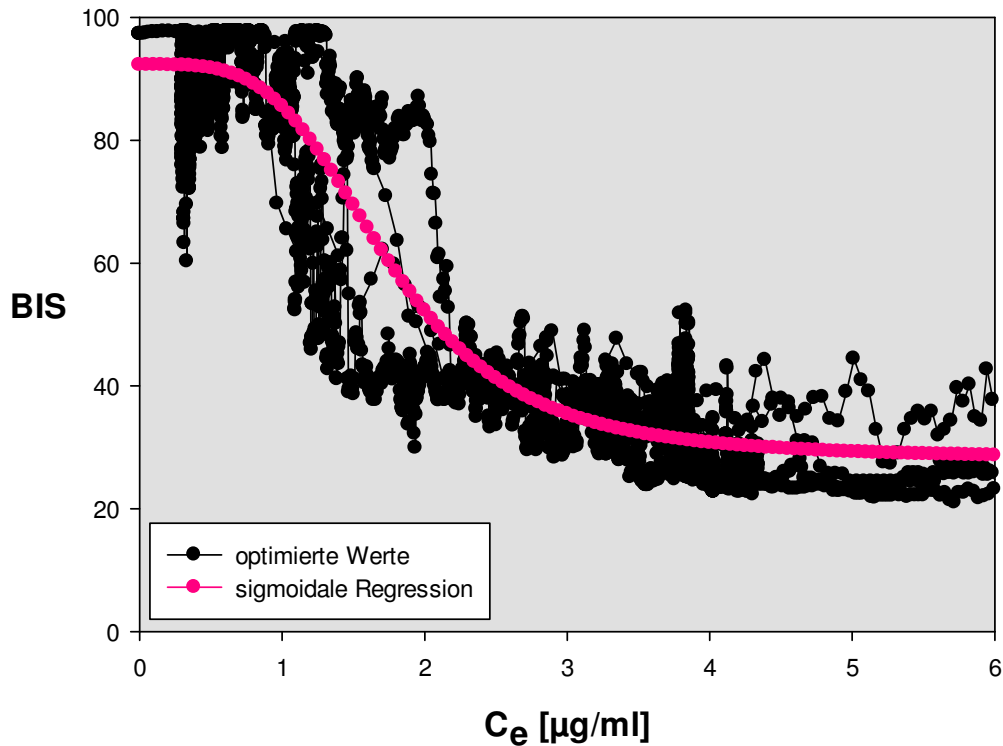


Abb. 8: Punktwolke mit kollabierter Hysterese nach pk/pd-Analyse

4.5.4 Analyse der Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K

Im vierten Schritt der Analyse erfolgte die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K unter Verwendung des Excel-Makros von Smith et al. (1996).

4.6 Analyse der BIS-Werte und Propofolkonzentrationen im Plasma und im Effektkompartiment während der neurologischen Tests

Wie bereits erwähnt wurden mithilfe von Win Log wichtige perioperative Ereignisse zusammen mit der Uhrzeit, zu der sie stattfanden, gespeichert. Zu diesen Ereignissen zählten auch das Erwachen des Patienten aus der Narkose, der Beginn der neurologischen Tests, sowie der erneute Beginn der Propofolinfusion nach Beendigung der Tests. Um nun die BIS-Werte, Plasmakonzentrationen und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol während der neurologischen Tests zu ermitteln, wurden für jeden Patienten die Uhrzeiten, zu denen die Propofolinfusion nach Beendigung der

Tests fortgeführt wurde, festgestellt. Dabei wurde bewusst dieser Zeitpunkt und nicht z.B. der Start der neurologischen Tests gewählt, da dem Abfall der Propofolkonzentration im Plasma und im Gehirn während der Tests besonderes Interesse galt. Anschließend wurden aus den pharmakokinetischen Dateien die korrelierenden BIS-Werte und Plasmakonzentrationen nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998, 1999) und aus den pharmakodynamischen Dateien die Effektkompartimentkonzentrationen nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998, 1999) (jeweils nach dem ursprünglichen Datensatz und dem individuell angepassten Datensatz) und nach Schnider t_{peak} herausgesucht und tabellarisch zusammengefasst. Des Weiteren wurden die zu dieser Uhrzeit gemessenen Plasmakonzentrationen festgehalten. Bei den drei Patienten, welche zwei Testreihen absolvierten, wurden folglich zweimal die zugehörigen Werte notiert und aus diesen der Mittelwert errechnet.

4.7 Statistik

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programmes SigmaPlot for Windows (Version 12.3, Systat Software Inc.) durchgeführt. Die Parametersätze wurden – im Falle der Normalverteilung – mittels gepaartem t-Test verglichen. Andernfalls wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewandt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen. Falls nicht anders erwähnt erfolgt die Angabe der Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung.

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Von ursprünglich 14 Patienten lehnte einer unmittelbar vor der Operation die Studienteilnahme ab, so dass eine Fallzahl von 13 Patienten verblieb, wobei bei nur zwölf Patienten Blutproben entnommen wurden.

Die Patienten (sechs männlich und sieben weiblich) waren $43,2 \pm 14,9$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) alt, wogen $75,3 \pm 10,7$ kg und hatten eine Größe von $173,7 \pm 6,3$ cm. Das Kollektiv umfasste einen Patienten der ASA-Klasse I, elf Patienten der ASA-Klasse II und einen ASA-III-Patienten. Die Indikation zur Wachkraniotomie bestand bei drei Patienten aufgrund pharmakotherapie-resistenter Epilepsien und bei zehn Patienten aufgrund eines Hirntumors.

5.2 Operationsdaten

Die Operationsdauer, definiert als die Zeitspanne von Beginn des Hautschnittes bis Ende der Hautnaht, betrug $253,1 \pm 42,4$ Minuten.

Bei zehn Patienten wurde während der Operation eine Wachphase durchgeführt, wobei die Dauer der Wachphase $110,5 \pm 31,7$ Minuten betrug. Lediglich drei Patienten wurden ein zweites Mal während der Operation aus der Narkose erweckt. Ein Patient war insgesamt 75 Minuten wach (50 Minuten + 25 Minuten), ein Patient 135 Minuten (85 Minuten + 50 Minuten) und ein Patient 75 Minuten (55 Minuten + 20 Minuten). Bei diesen Patienten wurde in der ersten Wachphase ein Großteil der Tests absolviert, während die zweite Wachphase lediglich der Kontrolle des Operationsergebnisses diente.

5.3 Pharmakokinetik

5.3.1 MDPE und MDAPE

Tab. 4 zeigt eine Übersicht über MDPE und MDAPE der einzelnen Patienten für die Parametersätze nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998).

Patient	MDPE_{Marsh}	MDPE_{Schnider}	MDAPE_{Marsh}	MDAPE_{Schnider}
AC 04	-31,7	-34,6	31,7	34,6
AC 06	-14,5	-7,5	32,6	18,0
AC 08	-4,1	-13,7	20,9	15,1
AC 10	-28,2	-11,0	37,2	24,5
AC 11	9,3	33,9	19,7	33,9
AC 13	-14,8	-17,0	19,8	17,0
AC 14	1,3	14,6	38,0	18,3
AC 15	-14,8	-3,0	29,5	10,7
AC 16	0,2	16,9	9,6	17,6
AC 17	3,6	10,3	15,7	14,6
AC 18	-34,6	-26,2	42,7	26,2
AC 19	-12,2	-27,6	49,7	27,6
MW	-11,7	-5,4	28,9	21,5
SW	14,3	20,7	12,0	7,7

Tab. 4: MDPE und MDAPE der einzelnen Patienten

Der mittlere Vorhersagefehler MDPE lag bei Verwendung des Parametersatzes von Marsh et al. (1991) mit $-11,7 \pm 14,3$ % tendenziell ($p = 0,09$) höher als beim Parametersatz nach Schnider et al. (1998), welcher einen MDPE von $-5,4 \pm 20,7$ % erzielte (**Abb. 9**).

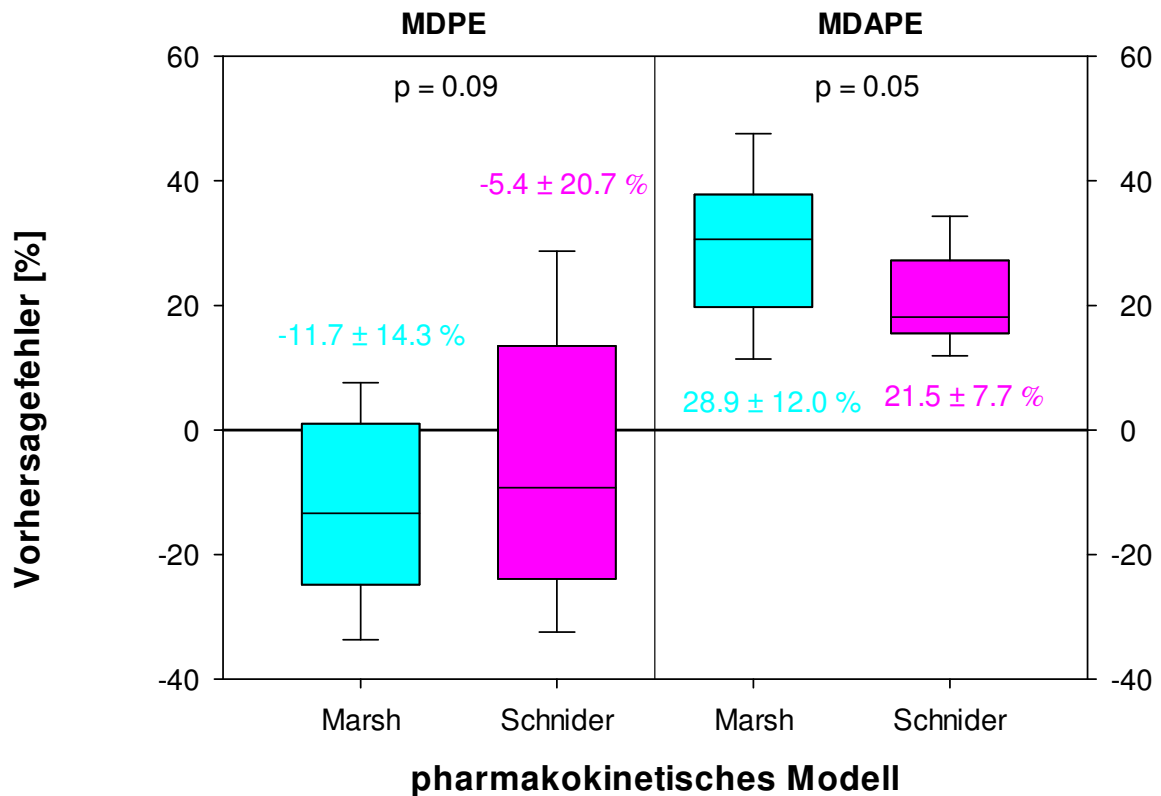


Abb. 9: Mittlerer Vorhersagefehler MDPE und mittlerer absoluter Vorhersagefehler MDAPE bei den Modellen nach Marsh et al. (1991) und nach Schnider et al. (1998)

Das Modell nach Marsh et al. (1991) führte zu einem signifikant ($p = 0,05$) höheren mittleren absoluten Vorhersagefehler MDAPE von $28,9 \pm 12,0$ % im Vergleich zum Parametersatz nach Schnider et al. (1998), bei dem der MDAPE bei $21,5 \pm 7,7$ % lag.

5.3.2 Vergleich der Standardabweichung

Sowohl die Standardabweichung für den mittleren Vorhersagefehler σ_{PE} , als auch die Standardabweichung für den mittleren absoluten Vorhersagefehler σ_{APE} fällt bei dem Modell nach Schnider et al. (1998) signifikant kleiner aus ($21,9 \pm 6,7$ % bzw. $16,0 \pm 4,9$ %, im Gegensatz zu Marsh et al. (1991) $40,8 \pm 11,0$ % bzw. $25,8 \pm 9,3$ %). Daraus lässt sich folgern, dass die nach Schnider et al. (1998) berechneten Konzentrationen zu einer geringeren Streuung führen als die nach Marsh et al. (1991) berechneten Konzentrationen.

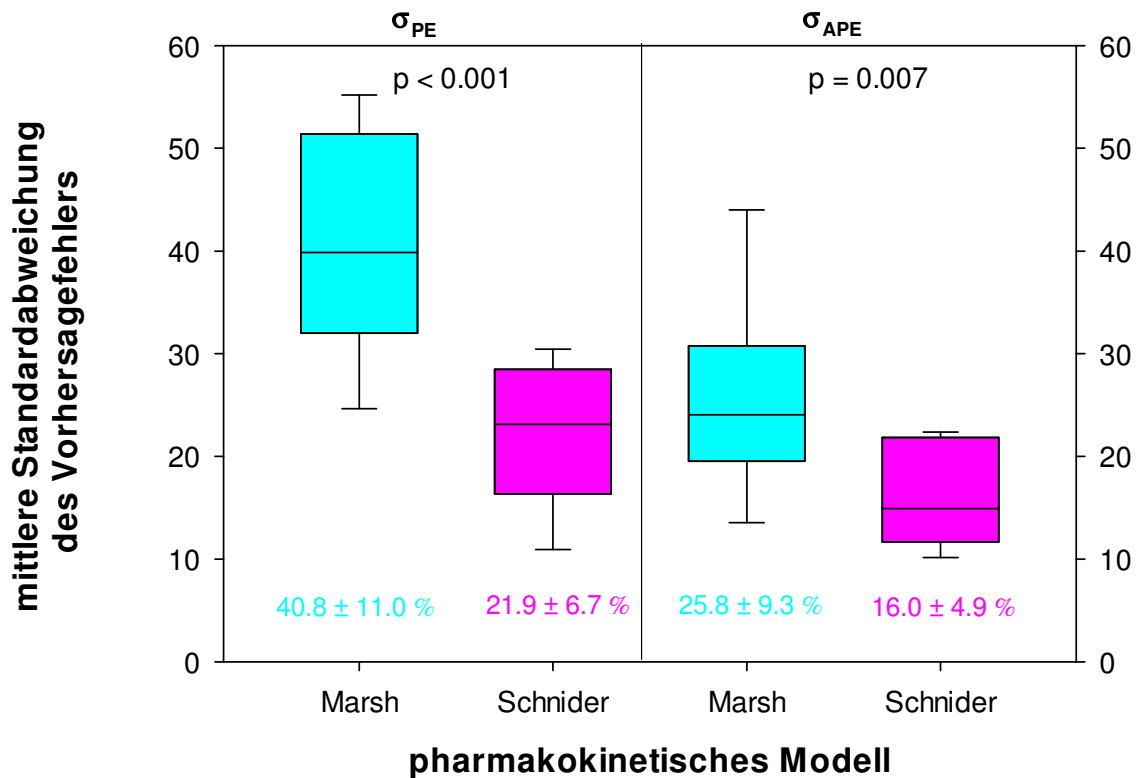


Abb. 10: Mittlere Standardabweichung des mittleren Vorhersagefehlers MDPE und des mittleren absoluten Vorhersagefehlers MDAPE bei den Modellen nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998)

5.3.3 Verlauf der Fehler in Abhängigkeit von der Propofolplasmakonzentration

Vergleicht man anhand einer Grafik die gemessenen Propofolkonzentrationen mit den berechneten, so fällt auf, dass der Tendenz der Modelle, die tatsächliche Propofolkonzentration zu über- bzw. unterschätzen eine Abhängigkeit der Plasmaspiegel zugrunde liegt. So ermittelt der Parametersatz nach Marsh et al. (1991) bei hohen Plasmaspiegeln ($> 5 \mu\text{g/ml}$) eine zu niedrige Konzentration. Im Bereich niedriger Konzentrationen ($< 4 \mu\text{g/ml}$) tendiert das Modell zu einer Überschätzung von C_{PI} .

Bei dem Parametersatz nach Schnider et al. (1998) kann in keinem Konzentrationsbereich eine eindeutige Tendenz zur Über- bzw. Unterschätzung festgestellt werden. Es ist jedoch erkennbar, dass mit steigenden Konzentrationen die Streuung um die Regressionsgerade zunimmt.

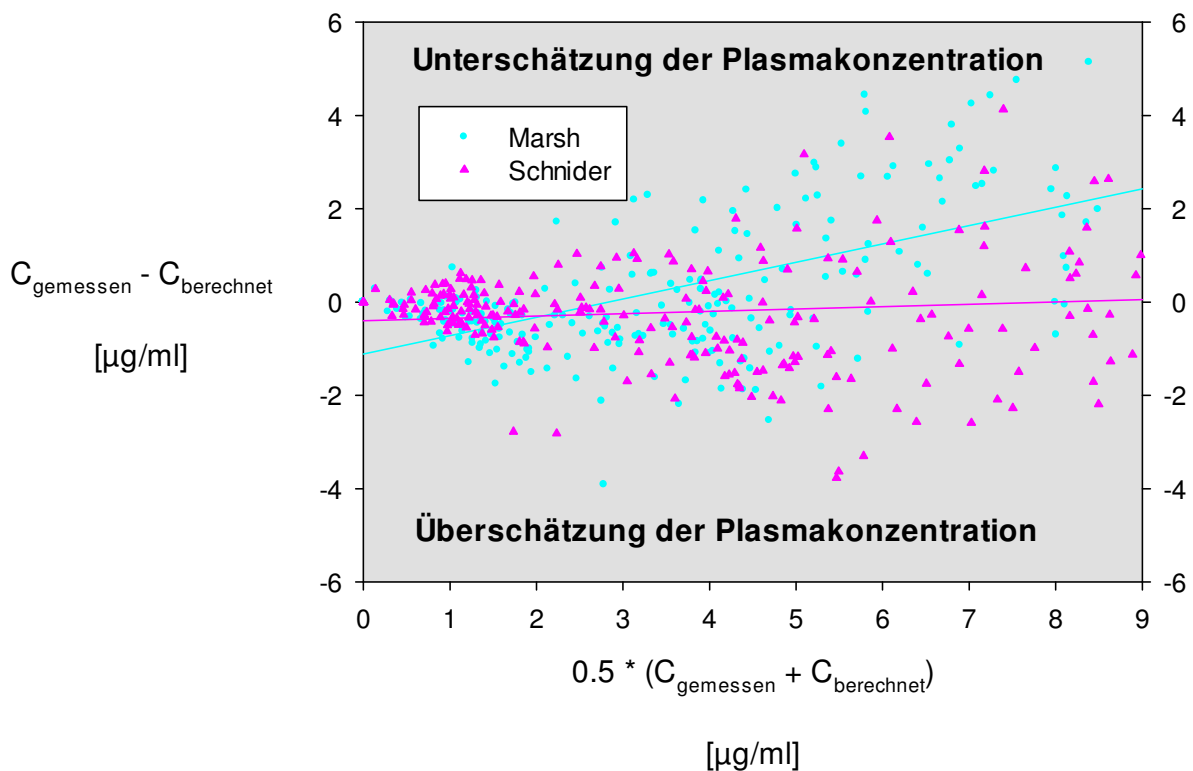


Abb. 11: Vergleich der gemessenen mit den berechneten Plasmakonzentrationen anhand eines Bland-Altman-Diagramms. In diesem Diagramm werden alle 244 entnommenen Blutproben sowie die jeweiligen Regressionsgeraden abgebildet. C_{gemessen} : gemessene Propofolkonzentration im Plasma, $C_{\text{berechnet}}$: nach Marsh et al. (1991; türkis) bzw. Schnider et al. (1998; pink) berechnete Propofolkonzentration

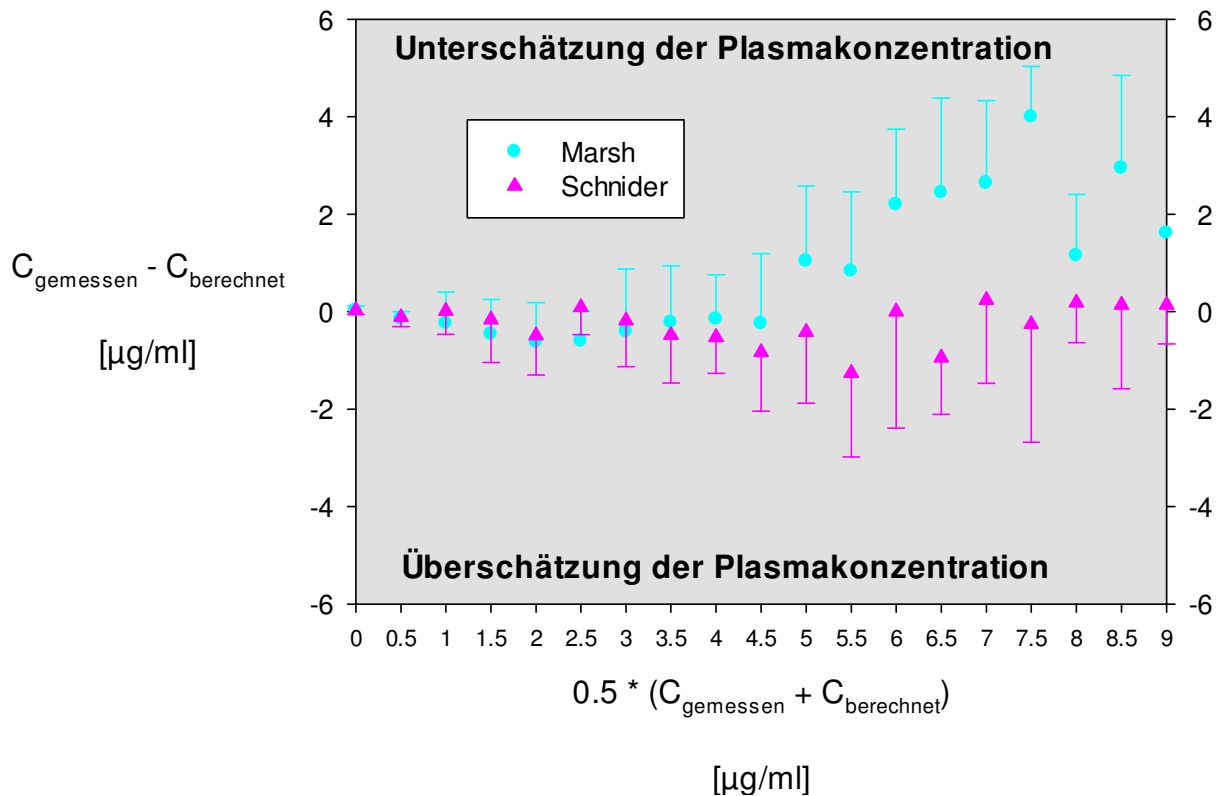


Abb. 12: Vergleich der gemessenen mit den berechneten Plasmakonzentrationen anhand eines Bland-Altman-Diagramms mit gruppierten Daten. Die X-Werte aus **Abb. 11** wurden hier in Gruppen à 0,5 $\mu\text{g/ml}$ zusammengefasst, die korrespondierenden Y-Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angezeigt. C_{gemessen} : gemessene Propofolkonzentration im Plasma, $C_{\text{berechnet}}$: nach Marsh et al. (1991; türkis) bzw. Schnider et al. (1998; pink) berechnete Propofolkonzentration

5.4 Pharmakodynamik

5.4.1 Pharmakodynamische Parameter

Die pharmakodynamische Analyse lieferte für jeden Patienten fünf Parametersätze, welche auf der ursprünglichen Gleichung von Hill (1910) basierten. Da sich die Größe der Variablen von Patient zu Patient stark unterschied, wurden für alle Werte der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. **Tab. 5** zeigt eine Gegenüberstellung der pharmakodynamischen Werte.

	Marsh	Marsh fit	Schnider	Schnider fit	Schnider t_{peak}
k_{e0}	0,26 (vorgegeben)	0,404 ± 0,143	0,456 (vorgegeben)	0,150 ± 0,042	0,378 ± 0,045
E_0		93,1 ± 4,7		94,2 ± 4,8	94,6 ± 5,3
E_{max}		31,5 ± 5,0		28,5 ± 6,1	31,9 ± 7,6
C_{e50}		2,30 ± 0,58		2,36 ± 0,65	1,94 ± 0,67
γ		4,87 ± 1,29		3,68 ± 1,08	3,68 ± 1,14
R^2	0,798 ± 0,056	0,863 ± 0,076	0,787 ± 0,055	0,866 ± 0,073	0,840 ± 0,076

Tab. 5: Übersicht der pharmakodynamischen Parameter. Daten = Mittelwert ± Standardabweichung, k_{e0} : Äquilibrierungskonstante, E_0 : BIS ohne Propofol, E_{max} : niedrigster BIS-Wert unter Propofolgabe, C_{e50} : Effektkompartimentkonzentration von Propofol, bei der 50% des maximalen Effektes (= niedrigster BIS-Wert) erzielt werden, γ : Steilheit der Konzentrations-Effekt-Kurve, R^2 : Bestimmtheitsmaß

Vor allem der Wert k_{e0} weist eine große Diskrepanz auf. Dies bedeutet, dass je nach verwendetem Parametersatz die Geschwindigkeit, mit der Propofol vom Plasma in das Effektkompartiment übertritt und dort seine Wirkung entfaltet, variiert. Aus Gleichung (8) ist ersichtlich, dass mit steigendem k_{e0} die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleiches zunimmt, d.h. Propofol schneller an- und abflutet.

Bei Schnider et al. (1999) geht dieser Konzentrationsausgleich nach dem ursprünglichen Parametersatz vergleichsweise zügig vonstatten, während es nach dem modifizierten Modell deutlich länger dauert bis das Effektkompartiment aufgesättigt ist. Bei dem Modell nach Marsh et al. (1991) entwickelt sich k_{e0} genau umgekehrt und Propofol wird nach der Modifikation des Original-Datensatzes sichtlich schneller umverteilt.

Ein weiterer interessanter Punkt ist der Vergleich der Werte für das Bestimmtheitsmaß R^2 . Je größer R^2 ist, desto weniger weichen die Wertepaare BIS/ C_e von der Kurve nach Hill (1910) ab. Die individuell angepassten Modelle Marsh fit und Schnider fit erreichen

höhere Werte für R^2 als das Modell Schnider t_{peak} . Für die Originaldatensätze nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1999) liegt das Bestimmtheitsmaß deutlich niedriger.

5.4.2 Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K

Für jeden Patienten wurden sechs Vorhersagewahrscheinlichkeiten P_K ermittelt. **Tab. 6** zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen dieser Wahrscheinlichkeiten.

Modell	P_K-Wert
C_e Marsh	$0,798 \pm 0,056$
C_e Marsh fit	$0,799 \pm 0,056$
C_e Schnider	$0,787 \pm 0,055$
C_e Schnider fit	$0,807 \pm 0,056$
C_e Schnider t_{peak}	$0,794 \pm 0,048$
MW	$0,797 \pm 0,053$

Tab. 6: Übersicht der gemittelten Werte für die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K

Da alle Werte zwischen 0,5 und 1 liegen, kann man bei einer Veränderung der C_e eine gleichsinnige Veränderung des Wertes „100 - BIS“ erwarten, was einer entgegengesetzten Veränderung des BIS-Wertes entspricht. Zudem erkennt man bei beiden Parametersätzen eine Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit nach der individuell optimierten pharmakodynamischen Analyse. Diese Verbesserung fällt bei dem Modell nach Schnider et al. (1999) stärker aus als bei dem nach Marsh et al. (1991).

5.5 Vergleich von BIS, C_{pl} und C_e in wichtigen Phasen der Operation

Die **Tab. 7** und **8** zeigen eine Übersicht wichtiger perioperativer Ereignisse und der zu diesen Zeitpunkten gemessenen Werte für BIS und C_{pl} von Propofol, sowie der errechneten Ergebnisse für C_{pl} und C_e nach den bekannten fünf Parametersätzen.

	BIS MW \pm SD	C_{pl} gemessen [μ g/ml] MW \pm SD	C_{pl} Marsh [μ g/ml] MW \pm SD	C_{pl} Schnider [μ g/ml] MW \pm SD
Einschalten des Propofol-perfusors	95,3 \pm 3,3	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
Verlust des Bewusstseins	54,9 \pm 18,6	6,65 \pm 2,30	4,30 \pm 0,70	7,10 \pm 1,51
Einführen des Nasopharyngealtubus	30,1 \pm 7,9	7,52 \pm 3,37	5,64 \pm 1,74	6,59 \pm 2,43
Anlage der Mayfield-Klemme	36,3 \pm 11,1	3,91 \pm 1,09	4,27 \pm 0,70	4,49 \pm 0,90
Hautschnitt	40,6 \pm 11,6	4,21 \pm 1,54	4,88 \pm 0,95	5,05 \pm 1,18
Abschalten des Propofol-perfusors	39,5 \pm 12,1	2,47 \pm 0,76	3,82 \pm 0,69	3,47 \pm 0,95
Rückkehr des Bewusstseins	76,6 \pm 7,1	1,15 \pm 0,40	1,88 \pm 0,44	1,39 \pm 0,41
Beginn der Tests	92,4 \pm 5,7	0,84 \pm 0,27	1,33 \pm 0,51	1,01 \pm 0,43
Einschalten des Propofol-perfusors	90,9 \pm 8,4	0,50 \pm 0,26	0,55 \pm 0,21	0,53 \pm 0,23
Verlust des Bewusstseins	67,4 \pm 16,6	6,99 \pm 1,93	4,53 \pm 1,29	7,57 \pm 1,37
endotracheale Intubation	34,6 \pm 12,4	5,98 \pm 1,95	6,22 \pm 1,82	6,91 \pm 2,69
Ausschalten des Propofol-perfusors	47,0 \pm 12,7	2,45 \pm 0,82	3,04 \pm 0,92	2,91 \pm 1,11
Rückkehr des Bewusstseins	79,3 \pm 10,6	1,25 \pm 0,28	1,74 \pm 0,43	1,46 \pm 0,46
Extubation	82,2 \pm 9,8	1,13 \pm 0,30	1,61 \pm 0,32	1,36 \pm 0,40

Tab. 7: BIS-Werte, gemessene und nach Marsh et al. (1991) bzw. Schnider et al. (1998) berechnete Propofolplasmakonzentrationen während wichtiger perioperativer Ereignisse

Bispektraler Index

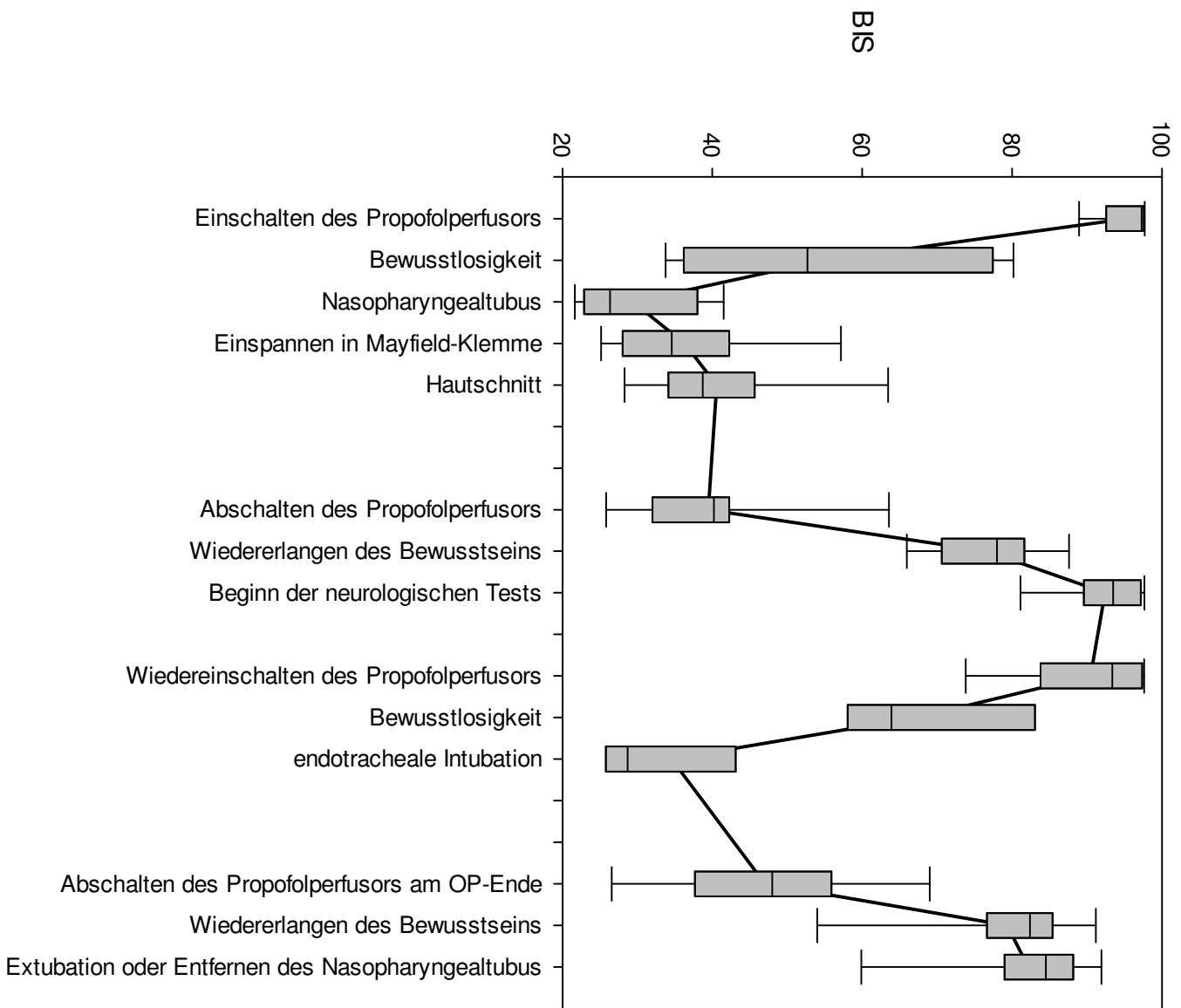


Abb. 13: Entwicklung des BIS-Wertes während wichtiger perioperativer Ereignisse

gemessene Plasmakonzentration

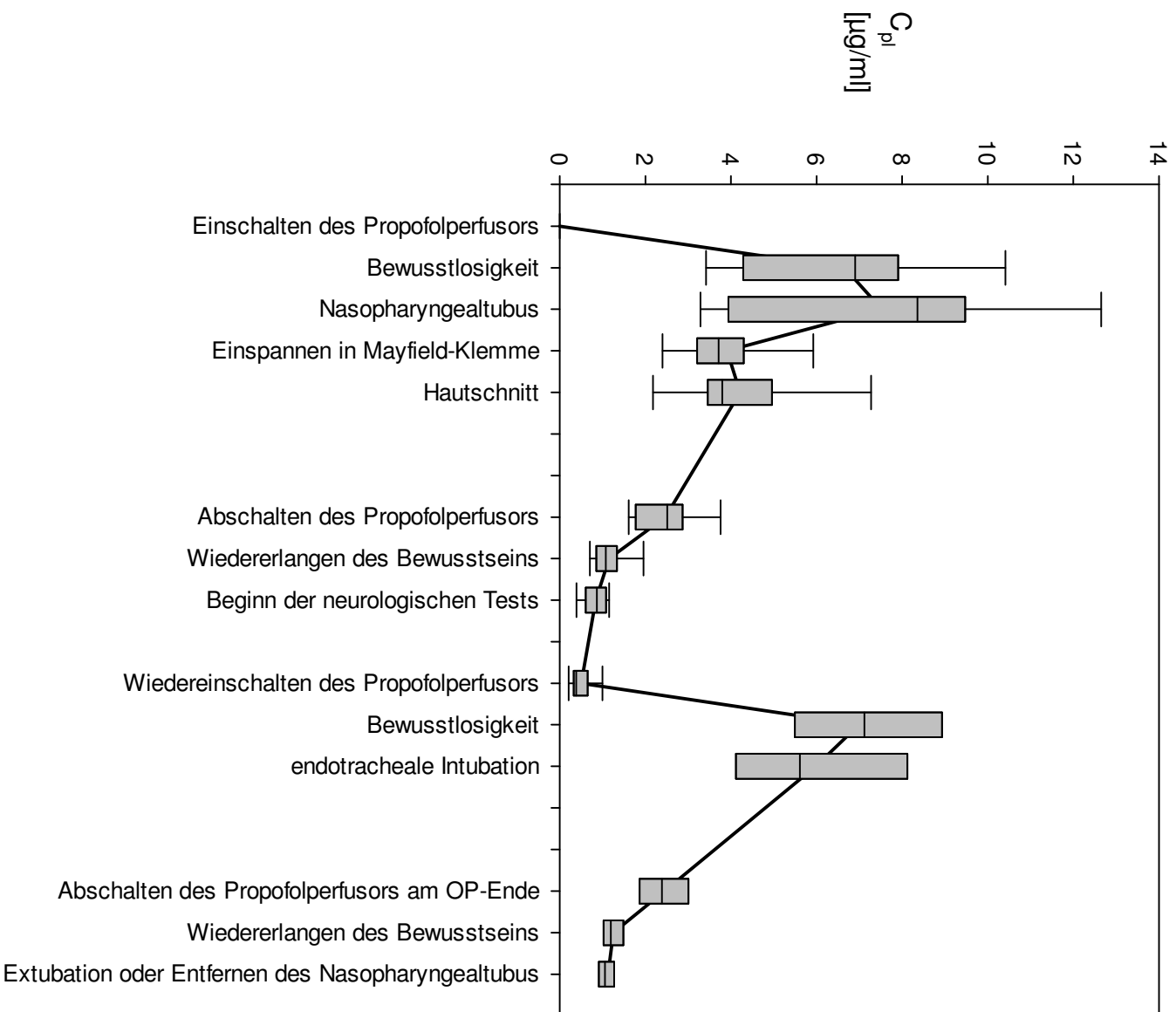


Abb. 14: Entwicklung der gemessenen Propofolplasmakonzentration während wichtiger perioperativer Ereignisse

Während bei zehn Patienten die neurologischen Tests in einer Wachphase abgearbeitet wurden, durchliefen drei Patienten jeweils zwei Wachphasen. Bei ihnen wurden die Werte für beide Wachphasen bestimmt und anschließend der Mittelwert gebildet. Die **Tab. 7** und **8** geben einen Überblick über die Entwicklung der verschiedenen Parameter während der gesamten Operation. Wichtig für die Analyse der neurologischen Tests sind vor allem drei Zeitpunkte, die in den **Tab. 7** und **8** grau schattiert wurden:

- (1) Abschalten des Propofolperfusors
- (2) Wiedererlangen des Bewusstseins (Return of consciousness, ROC)
- (3) Beginn der neurologischen Tests

	C_e Marsh [µg/ml] MW ± SD	C_e Marsh fit [µg/ml] MW ± SD	C_e Schnider [µg/ml] MW ± SD	C_e Schnider fit [µg/ml] MW ± SD	C_e Schnider t_{peak} [µg/ml] MW ± SD
Einschalten des Propofolperfusors	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Verlust des Bewusstseins	1,93 ± 0,81	2,45 ± 1,01	5,04 ± 1,03	2,63 ± 1,06	4,70 ± 1,11
Einführen des Nasopharyngealtubus	4,70 ± 1,32	5,07 ± 1,37	6,68 ± 1,88	5,07 ± 1,20	6,55 ± 1,83
Anlage der Mayfield-Klemme	4,25 ± 0,81	4,23 ± 0,82	4,47 ± 0,73	4,44 ± 0,81	4,49 ± 0,73
Hautschnitt	4,84 ± 1,02	4,83 ± 1,00	5,07 ± 1,32	4,97 ± 1,37	5,08 ± 1,34
Abschalten des Propofolperfusors	4,11 ± 0,74	4,05 ± 0,71	3,83 ± 1,07	4,16 ± 0,96	3,84 ± 1,07
Rückkehr des Bewusstseins	2,27 ± 0,60	2,13 ± 0,49	1,52 ± 0,44	2,08 ± 0,53	1,58 ± 0,49
Beginn der Tests	1,51 ± 0,69	1,43 ± 0,56	1,06 ± 0,47	1,28 ± 0,56	1,08 ± 0,50
Einschalten des Propofolperfusors	0,57 ± 0,23	0,56 ± 0,22	0,54 ± 0,24	0,56 ± 0,24	0,54 ± 0,24
Verlust des Bewusstseins	2,10 ± 1,20	2,62 ± 1,32	4,85 ± 1,66	2,71 ± 1,39	4,51 ± 1,62
Endotracheale Intubation	5,86 ± 1,23	5,94 ± 1,40	6,63 ± 2,20	6,03 ± 1,63	6,59 ± 2,11
Ausschalten des Propofolperfusors	3,18 ± 0,89	3,15 ± 0,91	3,14 ± 1,17	3,27 ± 1,12	3,14 ± 1,17
Rückkehr des Bewusstseins	2,10 ± 0,63	1,92 ± 0,52	1,57 ± 0,51	2,03 ± 0,67	1,64 ± 0,55
Extubation	1,85 ± 0,42	1,73 ± 0,35	1,43 ± 0,42	1,75 ± 0,45	1,46 ± 0,44

Tab. 8: Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol während wichtiger perioperativer Ereignisse

Die für die Analyse wichtigen Zeilen sind hervorgehoben und ihre Werte in **Tab. 9** zusammengestellt. Die BIS-Werte und Propofolkonzentrationen, bei denen die einzelnen Patienten erwachten bzw. bei denen die neurologischen Tests begonnen werden konnten, unterschieden sich zum Teil deutlich voneinander. Daher wurden Kriterien festgelegt, mithilfe derer das Erreichen dieser Zeitpunkte beurteilt und ein Vergleich zwischen den Patienten möglich werden sollte (siehe **Tab. 9**). So orientierten wir uns bei der Wahl der BIS-Kriterien an den gemessenen Werten und wählten der Einfachheit halber die „glatten“ Werte 75 und 90. Die Kriterien für die Plasmakonzentrationen wurden in Anlehnung an die gemessenen Propofolkonzentrationen im Plasma ausgesucht.

Parameter	Einheit	Abschalten des Propofolperfusors	Wiedererlangen des Bewusstseins	Beginn der neurologischen Tests
BIS		37,6 ± 7,8	75,4 ± 8,6	87,7 ± 9,7
BIS-Kriterium			75	90
C_{pl} gemessen	µg/ml	2,47 ± 0,76	1,15 ± 0,40	0,84 ± 0,27
C_{pl} Marsh	µg/ml	3,82 ± 0,69	1,88 ± 0,44	1,33 ± 0,51
C_{pl} Schnider	µg/ml	3,47 ± 0,95	1,39 ± 0,41	1,01 ± 0,43
C _{pl} -Kriterium	µg/ml		1,2	0,8
C_e Marsh	µg/ml	4,11 ± 0,74	2,27 ± 0,60	1,51 ± 0,69
C_e Marsh fit	µg/ml	4,05 ± 0,71	2,13 ± 0,49	1,43 ± 0,56
C_e Schnider	µg/ml	3,83 ± 1,07	1,52 ± 0,44	1,06 ± 0,47
C_e Schnider fit	µg/ml	4,16 ± 0,96	2,08 ± 0,53	1,28 ± 0,56
C_e Schnider t_{peak}	µg/ml	3,84 ± 1,07	1,58 ± 0,49	1,08 ± 0,50
C _e -Kriterium	µg/ml		1,5	1,0

Tab. 9: BIS-Werte, gemessene und nach Marsh et al. (1991) bzw. Schnider et al. (1998) errechnete Propofolkonzentrationen während ausgewählter perioperativer Ereignisse

5.6 Neuropsychologische Tests

Insgesamt wurde bei neun Patienten der postoperative Erhebungsbogen ausgefüllt, fünf von ihnen wurden bereits am Tag der Operation befragt, vier am ersten postoperativen Tag. Zwei Patienten litten postoperativ an einer sensorischen Aphasie, was die Befragung in einem Fall erschwerte (die Patientin konnte nur mit dem Kopf nicken bzw. ihn schütteln, eine verbale Kommunikation war nicht möglich) und im zweiten Fall unmöglich machte. Die Zusammenstellung der Ergebnisse ist in **Tab. 10** zu sehen. Kein Patient konnte in der postoperativen Evaluation ein Wortpaar richtig benennen und lediglich drei Patienten erinnerten sich an die ihnen vorgelesene Geschichte, wobei die Punktezahlen mit eins, drei und fünf sehr gering ausfielen.

	Einleitungsraum	Intubation	Hautschnitt	1.Testphase	Defizit 1.Testphase	2. Testphase	Defizit 2.Testphase	OP-Ende	Besonderheiten
AC05	J	N	N	J	J	N*	N	N	*nur 1 WP erinnerlich
AC06	J	N	J	J	k.A.	/	/	k.A.	Aphasie
AC08	J	N	N	J	J	J	J	J	
AC10	N	N	N	N	/	/	/	N	
AC11	J	N	N	J	N	/	/	N	
AC13	J	N	N	J	N	/	/	N	
AC15	J	J	N	J	N	/	/	k.A.	
AC16	J	N	N	J	J	/	/	k.A.	
	7 von 8	1 von 8	1 von 8	7 von 8	3 von 6	1 von 2	1 von 2	1 von 5	

AC07 und AC 09: Gridimplantation

AC 12 nahm nicht an der Studie teil

AC 14 litt postoperativ an einer Aphasie, sodass eine Befragung nicht möglich war

AC 04 (2 Testphasen), AC17, AC 18 und AC 19 ohne Befragungsbogen

Tab. 10: Erinnerung der Patienten an wichtige, perioperative Ereignisse

J: Erinnerung, N: keine Erinnerung, /: trifft auf diesen Patienten nicht zu, k.A: keine Angaben aus dem Befragungsprotokoll ersichtlich

6. Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie

6.1.1 Wachkraniotomie

Die Wachkraniotomie als operatives Verfahren zur Behandlung von pharmakotherapie-resistenten Epilepsien und Hirntumoren erfreut sich in den letzten Jahren zunehmender Beliebtheit (Dinsmore, 2007). Auch wenn die Vorstellung, bei vollem Bewusstsein operiert zu werden für viele Patienten zunächst beängstigend ist, so bietet diese Methode die Möglichkeit, funktionelles Hirngewebe intraoperativ zu schonen und so den Patienten vor schweren, funktionellen Schäden zu bewahren (Olsen, 2008). Zudem führt ein Verzicht auf eine Allgemeinanästhesie zu einer rascheren, postoperativen Erholung und einer Verkürzung des stationären Aufenthaltes (Brown et al., 2013). Zwar wurde im Rahmen von Wachkraniotomien eine höhere Inzidenz an hämodynamischen Veränderungen oder kurzzeitigen SpO₂-Abfällen im Vergleich zu Operationen in Allgemeinanästhesie beobachtet (Skucas und Artru, 2005). Bei richtiger Indikationsstellung und sorgfältiger Auswahl der Patientenklientel scheinen die Langzeitergebnisse jedoch vergleichbar.

Den Anästhesisten stellt die Wachkraniotomie vor einige Herausforderungen. Das in dieser Arbeit verwendete Verfahren der erhaltenen Spontanatmung ohne endotracheale Intubation bietet den Vorteil, dass der Patient in der Wachphase ungehindert sprechen kann. Jedoch besteht während der Schlafphasen kein sicherer Schutz vor einer Aspiration (Schulz et al., 2004). Zudem müssen die Hypnotika und Analgetika sorgfältig ausgewählt werden, schließlich darf die Fähigkeit des Patienten, an den intraoperativen Tests teilzunehmen, nicht durch eine übermäßige Sedierung oder einen Opiatüberhang beeinträchtigt werden. Im Laufe der Zeit entwickelten sich verschiedene Konzepte für die Anästhesie bei Wachkraniotomien (Fukaya et al., 2001; Hansen et al., 2013). Den sichersten Schutz vor einer Aspiration bietet der Verzicht auf eine Allgemeinanästhesie, sodass der Patient während der gesamten Operation wach ist und lediglich ein Lokalanästhetikum im Bereich des Hautschnittes und der Fixierungspunkte der Mayfield-Klemme injiziert wird (Penfield, 1958). Der Nachteil an dieser Methode ist das mögliche Nachlassen der Lokalanästhesie vor dem Ende der Operation. Bei Operationsdauern von vier Stunden und länger besteht zudem das Risiko, dass die Compliance des Patienten abnimmt und er die unbequeme Haltung, mögliche Schmerzen und die psychi-

sche Belastung schlechter toleriert. Deswegen kommt bei der sogenannten „awake-awake-awake-technique“, bei der die Gabe von Sedativa und Opiaten wenn möglich vollständig unterbleibt, der ständigen Betreuung und Führung des Patienten durch eine Kontaktperson besondere Bedeutung zu (Hansen et al., 2013). Ein weiteres Verfahren zur Narkoseführung bei einer Wachkraniotomie ist die Schlaf-Wach-Schlaf-Technik unter Verwendung einer Larynxmaske (Fukaya et al., 2001). Hierbei wird in den Schlafphasen ein Opioid appliziert und der Patient aufgrund der nun einsetzenden Atemdepression kontrolliert beatmet. Für die Wachphase wird das Opioid pausiert und nach Wiederkehren der Spontanatmung die Larynxmaske entfernt. Zu Beginn der zweiten Schlafphase wird dem Patienten erneut eine Larynxmaske eingeführt und die Opioidgabe fortgesetzt. Dieses Verfahren bietet dem Patienten einen höheren Komfort, da er große Teile der Operation in Allgemeinanästhesie verbringt und nur in der Wachphase bei Bewusstsein ist. Jedoch besteht durch die Verwendung einer Larynxmaske kein ausreichender Schutz vor einer Aspiration (Roewer und Thiel, 2008). In dieser Studie wurde die Schlaf-Wach-Schlaf-Technik mit nasaler Intubation und erhaltener Spontanatmung eingesetzt. Die Analgesie erfolgte wie bei der ersten Technik hauptsächlich durch die Applikation von Lokalanästhetika im Bereich des Hautschnittes, zusätzlich wurde über einen Perfusor Remifentanyl in niedriger Dosierung verabreicht, sodass die Spontanatmung erhalten blieb. Nachdem der Patient eingeschlafen war, wurde er nasal intubiert. Der Tubus kam kranial der Glottis zu liegen, sodass der Patient während der Wachphasen in der Lage war, mit dem Testleiter zu sprechen. Gleichzeitig konnte der Patient bei einer unzureichenden Spontanatmung fiberoptisch intubiert werden, indem der Tubus unter Sichtkontrolle einige Zentimeter vorgeschoben wurde und so endotracheal zu liegen kam.

6.1.2 Pharmakokinetische Analyse

Für intrakranielle Eingriffe in Schlaf-Wach-Schlaf-Technik wird aufgrund seiner guten Steuerbarkeit und seiner antikonvulsiven Eigenschaften oft Propofol als Hypnotikum der Wahl genannt (Hans und Bonhomme, 2006). Anders als bei den Inhalationsanästhetika fehlt bis dato jedoch eine Methode, die die einfache Überprüfung der Plasmakonzentrationen von Propofol möglich macht. Die wiederholte Entnahme von Blutproben sowie deren Analyse sprengen den Rahmen, der dem Anästhesisten im klinischen Alltag zur

Verfügung steht. Die Messung der Propofolkonzentrationen in der Atemluft scheint ein viel versprechender Ansatz zu sein, ist jedoch noch nicht ausreichend validiert und hat sich daher noch nicht durchgesetzt (Hornuss et al., 2007; Takita et al., 2007). Somit muss der Anästhesist zur Einschätzung der Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen auf pk/pd-Modelle zurückgreifen. Mittlerweile existiert eine ganze Reihe unterschiedlicher Parametersätze, welche sich der Kalkulation dieser Konzentrationen widmen und somit dem Anästhesisten eine Hilfestellung im klinischen Alltag leisten sollen (Kataria et al., 1994; Marsh et al., 1991; Schnider et al. 1998). Das Problem dabei ist, dass sich die verschiedenen Modelle in ihren Ergebnissen zum Teil erheblich voneinander unterscheiden und so für ein und denselben Patienten deutlich voneinander abweichende Werte ergeben. Dieses Problem wurde bereits 2008 von Enlund et al. beschrieben.

In der pharmakokinetischen Analyse wurden die primär errechneten Werte für C_{pl} und C_e mit den gemessenen Plasmakonzentrationen verglichen. Dies geschah unter Zuhilfenahme der statistischen Parameter PE, MDPE und MDAPE sowie σ_{PE} und σ_{APE} (Varvel et al., 1992). Grundlage für die Berechnung von Bias (MDPE) und Präzision (MDAPE) ist die Bestimmung des Vorhersagefehlers PE für jede einzelne Probe. Bei der Kalkulation des PE ist zu beachten, dass die gleiche absolute Differenz zwischen ermitteltem und berechnetem Wert bei geringen Konzentrationen höher ins Gewicht fällt und zu einem größeren Vorhersagefehler führt. Dies liegt daran, dass diese Differenz in Verhältnis zu dem berechneten Wert gesetzt wird. Der MDPE ist der Median aller Vorhersagefehler PE eines bestimmten Kollektivs, in unserem Fall aller Blutproben eines Patienten. Er liefert vor allem einen Hinweis auf das Vorzeichen des Vorhersagefehlers, also ob das Modell eher zu einer Über- oder Unterschätzung der tatsächlichen Werte neigt (Swinhoe et al., 1998). Da bei der Berechnung des MDPE die Vorzeichen berücksichtigt werden, können sich Vorhersagefehler gleicher Größe und unterschiedlicher Vorzeichen gegenseitig auslöschen. Bei der Berechnung des MDAPE wird der Median aus allen absoluten Werten der Vorhersagefehler ermittelt und somit das Ausmaß von PE abgebildet (Swinhoe et al., 1998). Im Gegensatz zum MDPE sind die Vorzeichen der einzelnen Vorhersagefehler bei der Bestimmung des MDAPE uninteressant. Dies führt zu höheren Werten des MDAPE im Vergleich zum MDPE.

Beide Parametersätze prognostizierten die gemessenen Plasmakonzentrationen mit einer ausreichenden Genauigkeit, wenngleich es einige Ausreißer gab. Die Patienten AC 04 und AC 18 fielen sowohl bei den Berechnungen nach Schnider et al. (1998) als auch nach Marsh et al. (1991) deutlich aus dem von Glass et al. (2005) empfohlenen Sicherheitsbereich von $\pm 20\%$ heraus. Bei Marsh et al. (1991) lag der MDPE zusätzlich bei Patient AC 10 außerhalb dieses Bereiches, bei Schnider et al. (1998) bei den Patienten AC 11 und AC 19. Dies bedeutet, dass die Parametersätze bei diesen Patienten C_{pl} nicht ausreichend genau vorhersagten. Trotz dieser Ausreißer lag der Mittelwert des MDPE für beide Parametersätze innerhalb des empfohlenen Bereiches. Somit prognostizieren sowohl das Modell nach Marsh et al. (1991; $MDPE_i = -11,70 \pm 14,34\%$), als auch das Modell nach Schnider et al. (1998; $MDPE = -5,41 \pm 20,7\%$) die Propofolplasmakonzentration mit einer ausreichenden Genauigkeit, wobei letzterer tendenziell präziser ist.

Dies könnte unter anderem daran liegen, dass Schnider et al. bei ihren Berechnungen nicht nur das Körpergewicht des Patienten verwenden, sondern zusätzlich das Alter, die Körpergröße und die fettfreie Körpermasse in die Analyse einfließen lassen (Schnider et al, 1998, 1999). Beide Modelle tendieren dazu, die Plasmakonzentrationen zu überschätzen.

Auch der mittlere absolute Vorhersagefehler MDAPE fällt bei Schnider et al. mit $21,49 \pm 7,71\%$ geringer aus als bei Marsh et al. ($28,92 \pm 11,98\%$), was für eine höhere Präzision des Parametersatzes von Schnider et al. im Vergleich zu dem nach Marsh et al. spricht (Marsh et al. 1991; Schnider et al. 1998).

Cowley et al. beschrieben 2013 einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Vorhersagefehlers und der Dauer der Propofolapplikation. Hierbei kam es insbesondere während der ersten 30 Minuten einer Allgemeinanästhesie zu hohen Werten für PE, was darauf zurückgeführt wurde, dass Propofol zum Teil an Erythrozyten gebunden wird und somit bei einer Konzentrationsbestimmung im Plasma nicht mitgemessen wird. Dieser Effekt tritt vor allem vor Erreichen eines steady state auf (Cowley et al., 2013). Da in dieser Studie ein Großteil der Blutproben nicht im steady state, sondern gerade in den Einschlaf- und Aufwachphasen gewonnen wurden, ist es möglich, dass für Präzision und Bias in dieser Arbeit zu hohe Werte errechnet wurden und die Modelle möglicherweise genauer sind, als aufgrund der erzielten Ergebnisse angenommen werden kann.

Auffällig ist jedoch, dass bei beiden Modellen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Präzision und den Fehlerbereichen bestehen. Während die Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bei manchen Patienten sehr gut war (AC 16, AC 17), wichen die Werte für C_{pi} bei anderen Patienten deutlich voneinander ab (AC 10, AC 18, AC 19). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Proben vor der Analyse unterschiedlich lange gelagert wurden. Der erste Patient dieser Arbeit wurde im September 2008 operiert, der letzte im Mai 2010. Die Reagenzgläser wurden im Sommer 2010 gesammelt nach England geschickt, so dass die ältesten Proben zu diesem Zeitpunkt fast zwei Jahre alt waren. In wie weit sich die Propofolkonzentration in abzentrifugiertem, eingefrorenem Plasma in diesem Zeitraum ändert, kann nicht genau gesagt werden. Untersuchungen an einzelnen Patienten legen jedoch die Vermutung nahe, dass der Prozess des Einfrierens zu einem Anstieg des freien Propofols im Plasma führt (Dawidowicz und Kalitynski, 2005).

Auch Masui et al. kamen in ihrer Studie von 2010 zu dem Ergebnis, dass bei einer TCI-Narkose mit Propofol am besten der Parametersatz von Schnider et al. (1998) verwendet werden sollte, da er von allen vier getesteten Modellen bei den vier unterschiedlichen Infusionsmodi am ehesten mit den gemessenen Propofolplasmakonzentrationen korrelierte. Die Präzision der Modelle variierte je nach angewandtem Infusionsschema beträchtlich, jedoch lagen in der TCI-Studiengruppe alle vier überprüften Modelle innerhalb des von Glass et al. empfohlenen Bereichs von $\pm 20\%$ für den MDPE. Bias und Präzision in dieser Gruppe ergaben für Marsh et al. (1991) geringere Werte als in unseren Untersuchungen, während sich die Werte für Schnider et al. (1998) kaum unterschieden (MDPE_{Marsh}: -1,4 % vs - 11,70%; MDPE_{Schnider} : 6,8 % vs -5,41 %; MDAPE_{Marsh} : 19,5 % vs 28,92 % ; MDAPE_{Schnider} : 25,0 % vs 21,49 %).

6.1.3 Pharmakodynamische Analyse

In der pharmakodynamischen Analyse wurden die errechneten Effektkompartimentkonzentrationen mit dem BIS-Wert in Verbindung gebracht. Im Zuge dessen entstanden für jeden Patienten zwei individuell angepasste Modelle, basierend auf den Parametersätzen nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998, 1999). Zudem wurden die Originalmodelle nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998) sowie der Parametersatz Schnider t_{peak} verwendet. Wie bereits erwähnt hängt der k_{e0} -Wert vom gewählten pk/pd-

Modell ab (Bruhn et al., 2005). Aber auch innerhalb eines Modells bestehen zwischen den verschiedenen Patienten erhebliche Schwankungen und es stellt sich die Frage, ob es überhaupt Sinn macht, für alle Patienten von einem identischen k_{e0} auszugehen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, eine identische Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration am Wirkort zu postulieren (t_{peak}). Hierbei handelt es sich um einen sowohl modell- als auch dosisunabhängigen Parameter, der sich durch Beobachtung beim Patienten bestimmen lässt (Heidegger et al., 2004; Minto et al., 2003). So beschrieben Struys et al. (2000) ein t_{peak} für Propofol von 1,6 Minuten (unter Verwendung des Modells nach Marsh et al.), aus dem sich wiederum ein individueller k_{e0} -Wert numerisch ableiten lässt (Minto et al., 2003).

Während der pharmakodynamischen Analyse galt ein Augenmerk dem Bestimmtheitsmaß R^2 . Je größer R^2 ist, desto weniger weichen die Wertepaare BIS-Wert/ C_e von der Gleichung nach Hill (1910) ab, welche den sigmoidalen Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen widerspiegelt. Es überrascht nicht, dass die individuell angepassten Modelle höhere Werte für das Bestimmtheitsmaß erzielen, da der Sinn in der Erstellung dieser individuell angepassten, neuen Parametersätze eine Reduzierung der Differenz der Wertepaare von der Kurve nach Hill zum Ziel hatte. Die Werte des Bestimmtheitsmaß' für das Modell mit fixiertem t_{peak} und individuellem k_{e0} liegen zwischen den ursprünglichen und den individuell angepassten Modellen. Dies könnte daran liegen, dass bei diesem Parametersatz lediglich k_{e0} an den Patienten angeglichen wird, d.h. das Modell ist individueller als die Originalparametersätze, welche für jeden Patienten die gleichen Werte für k_{e0} verwenden, aber nicht so flexibel wie die individuell angepassten Modelle, welche die komplette Gleichung nach Hill an den Patienten adaptieren.

Das Modell Schnider t_{peak} ist zwar individueller als der Originalparametersatz nach Schnider et al. (1998) oder Marsh et al. (1991). Es hilft bei der Bestimmung der Bolusgrößen, die einen bestimmten klinischen Effekt erzielen sollen und reduziert so das Risiko einer Über- bzw. Unterdosierung (Wada et al., 1998). Die Pharmakokinetik ist jedoch abhängig von vielen Faktoren wie dem Alter, dem Geschlecht, der Dosis, der Leber- und Nierenfunktion. Darüber hinaus ist die Wirkung von Propofol bedingt durch die Applikationsart. Je nachdem, ob das Hypnotikum als Bolus, als langsame oder als schnelle Infusion gegeben wird, unterscheiden sich die Plasma- und damit auch die Effektkompartimentkonzentrationen voneinander (Hu et al., 2005; Masui et al. 2010). Zu-

sammenfassend lässt sich feststellen, dass selbst das beste Modell die komplexen Vorgänge der Pharmakokinetik und –dynamik nur unzureichend wiedergibt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Anwendung der Modelle bei manchen Patientenuntergruppen zu paradoxen Ergebnissen führt (Absalom et al, 2009) oder eine Erweiterung der Parametersätze um zusätzliche Variablen nahe legt (Dahaba et al., 2010). Betrachtet man die Fülle der Faktoren, die auf die Pharmakokinetik und –dynamik des Propofols Einfluss haben, so erscheint es vorteilhaft, für jeden Patienten einen individuellen Parametersatz basierend auf dem bekannten Modell nach Schnider et al. (1998) zu erstellen, welches dem Modell nach Marsh et al. (1991) in dieser Studie überlegen ist, und die Narkose anhand dieses neuen Satzes zu steuern. Leider können individuell berechnete Parametersätze erst retrospektiv ermittelt werden, da für ihre Erstellung eine beträchtliche Anzahl an Werten für BIS und C_e vorliegen muss. Diese müssten zunächst im Rahmen einer „Testnarkose“ ermittelt und dann für die Berechnung des neuen Parametersatzes herangezogen werden. Alternativ könnte man versuchen, in der Einschlafphase eine ausreichende Menge an Daten zu sammeln, um mit ihrer Hilfe ein prospektives Modell zu erstellen. Bedenkt man dabei aber den technischen Aufwand, so ergeben sich gravierende Limitationen in der klinischen Anwendung individualisierter pharmakodynamischer Modelle.

Sowohl der Parametersatz von Marsh et al. (1991) als auch der Satz von Schnider et al. (1999) erreichten ausreichend hohe Werte bei der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit. Dies bedeutet, dass der BIS-Wert und die errechnete C_e miteinander korrelieren. Durch die Modifikation der Parametersätze konnte zusätzlich eine Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit erzielt werden. Dies ist nicht verwunderlich, da im Zuge der Modifikation die Parametersätze individuell angepasst wurden. Hierbei wurden interindividuelle Unterschiede berücksichtigt und jeder Patient erhielt „seinen“ eigenen, auf ihn zugeschnittenen Parametersatz. Die Korrelation ist am Höchsten bei dem modifizierten Parametersatz nach Schnider et al. und am Niedrigsten bei dem ursprünglichen Parametersatz von Schnider et al. (1998).

6.1.4 Überwachung der Narkosetiefe

Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der einzelnen pk/pd-Parametersätze und der mangelnden Praktikabilität einer individuellen Anpassung derselbigen an den jeweiligen Patienten erscheint es sinnvoll, während einer TIVA die Narkosetiefe zu überwachen. Dies kann zum Einen helfen, die Inzidenz intraoperativer Wachheitszustände zu reduzieren, zum Anderen wird das Risiko einer zu tiefen Anästhesie verringert, welches vermutlich Auswirkungen auf die Langzeitmortalität nach chirurgischen Eingriffen hat (Lindholm et al., 2009; Monk et al., 2005; Myles et al., 2004). Zu diesem Zweck wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Skalen entwickelt, z.B. der Bispectral Index (BIS), der Patient State Index (PSI) oder die Spectral Entropy (SE) (Ellerkmann et al., 2013). Die Qualität der verschiedenen Möglichkeiten zur Bestimmung der Narkosetiefe wurde vielfach untersucht. So kamen Adesanya et al. (2009) in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die EEG-basierten Parameter BIS und PSI dem klinischen RASS überlegen waren. Zudem wurde eine zu tiefe Narkose besser durch den BIS als durch den PSI angezeigt. Ansonsten konnten keine signifikanten Unterschiede in der Leistung der beiden Parameter festgestellt werden. Auch Soehle et al. (2008; 2010) kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass sowohl PSI als auch BIS die Narkosetiefe mit einer ausreichenden Präzision bestimmen und es keine relevanten Unterschiede in der Güte der Parameter gibt. Wir entschieden uns in dieser Studie für den BIS-Monitor. Trotz der mehrfach überprüften und bestätigten Präzision dieses Parameters ist auch der BIS-Wert äußeren Einflüssen ausgesetzt, welche zu Fehlmessungen führen können. So kann es z.B. durch elektromyographische Aktivität, Verwendung von Muskelrelaxantien und Verwendung bestimmter Hypnotika wie N₂O oder Ketamin zu falschen BIS-Werten kommen (Dahaba 2005). Zudem stellen die Elektroden für das Monitoring eine nicht unerhebliche Kostenbelastung dar. Einige Autoren vermuten außerdem eine eingeschränkte Aussagekraft des BIS-Wertes bei Patienten mit Erkrankungen des Gehirns (Pemberton und Dinsmore, 2002; Schulz et al., 2007). Dieser Verdacht konnte in dieser Studie allerdings nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der BIS-Wert gemeinsam mit weiteren Vitalparametern und dem klinischen Blick des betreuenden Anästhesisten wertvolle Informationen über die Narkosetiefe des Patienten liefern kann. Daher scheint eine Erweiterung des Monitorings während einer TIVA um diesen Parameter sinnvoll, insbe-

sondere so lange eine alltagstaugliche Messung der Propofolkonzentrationen (z.B. in der Expirationsluft) noch nicht marktreif ist (Hornuss et al., 2007; Takita et al., 2007).

6.2 Neuropsychologische Tests

Alle Patienten waren intraoperativ wach genug, um an den neurologischen Tests teilzunehmen.

Auffällig war jedoch, dass die Plasmakonzentrationen, welche zum Zeitpunkt des Erreichens der BIS-Kriterien (siehe **Tab. 7, 8 und 9**) gemessen bzw. berechnet wurden, erneut starken interindividuellen Schwankungen ausgesetzt waren. Ebenso erwähnenswert ist die Tatsache, dass beim zweiten Durchlaufen einer bestimmten Operationsphase die BIS-Werte und Konzentrationen deutlich von denen der ersten Phase abwichen. So erlangten die Patienten am Ende der Operation ihr Bewusstsein erst bei höheren BIS-Werten wieder (Return of consciousness, ROC), als es während der Wachphase der Fall war. Der Verlust des Bewusstseins (Loss of consciousness, LOC) ereignete sich beim zweiten Mal bei höheren BIS-Werten als bei der initialen Anästhesieeinleitung. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Lobo et al. aus dem Jahr 2007 überein, die ebenfalls höhere BIS-Werte zu den Zeitpunkten LOC₂ und ROC₂ ermittelten. Die Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol hingegen folgten keinem eindeutigen Muster. Manche Modelle berechneten für den zweiten Beginn der Bewusstlosigkeit höhere Konzentrationen, während andere niedrigere Konzentrationen angaben. Ebenso verhielt es sich bei dem Vergleich der Konzentrationen zur Wiedererlangung des Bewusstseins.

Die unterschiedlichen Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen während ähnlicher Operationsphasen könnten z.B. daran liegen, dass Propofol im Rahmen einer TIVA kumuliert. Dies würde bei einer erneuten Propofolinfusion dazu führen, dass die Kompartimente zu diesem Zeitpunkt zumindest noch teilweise gesättigt sind und es somit schneller zum Eintreffen der gewünschten Reaktion (LOC) kommt. Trotzdem sollten die Konzentrationen im Gehirn ähnlich hoch wie beim ersten Eintritt der Bewusstlosigkeit sein. Daher kann man vermuten, dass die Modelle diese vorherige partielle Sättigung unterschätzen.

Betrachtet man die Werte für C_e für die einzelnen Wach-Schlaf-Wach-Phasen, so fällt außerdem auf, dass die Effektkompartimentkonzentrationen in den Momenten LOC und

ROC erkennbar voneinander abweichen. So errechneten die Modelle Schnider, Schnider fit, Schnider t_{peak} sowie Marsh fit für den Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes höhere Effektkompartimentkonzentrationen als für den Moment des Wiedererwachens. Besonders ausgeprägt war diese Diskrepanz bei Schnider und Schnider t_{peak} . Der ursprüngliche Parametersatz nach Marsh hingegen ermittelte für ROC tendenziell höhere Effektkompartimentkonzentrationen als für LOC, wobei die Abweichung hier im Vergleich zu den anderen Parametersätzen geringer ausfiel. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Seo et al. überein, die in ihrer Studie jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Höhe von C_e zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes bzw. Wiedererlangens desselbigen feststellen konnten (Seo et al., 2013).

Die Tatsache, dass die Plasmakonzentrationen von Propofol bei LOC und ROC voneinander abweichen, erklärt sich durch die Äquilibration zwischen Plasma und Effektkompartiment, die eine zeitliche Verzögerung in der Entwicklung von C_{PI} und C_e bewirkt. Theoretisch müssten jedoch die Effektkompartimentkonzentrationen bei LOC und ROC identisch sein. Diese Überlegung lässt sich indes nicht ohne weiteres in den klinischen Alltag übertragen. Auch Lobo et al. errechneten unter Verwendung des Modells nach Schnider et al. bei LOC und ROC abweichende Werte für C_e (Lobo et al., 2007; Schnider et al., 1998, 1999). Simoni et al. verglichen 2011 die Effektkompartimentkonzentrationen nach Marsh et al. mit zwei verschiedenen k_{e0} (Marsh et al., 1991; Simoni et al., 2011). Dabei stimmten die Werte für C_e die mit dem ursprünglichen k_{e0} von 0,26/min berechnet wurden bei LOC und ROC weitestgehend überein, während es mit einem modifiziertem k_{e0} von 1,21/min zu signifikanten Unterschieden der Effektkompartimentkonzentrationen bei LOC und ROC kam. Die Tatsache, dass das ursprüngliche Modell nach Marsh et al. in unserer und anderen Arbeiten ähnliche Effektkompartimentkonzentrationen bei LOC und ROC ermittelt, kann bei der Narkoseführung genutzt werden, da man nach Beenden der Propofolinfusion und nun fallenden Konzentrationen im Effektkompartiment den ungefähren Zeitpunkt abschätzen kann, an dem der Patient das Bewusstsein wiedererlangt. Bei den anderen Modellen trifft dies nicht ohne weiteres zu. Mithilfe der vorliegenden Ergebnisse ist es nicht möglich, bestimmte „Grenzkonzentrationen“ abzuleiten, anhand derer verschiedene wichtige Zeitpunkte der Operation wie LOC, ROC oder neurologische Testbarkeit prognostiziert werden können. Hierfür

scheint der BIS-Wert das zuverlässigere Maß zu sein. Dies unterstreicht erneut die hohe interindividuelle Variabilität der Wirkung von Propofol.

An die eigentlichen neurologischen Tests konnten sich nahezu alle Patienten erinnern. Erstaunlicherweise waren lediglich drei Patienten postoperativ in der Lage, einen Teil der ihnen erzählten Geschichte zu reproduzieren, was für eine deutlich eingeschränkte explizite Gedächtnisbildung während der Wachphase spricht. Die Wiedergabe der Wortpaare (Test des impliziten Gedächtnisses) gelang keinem Patienten. Liv et al. (2012) konnten zeigen, dass bereits eine niedrige Propofolkonzentration ($0,5\text{-}1\ \mu\text{g/ml}$) im Effektkompartiment die Interaktion zwischen sensorischem und verbalem Gedächtnis unterbricht und somit die Gedächtnisbildung stört. Demnach ließe sich die Störung der impliziten und expliziten Gedächtnisbildung während der Wachphase durch die nachgewiesenen C_e -Restspiegel von Propofol erklären, die noch deutlich über $1\ \mu\text{g/ml}$ lagen. Ein standardisierter, postoperativer Überwachungszeitraum, der die Patienten evtl. noch Tage bis Wochen oder sogar Monate später zu ihren Erinnerungen an die intraoperativen Wachphasen befragt, könnte zusätzliche Erkenntnisse beisteuern.

6.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Aufgrund des sehr spezifischen Patientenkollektivs und der immer noch vergleichsweise selten praktizierten Operationsmethode fiel die Anzahl der an dieser Studie teilnehmenden Patienten recht klein aus. Für aussagekräftigere Ergebnisse müsste diese Studie nicht monozentrisch sondern an mehreren Kliniken durchgeführt werden. Darüber hinaus können die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Patienten oder andere Operationen übertragen werden. Zum einen musste bei den Patienten in dieser Studie die Spontanatmung erhalten bleiben. Daher konnten nur relativ geringe Dosen an Remifentanyl appliziert werden, sodass für eine ausreichende Narkosetiefe vergleichsweise hohe Dosen an Propofol verabreicht werden mussten. Dies führte zu gemessenen Propofolplasmakonzentrationen von bis zu $9\ \mu\text{g/ml}$, welche deutlich über den normalerweise anvisierten Plasmakonzentrationen von $2,5\text{--}5\ \mu\text{g/ml}$ liegen (Lichtenbelt et al., 2004). Zum anderen erhielten die Patienten antiepileptische Medikation, welche ebenso wie die zugrunde liegende Erkrankung das EEG und somit die Pharmakodynamik beeinflussen können (Conte et al., 2013). Bei der Beurteilung der einzelnen Modelle muss genau berücksichtigt werden, wie die Parametersätze zustande gekommen sind. So wurden

beispielsweise bei dem Modell nach Marsh et al. (1991) die venösen Propofolkonzentrationen im Vollblut bestimmt, während Schnider et al. (1998) die arteriellen Konzentrationen im Plasma maßen. Da in dieser Studie ebenfalls arterielle Plasmaproben analysiert wurden, kann dies zu einem Ergebnis führen, welches das Modell nach Schnider et al. (1998) bevorzugt. So ist gerade zu Beginn der Einschlafphasen die Propofolkonzentration im arteriellen Blut deutlich höher als im venösen, da das Hypnotikum die anderen Kompartimente über das arterielle Blut erreicht und es zu einem Konzentrationsausgleich kommt. (Anderson, 2013). In den Aufwachphasen verhält es sich nun umgekehrt: die Propofolkonzentration im arteriellen Blut fällt nun aufgrund der Elimination rasch ab, zeitgleich wird Propofol nun aus den Kompartimenten ins venöse Blut umverteilt, so dass die Konzentrationen hier nur langsam abnehmen und es zu einer Umkehr der arteriovenösen Konzentrationsverhältnisse kommt. (Coetzee et al., 1995). Dies könnte den höheren MDAPE des Modells nach Marsh et al. (1991) erklären.

Der lange Zeitraum zwischen Probenentnahme und Analyse im Labor muss ebenfalls angemerkt werden. Da zu Beginn der Studie klar war, dass die Proben auswärtig untersucht werden mussten, wurden sie zeitnah nach Entnahme eingefroren, um lagerungsbedingte Schwankungen in der Propofolkonzentration zu minimieren.

Es ist zwar unwahrscheinlich, dass die zum Teil langen Lagerungszeiten sowie der Prozess des Einfrierens zu einer Verfälschung der Messergebnisse geführt hat, dennoch lässt es sich nicht mit Sicherheit ausschließen. Dawidowicz und Kalitynski untersuchten 2005 den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Plasmakonzentration von Propofol und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass sowohl die Verwendung von Heparin als auch das Einfrieren der Proben zu einer Erhöhung der Konzentration freien Propofols im Plasma führt. Ob sich diese Ergebnisse jedoch auf diese Studie übertragen lassen ist ungewiss, da die vorliegenden Konzentrationen das freie sowie das an Protein gebundene Propofol beinhalten. Die Erstellung einer Eichreihe, bei der dieselbe Probe innerhalb regelmäßiger Abstände analysiert wird, um so die Entwicklung eventueller Veränderungen der gemessenen Konzentration im Laufe der Zeit beurteilen zu können, fand nicht statt.

Wenig aussagekräftig verlief die Analyse der neuropsychologischen Tests. Obwohl sich nahezu alle Patienten an die eigentliche Wachphase sowie die Sprachtests erinnern konnten, war es nur drei Patienten möglich, wenige Bruchstücke der vorgelesenen Ge-

schichten wiederzugeben. Keiner der Patienten konnte sich an die Wortpaare erinnern. Erschwert wurde diese Analyse durch die postoperative Aphasie einiger Patienten, welche das Interview erschwerte und in einem Fall sogar unmöglich machte.

7. Schlussfolgerung

Bei der Durchführung einer Wachkraniotomie in Schlaf-Wach-Schlaf-Technik empfehlen wir die Verwendung des pk/pd-Modells von Schnider et al. (1998), da es die Plasmakonzentrationen von Propofol mit höherer Genauigkeit vorhersagt. Allerdings sind die interindividuellen Unterschiede der pk/pd-Parameter derart groß, dass die tatsächliche Überwachung der Narkosetiefe basierend auf EEG-Indizes zu empfehlen ist. Der in dieser Studie verwendete BIS-Wert korrelierte in ausreichendem Maße mit der berechneten Effektkompartimentkonzentration und eignet sich somit als zusätzlicher Überwachungsparameter. Aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Propofol konnten in dieser Studie keine allgemein gültigen Werte bestimmt werden, anhand derer eine Beurteilung der Patienten bezüglich ihrer Wachheit für die neurologische Testung möglich ist.

8. Zusammenfassung

Dem Anästhesisten obliegt während einer Wachkraniotomie die Aufgabe, für eine ausreichende Narkose und Analgesie des Patienten zu Operationsbeginn und -ende zu sorgen, gleichzeitig muss er allerdings sicherstellen, dass der Patient für die Wachphasen zügig das Bewusstsein wiedererlangt und rasch in der Lage ist, an den neuropsychologischen Tests teilzunehmen. Um diesen Balanceakt zu bewältigen, benötigt der Anästhesist genaue Kenntnisse über die pharmakologischen Eigenschaften der von ihm verwendeten Präparate. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene pk/pd-Modelle erstellt, anhand derer die Konzentrationen von Propofol sowohl im Plasma als auch im Effektkompartiment berechnet werden können. Oft weichen die mithilfe dieser Parametersätze kalkulierten Werte jedoch deutlich voneinander ab.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde anhand zweier häufig zitiertes Modelle die Propofolplasmakonzentrationen während einer Wachkraniotomie berechnet und mit den tatsächlich im Patientenplasma gemessenen Konzentrationen verglichen. Dabei wiesen die nach Schnider et al. (1998) berechneten Plasmakonzentrationen eine signifikant höhere Korrelation mit den gemessenen Konzentrationen auf als die nach Marsh et al. (1991) kalkulierten Werte ($MDAPE_{\text{Marsh}} = 28,9 \pm 12,0 \%$, $MDAPE_{\text{Schnider}} = 21,5 \pm 7,7 \%$, $p = 0,05$; $\sigma_{PE \text{ Marsh}} = 40,8 \pm 11,0\%$, $\sigma_{PE \text{ Schnider}} = 21,9 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$; $\sigma_{APE \text{ Marsh}} = 25,8 \pm 9,3\%$, $\sigma_{APE \text{ Schnider}} = 16,0 \pm 4,9\%$, $p = 0,07$).

Auffällig bei dem Vergleich der beiden Modelle war die hohe interindividuelle Variabilität, mit der die berechneten Konzentrationen mit den gemessenen übereinstimmten. Während bei den meisten Patienten eine akzeptable Übereinstimmung der Werte gezeigt werden konnte, gab es einige Patienten, bei denen die gemessenen Werte deutlich geringer oder höher ausfielen, als die Modelle prognostiziert hatten.

Der zweite Teil dieser Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob die Effektkompartimentkonzentrationen, welche nach den beiden ursprünglich publizierten Modellen berechnet wurden, in ausreichendem Maße mit dem BIS-Wert in Beziehung stehen, und man den BIS-Wert somit als validen Indikator für eine ausreichende Narkosetiefe bei der Verwendung von TCI-Pumpen für Propofol verwenden kann. Ferner wurde eine mögliche Verbesserung dieses Zusammenhanges durch eine individuelle Anpassung der Modelle an den einzelnen Patienten untersucht.

Diese Arbeit konnte zwischen allen Modellen und dem BIS-Wert eine ausreichende Korrelation, gemessen als Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K , nachweisen, wobei die individuell angepassten Modelle etwas bessere Werte erzielten als die ursprünglich publizierten Parametersätze. Der engste Zusammenhang bestand zwischen den individuell angepassten Modellen basierend auf Schnider et al. (1998, 1999) und der Narkosetiefe ($P_{K \text{ Marsh}} = 0,798 \pm 0,056$, $P_{K \text{ Marsh fit}} = 0,799 \pm 0,056$, $P_{K \text{ Schnider}} = 0,787 \pm 0,055$, $P_{K \text{ Schnider fit}} = 0,807 \pm 0,056$, $P_{K \text{ Schnider tpeak}} = 0,794 \pm 0,048$).

Die Bestimmung eines an den jeweiligen Patienten angepassten Modells sprengt momentan den Rahmen des klinischen Alltages, daher muss vorerst weiter auf die standardisierten Parametersätze zurückgegriffen werden. Da es hierbei aufgrund individueller Unterschiede zu einer eingeschränkten Eignung des Modells für den einzelnen Patienten kommen kann, empfiehlt sich bei einer TIVA die Überwachung der Narkosetiefe mittels EEG-basierter Indizes.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

- **Abb. 1:** Darstellung eines offenen 3-Kompartiment-Modelles mit den drei Verteilungsvolumina V_{1-3} und den zugehörigen Flusskonstanten k_{ij} 12
- **Abb. 2:** Darstellung des sigmoidalen Zusammenhanges zwischen der Propofolkonzentration im Effektkompartiment C_e und der von ihr hervorgerufenen Wirkung E 17
- **Abb. 3:** Zusammenhang von BIS und Propofolkonzentration im Plasma (C_{pl}) vor individueller Optimierung der pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter am Beispiel eines Patienten. 30
- **Abb. 4:** Zusammenhang von BIS und Propofolkonzentration nach Optimierung der pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter. 31
- **Abb. 5:** Zeitlicher Verlauf des BIS-Wertes und der intravenösen und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol am Beispiel eines Patienten 35
- **Abb. 6:** Zeitlicher Verlauf der intravenösen und Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol nach Marsh et al. und nach Schnider et al. 36
- **Abb. 7:** Punktwolke mit Hysterese vor pk/pd-Analyse 37
- **Abb. 8:** Punktwolke mit kollabierter Hysterese nach pk/pd-Analyse 38
- **Abb. 9:** Mittlerer Vorhersagefehler MDPE und mittlerer absoluter Vorhersagefehler MDAPE bei den Modellen nach Marsh et al. und nach Schnider et al. 42
- **Abb. 10:** Mittlere Standardabweichung des mittleren Vorhersagefehlers MDPE und des mittleren absoluten Vorhersagefehlers MDAPE bei den Modellen nach Marsh et al. und Schnider et al. 43
- **Abb. 11:** Vergleich der gemessenen mit den berechneten Plasmakonzentrationen anhand eines Bland-Altman-Diagramms. 44
- **Abb. 12:** Vergleich der gemessenen mit den berechneten Plasmakonzentrationen anhand eines Bland-Altman-Diagramms mit gruppierten Daten. 45
- **Abb. 13:** Entwicklung des BIS-Wertes während wichtiger perioperativer Ereignisse 49
- **Abb. 14:** Entwicklung der gemessenen Propofolplasmakonzentration während wichtiger perioperativer Ereignisse 50

9.2 Tabellenverzeichnis

- **Tab. 1:** Gegenüberstellung der pharmakokinetischen Parametersätze für Propofol von Marsh et al. und Schnider et al. 14
- **Tab. 2:** Die pharmakokinetischen Parameter von Propofol berechnet nach Marsh et al. und nach Schnider et al. 14
- **Tab. 3:** k_{e0} -Werte nach Schnider et al. bei einem t_{peak} von 1,6 Minuten 32
- **Tab. 4:** MDPE und MDAPE der einzelnen Patienten..... 41
- **Tab. 5:** Übersicht der pharmakodynamischen Parameter. 46
- **Tab. 6:** Übersicht der gemittelten Werte für die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_K ... 47
- **Tab. 7:** BIS-Werte, gemessene und nach Marsh et al. bzw. Schnider et al. berechnete Propofolplasmakonzentrationen während wichtiger perioperativer Ereignisse 48
- **Tab. 8:** Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol während wichtiger perioperativer Ereignisse 52
- **Tab. 9:** BIS-Werte, gemessene und nach Marsh et al bzw. Schnider et al. errechnete Propofolkonzentrationen während ausgewählter perioperativer Ereignisse 53
- **Tab. 10:** Erinnerung der Patienten an wichtige, perioperative Ereignisse. 54

9.3 Arbeitsblatt „Kurzgeschichten“

(Bestandteil des Wechsler-Memory-Scale-Revised-Tests: „comprehension memory“)

Kurzgeschichten

Geschichte A

Punkte

Anna / Schmidt / aus einem Hamburger / Vorort, / die
 als Putzfrau / in einer Werks- / kantine / arbeitete, /
 meldete / auf dem Polizei- / präsidium, / daß man sie in
 der Nacht zuvor / auf der Schloßstraße / überfallen / und
 um 86 Mark / beraubt hatte. / Sie hatte 4 / kleine Kinder,
 / die Miete war fällig, / und sie hatte seit 2 Tagen /
 nichts gegessen. / Die Polizisten / waren von der
 Geschichte der Frau gerührt / und machten eine
 Sammlung / für sie.

Gesamt

Maximum = 25

Geschichte B

Punkte

Robert / Müller / fuhr / mit seinem Zehntonnen- / LKW,
 / mit dem er Eier / nach Augsburg brachte, / nachts / auf
 der Autobahn / über einen Alpen- / paß, / als seine
 Achse / brach. / Sein LKW rutschte / von der Fahrbahn /
 in den Graben. / Er wurde gegen das Armaturenbrett /
 geschleudert / und bekam einen großen Schrecken. / Es
 war kein Verkehr, / und er bezweifelte, daß er Hilfe
 bekommen würde. / In diesem Moment summte / sein
 Funkgerät, / und er meldete sich schnell: / „Hier ist
 Grashüpfer“.

Gesamt

Maximum = 25

9.4 Arbeitsblatt „Wortpaare“

(Bestandteil des Wechsler-Memory-Scale-Revised-Tests: “verbal paired associates “)

<u>Wortpaare</u>					
<u>Gruppe A: Obst</u>			<u>Gruppe B: Möbel</u>		
Kirsch	-	Kern	Sitz	-	Kissen
Mandel	-	Torte	Stuhl	-	Lehne
Obst	-	Kuchen	Bett	-	Gestell
Apfel	-	Ring	Tisch	-	Bein
Erdbeer	-	Eis	Couch	-	Garnitur

10. Literaturverzeichnis

Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009; 103: 26-37

Adesanya AO, Rosero E, Wyrick C, Wall MH, Joshi GP. Assessing the predictive value of the bispectral index vs patient state index on clinical assessment of sedation in postoperative cardiac surgery patients. *J Crit Care* 2009; 24: 322-328

Anderson BJ. Pharmacology of paediatric total intravenous anaesthesia. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2013; 41: 205-214

Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 45-58

Brown T, Shah AH, Bregy A, Shah NH, Thambuswamy M, Barbarite E, Fuhrmann T, Komotar RJ. Awake craniotomy for brain tumor resection: the rule rather than the exception? *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 240--247

Bruhn J, Bouillon T. Ein einfacher Ansatz zur Prädiktion von i.v.-Anästhetika-Konzentrationen mittels einer Excel-Tabelle. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2002; 43: 708-710

Bruhn J, Schumacher PM, Bouillon TW. Wirkortäquilibration, Anschlagzeit, "time to peak effect". *Anaesthesist* 2005; 54: 1021-1031

Burgis E. Allgemeine Prinzipien der Pharmakodynamik. In: Burgis E, Hrsg. *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005: 1-11

Burgis E. Allgemeine Prinzipien der Pharmakokinetik. In: Burgis E, Hrsg. Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005: 12-36

Burgis E. Beeinflussung des zentralen Nervensystems, Injektionsnarkotika. In: Burgis E, Hrsg. Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005: 316-319

Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of Propofol. Assessment of three parameter sets. Anesthesiology 1995; 82: 1328-1345

Conte V, L'Acqua C, Rotelli S, Stocchetti N. Bispectral index during asleep-awake craniotomies. J Neurosurg Anesthesiol. 2013; 25: 279-284

Costello TG, Cormack JR. Anaesthesia for awake craniotomy: a modern approach. J Clin Neurosci 2004; 11: 16-19

Covidien, 2008: BIS Vista Monitoring System Operating Manual. <http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc225593.00.pdf?contentID=24263&contenttype=application/pdf> (Zugriffsdatum: 07.01.2014)

Cowley NJ, Hutton P, Clutton-Brock TH. Assessment of the performance of the Marsh model in effect site mode for target controlled infusion of propofol during the maintenance phase of general anaesthesia in an unselected population of neurosurgical patients. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 627-632

Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. Anesth Analg 2005; 101: 765-773

Dahaba AA, Zhong T, Lu HS, Bornemann H, Liebmann M, Wilfinger G, Reibnegger G, Metzler H. Geographic differences in the target-controlled infusion estimated concentration of propofol: bispectral index response curves. *Can J Anaesth* 2011; 58: 364-370

Dawidowicz AL, Kalitynski R. Effects of intraoperative fluid infusions, sample storage time, and sample handling on unbound propofol assay in human blood plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37: 1167-1171

Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth* 2007; 99: 68-74

Dörner K, Deufel T, Dörner R. Chromatographische Trennverfahren. In: Dörner K, Hrsg. Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart: Thieme, 2006: 76-78

Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: what is it all about? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27: 225-233

Enlund M. TCI: Target controlled infusion, or totally confused infusion? Call for an optimised population based pharmacokinetic model for propofol. *Ups J Med Sci* 2008; 113: 161-170

Frick H, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz R. Hirnhäute. In: Frick H, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz R, Hrsg. Allgemeine Anatomie, Spezielle Anatomie I, Extremitäten-Rumpfwand-Kopf-Hals. Stuttgart; New York: Thieme, 1992: 619-627

Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T. Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumor in eloquent areas. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 253-255

Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 1987; 66: 1256-1263

Glass PSA, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery systems, In: Miller RD, Miller's anesthesia. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier (Churchill Livingstone), 2005: 439-480

Graefe KH. Narkotika. In: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2011: 269-276

Hallbach J. Flüssig/flüssig - und Festphasenextraktion. In Hallbach J, Hrsg. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006: 28-30

Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 498-503

Hansen E, Seemann M, Zech N, Doenitz C, Luerding R, Brawanski A. Awake craniotomies without any sedation: the awake-awake-awake-technique. *Acta Neurochir* 2013; 155: 1417-1424

Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Memory Scale-Revised Edition, German Edition. Manual. Bern: Huber, 2000

Heidegger T, Minto CF, Schnider TW. Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Anästhesist* 2004; 53: 95-110

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

Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J, Thiel M, Schelling G. Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 665-674

Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. *Anesthesiology* 2005; 102: 639-645

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983

Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, Mandema JW, Shafer SL. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1994; 80: 104-122

Lichtenbelt BJ, Mertens M, Vuyk J. Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 577–593

Lindholm ML, Träff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbom A, Lennmarken C, Sandin RH. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-512

Liu X, Lauer KK, Ward BD, Rao SM, Li SJ, Hudetz AG. Propofol disrupts functional interactions between sensory and high-order processing of auditory verbal memory. *Hum Brain Mapp*. 2012; 33: 2487-2498

Lobo F, Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and bispectral index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 183-189

Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48

Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MMRF. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 2010; 111: 368-379

Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anaesthesiology* 1997; 86: 10-23

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; 99: 324-333

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10

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; 363: 1757-1763

Olsen KS. The asleep-awake technique using propofol-remifentanyl anaesthesia for awake craniotomy for cerebral tumors. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 662-669

Pemberton PL, Dinsmore J. Bispectral index monitoring during awake craniotomy surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 1244-1245

Penfield W. Some mechanisms of consciousness discovered during electrical stimulation of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1958; 44: 51-66

Roewer N, Thiel H. Opiode. In: Roewer N, Thiel H, Hrsg. *Taschenatlas der Anästhesie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008: 70-75

Roewer N, Thiel H. Narkoseführung. In: Roewer N, Thiel H, Hrsg. *Taschenatlas der Anästhesie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008: 98-101

Roewer N, Thiel H. Masken und Atemwegshilfen. In: Roewer N, Thiel H, Hrsg. Taschenatlas der Anästhesie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008: 106-111

Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy- evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. Br J Anaesth 2003; 90: 161-165

Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 1998; 88: 1170-1182

Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999; 90: 1502-1516

Schulz U, Keh D, Barner C, Boemke W, Fritz G. Anästhesiologisches Management bei Wachkraniotomien. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 112-114

Schulz U, Keh D, Barner C, Kaisers U, Boemke W. Bispectral index monitoring does not improve anesthesia performance in patients with movement disorders undergoing deep brain stimulating electrode implantation. Anesth Analg 2007; 104: 1481-1487

Schulz U, Keh D, Fritz G, Barner C, Kerner T, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A, Boemke W. „Schlaf-Wach-Schlaf“-Technik zur Wachkraniotomie. Anaesthesist 2006; 55: 585-598

Seo JH, Goo EK, Song IA, Park SH, Park HP, Jeon YT, Hwang JW. Influence of a modified propofol equilibration rate constant (k_{e0}) on the effect-site concentration at loss and recovery of consciousness with the Marsh model. Anaesthesia 2013; 68: 1232-1238

Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 358-371

Simoni RF, Esteves LO, Miziara LE, Cangiani LM, Alves GG, Romano AL, Hansen PÚ, Vianna PT. Clinical evaluation of two k_{e0} in the same pharmacokinetic propofol model: study on loss and recovery of consciousness. *Rev Bras Anesthesiol*, 2011; 61: 397-408

Skucas AP, Artru AA. Anesthetic complications of awake craniotomies for epilepsy surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 882-887

Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51

Soehle M, Ellerkmann RK, Grube M, Kuech M, Wirz S, Hoeft A, Bruhn J. Comparison between bispectral index and patient state index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2008; 109: 799-805

Soehle M, Kuech M, Grube M, Wirz S, Kreuer S, Hoeft A, Bruhn J, Ellerkmann RK. Patient state index vs bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Br J Anaesth* 2010; 105: 172-178

Striebel HW. Hypnotika. In: Striebel HW, Hrsg. *Die Anästhesie Band I*. Stuttgart: Schattauer GmbH, 2010: 134-152

Struys MMRF, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LFM, Mortier EP, Dumortier FJE, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406

Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53: 61-67

Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 659-664

Thiel H, Roewer N. Grundlagen der Pharmakologie, Allgemeine Pharmakokinetik. In: Thiel H, Roewer N, Hrsg. Anästhesiologische Pharmakotherapie – Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009: 16-53

Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20: 63-94

Wada DR, Drover DR, Lemmens HJ. Determination of the distribution volume that can be used to calculate the intravenous loading dose. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 1-7

Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised Edition. Manual. New York: The Psychological Corporation, 1987

Weiß C. Die Regressionsanalyse. In: Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005: 89-94

Wiczling P, Bienert A, Sobczynski P, Hartmann-Sobczynska R, Bieda K, Marcinkowska A, Malatynska M, Kaliszan R, Grzeskowiak E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing abdominal aortic surgery. Pharmacol Rep 2012; 64: 113-122

Yeganeh MH, Ramzan I. Determination of propofol in rat whole blood and plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997; 691: 478-482

Zeeck A, Fischer SC, Grond S, Papastavrou I. Anwendung auf Trennverfahren. In: Zeeck A, Hrsg. Chemie für Mediziner: München: Urban & Fischer Verlag, 2003: 63-68

11. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Martin Söhle danke ich für die Überlassung des Themas, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten sowie die exzellente und fachkundige Betreuung. Ich hätte mir für meine Dissertation keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Herrn PD Dr. med. Richard Ellerkmann, Herrn Dr. med. Georg Neuloh, Herrn Prof. Dr. med. Christian Bien sowie den Mitarbeitern des neurochirurgischen OPs und der neurochirurgischen Intensivstation der Universitätskliniken Bonn danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Aufzeichnung der Daten.

Bei Frau Zita Dorner und Frau Dr. Melanie Priston möchte ich mich für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Auswertung der Proben bedanken.

Frau Dr. med. Nora Correns und Herrn Dr. rer. nat. Hilmar Wolf danke ich ganz herzlich für die gewissenhafte Korrektur dieser Arbeit sowie für ihre hilfreichen Anmerkungen.