Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
des Universitätsklinikums des Saarlandes
Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Larsen

Propofol und Remifentanil bei aortokoronaren Bypassoperationen
Vergleich einer TCI- mit einer EEG- gesteuerten Narkoseführung

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

2006

vorgelegt von Andreas Brandt
geboren am 05.12.1965 in Göttingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	**Zusammenfassung**	4
	Summary	6
2.	**Einleitung**	8
2.1	Klinische Einschätzung der Narkosetiefe	10
2.2	Intraoperative Wachheit (Awareness)	11
2.3	Entwicklung von EEG-Neuromonitoring-Verfahren	12
2.4	Grundlagen des EEG-Monitoring	13
2.5	EEG-Veränderungen während einer Allgemeinanästhesie	14
2.6	Automatisierte Analyseverfahren des Roh-EEG-Signals	15
2.7	BIS-Index	17
2.7.1	Studiendaten zum Bispektralindex	19
2.8	Anästhetika	20
2.8.1	Propofol	21
2.8.2	Remifentanil	22
2.8.3	Kontext-sensitive-Halbwertszeit	23
2.9	Target Controlled Infusion	24
2.9.1	Entwicklung von TCI-Systemen	25
2.9.2	Propofol-TCI – das pharmakokinetische Modell	26
2.9.3	Einschränkungen des TCI-Systems	29
2.9.4	Studiendaten zu TCI	29
2.10	Perioperative Stressantwort	30
2.10.1	Neuroendokrine Stressreaktion	30
2.10.2	Metabolische Veränderungen	31
2.10.3	Perioperative Immunreaktion	32
2.11	Fragestellungen der Untersuchung	34
3.	**Material und Methodik**	35
3.1	Auswahl der Studienpatienten	35
3.2	Ablauf des Studienprotokolls	36
3.2.1	Prämedikation	36
3.2.2	Narkosevorbereitung und Etablierung des Standardmonitorings	36
3.2.3	Narkoseeinleitung	37
3.2.4	Randomisierte Gruppenzuteilung	38
3.2.5	Intraoperativer Verlauf	39
3.2.6	Postoperativer Verlauf	40
3.2.7	Ablaufschema	41
3.2.8	Datenerfassung	42
3.2.9	Blutentnahmen	43
3.3	Analyseverfahren	44

3.3.1	Cortisol-Analyse	44
3.3.2	Analyse der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	45
3.3.3	Analyse der Interleukine 6 und 10	46
3.3.4	Propofolanalyse	47
3.4	Statistische Auswertung	49
4.	**Ergebnisse**	51
4.1	Demographische Daten und Kennzeiten der Operation	51
4.2	Propofolverbrauch	52
4.3	Individueller Propfolbedarf und BIS-Verlauf	53
4.4	Hämodynamischer Verlauf	60
4.5	Cortisol-Plasmakonzentrationen	62
4.6	Adrenalin-Plasmakonzentrationen	65
4.7	Noradrenalin-Plasmakonzentrationen	68
4.8	Plasmakonzentrationen von Interleukin-6	68
4.9	Plasmakonzentrationen von Interleukin-10	70
4.10	Bias und Präzision des TCI-Systems	71
4.11	Awareness-Interview	73
5.	**Diskussion der Ergebnisse**	75
5.1	Auswahl des BIS-Zielbereiches	75
5.2	Auswahl der TCI-Propofol-Targetkonzentration	76
5.3	Propofolverbrauch	77
5.4	Propofolkonzentrationen und BIS-Verlauf	79
5.4.1	Interindividuelle Variabilität der Pharmakodynamik von Propofol	79
5.4.2	Vergleich der Untersuchungsgruppen	80
5.5	Hämodynamischer Verlauf	81
5.6	Neuroendokrine Stressreaktion – Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol	82
5.7	Plasmakonzentrationen der Interleukine 6 und 10	84
5.8	Prädiktivität des TCI-Systems	87
5.8.1	Einschränkungen des TCI-Systems	87
5.8.2	Eigene Ergebnisse im Literaturvergleich	88
5.8.3	Vergleich der Untersuchungsgruppen	89
5.8.4	Vergleich der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf der Untersuchung	90
5.9	Awareness-Interview	93
5.10	Fazit der Untersuchung – Zusammenfassung der Ergebnisse	94
6.	**Literaturverzeichnis**	95
7.	**Danksagung**	108
8.	**Lebenslauf**	110
9.	**Publikation**	111
10.	**Anhang**	112

1. Zusammenfassung

Hintergrund: EEG-Monitorsysteme wie der Bispektral-Index (BIS) ermöglichen eine Reduktion der Anästhetikazufuhr bei chirurgischen Patienten, indem die Dosierung der Anästhetika durch die Messung der hypnotischen Komponente der Anästhesie an den individuellen Bedarf angepasst werden kann.
Unterschiede in der „Narkosetiefe“ haben möglicherweise einen Einfluss auf die perioperative neurohumorale Stressantwort.

Methodik: In eine prospektive, randomisierte Studie wurden 40 Patienten eingeschlossen, die sich elektiv einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Die Patienten wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeteilt:
20 Patienten erhielten Propofol als Target-Controlled-Infusion (TCI, nach dem pharmakokinetischen Modell von Marsh) mit einer konstanten Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} in Kombination mit Remifentanil in einer Dosierung von 0,3 µg kg^{-1} min^{-1} (TCI-Gruppe).
Bei den anderen 20 Patienten wurde die TCI-Propofoldosis kontinuierlich an den BIS-Wert angepasst, so dass dieser in einem vorgegebenen Zielbereich zwischen 40 und 50 gehalten wurde (BIS-Gruppe). Die Remifentanildosis war in beiden Gruppen identisch.
Zu definierten Zeitpunkten wurden im Operationsverlauf Blutproben entnommen für die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Propofol (Gaschromatographie-Massenspektrometrie), Adrenalin und Noradrenalin (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie), Cortisol (Radioimmunoassay, RIA) und der Interleukine 6 und 10 (ELISA).

Ergebnisse: Die Anpassung der Propofolzufuhr an den BIS-Index führte zu einem 30% geringeren Propofolverbrauch und zu entsprechend niedrigeren Propofol-Plasmakonzentrationen in der BIS-Gruppe ohne negative Effekte auf die Hämodynamik und die neurohumorale Stressantwort.

In einem postoperativ durchgeführten standardisierten Interview gab es bei keinem der Patienten Hinweise für einen intraoperativen Wachzustand.

Während eine neuroendokrine Stressantwort, charakterisiert durch die Plasmakonzentrationen von Cortisol und Adrenalin, durch die TIVA mit Propofol und Remifentanil in beiden Gruppen vollständig supprimiert wurde, zeigte sich ein Anstieg der Plasmakonzentrationen der Interleukine 6 und 10 als Ausdruck einer perioperativen Immunreaktion nach extrakorporaler Zirkulation.

Fazit: Die verwendete TIVA in der Kombination von Propofol und Remifentanil ermöglicht eine effektive Stressprotektion bei aortokoronarer Bypassoperation. Die Anpassung der Propofolzufuhr an den BIS-Index erlaubt eine Reduktion der infundierten Propofoldosis ohne negativen Einfluß auf den hämodynamischen Verlauf und die neurohumorale Stressantwort.

1. Summary

Background: Bispectral Index (BIS)-titrated administration allows a reduction of drug consumption in patients undergoing surgery. Resulting differences in anaesthetic depth might affect the stress response to surgery involving neural circuitry not reflected in the electroencephalogram.

Methods: Forty patients scheduled to undergo elective coronary artery bypass grafting receiving a background infusion of remifentanil (0,3 µg kg^{-1} min^{-1}) were anaesthetized with intravenous propofol delivered by target-controlled-infusion according to the Marsh pharmacokinetic model under BIS-Monitoring. In a randomized, prospective design, 20 patients received propofol at a target concentration of 3 µg ml^{-1} (TCI-group), whereas in 20 patients propofol was titrated to maintain a BIS value range of 40-50 (BIS-group). Plasma concentrations of propofol (by means of gas chromatography-mass spectrometry), epinephrine, norepinephrine (by means of high-pressure liquid chromatography), cortisol (by means of radio-immunoassay), and interleucines 6 and 10 (by means of enzyme-linked immunosorbent assay) were measured repeatedly throughout surgery.

Results: BIS-Monitoring allowed a 30% reduction of propofol infusion rates and a similar decrease in plasma propofol concentrations in the BIS group without affecting haemodynamics and the stress response to surgery for the group mean. None of the patients reported awareness during a standardized interview. TIVA with propofol and remifentanil blunted the release of epinephrine and cortisol to bypass surgery completely even when the propofol infusion rate was reduced according to BIS

values. Plasma concentrations of the Interleucines 6 and 10 increased significantly after weaning from bypass in both groups.

Conclusions: Total intravenous anaesthesia using Propofol/Remifentanil effectively attenuates the neuroendocrine stress response to coronary bypass surgery. Titration of propofol using BIS allows for significant reduction of propofol consumption, with only minor effects on haemodynamics and stress response under these conditions.

2. Einleitung

Anästhetika führen dosisabhängig zu charakteristischen Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG). Mit Hilfe von automatisierten EEG-Monitoring-verfahren wie dem Bispektralindex (BIS), kann die Anästhetikadosierung durch Messung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden [JOHANSEN & SEBEL 2000]. Dadurch wird das Risiko einer zu geringen „Anästhesietiefe“ mit der Gefahr von intraoperativer Wachheit ebenso minimiert wie das Risiko einer zu tiefen Narkose mit Beeinträchtigung der Hämodynamik, einer verlängerten Aufwachphase und einem unnötig hohen Anästhetikaverbrauch.

Während der BIS-Index zwar gut mit den hypnotischen Endpunkten der Anästhetikawirkung korreliert, ergeben sich für analgetische Endpunkte aber deutlich schlechtere Vorhersagewahrscheinlichkeiten [KATOH 1998]. Diese Diskrepanz ergibt sich daraus, dass das EEG primär kortikale Potentialänderungen registriert, an der Nozizeption aber vorwiegend subkortikale Strukturen beteiligt sind. Gerade die analgetische Komponente einer Allgemeinanästhesie ist aber von entscheidender Bedeutung für die Unterdrückung einer systemischen neurohumoralen Stress-reaktion, die durch das chirurgische Trauma auf der Basis hormoneller, metabolischer und immunologischer Veränderungen ausgelöst wird.

Eine weitere Möglichkeit, die Anästhetikazufuhr gezielt an den individuellen Bedarf zu adaptieren, bietet das Verfahren der Target Controlled Infusion (TCI). Hierbei erfolgt eine computergesteuerte Zufuhr von intravenösen Anästhetika auf der Basis eines pharmakokinetischen Modells. Durch die direkte Ansteuerung von „Ziel“-Plasmakonzentrationen des Anästhetikums ermöglicht das TCI-System eine schnelle Anpassung an die klinischen Erfordernisse.

Von solch einer individuell an den klinischen Bedarf angepassten Anästhesieführung sollten insbesondere kardiovaskuläre Risikopatienten, die durch unzureichende Stressabschirmung oder hämodynamische Instabilität besonders gefährdet sind, profitieren.

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie bei aortokoronaren Bypassoperationen sollte daher untersucht werden, ob sich durch die Anpassung der Anästhetikazufuhr an den BIS-Index, im Vergleich zu einer rein TCI-gesteuerten Anästhetikadosierung, Vorteile ergeben in Bezug auf:

- den Anästhetikaverbrauch,
- den hämodynamischen Verlauf,
- und die neuroendokrine und immunologische Stressreaktion

  (als Parameter der Stressreaktion wurden im Operationsverlauf die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol sowie von Interleukin 6 und 10 bestimmt).

Als Anästhesieverfahren wurde eine Total Intravenöse Anästhesie (TIVA) mit dem Hypnotikum Propofol in Kombination mit dem Opioid Remifentanil gewählt, wobei Propofol als Target controlled Infusion appliziert wurde.

Durch Bestimmung von Propofol-Plasmakonzentrationen und den Vergleich mit den vom TCI-Modell kalkulierten Propofolkonzentrationen sollte zusätzlich die Präzision bzw. die Prädiktivität des verwendeten TCI-Systems überprüft werden.

2.1 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe

Die Einschätzung der Narkosetiefe während einer Allgemeinanästhesie erfolgt im Wesentlichen klinisch anhand von hämodynamischen Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz, Spontanbewegungen und vegetativen Veränderungen wie Tränenfluß, Schweißsekretion oder Pupillenreaktion.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sind diese klinischen Parameter allerdings gar nicht oder nur eingeschränkt aussagefähig. Während der extrakorporalen Zirkulation befindet sich das Herz im kardioplegischen Stillstand und der Perfusionsdruck wird durch die Herz-Lungen-Maschine nonpulsatil vorgegeben. Zur Organprotektion wird außerdem durch eine externe Kühlung ein hypothermer Kreislauf etabliert.

Hinzu kommt, dass bei kardiochirurgischen Eingriffen häufig hohe Dosen an Opioiden zur Narkoseführung eingesetzt werden, um einerseits eine effektive Stressabschirmung gegenüber operativen Reizen und andererseits eine möglichst gute hämodynamische Stabilität zu erreichen. Durch die hohen Opioid-konzentrationen wird die klinische Beurteilung der Anästhesietiefe allerdings weiter erschwert. Hämodynamische Entgleisungen und vegetative Zeichen können völlig fehlen, und trotzdem ist nicht auszuschließen, dass der Patient nach dem Eingriff über intraoperative Wachheit berichtet [DOMINO 1999].

Aufgrund dessen zählen kardiochirurgische Eingriffe neben geburtshilflichen Eingriffen (Sectio) und traumachirurgischen Notfalloperationen zu den klassischen Risikoeingriffen für intraoperative Wachzustände (Awareness).

2.2 Intraoperative Wachheit (Awareness)

Awareness liegt dann vor, wenn ein Patient während vermeintlicher Narkose seine Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt und sich diese Inhalte in einer Gedächtnisleistung - nicht unbedingt einer expliziten Erinnerung - wiederspiegeln.

JONES und KONIEZKO [1986] entwickelten das folgende Stufenschema zur Klassifikation intraoperativer Wachheitsphänomene:

- Keine Wachheit,
- Wachheit ohne Erinnerung,
- Wachheit mit unbewußter (impliziter) Erinnerung,
- Wachheit mit bewußter (expliziter) Erinnerung.

Mögliche Inhalte intraoperativer Wachheitszustände sind akustische, taktile oder visuelle Wahrnehmungen, Lähmungsgefühl bei Muskelrelaxierung, Schmerz und starke Angst- bzw. Panikgefühle [EVANS 1987, MOERMAN et al. 1993].

Für die Patienten können die Folgen solch impliziter oder expliziter Erinnerung selbst ohne erinnerbare Schmerzzustände sehr unangenehm und anhaltend sein. Im Extremfall kann sich ein sogenanntes posttraumatisches Stresssyndrom (PTSS) entwickeln, das neben dem Wiedererleben des Ereignisses in Alpträumen auch eine große Angst vor der Wiederholung einer solchen Situation umfasst und einer zum Teil langjährigen Therapie bedarf [MACLEOD & MAYCOCK 1992].

Während die Inzidenz von Awareness in der Literatur insgesamt mit etwa 0,2% (0,1-0,4%) und die Inzidenz von Awareness mit Schmerzempfindung mit ungefähr 0,03% angegeben wird [LIU 1991, NORDSTRÖM 1997, RANTA 1998, SANDIN 2000], treten intraoperative Wachheitszustände bei den klassischen Risikoeingriffen häufiger auf. Hier wird die Inzidenz mit deutlich über 1% angegeben [PHILLIPS 1993, HEIER 1996].

2.3 Entwicklung von EEG-Neuromonitoring-Verfahren

Zu den Hauptzielen der Allgemeinanästhesie gehört die Ausschaltung des Bewußtseins mit anschließender Amnesie für die Dauer der Operation. Da Anästhetika die elektrische Aktivität des Gehirns beeinflussen, lag es nahe, das EEG als Überwachungsverfahren für die „Dämpfung der Gehirnaktivität“ während einer Allgemeinanästhesie einzusetzen.

Die ersten Versuche, das Elektroenzephalogramm als Instrument zur quantitativen Erfassung der durch die verschiedenen Anästhetika hervorgerufenen hypnotischen Effekte einzusetzen, wurden bereits kurz nach der Erstbeschreibung durch BERGER [1929] von GIBBS et al. [1937] unternommen. Einige Jahre später untersuchte die Arbeitsgruppe um Bickford und Faulconer die unter Ätheranästhesie hervorgerufenen EEG-Veränderungen. Sie definierten 6 Stadien der „Narkosetiefe“ bezüglich der vorherrschenden morphologischen Änderungen des EEG-Musters [MARTIN et al. 1959].

Aufgrund des hohen technischen Aufwandes, der Störanfälligkeit des biologischen Signals und der komplexen Interpretation konnte sich die EEG-Ableitung allerdings lange nicht als ein Verfahren zur Abschätzung der Narkosetiefe durchsetzen. Lediglich in den Bereichen der neurochirurgischen und kardiochirurgischen Anästhesie fand das EEG vereinzelt Verwendung z.B. zur Detektion von hypoxischen Zuständen [PRIOR 1979].

Erst durch die Entwicklung leistungsstarker Mikroprozessoren wurde es möglich, das komplexe EEG-Signal computergestützt auszuwerten und den Informationsgehalt des Signals auf einfache Indizes zu „reduzieren“, die eine Aussage über den Hypnosezustand des anästhesierten Patienten erlauben. Diese technischen Entwicklungen führten dazu, dass heute verschiedene kommerzielle Monitorsysteme zur Routineüberwachung des Narkose-EEG zur Verfügung stehen.

2.4 Grundlagen des EEG-Monitorings

Das Elektroenzephalogramm entsteht durch die Summation postsynaptischer Potentialschwankungen in kortikalen Pyramidenzellen. Subkortikale Potentiale werden nicht im EEG registriert, können aber die kortikalen Potentialfelder modulierend beeinflussen. Die zwei Basisgrößen des primären EEG-Signals sind die Frequenz (Hz) als Maß für die Anzahl sich wiederholender Schwingungen pro Sekunde und die Amplitude (µV) als Maß für die Höhe der Schwingungen.

Für die Auswertung von EEG-Kurven werden allgemein vier Frequenzbereiche unterschieden, die mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden:

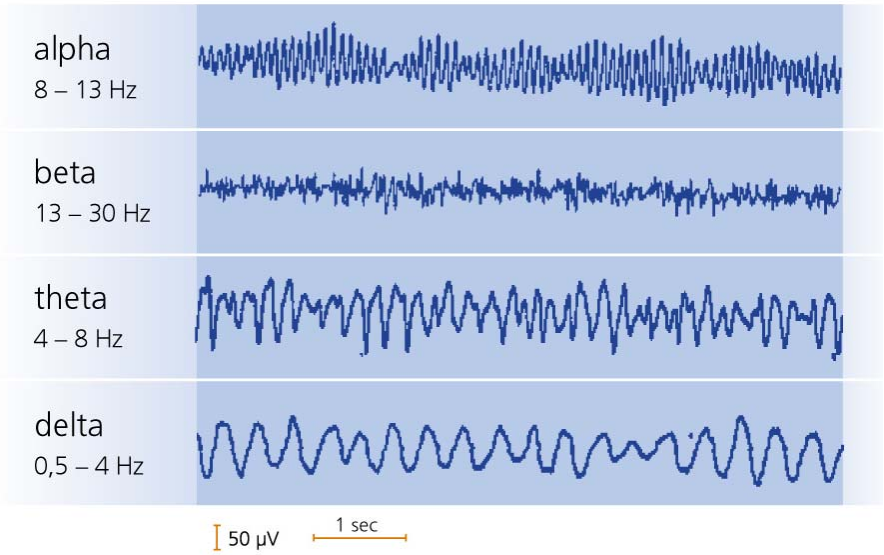


Abb. 1: Frequenzbereiche des EEG

Zusätzlich werden die Frequenzen unterhalb von 0,5 Hz als Subdelta-Bereich bezeichnet.

2.5 EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie

Leitet man bei gesunden Personen ein Wach-EEG ab, so zeigt sich vor allem ein altersabhängiges Mischbild aus Alpha- und Beta-Aktivität. Durch Zufuhr der meisten Anästhetika kommt es dosisabhängig zu vergleichbaren Veränderungen des Roh-EEG-Signals, die regelhaft nach folgendem Muster ablaufen:

- Geringe Anästhetikadosen führen zu einer Desynchronisation mit einem überwiegend hochfrequenten Beta-Rhythmus.
- Mit zunehmendem Anästhesieeffekt treten dann vermehrt langsame Frequenzen auf: es kommt wieder zu einer Synchronisation mit zunehmenden Theta-Wellen, die in einen sich verlangsamenden Delta-Rhythmus mit gleichzeitiger Amplitudenzunahme übergehen.
- Eine weitere Steigerung der Anästhetikadosierung führt zu einer zunehmenden Minderung der elektrischen Aktivität bis hin zum Nulllinien-EEG. Wird das isoelektrische EEG („Suppression“) noch von kurzen Aktivitätsphasen („Bursts“) durchbrochen, so bezeichnet man dies als „Burst-Suppression-Muster“. Schließlich liegt nur noch ein Nulllinien-EEG vor („cortical Silence“).

Nach Beendigung der Anästhetikazufuhr werden die beschriebenen EEG-Bilder wieder in umgekehrter Reihenfolge bis zum Wiedererwachen durchlaufen [WILHELM & KREUER 2003].

2.6 Automatisierte Analyseverfahren des Roh-EEG-Signals

Mit der Kenntnis der spezifischen dosisabhängigen Veränderungen der EEG-Kurven während einer Allgemeinanästhesie ist dem Erfahrenen bereits anhand des Roh-EEG-Signals eine zumindest quantitative Einschätzung der Narkosetiefe möglich.

Da eine Interpretation des Roh-EEG-Signals jedoch aufwendig und zeitintensiv ist, wurde versucht, dieses mit mathematischer Transformation zu ordnen und zu klassifizieren („prozessiertes EEG“), um dann auch zeitliche Veränderungen, z.B. während einer Narkose, besser beschreiben zu können.

Bei der so genannten Fourier-Analyse geht man davon aus, dass sich jede Schwingungsform (also auch ein Roh-EEG-Signal) als Überlagerung verschiedener Sinuskurven mit verschiedenen Frequenzen und Amplituden beschreiben lässt [RAMPIL et al. 1998]. Dementsprechend kann das Roh-EEG-Signal mit einer Spektralanalyse oder Fast-Fourier-Transformation zerlegt und dann als sogenanntes Powerspektrum dargestellt werden. Das Ergebnis ist ein Leistungsspektrum, das den jeweiligen Energieanteil der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtenergiegehalt des Rohsignals wiedergibt.

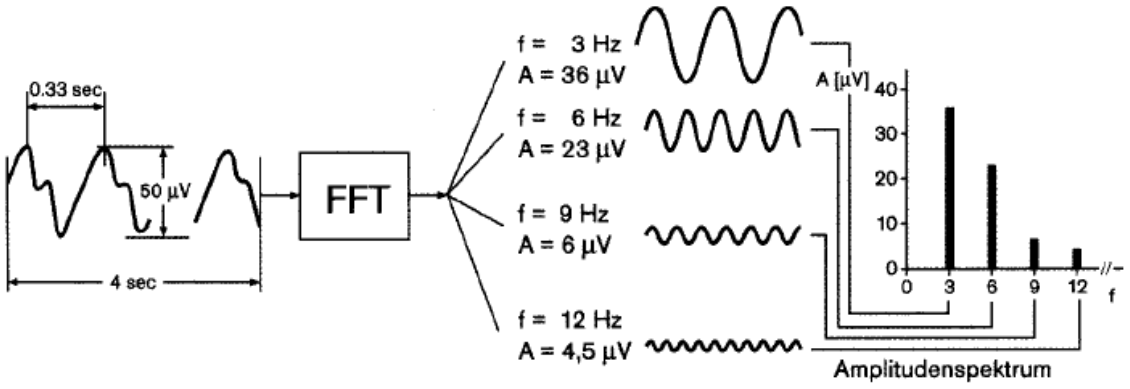


Abb. 2: Fast-Fourier-Transformation (FFT)

Ausgehend von diesem Energiespektrum können spektrale Eckfrequenzen berechnet werden, unterhalb derer ein bestimmter Anteil der Gesamtenergie des Signals liegt. So teilt die Medianfrequenz (EF_{50}) das Powerspektrum in der Mitte, und die spektrale Eckfrequenz 95% (SEF_{95}) ist diejenige Frequenz, unterhalb derer 95 % der EEG-Aktivität liegen. Darüber hinaus kann auch die relative Bandleistung der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtleistungsspektrum angegeben werden, z.B. beschreibt die relative Delta-Power den Anteil der im Delta-Frequenzbereich gelegenen Power am Gesamtpowerspektrum. Diese Parameter verändern sich in charakteristischer Weise analog zu ansteigenden Konzentrationen verschiedener Anästhetika.

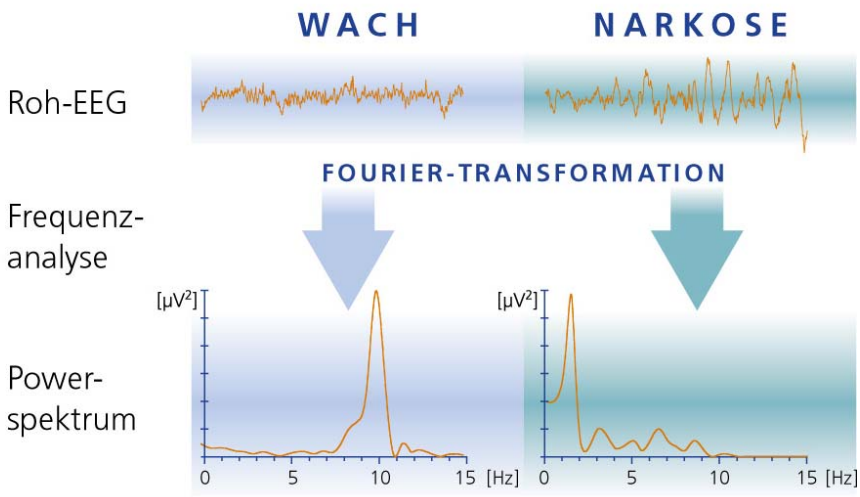


Abb. 3: **Powerspektrum**
Im Wachzustand liegen vornehmlich kurzwellige, hochfrequente EEG-Anteile vor. Diese führen im Powerspektrum zu einem Gipfel im Bereich der hohen Frequenzen. In Narkose liegen vornehmlich langwellige, niedrigfrequente Anteile vor. Diese führen im Powerspektrum zu einem Gipfel im Bereich der niedrigen Frequenzen.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass einzelne Spektralparameter, ebenso wie das Frequenzspektrum selbst, nur ungenügende Informationen über spezielle Muster im EEG wiedergeben. Zum Beispiel lässt sich ein Burst-Suppression-EEG, das durch abwechselndes Auftreten sehr flacher Strecken mit Wellen gemischter Frequenz

gekennzeichnet ist, anhand von Spektralparametern nicht erkennen. Auch bei reinen Suppressionsabschnitten sind Spektralparameter nicht aussagekräftig [BRUHN et al 2001]. Zur automatischen Klassifikation der Narkosestadien dienen daher üblicherweise multivariate Analysemethoden. Sie gewährleisten im Vergleich zu univariaten Parametern eine zuverlässigere Bewertung des EEG. Bei einem multivariaten Ansatz wird aus einem EEG-Abschnitt eine Vielzahl von Parametern bestimmt. Dann wird überprüft, ob diese Parameter in einer Zusammensetzung vorliegen, die für ein bestimmtes Stadium typisch sind.

2.7 BIS-Index

Der BIS-Monitor ist ein weltweit eingeführtes und in zahlreichen Untersuchungen validiertes automatisches Narkose-EEG-Interpretationssystem.

Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine spezielle Klebeelektrode („BIS-Sensor“), die auf der Stirn des Patienten - vorzugsweise über der dominanten Hemisphäre - befestigt wird und eine Referenz- und zwei Meßelektroden enthält. Nach Umwandlung des EEG-Signals in einem Analog-Digital-Konverter wird geräteintern der sogenannte BIS-Wert (BIS = Bispektral Index Scale) ermittelt.

Der BIS-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (Wachzustand) und 0 (keine EEG-Aktivität) und wird - nach Analyse des Roh-EEG - multivariat aus mehreren Subparametern berechnet, wobei hier unter anderem die Ergebnisse der namengebenden Bispektralanalyse eingehen [RAMPIL et al. 1998].

Der genaue Algorithmus, der zur Bestimmung des BIS-Wertes führt, wurde von der herstellenden Firma (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) bisher nicht veröffentlicht.

Auf dem Monitordisplay werden die folgenden Parameter dargestellt:

- Aktueller BIS-Wert

  (gemittelter Durchschnittswert über ein fortlaufendes, überwiegend artefakt-freies Zeitfenster von wahlweise 15 oder 30 Sekunden),
- BIS-Wert im zeitlichen Verlauf als Trendanzeige,
- das Roh-EEG in Echtzeit,
- einen Signalqualitätsindex (SQI),
- die EMG-Aktivität

  (Detektion von Muskelaktivität und Hochfrequenzartefakten),
- die Suppression Ratio (SR)

  (Anteil eines isoelektrischen EEG in Prozent von der Gesamt-EEG-Registrierung der letzten 63 Sekunden).

Abb. 4: Bispektralindex-Monitor A-2000

Für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) wurde folgende Zuordnung der BIS-Werte empfohlen [JOHANSEN et al. 2000]:

- Wachheit/Erinnerung intakt 100-85
- Sedierung 85-65
- Allgemeinanästhesie 60-40
- Zunehmend Burst-Suppression-EEG 30-0

2.7.1 Studiendaten zum Bispektralindex

Zahlreiche, zum Teil multizentrische Untersuchungen an gesunden Freiwilligen sowie an chirurgischen Patienten konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des BIS-Index und der Konzentration bzw. dem Effekt verschiedener Anästhetika feststellen. So wurde dies für Propofol [DOI et al. 1997; ISELIN-CHAVES et al. 1998; STRUYS et al. 1998, KREUER et al. 2004], für die Kombination von Propofol und Remifentanil [BRUHN et al 2003], für Thiopental [FLAISHON et al. 1997] und Midazolam [GLASS et al. 1997; LIU et al. 1996] sowie für die Inhalationsanästhetika Desfluran [HANS et al. 1999], Sevofluran [KATOH et al. 1998] und Isofluran [GLASS et al. 1997] nachgewiesen.
Im Unterschied dazu wird der Effekt von Lachgas [BARR et al. 1999] und Opioiden nicht ausreichend im BIS-Wert abgebildet.

Durch die gute Korrelation des Bispektralindex mit hypnotischen Endpunkten [KREUER et al. 2004] liegt der potenzielle klinische Nutzen des BIS-Monitorings in der Anpassung der Anästhetikadosierung an den individuellen Bedarf.

Verschiedene klinische Studien konnten durch Anwendung von BIS-Monitoring im Vergleich zu einer manuellen Steuerung der Anästhesie anhand von klinischen Kriterien signifikante Vorteile nachweisen in Bezug auf:

- Vermeidung intraoperativer Wachheit (Awareness)
  [EKMAN et al. 2004, MYLES et al. 2004],
- Verkürzung von Aufwachzeiten
  [GAN et al. 1997, YLI-HANKALA 1999, BASAR et al. 2003, KREUER et al. 2003],
- Einsparung von Anästhetika
  [YLI-HANKALA 1999, ANEZ et al. 2001, STRUYS et al. 2001, LUGINBÜHL et al. 2003, KREUER et al. 2003],
- Geringere Nebenwirkungsrate, verbesserte hämodynamische Stabilität
  [STRUYS et al. 2001, KREUER et al. 2003].

2.8 Anästhetika

Eine individuelle, an intraoperative Bedürfnisse angepasste Anästhesieführung setzt die Anwendung von kurz wirksamen und damit „gut steuerbaren“ Anästhetika voraus, die aufgrund ihres pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profils die folgenden Merkmale aufweisen:

- ein rascher Wirkungseintritt bei Anästhesiebeginn,
- die Möglichkeit, die „Narkosetiefe“ durch Veränderung der Dosierung zügig an den operativen Verlauf anzupassen,
- rasche Beendigung der Wirkung zum Operationsende durch Umverteilung und/oder rasche Metabolisierung.

Einem solchen Anforderungsprofil entspricht die Kombination des Hypnotikums Propofol mit dem ultrakurz wirksamen Opioid Remifentanil als Total Intravenöse Anästhesie (TIVA).

2.8.1 Propofol

Propofol (2,6 Di-isopropylphenol) ist ein wasserunlösliches Phenolderivat, das in einer Öl-in-Wasser-Emulsion gelöst ist.

Es ist stark lipophil, wird zu 98 % an Plasmaeiweiße gebunden und vorwiegend in der Leber zu inaktiven Metaboliten durch Konjugation zu Sulfaten und Glucuroniden metabolisiert. Da die metabolische Clearance den hepatischen Blutfluss übersteigt, scheinen auch extrahepatische Metabolisierungs- und Eliminationsmechanismen zu existieren [SHAFER et al. 1988].

Aufgrund verschiedener Mechanismen verläuft die Propofol-Elimination sehr rasch, es wird eine Eliminationsclearance von 20-30 ml min^{-1} kg^{-1} angegeben. Klinisch resultiert daraus eine sehr gute Steuerbarkeit.

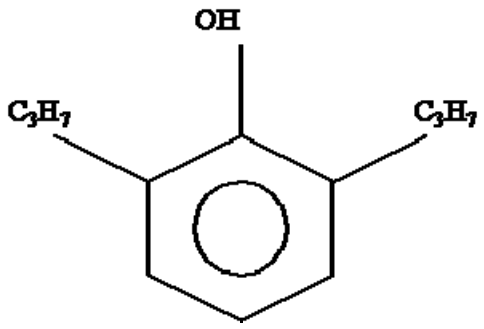


Abb. 5: Strukturformel von Propofol (2,6 Di-isopropylphenol)

2.8.2 Remifentanil

Remifentanil zählt zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioidanalgetika. Mit 70 % ist die Plasmaproteinbindung deutlich geringer als die der anderen Opioide dieser Gruppe (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil). Ein Drittel der Substanz ist an α_1-saures Glykoprotein gebunden.

Im Unterschied zu den anderen Opioiden erfolgt der Abbau durch Esterhydrolyse über ubiquitär vorhandene Blut- und Gewebeesterasen, wobei dieser Vorgang unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion ist und auch keine Sättigungskinetik aufweist. Die beiden entstehenden Metabolite sind am μ-Rezeptor nahezu unwirksam und werden renal eliminiert.

Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment wird mit 5,7-8 l angegeben und die Plasmaclearance von 2,1-2,8 l/min liegt im Vergleich zu anderen Opioiden sehr hoch. Bei einer Verteilungshalbwertszeit von 0,9-1,5 min beträgt die Eliminations-halbwertszeit weniger als 10 Minuten [WESTMORELAND et al. 1993, EGAN 1995].

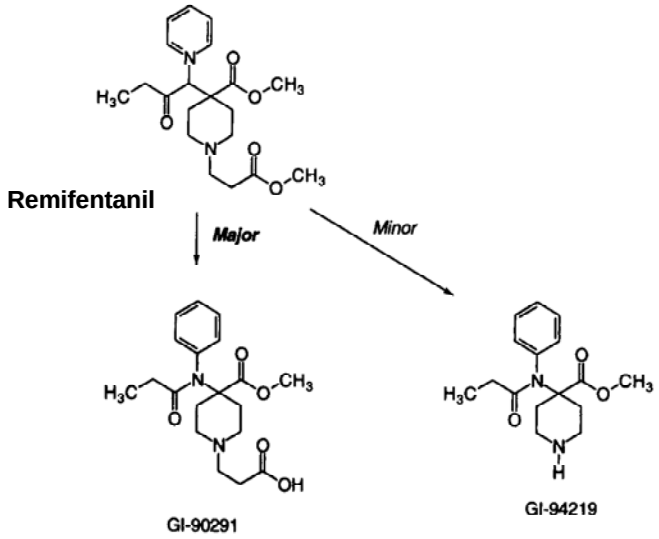


Abb. 6: Strukturformel und Metabolisierung von Remifentanil

2.8.3 Kontext-sensitive Halbwertszeit

Der Konzentrationsabfall einer Substanz nach längerer kontinierlicher Zufuhr wird am besten durch die kontext-sensitive-Halbwertszeit (ks-HWZ) beschrieben. Die Kontext-sensitive-HWZ ist definiert als die Zeit, die abhängig von der Infusionsdauer erforderlich ist, damit die Substanzkonzentration nach Abstellen der Zufuhr auf die Hälfte abfällt [HUGHES et al. 1992].

Während die ks-HWZ von Propofol mit der Infusionsdauer zunimmt, wenn auch deutlich geringer als bei anderen i.v.-Hypnotika, ist die ks-HWZ von Remifentanil aufgrund der besonderen Eliminationskinetik nahezu unabhängig von der Infusionsdauer und beträgt auch nach mehrstündiger Zufuhr nur etwa 3-4 Minuten. Für Propofol wird die kontext-sensitive-Halbwertszeit mit 25 Minuten bei dreistündiger kontinuierlicher Infusion angegeben. Bei einer Infusionsdauer von 8 Stunden beträgt die ks-HWZ für Propofol 40 Minuten [SHAFER et al. 1988, HUGHES et al. 1992].

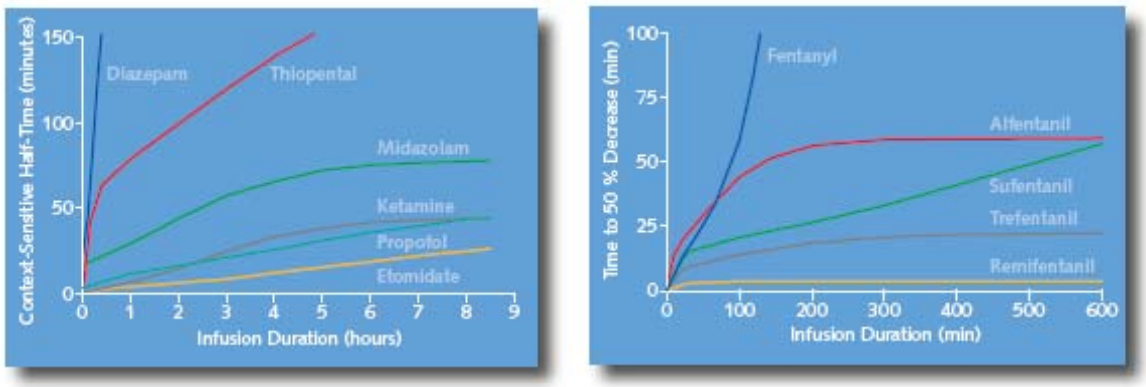


Abb. 7: Kontextsensitive Halbwertszeit der verschiedenen intravenösen Hypnotika und Opioide

2.9 Target Controlled Infusion

Die Propofolzufuhr über eine Spritzenpumpe kann entweder manuell durch Eingabe einer Infusionsrate oder computergesteuert als so genannte Target Controlled Infusion (TCI) erfolgen. Als Target Controlled Infusion wird die computergesteuerte Applikation von intravenösen Anästhetika zur Narkoseeinleitung und zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie bezeichnet.

Die Software eines TCI-Systems beinhaltet ein pharmakokinetisches Modell des Anästhetikums. Die pharmakokinetischen Datensätze wurden auf der Grundlage von Untersuchungen mit einer umfassenden Patientenpopulation erstellt. Welche Patientendaten in die pharmakokinetischen Berechnungen eingehen, hängt von dem verwendeten Datensatz ab.

In der praktischen Durchführung werden vom Anästhesisten die individuellen Patientendaten Alter und Gewicht sowie die gewünschte Plasma-Zielkonzentration des Anästhetikums am Display der TCI-Pumpe eingegeben.

Nach Starten der Infusionspumpe wird Propofol in hoher Geschwindigkeit infundiert, bis die errechnete Zielkonzentration erreicht worden ist.

Wird die Zielkonzentration nicht geändert, erfolgt durch variable Infusionsraten eine kontinuierliche Aufrechterhaltung der berechneten Konzentration. Die Wahl einer höheren Zielkonzentration resultiert in einer Bolusgabe, gefolgt von einer höheren Infusionsrate. Nach Wahl einer niedrigeren Zielkonzentration erfolgt ein Infusionsstop und eine Wiederaufnahme der Infusion in reduzierter Flussrate wenn die errechnete Plasmakonzentration auf das gewünschte Niveau abgefallen ist.

Wird die Zufuhr der Infusion unterbrochen, zum Beispiel bei einem Spritzenwechsel, gleicht das TCI-System die Zeitspanne, in der keinerlei Zufuhr erfolgte, durch einen Bolus aus, um die primär eingestellte Zielkonzentration wieder zu erlangen.

Am Display des TCI-Perfusors werden kontinuierlich die eingestellte Zielkonzentration, die aktuelle Infusionsrate, die aktuell errechnete Plasmakonzentration und die Effekt-Site-Konzentration angezeigt. Die Effekt-Site-Konzentration beschreibt die Konzentration in einem virtuellen Kompartiment. Dieses Effektkompartiment gibt die Konzentration im Erfolgsorgan der Anästhetika, dem Gehirn, an. Damit kann der Zeitaspekt der Dosis-Wirkungskurve-Beziehung beschrieben werden, der beim Übergang des Pharmakons über die Blut-Hirn-Schranke entsteht.
Abrufbar sind außerdem sowohl die infundierte Gesamtmenge als auch die Zeit, in der nach dem Abschalten der Pumpe vorraussichtlich eine „Aufwach"-Konzentration erreicht wird.

2.9.1 Entwicklung von TCI-Systemen

Das Konzept von pharmakokinetischen Modellen zur „ziel"-gesteuerten Infusionstechnik einer intravenösen Substanz stammt aus dem Jahr 1968 [KRUGER-THIEMER 1968]. Schwilden und Mitarbeiter entwickelten ein Infusionsschema auf der Basis eines multikompartimentellen Modells, das sogenannte BET-Schema [SCHWILDEN 1981]. Das Schema besteht aus einem primären Bolus zum schnellen Erreichen des gewünschten Plasmaspiegels, einer Infusionsrate zum Ausgleich der Substanz-Elimination und einer exponentiell abfallenden Infusionsrate zum Ausgleich des Transfers der Substanz in tiefere Kompartimente. 1983 beschrieben Schüttler et al. dann erstmalig den Einsatz eines Computers für die Verwendung einer intravenösen Infusionstechnik. Dieses System wurde als „Computer Assisted Intravenous Anaesthesia" bezeichnet [SCHÜTTLER et al. 1983]. Weitere Entwicklungen folgten, wie die „Computer Controlled Infusion Pump [ALVIS et al. 1985], die „STANPUMP" [SHAFER et al. 1988] oder die „Computer Assisted Continous Infusion" [GLASS et al. 1989].

Diese experimentellen Modelle entsprachen alle, wenngleich unterschiedlich bezeichnet, dem Prinzip der Target Controlled Infusion. Je nach dem verwendeten pharmakokinetischen Datensatz zeigten sich allerdings erhebliche Unterschiede in der Genauigkeit der verschiedenen Modelle.

Im Rahmen der Entwicklung eines kommerziell einsetzbaren TCI-Systems für Propofol (Diprifusor, Zeneca, England) wurden daher verschiedene pharmakokinetische Datensätze standardisiert auf ihre Genauigkeit miteinander verglichen. Dies waren die sogenannten „Tackley"- [TACKLEY et al. 1989], „Marsh"- [MARSH et al. 1991] und „Dyck & Shafer" [DYCK et al. 1992] - Modelle.

In einem mehrstufigen Evaluierungsprogramm wurde schließlich das „Marsh-Modell" zur Grundlage des späteren Diprifusor - Moduls [COETZE et al. 1995, SWINHOE et al. 1995].

Nach entsprechender klinischer Prüfung wurde dann im Frühjahr 1997 das Diprifusor-TCI-Modul der Firma Zeneca in Deutschland vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte für die Steuerung einer Propofolanästhesie zugelassen. Mittlerweile haben weltweit mehrere Hersteller (z.B. Graseby, FreseniusVial, Alaris, Terumo) das TCI-Modul lizensiert und in ihre Spritzenpumpen eingebaut.

2.9.2 Propofol-TCI - das pharmakokinetische Modell

Das pharmakokinetische Verhalten von Propofol wurde ausführlich in einer Vielzahl von klinischen Studien sowohl nach Bolusgabe als auch nach kontinuierlicher Infusion untersucht [GEPTS et al. 1987, SIMONS et al. 1988, SCHÜTTLER 1990, BRYSON et al. 1995].

Die Software des Diprifusor-Moduls enthält als pharmakokinetischen Algorithmus ein offenes Drei-Kompartimente-Modell, bestehend aus einem zentralen Blut- und Plasmakompartiment (V_1), einem schnell äquilibrierenden Körperkompartiment (V_2, Muskulatur und Organe) und einem langsam äquilibrierenden, „tiefen“ Körperkompartiment (V_3, Fett- und Bindegewebe). Die Verteilungskonstanten k_{12}, k_{21}, k_{13} und k_{31} beschreiben die Substanzmengen, die pro Zeiteinheit zwischen den einzelnen Kompartimenten ausgetauscht werden, und die Eliminationskonstante k_{10} gibt die Eliminationsrate der Substanz aus dem zentralen Blutkompartiment wieder.

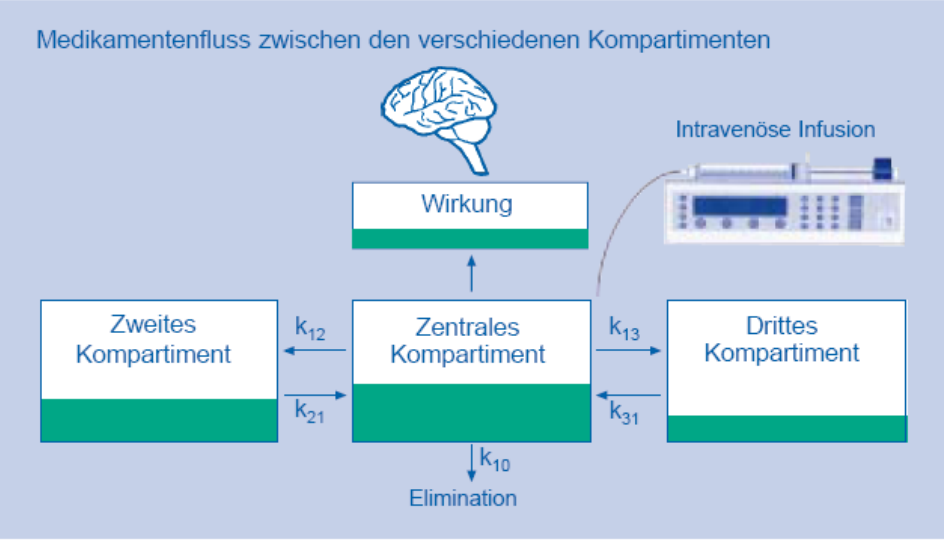


Abb. 8: Target Controlled Infusion – offenes 3-Kompartimente-Modell

Im zeitlichen Verlauf werden die 3 Phasen „Anflutung“, „Gleichgewicht“ und „Elimination“ unterschieden.

Während der Anflutungsphase wird das Pharmakon in das zentrale Kompartiment (V_1) infundiert. Aus dem zentralen Kompartiment erfolgt einerseits die Elimination und andererseits eine Umverteilung in die tieferen Kompartimente (V_2, V_3). Dabei ist die Geschwindigkeit der Elimination und des Pharmakontransfers in die tiefen Kompartimente abhängig von den spezifischen Verteilungskonstanten.

In der Steady-state-Phase tritt ein Fließgleichgewicht ein, die Umverteilung zwischen den Kompartimenten ist abgeschlossen und der Nettofluss ist null.

In der Eliminationsphase, nach dem Abstellen der Zufuhr des Pharmakons, sinkt die Plasmakonzentration im zentralen Kompartiment durch die terminale Elimination. Gleichzeitig erfolgt eine Rückverteilung aus den tieferen Kompartimenten, so dass die Plasmakonzentration zunehmend langsamer abfällt.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter der Diprifusor-Software

Volumen des zentralen Kompartiments V_1	228 ml * kg^{-1}
Verteilungskonstante k_{12}	0,114 min^{-1}
Verteilungskonstante k_{21}	0,055 min^{-1}
Verteilungskonstante k_{13}	0,0419 min^{-1}
Verteilungskonstante k_{31}	0,0033 min^{-1}
Eliminationskonstante k_{10}	0,119 min^{-1}

[University of Glasgow]

Vergleicht man verschiedene Pharmaka miteinander, so lassen sich Medikamente mit großem peripheren Verteilungsvolumen, kleiner Umverteilungsclearance und hoher Eliminationsclearance unterscheiden. Für die gute Steuerbarkeit eines Pharmakons sind immer ein kleines zentrales Verteilungsvolumen und eine große Eliminationsclearance von Vorteil. Bei langer Verabreichungsdauer sollten zusätzlich die peripheren Verteilungsräume klein und die Umverteilungsclearance niedrig sein.

2.9.3 Einschränkungen des TCI-Systems

Grundsätzlich gilt, dass die dem Prinzip der Target Controlled Infusion zugrunde liegenden pharmakokinetischen Datensätze nur Modellrechnungen darstellen. Die begrenzte Prädiktivität solch pharmakologischer Modelle hat zur Folge, dass die im individuellen Patienten gemessene tatsächliche Konzentration zum Teil erheblich von der berechneten Plasmakonzentration abweichen kann.

Das Maß der Abweichung von vorhergesagter und tatsächlich gemessener Konzentration wird als Vorhersagefehler (prediction error, PE) bezeichnet und kann als Vergleichsmaßstab der Güte verschiedener pharmakokinetischer Modelle herangezogen werden. In diesem Zusammenhang beschreibt der Begriff „Bias“ (median prediction error, MDPE) den prozentualen Wert einer systemischen Über- oder Unterprädiktion, wohingegen unter „Präzision“ (median absolute prediction error, MADPE) die Streuung der Einzelwerte um die Linie der idealen Vorhersage und damit die Größe des Gesamtfehlers verstanden wird [VARVEL et al. 1992].

2.9.4 Studiendaten zu TCI

Ein TCI-System hat im Vergleich zu einer manuellen Infusionssteuerung zumindest theoretische Vorteile. Der gewünschte Zielplasmaspiegel wird rasch erreicht und ist im weiteren Verlauf durch die automatische Reduktion der Fördermenge relativ konstant. Eine Anpassung an klinische Erfordernisse kann durch Änderung des Zielplasmaspiegels erreicht werden. Demgegenüber wird der Steady-State-Plasmaspiegel bei einer manuellen Infusion erst nach längeren Infusionszeiten erzielt und der Verlauf der Plasmakonzentration ist somit weniger konstant. Bei der manuellen Verabreichung eines Bolus zur Anästhesieeinleitung kommt es außerdem häufig zu einem „Overshoot“ des Hypnotikums, einem Überschreiten des für die Narkoseeinleitung erforderlichen Blutspiegels. Hieraus können, speziell bei Patienten

mit erhöhtem Anästhesierisiko, unerwünschte negative Kreislaufreaktionen wie Bradykardie und/oder Hypotension resultieren. Das TCI-System reduziert dagegen automatisch die Infusionsrate nach Erreichen der vorgegebenen Zielkonzentration und ermöglicht so eine etwas „sanftere“ Narkoseeinleitung [HOLAS 1997].

Verschiedene klinische Studien konnten dementsprechend Vorteile des TCI-Systems im Vergleich zu einer manuellen Infusionssteuerung zeigen, in Bezug auf:

- Geschwindigkeit und Qualität der Narkoseeinleitung
  [HUTTON et al. RUSSEL et al. 1995, STANLEY et al. 1995],
- Qualität der Anästhesie-Aufrechterhaltung
  [HUTTON et al. 1995, RUSSEL et al. 1995, STRUYS et al. 1995],
- Hämodynamische Stabilität während der Anästhesie
  [DESMONDS et al. 1995, REILLY et al. 1995, SWINHOE et al. 1995],
- Aufwachzeiten und Qualität der Aufwachphase
  [MOFFAT et al. 1995].

2.10 Perioperative Stressantwort

Schon in der Vorbereitung auf einen operativen Eingriff, insbesondere aber während des Eingriffs und in den ersten Tagen nach der Operation, reagiert der Organismus mit multiplen Stoffwechselveränderungen auf das operative Trauma. Diese Veränderungen werden unter dem Begriff „perioperative Stressantwort“ zusammengefasst. Die Operation führt, in Abhängigkeit von der Art und der Dauer des Eingriffs, zu einer Reihe von neuroendokrinen, metabolischen und immunologischen Veränderungen.

2.5.1 Neuroendokrine Stressreaktion

Im Rahmen des operativen Stressereignisses kommt es zu einer Aktivierung des somatischen und autonomen Nervensystems mit einem gesteigerten Sympathikotonus und einer vermehrten Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Über die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse werden vermehrt antidiuretisches Hormon (ADH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol freigesetzt.

Die Höhe der Plasmaspiegel der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie der klassischen „Stress-Hormone“ ADH, ACTH und Cortisol korrelieren dabei mit der Größe und der Dauer des chirurgischen Eingriffs [LIU et al. 1995].

2.5.2 Metabolische Veränderungen

Die Stressreaktion hat typische metabolische Veränderungen im Sinne eines „Postagressionsstoffwechsels“ zur Folge. Davon betroffen sind neben dem allgemeinen Energiehaushalt die Kohlehydrat-, Protein- und Fettmetabolisierung. Es entwickelt sich ein Hypermetabolismus, der aufgrund eines Ungleichgewichts anaboler und kataboler Hormone zu einer katabolen Stoffwechsellage führt. Das Überwiegen der antiinsulinär wirksamen Hormone induziert eine Hyperglykämie durch eine gesteigerte Gluconeogenese und eine Verminderung der peripheren Insulinsensitivität. Daneben kommt es zu einem proteolytischen Abbau von Muskelproteinen, zu einer gesteigerten Lipolyse und zur vermehrten Salz- und Wasserretention.

Glukose, Laktat und freies Glycerin gelten als sogenannte „Stressmetabolite“ und die renale Stickstoffausscheidung kann als quantitatives Maß für den oxidativen Proteinverlust herangezogen werden [SHAW & WOLFE 1989].

2.10.3 Perioperative Immunreaktion

Das lokale Gewebetrauma induziert eine akute Entzündungsreaktion mit einer Aktivierung von verschiedenen Proteinkaskaden wie z.B. dem Komplementsystem oder dem Kinin-Kallikreinsystem. Folgen sind u.a. Vasodilatation und gesteigerte Kapillarpermeabilität [SALO 1992].

Durch die Aktivierung ortsständiger immunkompetenter Zellen kommt es lokal und systemisch zur Freisetzung und Aktivierung von Entzündungsmediatoren, z.B. von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Diese induzieren und unterhalten die Produktion von Akutphaseproteinen in der Leber und können bei überschießender Produktion eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) initiieren.

Neben dem unspezifischen Immunsystem werden perioperativ auch Komponenten des spezifischen Immunsystems in ihrer Funktion beeinträchtigt. So ist die Proliferation von B- und T-Lymphozyten insgesamt vermindert und das Verhältnis verschiebt sich zugunsten der B-Lymphozyten [SALO 1992]. Innerhalb der T-Zellpopulation zeigt sich außerdem charakteristischerweise eine Abnahme der CD4-Helferzellen bei weitgehend normaler oder erhöhter Anzahl von CD8-Zellen mit zytotoxischer Aktivität, wobei deren Funktion ebenfalls supprimiert ist [BAUER et al. 1998]. Die Konzentration der Serum-Immunglobuline ist durch Hämodilution, Verlust in das Gewebe und gesteigerten Verbrauch ebenfalls vermindert [SALO 1992].

Als Parameter der perioperativen Immunreaktion wurden in der vorliegenden Untersuchung zwei Zytokine untersucht:

Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 besteht aus 190 Aminosäuren und hat eine molekulare Masse von 19 kDa. Es wird vornehmlich von T-Helfer2-Zellen, Monozyten und B-Lymphozyten produziert und besitzt vorwiegend antiinflammatorische Eigenschaften.

IL-10 inhibiert die Aktivität antigenpräsentierender Zellen und unterdrückt die Aktiverung von Makrophagen und T-Zellen und deren Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF-α. Außerdem stimuliert IL-10 die B-Zellproliferation und Differenzierung sowie die Synthese von Immunglobulinen [HOWARD et al. 1992].

Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 ist ein aus 184 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von 26 kDa. Es wird von einer Vielzahl von Zellen (u.a. B- und T-Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen) synthetisiert und besitzt eine zentrale Rolle in der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsreaktionen. Zusammen mit TNF-α und IL-1 induziert es die Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen aus Hepatozyten und ist an der B-Zell-Differenzierung und T-Zell-Aktivierung beteiligt [SHEERAN & HALL 1997].

IL-6 interagiert außerdem mit dem neuroendokrinen System durch eine Induzierung der ACTH-Produktion und stimuliert die Hämotopoese und Megakaryopoese [HEINRICH et al. 1990]. Aufgrund seiner Wirkungen zählt IL-6 zu den Zytokinen mit überwiegend proinflammatorischen Eigenschaften.

2.11 Fragestellungen der Untersuchung:

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie wurde bei aortokoronaren Bypassoperationen untersucht, ob sich durch die Anpassung der Propofolzufuhr an einen BIS-Zielbereich im Vergleich zu einer konstanten, rein TCI-gesteuerten Propofoldosierung Vorteile ergeben in Bezug auf die im folgenden definierten Endpunkte während einer Allgemeinanästhesie.

Im Einzelnen wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

- Unterscheiden sich die beiden Untersuchungsgruppen bezüglich des Anästhetikaverbrauchs?
- Zeichnet sich eine der beiden Gruppen durch eine verbesserte hämodynamische Stabilität aus?
- Führt die unterschiedliche Steuerung der Propofolzufuhr zu Unterschieden im Verlauf der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, Interleukin 6 und 10?
- Wie unterscheiden sich die vom pharmakokinetischen Datensatz des TCI-Systems berechneten Propofolkonzentrationen von den gemessenen Propofolplasmaspiegeln?
- Wie wird die Prädiktivität des TCI-Systems durch die, unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation, veränderte Propofolkinetik beeinflusst?

3. Material und Methodik

3.1 Auswahl der Studienpatienten

Nach positivem Votum der Ethikkommission und nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung am Vortag der Operation wurden 40 männliche Patienten im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, die sich aufgrund einer koronaren Herzerkrankung einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht.

Um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden die folgenden Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Untersuchung definiert:

- Fehlende Geschäftsfähigkeit des Patienten,
- Dopplersonographisch oder laevokardiographisch gemessene links-ventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %,
- Vorausgegangene Herzoperation,
- Begleitendes Klappenvitium,
- Manifeste Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV der New York Heart Association,
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor der Operation,
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus,
- Koexistenz einer malignen, neurologischen, psychiatrischen oder immunologischen Grunderkrankung,
- Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als Plasmakreatinin > 1,5 mg dl^{-1},
- Leberfunktionsstörung definiert als Erhöhung der Plasma-Transaminasen GOT und/oder GPT auf über 50 % oberhalb des Referenzbereichs,
- Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der verwendeten Medikamente,
- Vormedikation mit Steroiden, Psychopharmaka oder Antikonvulsiva.

3.2 Ablauf des Studienprotokolls

3.2.1 Prämedikation

Neben ihrer kardialen Vormedikation (Nitratpräparate, Calciumantagonisten, β-Blocker, ACE-Hemmer) erhielten alle Patienten am Vorabend der Operation 5 mg Nitrazepam (Hoffmann La-Roche, Mannheim) und am Operationstag ca. 90 Minuten vor Beginn der Narkoseeinleitung 1 mg Flunitrazepam (Valeant, Grenzach-Whylen) oral zur Prämedikation.

3.2.2 Narkosevorbereitung und Etablierung des Standardmonitorings

Im Narkoseeinleitungsraum wurden die Patienten zunächst standardisiert an ein Mehrkanal-EKG (Sirecust, Siemens, Erlangen) und ein Pulsoxymeter (Sirem, Siemens, Erlangen) angeschlossen.

In Lokalanästhesie (Mepivacain 1%, DeltaSelect, Dreieich) erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle an Handrücken oder Unterarm und die Kanülierung der rechten Arteria radialis zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung.

Zur EEG-Signalaufnahme wurde die BIS-Sensor-Elektrode (Aspect Medical Systems, Leiden, Niederlande) an der Stirn des Patienten über der dominanten Hemisphäre entsprechend den Herstellerangaben positioniert und an den Analog-Digital-Signalkonverter des BIS-Monitors (A2000, Aspect Medical Systems, Leiden, Niederlande) angeschlossen. Nach erfolgreichem Impedanztest < 6 kΩ wurde ein stabiles EEG-Signal und eine erfolgreiche Interpretation durch den BIS-Monitor abgewartet.

3.2.3 Narkoseeinleitung

Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurde den Patienten 500 ml Gelatinelösung (Gelafundin, Braun, Melsungen) zum Ausgleich eines präoperativen Volumendefizits infundiert. Als Basis-Infusionslösung wurden im weiteren Operationsverlauf Vollelektrolytlösungen (Jonosteril, Fresenius, Bad Homburg) verwendet.

Vor Einleitung der Anästhesie wurden die Patienten über eine dicht sitzende Gesichtsmaske mit 100 % Sauerstoff präoxygeniert.

Die Narkoseeinleitung begann mit einer über eine Infusionspumpe (Braun, Melsungen) zugeführten Remifentanil-Infusion (GlaxoSmithKline, München) in einer Dosierung von 0,1 µg kg^{-1} min^{-1}.

5 min später wurde als hypnotische Komponente Propofol 1 % (Astra Zenecka, Wedel) über ein TCI-System (Ivac TCI & TIVA, Alaris Medical Systems, San Diego, USA) mit einer Plasma-Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} zugeführt. Diese Dosierung entspricht der empfohlenen Plasma-Zielkonzentration bei kardiovaskulären Risikopatienten [HOLAS 1997].

Nach Erlöschen des Lidreflexes und bei einem BIS-Wert unterhalb von 60 wurden die Patienten mit 0,5 mg kg^{-1} Atracurium (Glaxo Smith Kline, München) relaxiert.

3 min später wurden die Patienten orotracheal intubiert und im IPPV-Modus mit einer angestrebten endtidalen CO_2 - Zielkonzentration von 35 - 40 mmHg ventiliert (Cicero, Dräger, Lübeck).

3.2.4 Randomisierte Gruppenzuteilung:

Die weitere Propofolzufuhr erfolgte nach einem Randomisierungsplan in zwei verschiedenen Gruppen:

TCI-Gruppe:

In der TCI-Gruppe wurde die Propofolzufuhr in der TCI-Plasma-Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} konstant während des gesamten weiteren Operationsverlaufs beibehalten. Eine Erhöhung der Plasma-Zielkonzentration um 10 % erfolgte lediglich bei BIS-Werten über 50, um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten.

BIS-Gruppe:

In der BIS-Gruppe wurde die Propofoldosierung kontinuierlich an einen BIS-Zielbereich angepaßt. Als Zielbereich wurde ein BIS-Wert zwischen 40 und 50 angesteuert. Bei einem Anstieg des BIS-Werts auf über 50 wurde die aktuell einprogrammierte TCI-Zielkonzentration um 10 % erhöht, bei BIS-Werten unter 40 um 10 % reduziert. Eine Reduktion erfolgte nur bis zu einer minimalen Propofol-Plasma-Zielkonzentration von 1 µg ml^{-1}. Diese Minimalkonzentration wurde auch bei anhaltenden BIS-Werten von < 40 nicht unterschritten. Eine Kontrolle des BIS-Wertes und ggf. eine Dosisanpassung erfolgte alle 5 min.

Alle Patienten erhielten einen 7 French 3-Lumen-Zentralvenenkatheter und eine 8,5 French Schleuse (Punktion der rechten oder linken Vena jugularis interna in Seldingertechnik) sowie eine Magensonde (16 Ch) und einen transurethralen Blasenkatheter (14 Ch).

Als perioperative Antibiotikaprophylaxe erhielten alle Patienten vor der Hautinzision 1,5 g Cefuroxim oder alternativ, bei bekannter Penicillin-Unverträglichkeit wegen der möglichen Kreuzreaktion mit Cephalosporinen, 600 mg Clindamycin intravenös.
In beiden Gruppen wurde die Remifentanil-Zufuhr vor der Hautinzision auf 0,3 µg kg min^{-1} erhöht und in dieser Dosierung bis zum Operationsende aufrechterhalten.

3.2.5 Intraoperativer Verlauf

Nach medianer Sternotomie wurden zunächst die für die Koronararteriengrafts verwendeten A. radialis sin. und A. mammaria interna sin. präpariert.
Nach Eröffnen des Perikards und Antikoagulation (Heparin 400 IE kg^{-1} KG) erfolgte die arterielle und venöse Kanülierung und der Anschluß an die extrakorporale Zirkulation. Als Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine wurden Ringer-Laktat- und Gelatine-Lösungen (Gelafundin, Braun, Melsungen) verwendet. Das Flußvolumen der extrakorporalen Zirkulation betrug 2,4 l min^{-1} m^{-2} bei nonpulsatilem Fluß und Abkühlung auf moderate Hypothermie (31-33 °C Rektaltemperatur).
Nach der initialen Heparingabe wurde die weitere Antikoagulation während der EKZ durch Bestimmung der Activated Clotting Time (ACT > 450 sek) überwacht.
Nach dem Klemmen der Aorta erfolgte im kardioplegischen Herzstillstand die Revaskularisierung der Koronargefäße.
Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks (Ziel MAP ≥ 60 mmHg) wurde während der extrakorporalen Zirkulation bei Bedarf Noradrenalin über einen Perfusor infundiert. Bei allen Patienten wurde außerdem eine maschinelle Autotransfusion (Cell Saver 5, Haemonetics, München) eingesetzt.
Nach Revaskularisierung und Wiedererwärmen wurde mit der Entwöhnung von der EKZ begonnen.

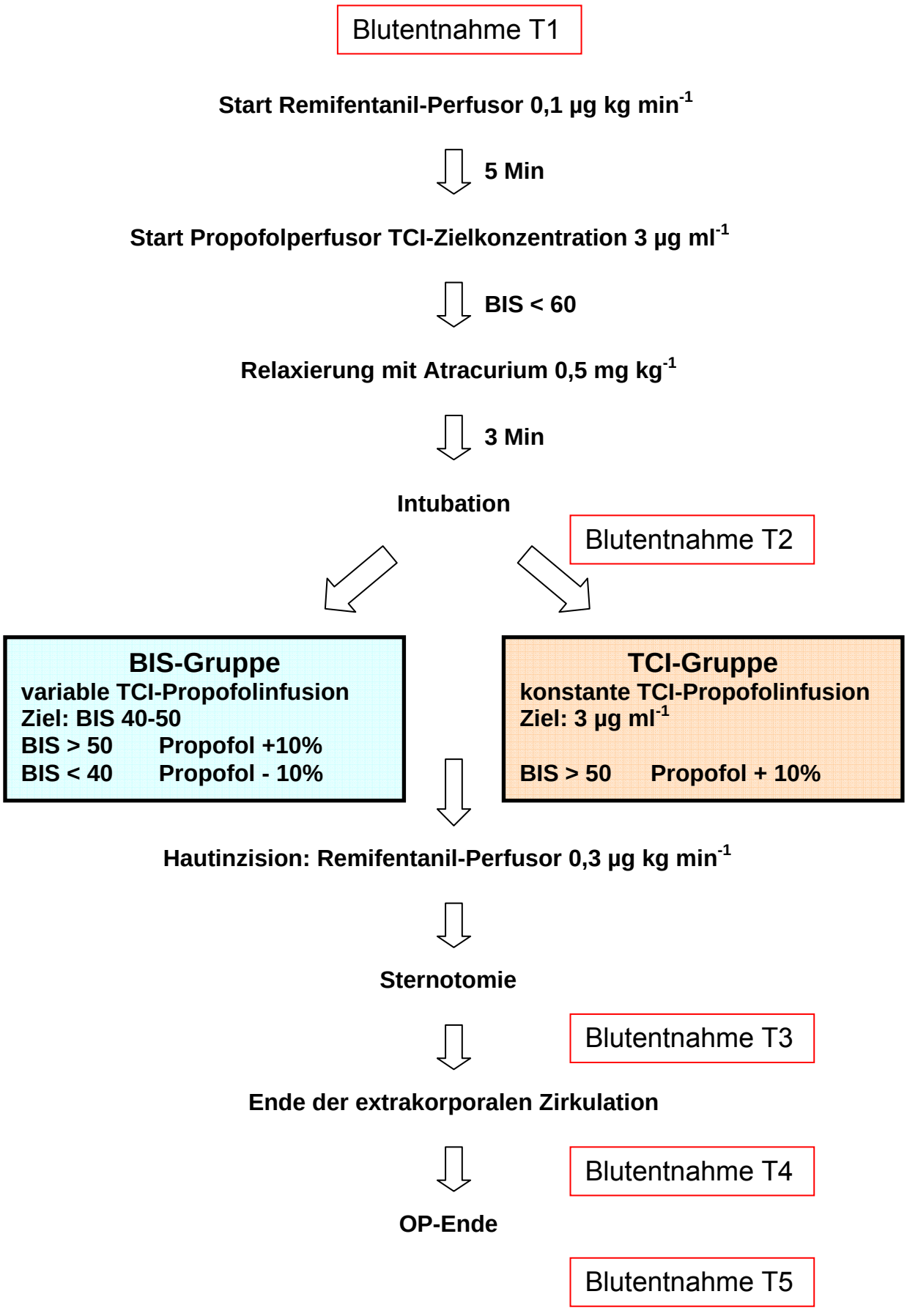
Standardisiert wurden zur Messung des linksatrialen Drucks (LAP) ein Katheter in den linken Vorhof eingelegt und atriale und ventrikuläre Schrittmacherdrähte platziert. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen wurde dann zunächst venös dekanüliert und der Heparineffekt mit einer äquivalenten Protamindosis antagonisiert. Nach Entfernen der arteriellen Kanüle folgten Blutstillung und Thoraxverschluß.

3.2.6 Postoperativer Verlauf

Die kontinuierliche Propofol- und Remifentanilzufuhr wurde vor dem Transport auf die Intensivstation abgestellt. Zur weiteren Analgosedierung erhielten die Patienten fraktioniert 0,5 mg Fentanyl und bei Bedarf 50 mg Propofolboli intravenös.
Die weitere intensivmedizinische Behandlung (Weaning, Extubation, weitere medikamentöse Therapie etc.) erfolgte unabhängig vom Studienprotokoll durch das thoraxchirurgische Team der Intensivstation.

Am 1. und am 3. postoperativen Tag wurde mit allen Patienten ein standardisiertes zweiteiliges Interview [modifiziert nach DOWD et al. 1998] durchgeführt, um mögliche intraoperative Wachzustände festzustellen bzw. auszuschliessen. Im ersten Teil des Interviews wurden allgemeine Fragen gestellt, um Hinweise für mögliche Wachheitsepisoden aufzudecken (Fragebogen im Anhang 1). Der zweite Teil des Interviews wurde nur durchgeführt, wenn sich im ersten Teil ein Hinweis auf einen intraoperativen Wachheitszustand ergab. Im zweiten Teil des Interviews wurden konkret Art und Form von Wachheitszuständen erfragt (Fragebogen im Anhang 2).

3.2.7 Ablaufschema



3.2.8 Datenerfassung

Mit Beginn der Narkoseeinleitung wurden im Abstand von 5 Minuten fortlaufend die folgenden Parameter protokolliert:

- Aktueller BIS-Wert,
- Burst-Suppression-Ratio,
- Propofol TCI-Plasma- und Effect-Site-Konzentration,
- Systolischer, diastolischer und arterieller Mitteldruck,
- Herzfrequenz,
- Zentraler Venendruck (ZVD),
- Linksatrialer Druck (LAP) - nach Einlage eines Katheters in den linken Vorhof,
- Temperatur (Meßbeginn nach Lagerung der Patienten im Operationssaal),
- Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SaO_2).

Zeitpunkt, Infusionsintervalle und Dosierung aller im Operationsverlauf zugeführten Medikamente (Heparin, Protamin, Aprotinin, Antiarrhythmika, Noradrenalin) und Blutprodukte wurden dokumentiert. Zusätzlich wurden die Operations- und Anästhesiedauer, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Aortenklemmzeit (Ischämiezeit) registriert.

Aus der infundierten Propofolgesamtmenge und der Dauer der Zufuhr wurde für jeden Patienten die durchschnittliche Propofoldosis in mg kg^{-1} h^{-1} berechnet.

3.2.9 Blutentnahmen

Zu 5 definierten Zeitpunkten erfolgten bei allen Patienten Blutentnahmen über die arterielle Kanüle zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, Interleukin-6 und Interleukin-10. Für die Messung der Propofol-Plasmakonzentrationen wurden 4 Blutentnahmen (T2-T5) durchgeführt.

Entnahmezeitpunkte:

- T1 : vor Beginn der Narkoseeinleitung (Ausgangswerte),
- T2 : nach der Intubation,
- T3 : nach der Sternotomie,
- T4 : am Ende der extrakorporalen Zirkulation,
- T5 : am Operationsende.

Abgenommen wurden je 2 EDTA-Monovetten (2,7 ml, Sarstedt AG, Nürnbrecht), 1 Heparin-Lithium-Monovette (8 ml, Sarstedt AG, Nürnbrecht) und 1 Citrat-Monovette (5 ml, Sarstedt AG, Nürnbrecht). Die Monovetten wurden direkt nach der Abnahme umgehend 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde im Anschluss abpipettiert und bis zu den abschließenden Analyseverfahren bei -80° C eingefroren.

3.3 Analyseverfahren

3.3.1 Cortisol-Analyse

Die Bestimmung der Cortisol-Werte erfolgte mit einem „Coat-A-Count“-Festphasen Radioimmunoassay (RIA, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim). Das Plasma wurde aus Lithium-Heparin antikoagulierten Blutproben gewonnen.

Analyseprinzip:

Bei dem verwendeten Radioimmunoassay handelt es sich um einen kompetetiven Festphasen-RIA, wobei radioaktiv markiertes Cortisol und das Cortisol des Patientenserums um die Bindung an spezifische Cortisol-Antikörper konkurrieren. Diese Antikörper sind auf die Innenwandung von Polypropylenröhrchen aufgebracht, die mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert werden. Sobald die vorgeschriebene Inkubationszeit abgelaufen ist, wird durch Absaugen der Flüssigkeit eine Trennung der antikörpergebundenen Fraktion aus dem Röhrchen erreicht. Anschließend erfolgt die Messung der Röhrchen in einem Gamma-Counter. Dabei nimmt die gemessene Zählrate mit steigender Cortisolkonzentration ab.

Analytische Sensitivität des verwendeten RIA: 0,2 µg dl^{-1},

Intra-Assay-Varianz: 3,0 bis 5,1 %,

Inter-Assay-Varianz: 4,0 bis 6,4 %.

(Herstellerangaben)

3.3.2 Analyse der Katecholamin-Konzentrationen

Die Adrenalin und Noradrenalinkonzentrationen wurden aus EDTA-Blutproben ermittelt. Die Bestimmung erfolgte durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion (High Pressure Liquid Chromatography, Electrochemical Detection: HPLC/ECD, Merck/Recipe, München).

Analyseprinzip:

Das Prinzip der elektrochemischen Detektion beruht darauf, dass die Analyten an einer Festkörper-(Arbeits-) Elektrode oxidiert bzw. reduziert werden. Der elektrochemische Umsatz der Substanz an einer Arbeitselektrode führt zur Abgabe oder Aufnahme von Elektronen als Folge von Oxidation und Reduktion. Der dabei fließende Strom ist der Konzentration der durch die Detektorzelle fließenden Substanz proportional. Dieser Strom wird von einem Messgerät erfaßt, elektronisch verstärkt und als Stromstärke in Funktion der Zeit in einem Chromatogramm aufgezeichnet. Zur Trennung der Katecholamine wurde eine durch eine Vorsäule geschützte Säule „RESOLVE-C 18 Radial Pak“ (Recipe, München) für Umkehrphasen-Chromotographie benutzt. Die Auswertung des Chromatogramms erfolgte nach der Peak-Höhen-Relation.

Untere Nachweisgrenze 3-4 pg ml^{-1},

Wiederfindungsrate 70-90 %,

Intra-Assay-Variationskoeffizient bei Bestimmung aus Plasma: 5 % für Noradrenalin und 7,2 % für Adrenalin.

(Herstellerangaben)

3.3.3 Analyse der Interleukine 6 und 10

Für die Bestimmung der Plasmaspiegel der Interleukine 6 und 10 aus Citrat-antikoagulierten Blutproben wurden Interleukin-6 und Interleukin-10 ELISA-Kits (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) verwendet.

Analyseprinzip:

In den Überständen vorhandenes IL-6 bzw. IL-10 bindet an einen entsprechenden Human-IL-6(IL-10)-Antikörper, der wiederum durch Biotinylierung an eine mit Streptavidin beschichtete Mikrotiterplatte (MKT) gebunden wird. Zusätzlich reagiert das IL-6 (IL-10) mit einem Peroxidase-gekoppelten Detektionsantikörper, so dass der Immunkomplex an der MKT fixiert ist. Nach einer ausreichenden Inkubationszeit wird die Menge an gebundener Peroxidase mit Tetramethylbenzidin (TMB) als Substrat photometrisch bestimmt.

Testdurchführung:

Auf die mit Streptavidin beschichtete Mikrotiterplatte wird der Human-IL-6/ IL-10-Antikörper [in den Kits: Anti-hIL-Biotin] gegeben und für 30 Minuten auf einem Schüttler inkubiert. Die Lösung wird abgesaugt und es werden jeweils 20 µl Probenüberstände, Standards und Kontroll-Serum [beide in den Kits enthalten] auf die Mikrotiterplatte pipettiert. Außerdem werden je 200 µl Detektions-Antikörper (in den Kits: Anti-hIL-Peroxidase, HRP) zugegeben und ebenfalls für 120 min auf dem Schüttler inkubiert. Es folgt ein Waschschritt mit Waschpuffer, durch den nicht gebundene Antikörper entfernt werden. Anschließend werden 200 µl Tetra-methylbenzidin-Substrat (TMB) zugegeben, und die Platte wird zugedeckt auf dem Schüttler inkubiert, bis ein deutlicher Farbumschlag zu sehen ist. Abschließend erfolgt die photometrische Messung bei 370 nm (Referenzwellenlänge 493 nm), wobei das TMB-Substrat als Blank dient.

Interleukin 6 - ELISA

Messbereich (Range): 5 -1000 pg ml^{-1},

Sensitivität: > 10 pg ml^{-1},

Intra-Assay-Varianz : > 8 %,

Inter-Assay-Varianz: > 15 %,

Wiederfindungsrate: 80-95 %.

Interleukin 10 - ELISA

Messbereich (Range): 5-700 pg ml^{-1},

Sensitivität: > 5 pg ml^{-1},

Intra-Assay-Varianz: > 6 %,

Inter-Assay-Varianz: > 12 %,

Wiederfindungsrate: 93 -108 %.

(Herstellerangaben)

3.3.4 Propofolanalyse

Die Plasmaspiegel von Propofol wurden mit Gaschromatographie-Massen-spektrometrie ermittelt.

Analyseprinzip:

Im Injektor des Gaschromatographen werden die aufbereiteten und nach der Verdampfung flüchtigen Proben in einen Trägergasstrom (Helium) überführt und durch eine Kapillartrennsäule geleitet. Die Trennung der Verbindungen erfolgt entsprechend einer Gleichgewichtskonstanten aufgrund von Verteilungsvorgängen (Adsorption und Desorption) zwischen der mobilen Phase (Trägergas) und der stationären Phase, welche als dünne Schicht (Methylsilikon) auf der Innenseite der Trennsäule aufgebracht ist. Am Ende der Trennsäule befindet sich ein Detektionssystem, mit dessen Hilfe die nach unterschiedlichen Zeiten eluierten Verbindungen registriert und in messbare Signale umgewandelt werden. Diese werden in Form eines Gaschromatogramms grafisch als Peaks dargestellt.

Die Detektion erfolgte als Massenspektrometrie. Dabei werden die aus der Säule eluierten Komponenten in der Ionenquelle eines Massenspektrometers in für das jeweilige Molekül charakteristische Fragmente zerlegt (Elektronenstoßionisation), die gemäß ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnisses (m/z) in einem elektromagnetischen Feld getrennt werden (Massenfokussierung). Dabei werden die Fragmente in einem Elektronenvervielfacher durch Aufprall auf speziell beschichtete Oberflächen in Elektronen umgewandelt und zu einem messbaren Strom verstärkt. Im SIM-Modus (Selected Ion Monitoring) wird die spezifische Molekülmasse sowie das Intensitätsverhältnis des Signals registriert und in Form eines Massenspektrums grafisch dargestellt. Zusammen mit der gaschromatographischen Retentionszeit dient dies der Substanzidentifizierung und Quantifizierung.

Gaschromatograph: HP 6890/Serie (Agilent, Waldbronn),

GC-Säule: HP 12 m x 0,2 mm ID, Filmdicke: 330nm,

Trägergas: Helium 1 ml/min,

Betriebsart: splitlos,

Detektor: Massenspektrometer HP 5972 MSD,

Datenaufnahme: HP Chem Station G170AA Version A.03.00,

Ionisierungsart: Elektronenstoß, Energie 70 eV,

Ionenquelltemperatur: 280°C,

Quadrupoltemperatur: 150°C.

3.4 Statistische Auswertungen

Die Darstellung der Daten erfolgt bei parametrischen Stichproben als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD), bei nicht parametrischen Stichproben als Median mit den Streubreiten 25_{ste} und 75_{ste}-Perzentile sowie dem Range.

Die Überprüfung der statistischen Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen erfolgte mit dem *Mann-Whitney U Test*, einem nichtparametrischen, approximativen Test für unverbundene Stichproben.

Unterschiede im zeitlichen Verlauf und im Vergleich zu Ausgangswerten wurden mit der *Friedman Multivarianzanalyse für Ränge* untersucht, bei Signifikanz gefolgt von einem *Dunnett - post hoc -Test*.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Eine a priori durchgeführte Power Analyse ergab, dass bei 20 Patienten pro Gruppe ein Unterschied der Konzentrationen der Stresshormone Adrenalin und Cortisol von 20 bis 25 % mit einer Power > 90% und einem α-Fehler von 0,05 einhergeht.

Für alle Propofolproben wurden die folgenden Größen zur Abschätzung der Genauigkeit des TCI-Systems bestimmt [VARVEL et al. 1992, COETZEE et al. 1995]:

1. der Vorhersagefehler (Prediction Error, PE) in Prozent:

$PE_{ij} = (C_{gemessen} - C_{Zielspiegel} / C_{Zielspiegel}) \times 100$

als Maß für die Abweichung des j^{ten} Einzelwertes des i^{ten} Patienten,

2. der BIAS oder Median aller Vorhersagefehler (MDPE):

MDPE = Median { PE_{ij}, i = 1…., k; j = 1, ..., N_i }, mit N_I als Anzahl der Messwerte des Patienten I, k als Anzahl der Patienten, als Maß für den mittleren Vorhersagefehler des TCI-Systems,

3. die Präzision oder der Median aller Absolutwerte der Vorhersagefehler (MDAPE):

MDAPE = Median { $|PE_{ij}|$ i = 1…., k; j = 1, ..., N_i }, die N_I als Anzahl der Messwerte des Patienten I, k als Anzahl der Patienten, als Maß für die Fehlerstreuung des TCI-Systems.

Zusätzlich wurden mit einer nicht linearen, sigmoidalen Korrelationsanalyse (SigmaPlot 5.0, Jandel GmbH, Erkrath) die folgenden intraindividuellen Korrelationen berechnet:

- gemessene Propofol-Plasmakonzentration versus TCI-kalkulierte Propofol-Plasmakonzentration,
- BIS-Wert versus gemessene Propofol-Plasmakonzentration,
- Adrenalinkonzentration versus gemessene Propofol-Plasmakonzentration,
- Cortisolkonzentration versus gemessene Propofol-Plasmakonzentration,
- Adrenalin versus BIS-Wert,
- Cortisol versus BIS-Wert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SigmaStat-Software (Jandel GmbH, Erkrath).

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten und Kennzeiten der Operation

Nach Randomisierung wurden jeweils 20 männliche Patienten der ASA-Gruppe III in die Untersuchung eingeschlossen. Bezüglich der demographischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 2: Demographische Daten, *Median (Range)*

	BIS	**TCI**
Alter (Jahre)	60 (48-65)	61 (46-64)
Größe (cm)	176 (164-188)	172 (164-183)
Gewicht (kg)	84 (55-102)	79 (164-183)
Body Mass Index (kg m^2)	28 (19-31)	26 (21-31)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

Auch die Operationsdauer, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Ischämiezeit (Aortenklemmzeit) waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 3: Kennzeiten der Operation, *Median (Range)*

	BIS	**TCI**
Operationszeit (min)	247 (202-288)	243 (189-303)
Extrakorporale Zirkulation (min)	93 (48-124)	84 (43-132)
Aortenklemmzeit (min)	67 (33-100)	58 (21-108)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

4.2 Propofolverbrauch

Die mittlere Propofolgesamtdosis, vom Start bis zum Ende der Infusionszeit (Induktionsdosis und Erhaltungsdosis im Operationsverlauf) lag in der TCI-Gruppe bei 6,77 ± 0,31 mg kg^{-1} h^{-1} und in der BIS-Gruppe bei 4,73 ± 1,26 mg kg^{-1} h^{-1}.

Die Anpassung der Propofolzufuhr an den BIS-Index (Zielbereich BIS 40-50 in der BIS-Gruppe) führte damit im Vergleich zu einer konstanten Infusionsrate (TCI-Zielkonzentration 3 µg ml^{-1} in der TCI-Gruppe) zu einer signifikanten Reduktion der infundierten Gesamt-Propofoldosis in der BIS-Gruppe um 30,13 % (p= <0,005).

4.3 Propofolkonzentrationen und BIS-Verlauf

Der individuelle Propofolbedarf in Bezug auf die BIS-Werte war in beiden Gruppen sehr unterschiedlich.

BIS-Gruppe: Die Anpassung der Propofolzufuhr an einen BIS-Zielbereich von 40-50 führte bei 16 von 20 Patienten (80 %) zu einer dauerhaften Reduktion der TCI-kalkulierten-Propofolinfusion unter die Anfangszielkonzentration von 3 µg ml^{-1}. Bei zwei Patienten dieser Gruppe konnte die Propofolkonzentration im Operationsverlauf sogar schrittweise bis zur festgelegten Minimalkonzentration von 1 µg ml^{-1} reduziert werden bei dennoch anhaltenden BIS-Werten < 40.

Dagegen war bei 4 Patienten der BIS-Gruppe (20 %) im Operationsverlauf keine Reduktion der Propofolzufuhr unter die TCI-Ausgangskonzentration von 3 µg ml^{-1} möglich. Dabei benötigten 2 Patienten dieser Gruppe zeitweise sogar mehr als 3 µg ml^{-1} (schrittweise Erhöhung der Propofolkonzentration bis maximal 3,8 µg ml^{-1}) da die BIS-Werte kurzzeitig über dem angestrebten Zielbereich (BIS > 50) lagen.

TCI-Gruppe: Die Zufuhr einer konstanten TCI-Propofol-Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} Propofol führte bei 10 Patienten (50 %) zu einer inadäquat tiefen Anästhesie mit dauerhaften BIS-Werten < 40. Insgesamt lagen 46,76 % aller dokumentierter BIS-Werte dieser Gruppe (Zeitraum Intubation bis Operationsende) unter einem BIS-Index von 40 und 5,54 % der registrierten Werte unter einem BIS-Index von 30.

Auch in dieser Gruppe benötigten 2 Patienten zeitweise eine Dosisanpassung der Propofol TCI-Zielkonzentration über 3 µg ml^{-1} (bis maximal 4 µg ml^{-1}) gemäß dem Studienprotokoll bei anhaltenden BIS-Werten über 50.

Der BIS-Index in der TCI-Gruppe lag im Operationsverlauf zwar durchgehend unter den Werten der BIS-Gruppe, eine statistische Signifikanz wurde aber erst gegen Operationsende deutlich. Die Abbildung 10 zeigt die BIS-Werte der beiden Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahmen T1-T5.

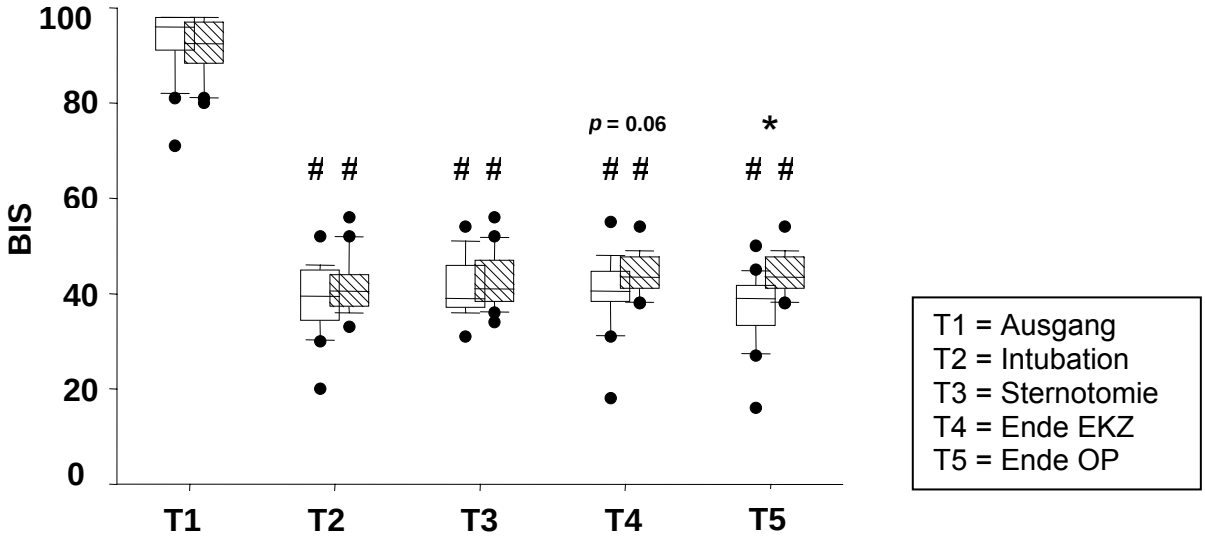


Abb. 10:

Bispektalindex, *Median (25/75 Perzentile)*

Weiße Boxplots = TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*)

Schraffierte Boxplots = BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten (*p<0,05*)

* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (*p<0,05*)

Die aus den Blutproben bestimmten (Gaschromatographie-Massenspektrometrie) Propofolkonzentrationen waren in der TCI-Gruppe signifkant (p<0,05) höher als in der BIS-Gruppe. Abbildung 11 zeigt die Vergleichswerte beider Gruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahmen T2 - T5.

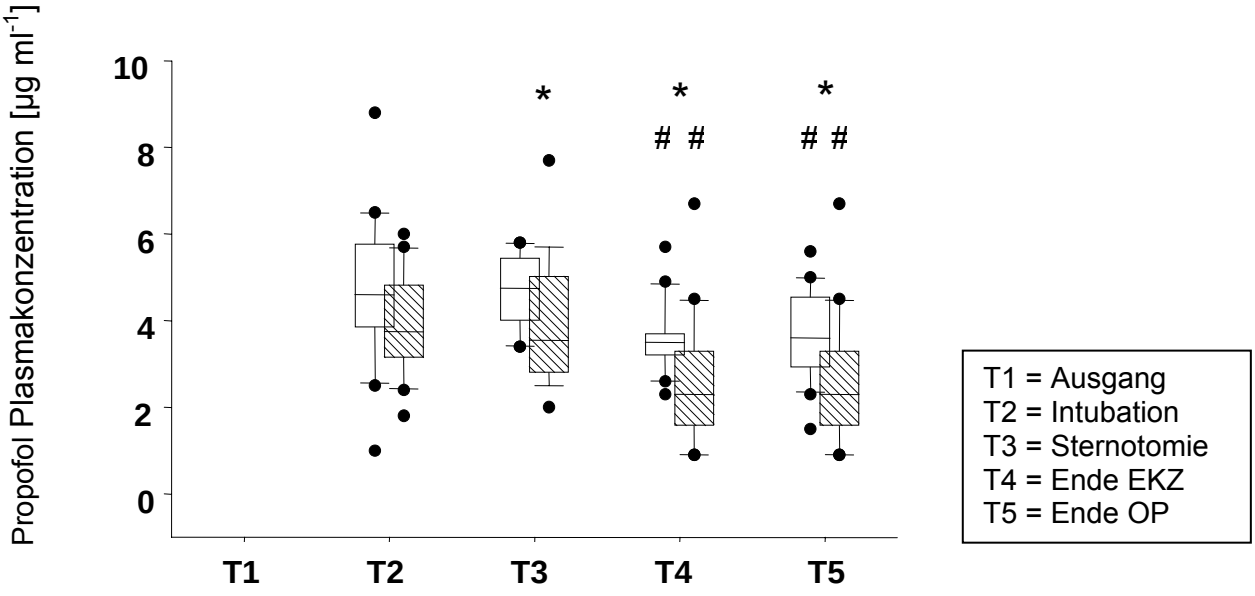


Abb. 11:

Propofol-Plasmakonzentration, *Median (25/75 Perzentile)*

Weiße Boxplots = TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*)

Schraffierte Boxplots = BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten, (*p<0,05*)

* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, (*p<0,05*)

Die Korrelation zwischen den berechneten TCI-Propofolkonzentrationen und den gemessenen Propofol-Plasmaspiegeln war signifikant (r^2 = 0,36; p<0,005). Allerdings lagen die gemessenen Propofol-Plasmaspiegel zum großen Teil deutlich über den berechneten Propofolkonzentrationen. Die Abbildung 12 zeigt dementsprechend, dass der überwiegende Teil der Werte oberhalb der „Line of identity" liegt, die realen Plasmakonzentrationen also vom TCI-System unterschätzt wurden.

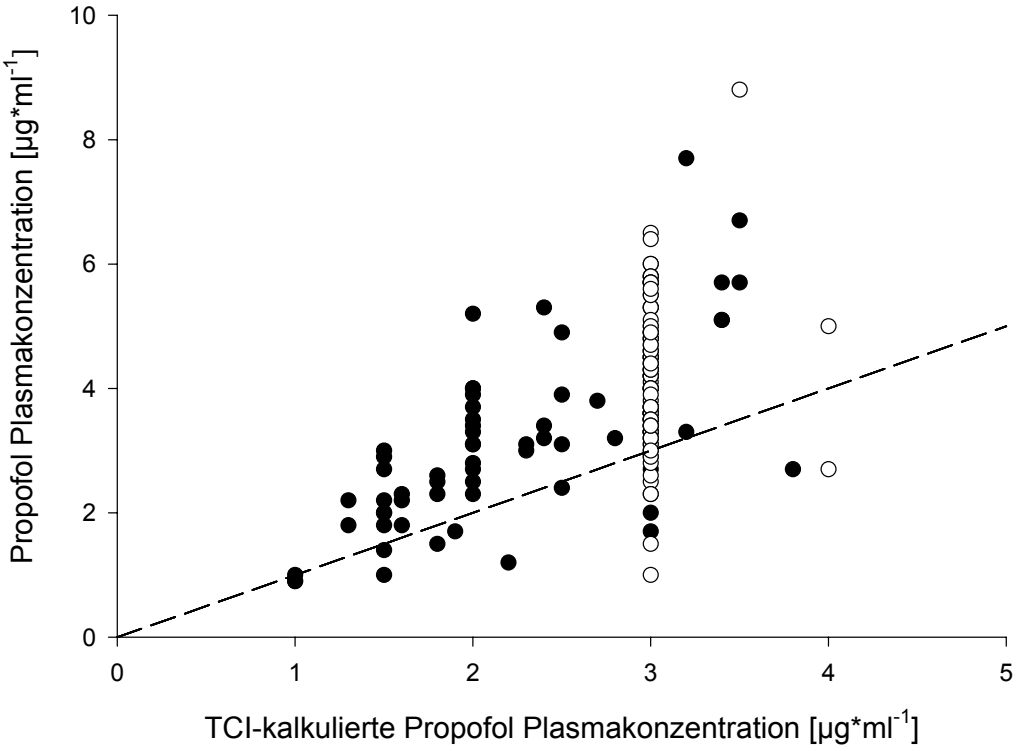


Abb. 12:

Korrelation zwischen den vom TCI-System kalkulierten und den gemessenen Propofol-Plasmakonzentrationen (µg ml^{-1}) für das Gesamtkollektiv

○ = TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*)

● = BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

Unterbrochene Linie = „Line of identity“

Durch eine nonlineare Regressionsanalyse wurden zusätzlich für jeden Patienten die individuellen Korrelationen zwischen den TCI-kalkulierten Propofolkonzentrationen und den aus den Blutproben bestimmten Propofol-Plasmaspiegeln erstellt. Die Abbildung 13 zeigt die Patienten mit der individuell besten, mittleren und geringsten Korrelation.

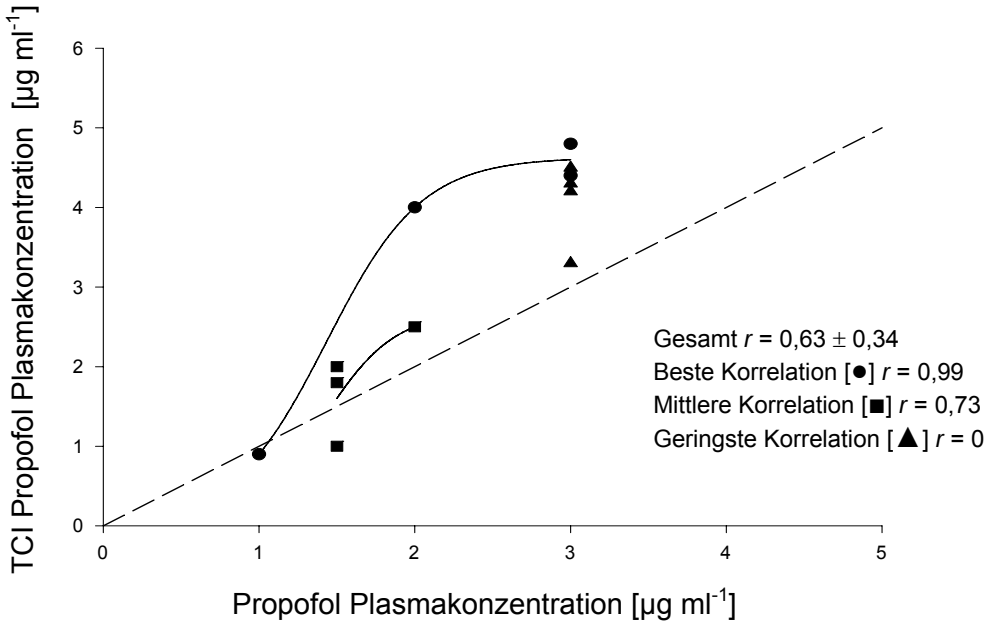


Abb. 13:

Individuelle Korrelationen zwischen den vom TCI-System kalkulierten und den gemessenen Propofol-Plasmakonzentrationen (µg ml^{-1})

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

Unterbrochene Linie = „Line of identity“

Während sich für das Gesamtkollektiv keine signifikante Korrelation zwischen den Propofol-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index ergab, zeigten die individuellen Vergleiche eine moderate Korrelation. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die individuellen Korrelationen der beiden Untersuchungsgruppen.

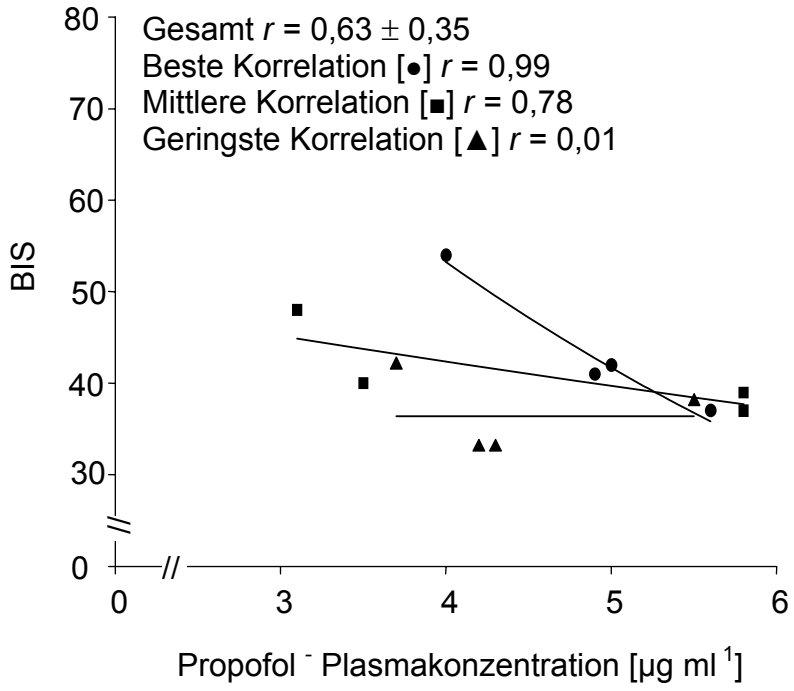


Abb. 14:

Individuelle Korrelationen zwischen der Propofol-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index in der BIS-Gruppe (*n=20*)

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

Dabei waren die Ergebnisse der Untersuchungsgruppen vergleichbar.

In der BIS-Gruppe ergab sich ein mittlerer Korrelationskoeffizient von r = 0,63 ±0,35 und in der TCI-Gruppe ein Korrelationskoeffizient von r = 0,64 ±0,35.

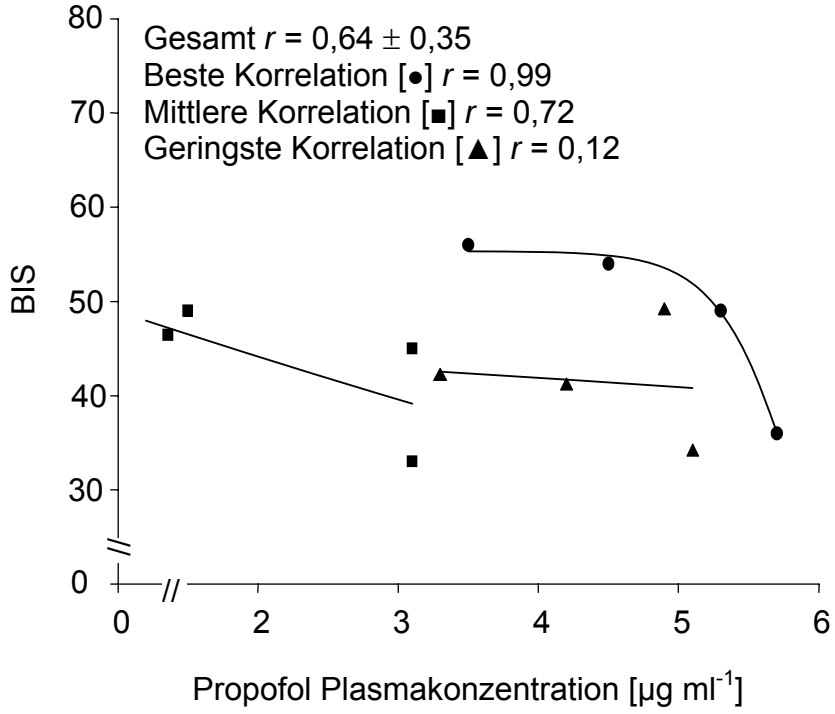


Abb. 15:

Individuelle Korrelationen zwischen der Propofol-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index in der TCI-Gruppe (*n=20*)

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

4.4 Hämodynamischer Verlauf

In Bezug auf die hämodynamischen Parameter systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck sowie der Herzfrequenz ergaben sich zwischen den beiden Gruppen im Operationsverlauf keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP mmHg), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	95 (83,5/102)	82 (78/94)	77 (74,5/84,5)	76 (67/82,5)	75,5 (72/88)
BIS	95 (86/102)	86,5 (77/98)	78 (71/86,5)	77,5 (68/88,5)	78 (72,5/91,75)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

Tabelle 5: Herzfrequenz min^{-1}, *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	64 (56,5/71)	70,5 (62,5/77,5)	66 (61/73)	91,5 • (77,5/98)	87 • (68/93)
BIS	66 (58/75,5)	63,5 (58,5/73,5)	65 (56,5/70)	88 • (84,5/94,5)	87,5 • (82/89)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

• = teilweise Schrittmacherstimulation (Vorhofstimulation mit starrer Frequenz)

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

Alle Patienten erhielten bei der Entwöhnung von der EKZ zumindest zeitweise eine Noradrenalininfusion zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks (Zielwert: MAP > 60 mmHg).

Die dabei verwendeten Noradrenalindosen waren in beiden Gruppen vergleichbar und lagen in allen Fällen unterhalb von 0,1 µg kg^{-1} min^{-1}.

Andere Katecholamine wurden nicht eingesetzt.

Auch in Bezug auf die Parameter der kardialen Vorlast, zentraler Venendruck (ZVD) und linksatrialer Füllungsdruck (LAP, nach Einlage eines Druckmesskatheters in den linken Vorhof am Ende der extrakorporalen Zirkulation), gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Zentraler Venendruck (ZVD) und linksatrialer Füllungsdruck (LAP) am Ende der extrakorporalen Zirkulation, *Median (Range)*

ZVD (mmHg)	***Ende EKZ (T4)***	**LAP (mmHg)**	***Ende EKZ (T4)***
TCI	4,5 (2,7/6,4)	**TCI**	3,2 (2,0/4,4)
BIS	3,3 (1,4/5,2)	**BIS**	3,5 (2,5/4,3)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

4.5 Cortisol-Plasmakonzentrationen

Die Bestimmung der Cortisol-Konzentrationen erfolgte mit einem Radioimmunoassay (RIA).

Das Plasma wurde aus Lithium-Heparin antikoagulierten Blutproben gewonnen.

Die Cortisol-Plasmakonzentrationen lagen zu allen Meßzeitpunkten im Operationsverlauf unterhalb der Ausgangskonzentrationen.

Zu den Meßzeitpunkten T3 - T5 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p>0,05) im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Zwischen den beiden Gruppen bestand dabei zu keinem Entnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 7: Cortisol-Plasmakonzentrationen (µg ml^{-1}), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	11,55 (8,95/16,84)	9,16 (6,44/14,10)	5,07 # (4,16/7,20)	2,05 # (1,55/3,69)	2,75 # (1,61/4,48)
BIS	14,44 (12/18,71)	10,07 (8,70/14,82)	6,34 # (4,79/9,66)	2,77 # (1,64/4,53)	2,68 # (1,81/4,75)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten, *(p<0,05)*

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

Für das Gesamtkollektiv ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Cortisol- und den Propofol-Plasmakonzentrationen.

Auch die individuellen Korrelationen zeigten nur eine geringe Korrelation

(r = 0,30 ± 0,33).

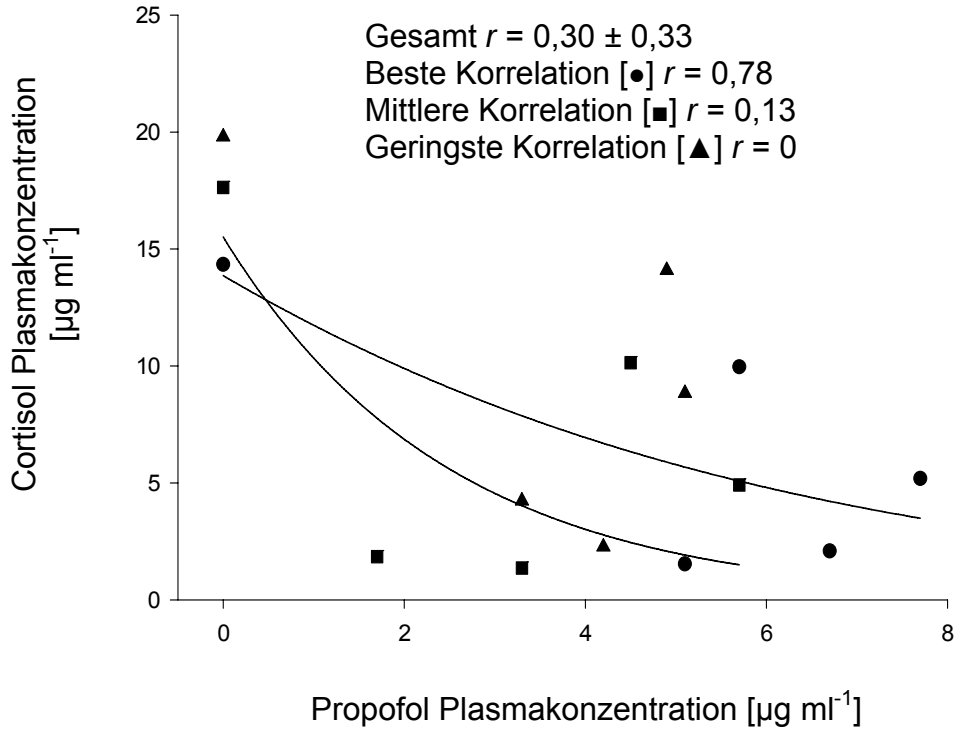


Abb. 16:

Individuelle Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen von Propofol und Cortisol

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

Für das Gesamtkollektiv ergab sich auch keine signifikante Korrelation zwischen den Cortisol-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index.

Auch die individuellen Korrelationen zeigten nur eine geringe Korrelation (r = 0,34 ± 0,42).

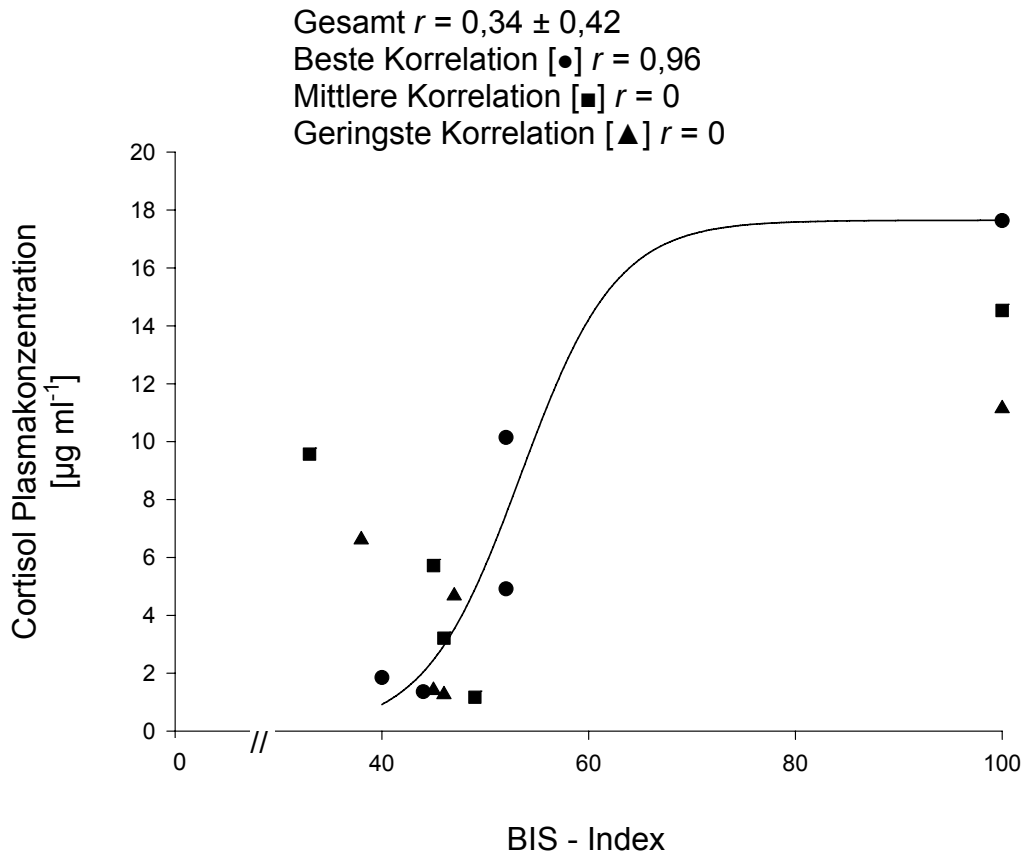


Abb. 17:

Individuelle Korrelationen zwischen den Cortisol-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

4.5 Adrenalin-Plasmakonzentrationen

Die Adrenalinkonzentrationen wurden aus EDTA-Blutproben bestimmt.

Die Analyse erfolgte durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion.

Auch die Adrenalin-Plasmakonzentrationen lagen in beiden Gruppen zu allen Meßzeitpunkten unterhalb der Ausgangskonzentrationen.

Zwischen den Untersuchungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8: Adrenalin-Plasmakonzentrationen (pg ml^{-1}), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	130,50 (82,50/188)	85,50 (48/133)	99,50 (75,50/137)	128 (85/314,50)	103 (56,50/158)
BIS	153,50 (100/219)	107,50 (67,50/130,50)	86,50 (53/136)	97 (72/174)	82,50 (60/138,50)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40 - 50, *n=20*)

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

Zwischen den Adrenalin- und den Propofol-Plasmakonzentrationen ergab sich für das Gesamtkollektiv keine signifikante Korrelation.

Die individuellen Korrelationen ergaben dagegen eine moderate Korrelation (r = 0,46 ± 0,41).

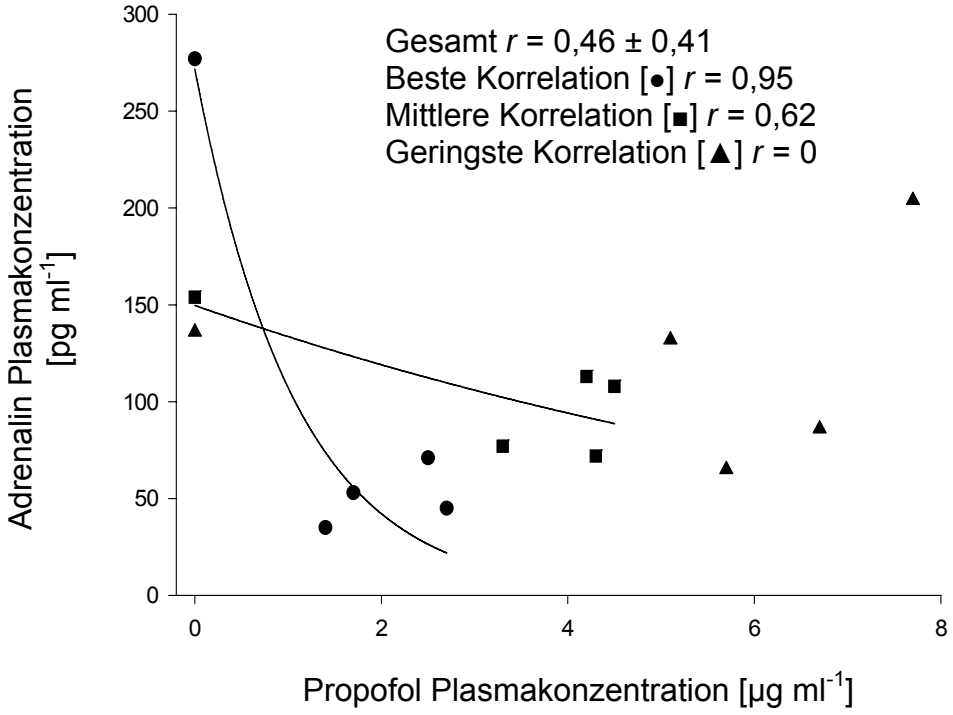


Abb. 18:

Individuelle Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen von Propofol und Adrenalin

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

Zwischen den Adrenalin-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index ergaben die individuellen Korrelationen ein vergleichbares Ergebnis (*r* = 0,42 ±0,38).

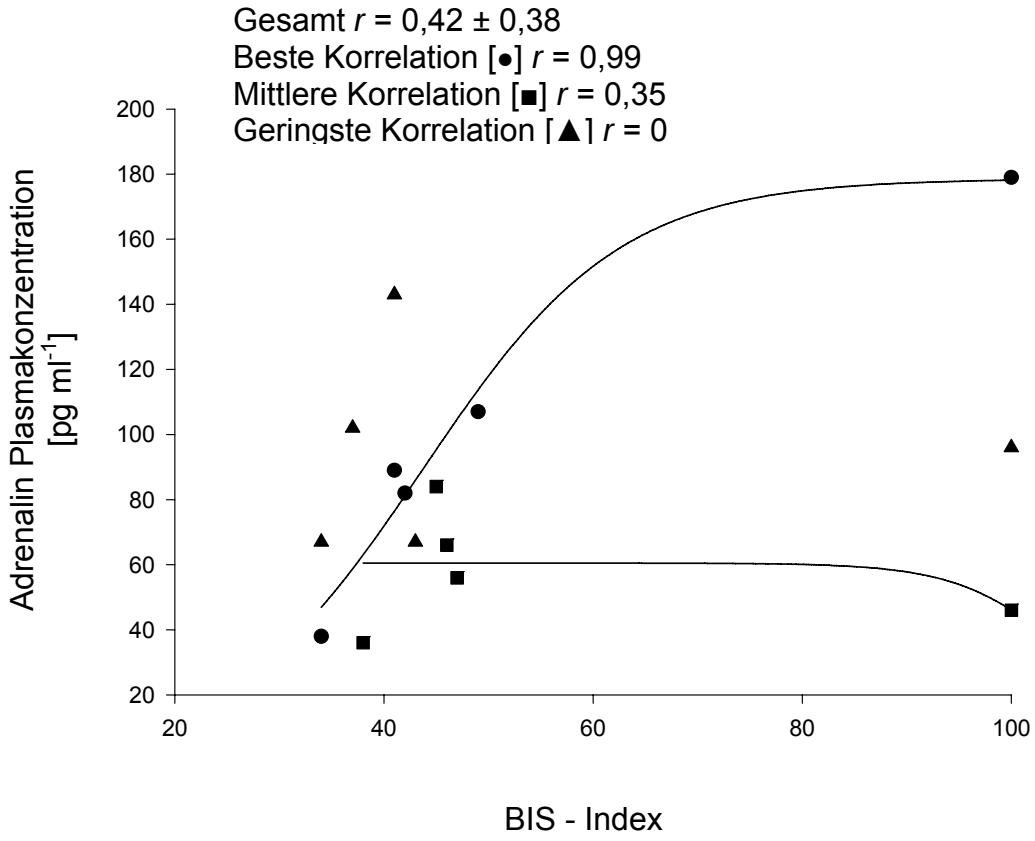


Abb. 19:

Individuelle Korrelationen zwischen den Adrenalin-Plasmakonzentrationen und dem BIS-Index

● = individuell beste Korrelation

■ = mittlere individuelle Korrelation

▲= individuell geringste Korrelation

r = Korrelationskoeffizient

4.7 Noradrenalin-Plasmakonzentrationen

Die Noradrenalinkonzentrationen wurden aus EDTA-Blutproben bestimmt. Die Analyse erfolgte durch Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion.

In beiden Gruppen kam es, als Ausdruck der exogenen Noradrenalin-Zufuhr, während und nach der extrakorporalen Zirkulation, zu einem signifikanten Anstieg (p>0,05) der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten T4 (Ende der EKZ) und T5 (OP-Ende) im Vergleich zu den vorherigen Meßzeitpunkten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand dabei nicht.

Tabelle 9: Noradrenalin-Plasmaspiegel (pg ml^{-1}), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	286 (211,50/311)	148,50 (102,50/218,50)	168 (159/188,50)	1190 # (933,5/1752,5)	1346,50 # (732,5/2297,5)
BIS	274 (211,50/459.50)	187 (117,50/274,50)	129,50 (72/205,50)	1270,50 # (572/2833,5)	949,50 # (234/2365,5)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-}, *n=20*)

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten *(p<0,05)*

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

4.8 Plasmakonzentrationen von Interleukin-6

Die Analyse der Plasmakonzentrationen von Interleukin 6 aus Citrat-antikoagulierten Proben erfolgte mit einem ELISA.

In beiden Gruppen stiegen die Interleukin-6 Konzentrationen nach der extrakorporalen Zirkulation (T4) signifikant (p>0,05) im Vergleich zu den voherigen Meßzeitpunkten an.

Die höchsten Konzentrationen fanden sich in beiden Gruppen am Operationsende (T5). Zwischen den Grupen bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 10: Interleukin-6 Plasmakonzentrationen (pg ml^{-1}), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	1,13 (0,11/3,00)	0,98 (0,35/1,75)	1,91 (0,77/3,17)	23,89 # (14,51/37,73)	52,75 # (23,6/85,35)
BIS	3,09 (1,44/5,13)	3,27 (1,61/4,41)	3 (2,09/4,73)	36,26 # (20,54/48,48)	67,69 # (45,92/107,18)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*)

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten, *(p<0,05)*

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

4.9 Plasmakonzentrationen von Interleukin-10

Die Analyse der Plasmakonzentrationen von Interleukin 10 erfolgte ebenfalls mit einem ELISA.

In beiden Gruppen lagen die Interleukin-10 Konzentrationen zu den Meßzeitpunkten T1 - T3 unterhalb der Nachweisgrenze. Erst nach der extrakorporalen Zirkulation kam es zu einem messbaren Anstieg der IL-10-Konzentrationen im Plasma. Während in der BIS-Gruppe die höchsten Konzentrationen am Ende der EKZ (T4) zu finden waren, stiegen die IL-10-Konzentrationen in der TCI-Gruppe im Verlauf weiter an, mit einem Maximum am Operationsende (T5).

Zu keinem Meßzeitpunkt bestand zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 11: Interleukin-10 Plasmakonzentrationen (pg ml^{-1}), *Median (Range)*

	Ausgang (T1)	***Intubation (T2)***	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***
TCI	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	58,93 # (40,18/98,57)	62,84 # (40,23/140,21)
BIS	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	63,64 # (30,94/84,14)	52,94 # (26,45/79,24)

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1},*n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

= signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten *(p<0,05)*

EKZ = Extrakorporale Zirkulation

4.10 BIAS und Präzision des TCI-Systems

Um die Prädiktivität des verwendeten TCI-Systems zu überprüfen wurden die im Patientenplasma gemessenen Propofolkonzentrationen mit den korrespondierenden vom TCI-System kalkulierten Propofolkonzentrarionen verglichen.

Die Abweichung der Einzelwerte wird als Vorhersagefehler (Prediction error, PE) bezeichnet.

Der Median aller Vorhersagefehler (MDPE) wird als „BIAS“ bezeichnet und gilt als Maß für den mittleren Vorhersagefehler des TCI-Systems. Je nachdem, ob die vom TCI-System berechneten Propofolkonzentrationen im Mittel über oder unter den realen Propofolkonzentrationen liegen, kann für den BIAS ein positiver oder negativer Wert bestimmt werden.

Der Begriff „Präzision“ bezeichnet dagegen, unabhängig vom Vorzeichen, den Median aller Absolutwerte der Vorhersagefehler (MDAPE) und gibt den Gesamtfehler des TCI-Systems an.

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich ein BIAS von +39,44 und eine Präzision von 40. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich für die TCI-Gruppe eine etwas bessere Vorhersage (BIAS +33,33 und Präzision 33,33) als für die BIS-Gruppe (BIAS +40,37 und Präzision 42,5).

Im zeitlichen Verlauf der Untersuchung wurden, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Einzelgruppen, die geringsten Übereinstimmungen zum Zeitpunkt T3 (Sternotomie) und die besten Übereinstimmungen zum Zeitpunkt T4 (Ende der extrakorporalen Zirkulation) ermittelt.

Rund 90% aller Vorhersagefehler der Einzelwerte waren positiv, dementsprechend wurden die realen Propofol-Plasmakonzentrationen vom verwendeten pharmakokinetischen TCI-Datensatz fast durchgehend unterschätzt.

Tabelle 12: BIAS und Präzision des TCI-Systems im Untersuchungsverlauf

	Intubation (T2)	***Sternotomie (T3)***	***Ende EKZ (T4)***	***Op Ende (T5)***	**Gesamt**
MDPE Gesamtkollektiv	50	56,33	18,39	34,89	**39,44**
MDAPE Gesamtkollektiv	51,57	56,33	20	38,75	**40**
MDPE BIS	51,67	55,50	29,11	38,75	**40,37**
MDAPE BIS	51,67	55,50	29,11	40,37	**42,50**
MDPE TCI	41,67	58,33	16,67	20	**33,33**
MDAPE TCI	53,33	58,33	16,67	26,67	**33,33**

TCI-Gruppe (konstante TCI-Propofolzufuhr 3 µg ml^{-1}, *n=20*),

BIS-Gruppe (variable TCI-Propofolzufuhr nach BIS 40-50, *n=20*)

MDPE = Median { PE_{ij}, i = 1…., k; j = 1, ..., N_i }, mit N_I als Anzahl der Meßwerte des Patienten I, k als Anzahl der Patienten

MDAPE = Median { $|PE_{ij}|$ i = 1…., k; j = 1, ..., N_i }, die N_I als Anzahl der Meßwerte des Patienten I, k als Anzahl der Patienten

4.11 Awareness-Interview

Bei keinem der 40 Studienpatienten ergab sich in den am 1. und 3. postoperativen Tag durchgeführten Interviews ein Hinweis auf einen intraoperativen Wachheitszustand.

Angaben zu Frage 1: *„Was [welche Situation] war das letzte, an das Sie sich vor Beginn ihrer Narkose/Operation erinnern können“?*

29 Patienten gaben an sich konkret an die Situation der Narkoseeinleitung zu erinnern (beschrieben wurden: Gespräch mit dem Anästhesieteam, Anlage der venösen/arteriellen Zugänge, Maskenatmung/Präoxygenierung), für 8 Patienten war das Einschleusen in den OP-Bereich die letzte bewußte Erinnerung, 1 Patient erinnerte sich an die Einnahme seiner Tabletten auf der Station vor dem Transport in den OP und 2 Patienten gaben an sich am Operationstag an gar nichts präoperativ erinnern zu können.

Angaben zu Frage 2: *„Was (welche Situation) war das erste, an das Sie sich erinnern als Sie aus der Narkose aufwachten“?*

34 Patienten gaben an dass sie noch intubiert waren als sie auf der Intensivstation wach wurden, davon waren 29 Patienten sofort oder nach kurzer Zeit zur Situation voll orientiert. 5 Patienten gaben an, zunächst weder zeitlich noch zur Situation orientiert gewesen zu sein, und erst nach einiger Zeit realisiert zu haben operiert worden zu sein. Bei 5 Patienten setzte die bewußte Erinnerung erst wieder ein als Sie schon extubiert waren.

Angaben zu Frage 3: *„Können Sie sich an irgendetwas zwischen diesen beiden Zeitpunkten erinnern“?*

Keiner der Patienten gab eine bewußte Erinnerung zwischen der Narkoseeinleitung und dem Wiedererwachen auf der Intensivstation an.

Angaben zu den Fragen 4, 5 und 6: *„Haben Sie während Ihrer Narkose geträumt“?; „Wenn ja, können Sie sich an den Trauminhalt erinnern“?; „Wie würden Sie den Trauminhalt bewerten“?*

Nur 3 Patienten glaubten während der Narkose überhaupt geträumt zu haben, allerdings ohne jede Erinnerung an einen Trauminhalt. Dementsprechend wurde der Trauminhalt in allen Fällen weder positiv noch negativ sondern neutral beurteilt.

Angaben zu Frage 7: *„Was war das Unangenehmste an das Sie sich in Bezug auf Ihre Narkose/Operation erinnern können“?*

Als unangenehm beschrieben wurde am häufigsten der postoperative Wundschmerz. Weiterhin wurden angegeben: Übelkeit und Erbrechen, Lärm und Unruhe auf der Intensivstation, Punktionsschmerz während der Anästhesieeinleitung, Angst vor der Operation.

Angaben zu Frage 8: *„Waren Sie mit Ihrer Narkose zufrieden“?*

Lediglich ein Patient beurteilte seine Zufriedenheit neutral, mit der Begründung dass dies die erste Vollnarkose für Ihn sei und er keine Vergleichsmöglichkeit habe. Alle anderen Patienten gaben an, zufrieden mit der Narkose gewesen zu sein.

5. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich durch die Anpassung der Anästhetikazufuhr an den BIS-Index im Vergleich zu einer rein TCI-gesteuerten Anästhetikadosierung Vorteile ergeben in Bezug auf den Anästhetikaverbrauch, den hämodynamischen Verlauf sowie die neuroendokrine und immunologische Stressreaktion bei aortokoronarer Bypassoperation.

Außerdem wurde durch den Vergleich der Propofol-Plasmakonzentrationen mit den vom TCI-System berechneten Propopfolkonzentrationen die Genauigkeit des verwendeten pharmakokinetischen TCI-Datensatzes geprüft.

5.1 Auswahl des BIS-Zielbereiches

Für die Narkosesteuerung während einer Allgemeinanästhesie wird, nach Herstellerangaben, ein BIS-Wert zwischen 40 und 60 empfohlen [JOHANSEN & SEBEL 2000].

Die obere Grenze dieses empfohlenen Bereichs ergibt sich aus der Notwendigkeit, intraoperative Wachheit zu verhindern. Aufgrund von pharmakodynamischer intra- und interindividueller Variabilität sowie des unterschiedlichen Einflusses verschiedener Anästhetikakombinationen auf den BIS-Wert besteht kein scharfer Schwellenwert, der absolut zuverlässig Vorhandensein von Verlust des Bewusstseins trennt [GAJRAJ et al. 1998, DRUMMOND 2000]. Die empfohlene obere Grenze von 60 ergibt sich insbesondere aus den Ergebnissen einer Multicenter-Studie [GLASS et al. 1997], in der bei keinem Patienten ein Erinnerungsvermögen bei BIS-Werten unterhalb von 60 auftrat. Die Ergebnisse von späteren Untersuchungen, die gezielt die Gedächtnisbildung untersuchten, waren allerdings widersprüchlich. So fanden KERSSENS et al. [2001] keine zerebrale Verarbeitung von Informationen oder Bildung von Erinnerung für BIS-Werte zwischen 40 und 60. Dagegen zeigten LUBKE

et al. [1999], dass eine zerebrale Verarbeitung von akustischen Informationen auch bei BIS-Werten unter 60 auftreten kann. Eine Multicenter-Studie von MYLES et al. [2004] zeigte ebenfalls einen definitiven Awareness-Fall, der während eines kardiochirurgischen Eingriffs bei BIS-Werten zwischen 55 und 59 auftrat.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der obere Grenzwert für den BIS deshalb auf 50 festgelegt, um zu jedem Zeitpunkt eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten.

Für die untere Grenze des gewählten Zielbereichs wurde der empfohlene Wert von 40 beibehalten, da ein tieferer Zielwert zu unnötig hohen Anästhetikakonzentrationen führt. Bei einem BIS-Wert unter 40 ist mit dem Auftreten von Burst-Suppression-Mustern im EEG zu rechnen. Dies entspricht, nach allgemeiner Auffassung, einer „zu tiefen Narkose“. BRUHN et al. [2001] konnten zeigen, dass sich BIS-Werte unter 30 aus EEG-Kurven mit einem Burst-Suppression-Anteil von über 40% ergeben.

5.2 Auswahl der TCI-Propofol-Targetkonzentration

Während bei gesunden, jüngeren Erwachsenen (Alter < 60 Jahre) eine Zielkonzentration von 4,5-6 (maximal 8) µg ml^{-1} zur Narkoseeinleitung und, in Kombination mit einer mittleren Opioiddosis, eine Zielkonzentration von 3-6 µg ml^{-1} zur Aufrechterhaltung der Anästhesie empfohlen wird, sollten die Zielkonzentrationen bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem erhöhtem anästhesiologischen Risiko (ASA III oder IV) reduziert werden, um negative hämodynamische Begleiteffekte zu vermeiden [HOLAS 1997].

Bei kardiovaskulären Risikopatienten wird deshalb eine mittlere Propofol-Zielkonzentration von 2,8-3,4 µg ml^{-1} zur Anästhesie-Aufrechterhaltung empfohlen [STANLEY et al. 1995, BARVAIS 1995].

Aufgrund dieser Empfehlungen wurde eine TCI-Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} als Startkonzentration für beide Gruppen und als konstante Zielkonzentration zur Aufrechterhaltung der Anästhesie im weiteren Operationsverlauf für die TCI-Gruppe festgelegt.

5.3 Propofolverbrauch

In der vorliegenden Studie führte die Anpassung der Propofolzufuhr an den BIS-Score im Vergleich zu einer konstanten Infusionsrate zu einer Reduktion der infundierten Propofolgesamtdosis von 30,13 %. Dieses Resultat ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die sich mit dem potenziellen Einspareffekt von Anästhetika durch den Einsatz von Bispektralindex-Monitoring befasst haben. In Abhängigkeit von den angesteuerten Zielwerten und den verwendeten Anästhesietechniken lagen die Einsparungen im Anästhetikaverbrauch in diesen Untersuchungen zwischen 1,4 und 32,6 % [STRUYS et al. 2001, KREUER et al. 2003].

In einer Studie von KREUER et al. [2003], in der Propofol ebenfalls als Target Controlled Infusion in der Kombination mit Remifentanil zugeführt wurde, erfolgte die Anästhesiesteuerung bei orthopädischen Operationen entweder anhand klinischer Parameter oder des BIS-Index. Sowohl die TCI-Plasmakonzentration als auch die infundierte Propofolgesamtmenge war in der BIS-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und führte insgesamt zu einer Propofol-Einsparung von 29 %. ANEZ et al. [2001] fanden bei Kombination mit Alfentanil eine Reduktion des Propofolverbrauchs von 32,6 %, und YLI-HANKALA und Mitarbeiter [1999] konnten eine 29%-ige Propofoleinsparung bei Kombination mit Fentanyl und Lachgas nachweisen. Eine deutlich geringere Reduktion des Propofolverbrauchs durch Einsatz von BIS-Monitoring zeigten dagegen die Studien von LUGINBÜHL et al.

[2003] und STRUYS et al. [2001]. In der Kombiation mit Remifentanil betrug der Einspareffekt für Propofol lediglich 9,2 %. bzw. 1,4 %.

Eine Reduktion des Anästhetikaverbrauchs ist unter ökonomischen Aspekten natürlich grundsätzlich positiv. Allerdings muss für eine sinvolle Kosten-Nutzen-Analyse auch der finanzielle Aufwand für das Monitorsystem berücksichtigt werden. Ob durch den verminderten Anästhetikaverbrauch eine direkte Kosteneinsparung möglich ist, muss vor dem Hintergrund der derzeit noch hohen Kosten für den BIS-Monitor und insbesondere für die zu verwendenden Einmalelektroden zumindest angezweifelt werden. So zeigte eine detaillierte Kostenanalyse von YLI-HANKALA und Mitarbeitern [1999] insgesamt eine Zunahme der direkten Anästhesiekosten trotz vermindertem Anästhetikaverbrauch.

Ein weiterer kostenrelevanter Aspekt ist die Möglichkeit, durch eine BIS-Index-gesteuerte Anästhesie die Aufwachzeiten zu verkürzen [GAN 1997, KREUER 2003]. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit einer optimierten OP-Auslastung durch Verkürzung von Wechsel- und Überwachungszeiten. Mittlerweile setzen sich, nicht zuletzt aufgrund eines steigenden Ökonomisierungsdrucks in der operativen Medizin, auch in der Kardiochirurgie zunehmend sogenannte „Fast-Track“-Konzepte durch mit dem Ziel, die perioperative Rehabilitation zu optimieren und die Verweildauer des Patienten im Krankenhaus insgesamt zu verkürzen [KEHLET und DAHL 2003]. Insbesondere die Anwendung von kurz wirksamen Anästhetika (wie z.B. Remifentanil und Propofol), aber auch der Einsatz von Neuromonitoring-Verfahren kann vor diesem Hintergrund zu einer verbesserten Auslastung von OP-Ressourcen führen.

5.4 Propofolkonzentrationen und BIS-Verlauf

5.4.1 Interindividuelle Variabilität der Pharmakodynamik von Propofol

In beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich eine erhebliche interindividuelle Variabilität des Propofolbedarfs in Bezug auf den BIS-Index bei Zufuhr einer konstanten Remifentanil-Dosierung.

In der BIS-Gruppe führte die Anpassung der Propofolzufuhr an den vorgegebenen BIS-Zielbereich von 40-50 bei 16 von 20 Patienten zu einer dauerhaften Reduktion der TCI-Zielkonzentrationen unter die Anfangskonzentration von 3 µg ml^{-1}. Bei zwei Patienten dieser Gruppe konnte die Propofol-TCI-Konzentration zeitweise bis zur festgelegten Minimalkonzentration von 1 µg ml^{-1} reduziert werden bei dennoch anhaltenden BIS-Werten < 40.

Umgekehrt war bei 4 Patienten der BIS-Gruppe im Operationsverlauf keine dauerhafte Reduktion der Propofolzufuhr unter die TCI-Ausgangszielkonzentration von 3 µg ml^{-1} möglich, und 2 Patienten dieser Gruppe benötigten zeitweise TCI-Zielkonzentrationen von mehr als 3 µg ml^{-1}, da die BIS-Werte über dem angesteuerten Zielbereich (≤ 50) lagen.

In der TCI-Gruppe führte die Zufuhr einer konstanten TCI-Zielkonzentration von 3 µg ml^{-1} Propofol bei 10 von 20 Patienten dauerhaft zu einer inadäquat tiefen Anästhesie mit BIS-Werten von < 40, in Einzelfällen kurzfristig auch zu BIS-Werten von < 20.

Auch in dieser Gruppe benötigten allerdings 2 Patienten zeitweise TCI-Zielkonzentrationen über 3 µg ml^{-1} bei anhaltenden BIS-Werten über 50.

Diese Ergebnisse bestätigen ein in der klinischen Praxis alltäglich vorkommendes Phänomen: die interindividuelle Variabilität der Reaktion auf eine identische Pharmakondosis. Ganz allgemein kann diese interindividuelle Variabilität durch pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede erklärt werden. So liegt die pharmakokinetische Variabilität im Bereich von 50-200% [WIETASCH et al. 1999] und die pharmakodynamische Variabilität bei über 400% [KENNY et al. 1993]. Mögliche allgemeine Einflussfaktoren auf die individuelle Wirkung von Pharmaka sind z.B. Interaktionen mit Ko-Medikamenten, Up- oder Downregulation von Rezeptoren, Enzymmangel, Organinsuffizienzen oder genetische Polymorphismen.

5.4.2 Vergleich der Untersuchungsgruppen

Ein Vergleich der BIS-Werte in den beiden Untersuchungsgruppen zeigt, dass der BIS-Index im Operationsverlauf in der TCI-Gruppe zwar durchgehend unter den Werten der BIS-Gruppe lag, der Gruppenunterschied aber - trotz deutlich geringerem Propofolverbrauch in der BIS-Gruppe - nur relativ gering und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nur am Operationsende nachweisbar war.

Außerdem konnte für das Gesamtkollektiv auch keine relevante Korrelation zwischen den BIS-Werten und den TCI-kalkulierten Propofolkonzentrationen bzw. den gemessenen Propofolplasmaspiegeln gezeigt werden, obwohl mehrere klinische Studien einen Zusammenhang zwischen der Propofoldosis und dem BIS-Index belegen konnten [DOI et al. 1997; ISELIN-CHAVES et al. 1998; STRUYS et al. 1998, BRUHN et al 2003].

Der geringe BIS-Gruppenunterschied und die fehlenden Korrelationen mit den Propofolkonzentrationen lassen sich dadurch erklären, dass Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkung von Anästhetika auf den BIS-Index ein

pharmakodynamisches Plateau bei BIS-Werten im Bereich von 40 ergaben [OLOFSEN et al. 1999, BRUHN et al. 2003, KREUER et al. 2004]. In diesem Bereich werden Veränderungen der Anästhetikakonzentration nur ungenügend durch den BIS-Wert widergespiegelt [BRUHN et al. 2001]. Da der mittlere BIS-Index in der BIS-Gruppe eher im unteren Bereich des angesteuerten Zielbereiches (40-50) lag und in der TCI-Gruppe ebenfalls ein großer Teil der registrierten BIS-Werte in einem Bereich zwischen 35 und 45 lag, befand sich die überwiegende Anzahl aller dokumentierten BIS-Werte beider Gruppen im Bereich dieses pharmakodynamischen Plateaus. Dieses pharmakodynamische Plateau entsteht beim Übergang von überwiegender Delta-Power-Aktivität zu Burst-Suppression-Mustern [KREUER et al. 2004].

In einer Studie von HOYMORK et al. [2000] wurden unter BIS-Monitoring Propofol und Remifentanil als TCI bei laparaskopischen Cholezystektomien zugeführt. Um die Validität der verwendeten TCI-Systeme zu untersuchen, wurden in dieser Studie ebenfalls Propofolproben entnommen. Bei mittleren BIS-Werten von 42±7 (also im Bereich des pharmakodynamischen Plateaus) ergab sich in dieser Studie ebenfalls keine Korrelation zwischen BIS-Index und den Propofol-Plasmakonzentrationen.

5.5 Hämodynamischer Verlauf

Der hämodynamische Verlauf war in beiden Gruppen sowohl bei der Narkoseeinleitung als auch im weiteren Operationsverlauf vergleichbar. Der Noradrenalin-Bedarf war in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. Die Dosierung von Propofol anhand des BIS-Index führte im Vergleich zu einer konstanten TCI-Infusionsrate trotz eines geringeren Anästhetikaverbrauchs zu keinem Vorteil in Bezug auf den hämodynamischen Verlauf.

Demgegenüber konnte eine Studie von STRUYS et al. [2001] eine verbesserte hämodynamische Stabilität durch Einsatz von BIS-Monitoring im Vergleich zu einer Standardgruppe zeigen, wobei der Blutdruck der Patienten sogar der Zielparameter für die Propofol-Dosierung war. KREUER et al. [2003] untersuchten bei Propofol/Remifentanil-Anästhesien den Bedarf eines Vasopressors (Akrinor), um den Blutdruck in einem vordefinierten Bereich zu halten. Sowohl die Anzahl der Patienten, die einen Vasopressor erhielten, als auch die applizierte Gesamtmenge des Vasopressors war in der Neuromonitoringgruppe signifikant geringer als in der Standardgruppe.

5.6 Neuroendokrine Stressantwort - Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol

Im Operationsverlauf kam es in beiden Gruppen nicht zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin und Cortisol als Ausdruck einer neurohumoralen Stressreaktion. Die mittleren Cortisol- und Adrenalin-Plasmakonzentrationen lagen im Operationsverlauf zu allen Meßzeitpunkten sogar unterhalb der Ausgangskonzentrationen.

Der Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen zu den Meßzeitpunkten T4 (Ende der EKZ) und T5 (OP-Ende) erklärt sich durch die exogene Noradrenalinzufuhr zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks während und im Anschluß an die extrakorporale Zirkulation.

In der vorliegenden Untersuchung blieb ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Cortisol und der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin als Reaktion auf starke Stimulationsreize wie Intubation oder Sternotomie vollständig aus. Diese Ergebnisse zeigen, dass das verwendete Anästhesieverfahren mit der Kombination von Propofol

und Remifentanil neben einer stabilen Hämodynamik auch eine effektive Stressprotektion bei aortokoronaren Bypassoperationen ermöglicht.

ROYSTON et al. [1996] zeigten in einer Studie an kardiochirurgischen Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen, ebenfalls eine profunde Stressabschirmung unter Propofol/Remifentanil-Anästhesie. Als Parameter für die perioperative Stressreaktion galt in dieser Untersuchung u.a. der Sauerstoff-verbrauch, der unter Propofol/Remifentanil nach der Narkoseeinleitung extrem niedrig war und auch in Phasen stärkster chirurgischer Manipulation nicht anstieg. Demgegenüber zeigen andere Anästhesiekonzepte, wie z.B. ein Hochdosis-Fentanyl-Konzept in der Kombination mit Midazolam [GRUNDMANN et al. 2000] einen signifikanten Anstieg von Stresshormonen während kardialer Bypass-operationen.

Obwohl Propofol die Steroidhormonsynthese durch Hemmung adrenaler Schlüsselenzyme wie der Cholesterindesmolase beeinflusst [BAUER et al.1998], ist die Supprimierung der neuroendokrinen Stressantwort vermutlich überwiegend auf den analgetischen Effekt von Remifentanil zurückzuführen. Dies zeigt sich daran, dass der signifikant geringere Propofolverbrauch in der BIS-Gruppe nicht zu einer messbaren Stressantwort führt.

Eine Untersuchung von MYRE und Mitarbeitern [2003] konnte analog dazu zeigen, dass ansteigende Remifentanildosierungen einen unterschiedlichen Effekt auf die Katecholaminfreisetzung bei laparaskopischer Fundoplicatio haben und dass Remifentanil dosisabhängig zu einer kompletten Supprimierung der Katecholamin-reaktion führt.

Die spezifischen Wirkungen der Allgemeinanästhesie auf zentralnervöser Ebene sind - nicht zuletzt aufgrund der ungeklärten molekularen Wirkmechanismen vieler Anästhetika sowie der üblicherweise im Rahmen balancierter Anästhesietechniken kombiniert eingesetzten, pharmakologisch heterogenen Gruppe der Anästhetika - schwer zu bestimmen. Eine gewisse Ausnahme bilden die Opioide aufgrund der pharmakologisch gut definierten Rezeptor-Liganden-Interaktion [BAUER et al.1998]. Obwohl der molekulare Wirkmechanismus vielfach unklar ist, scheint klinisch dennoch ein Unterschied zwischen den verschiedenen Anästhetika zu bestehen. So ordnen ADAMS et al. [1994] die totale intravenöse Anästhesie mit Propofol den sympatholytischen, hypodynamen Narkoseformen zu. Bei einem Vergleich zwischen einer TIVA mit Propofol/Fentanyl und einer Isofluran/Fentanyl-Anästhesie im Hinblick auf die endokrine Stressreaktion bei orthopädischen Eingriffen zeigten ADAMS et al. eine signifikant niedrigere Konzentration an Plasmakatecholaminen und Cortisol in der Propofolgruppe bei vergleichbaren Konzentrationen von ADH und ACTH.

5.7 Plasmakonzentrationen der Interleukine 6 und 10

Während eine neuroendokrine Stressantwort, repräsentiert durch die Plasmakonzentrationen von Cortisol und Adrenalin, im gesamten Untersuchungsverlauf durch die Propofol/Remifentanil-Anästhesie vollständig unterdrückt wurde, zeigte sich in beiden Gruppen als Ausdruck einer perioperativen Immunreaktion ein paralleler Anstieg der Plasmakonzentrationen der Zytokine IL-6 und IL-10 ab dem Meßzeitpunkt T4, dem Ende der extrakorporalen Zirkulation. Der Zeitpunkt läßt vermuten, dass der Konzentrationsanstieg der Interleukine primär als Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation erfolgte.

Analog zu dieser Vermutung zeigte eine Untersuchung von FRANSEN et al. [1998] den Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf die IL-6-Plasmakonzentration. In

dieser Studie wurden zwei Patienten-Kollektive untersucht, die sich ebenfalls einer koronaren Bypassoperation unterzogen. Das eine Kollektiv wurde mit Einsatz der HLM operiert und das andere „off pump“, ohne Einsatz der HLM. Sowohl im Anschluß an die EKZ als auch 4 Stunden postoperativ zeigten sich signifikant höhere IL-6-Werte in der HLM-Gruppe.

Es ist allgemein bekannt, dass die extrakorporale Zirkulation zu einer systemischen, inflammatorischen Immunreaktion führt, die auch als „Postperfusion Sydrome“ oder „Post-Pump-Syndrome“ bezeichnet wird [BRIX-CHRISTENSEN et al. 1998, HALTER et al. 2005]. Neben der Reaktion auf das Operationstrauma werden als Ursachen für diese Immunreaktion nach extrakorporaler Zirkulation primär 3 verschiedene Faktoren angegeben [HALL et al. 1997]:

- Während des kardiopulmonalen Bypass findet ein ständiger Kontakt des Blutes mit artifiziellen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine statt. Dazu zählen z.B. die mit Glas, Kunststoff oder Metall beschichteten Schlauchsysteme, Filter oder die Membranen der Oxygenatoreinheit. Daneben entstehen v.a. im Bereich der Rollerpumpen Turbulenzen und Scherkräfte, die zu einer mechanischen Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile führen können. Durch den Kontakt mit den unphysiologischen, nicht endothelialisierten Oberfächen findet eine Aktivierung von Plasmamediatoren statt, die eine humorale Reaktion auslösen.
- Die kardiale Ischämie und das sich anschließende Reperfusionssyndrom.
- Eine Endotoxinämie durch Translokation aus minderperfundierten Darm-anteilen.

Mögliche Folgen dieser systemischen inflammatorischen Reaktion können pulmonale, renale und/oder kardiale Organdysfunktionen bis hin zu Multiorgandysfunktion (MODS) und Multiorganversagen in der frühen postoperativen Phase sein [BUTLER et al. 1993, CASEY 1993, CREMER et al. 1996].

Verschiedene klinische Studien konnten zeigen, dass kardiochirurgische Operationen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine einen Anstieg sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Zytokine induzieren.

GRUNDMANN et al. [2000] fanden einen ähnlichen Konzentrationsverlauf von IL-6 und IL-10 während extrakorporaler Zirkulation unter Midazolam/Fentanyl-Anästhesie, einen Anstieg des prototypischen proinflammatorischen Zytokins TNF-α konnte jedoch während des Beobachtungszeitraums in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden. In einer Untersuchung von CREMER et al. [1996] wurden die höchsten Konzentrationen von IL-6 direkt im Anschluß an die extrakorporale Zirkulation und in der frühen postoperativen Phase gemessen. Einen intraoperativen Anstieg der IL-6-Konzentrationen nach Bypassbeginn zeigten auch die Untersuchungen von MARTI et al. [1995] und MISOPH et BABIN-EBEL [1997]. Demgegenüber fanden ALMDAHL et al. [1993] intraoperativ noch keine signifikant erhöhten IL-6-Plasmakonzentrationen, sondern erst im postoperativen Verlauf, wobei die Proben nicht arteriell sondern aus dem Sinus coronarius entnommen waren.

SABLOTZKI et al. [1997] und HIESMAYR et al. [1999] zeigten anolog zu unserer Untersuchung, einen signifikanten Anstieg der IL-10-Konzentration während aortokoronarer Bypassoperationen mit einem Konzentrationsmaximum am Ende der Operation. Hingegen ermittelten MCBRIDE et al. [1995] in ihrer Untersuchung das perioperative Maximum der IL-10-Konzentration erst 2 Stunden nach Ende des Bypass.

Verschiedene Studien konnten einen Einfluss der Dauer der kardialen Ischämie auf die perioperativen Interleukinkonzentrationen zeigen [DENG 1995, WAN 1997, Harig 1999]. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich allerdings keine Korrelation zwischen der Ischämiezeit oder der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Höhe der Plasmakonzentration von IL-6- und IL-10. Eine mögliche Erklärung dafür sind die relativ kurzen Ischämie- und EKZ-Zeiten in dieser Untersuchung sowie deren relativ geringe Streubreite.

Im Vergleich der beiden Gruppen gab es im Verlauf der Interleukin 6- und 10-Plasmakonzentrationen keine signifikanten Unterschiede. Die im Vergleich zur BIS-Gruppe höhere mittlere Propofoldosis in der TCI-Gruppe hat demnach keinen Einfluß auf die Produktion und Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Interleukinen im Rahmen der perioperativen Immunreaktion.

5.8 Prädiktivität des TCI-Systems

5.8.1 Einschränkungen des pharmakokinetischen Modells

Die dem Prinzip einer Target Controlled Infusion zugrundeliegenden pharmokologischen Algorithmen sind Modellrechnungen. Da auch das beste mathematische Modell die physiologische Realität der Medikamentenverteilung und Elimination in einem Individuum nur begrenzt beschreiben kann, wird es immer Abweichungen zwischen den vom TCI-System berechneten Konzentrationen und den tatsächlich realisierten Konzentrationen geben [Heidegger et al. 2004].

Die Prädiktivität eines TCI-Sytems ist in erster Linie abhängig von dem pharmakokinetischen Datensatz, mit dem es arbeitet.

Die Software des verwendeten Diprifusor-Moduls enthält als pharmakokinetischen Datensatz ein offenes Drei-Kompartimente-Modell. Für ein solches Modell gelten die folgenden Einschränkungen:

- Es wird ein unmittelbares Durchmischen der Substanz in den einzelnen Kompartimenten angenommen, das aber in vivo nicht auftritt. Daher unterschätzt das Modell die Konzentration im Blut bei einer hohen Zufuhr, wie zum Beispiel nach einer Bolusgabe oder einer hohen Infusionsrate [WADA et al. 1994].
- Abweichungen im physiologischen Status von Patienten, z.B. bei Adipositas, verändern das pharmakologische Profil ebenfalls in Richtung Verminderung der vom Modell errechneten Konzentration [FLEZZANI et al. 1987].
- Weiterhin setzt das TCI-Modell vorraus, dass die Propofol-Elimination linear, also mit einer konzentrationsunabhängigen Zeitkonstanten, erfolgt. Da Propofol aber das Herzzeitvolumen und damit den hepatischen Blutfluss reduziert [LANGE et al. 1990], nimmt die Propofolclearance mit steigenden Konzentrationen ab und verläuft somit nicht mehr linear.

  Schließlich unterliegt die Differenz zwischen der errechneten und der gemessenen Plasmakonzentration ganz allgemein einer biologischen Variablen [COETZEE et al. 1995]. So zeigen die verwendeten pharmakokinetischen Parameter, wie z.B. Clearance und Verteilungsvolumina, eine erhebliche interindividuelle Variabilität von 30-50%, die durch die Varianz biologischer Systeme begründet ist [MAITRE et al. 1987].

Neben den Einschränkungen des pharmakokinetischen Modells müssen für die Einschätzung der Prädiktivität eines TCI-Systems zusätzlich auch noch mögliche methodisch bedingte Fehler, die sich z.B. aus der Propofolanalytik oder der Probenentnahme ergeben können, berücksichtigt werden.

5.8.2 Eigene Ergebnisse im Literaturvergleich

Für alle 160 Propofolproben der vorliegenden Untersuchung ergab sich insgesamt ein Bias von +39,4% und eine Präzision von 40%.

Andere Untersuchungen, die ebenfalls die Prädiktivität des pharmakokinetischen Datensatzes des Diprifusor-TCI-Systems überprüft haben, fanden überwiegend etwas bessere Vorhersagewahrscheinlichkeiten.

So ermittelten FECHNER et al. [1998] bei abdominalchirurgischen Eingriffen für den Diprifusor-Datensatz einen Bias von 6,7% und eine Präzision von 27,5%. IHMSEN et al. [2004] untersuchten in einer Probandenstudie den Einfluss von zwei in ihrer Galenik unterschiedlichen Propofolformulierungen auf die Präzison des Diprifusor-TCI-Systems. Sie ermittelten einen Bias von -1,4% bzw. -5,9% und eine Präzision von 23,3 bzw. 17,8% für die verschiedenen Propofolformulierungen.

Im Rahmen der Entwicklung des Diprifusor-Moduls verglichen COETZEE et al. [1995] verschiedene pharmakokinetische Datensätze für Propofol. Die Daten ergaben für das Marsh-Modell einen Bias von -17,9% und eine Präzision von 27,7%. GLASS et al. [1989] ermittelten für das gleiche Modell einen Bias von -26% und eine Präzision von 41%. Dagegen fanden VUYK et al. [1995] für das Modell einen positiven Bias von 26% und eine Präzision von 27%.

Eine geringe Präzision für das Diprifusor-TCI-System ergaben 2 Untersuchungen, in denen ebenfalls Remifentanil als Opioid eingesetzt wurde. Die Untersuchung von HOYMORK et al. [2000] ergab eine Präzision von 49% und WIETASCH et al. [1999]

ermittelten eine Präzision von nur 56%, wobei das Ergebnis durch eine mögliche Beeinflussung der Propofolkinetik durch Remifentanil erklärt wird. So geben WIETASCH et al. [1999] eine um 40% reduzierte Propofolclearance in Anwesenheit von Remifentanil an.

5.8.3 Vergleich der Untersuchungsgruppen

Der Gruppenvergleich zeigt eine etwas bessere Übereinstimmung zwischen den TCI-kalkulierten Propofolkonzentrationen und den gemessenen Propofolkonzentrationen in der TCI-Gruppe. Der Bias lag in der BIS-Gruppe bei 40,37% und die Präzision bei 42,5%. In der TCI-Gruppe wurde für den Bias und die Präzision ein gleicher Wert von 33,33% errechnet.

Während in der BIS-Gruppe die TCI-Targetkonzentration durch die Anpassung an den BIS-Zielbereich häufig geändert wurde, blieb die Zielkonzentration in der TCI-Gruppe im Operationsverlauf unverändert bei 3 µg ml^{-1}. Lediglich in Einzelfällen, bei einem Anstieg des BIS-Index über 50, erfolgte in dieser Gruppe eine Dosis-veränderung. Vermutlich erklärt der dadurch deutlich konstantere Verlauf der Propofolplasmakonzentration das etwas bessere Ergebnis in der TCI-Gruppe.

5.8.4 Vergleich der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf der Untersuchung

Ein auffälliges Ergebnis dieser Untersuchung ist die große Abweichung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten des TCI-Systems zu den Meßzeitpunkten T2 (Intubation) und T3 (Sternotomie) im Vergleich zu den späteren Meßzeitpunkten T4 (Ende EKZ) und T5 (OP-Ende). Die beste Übereinstimmung zwischen den TCI-kalkulierten und den gemessenen Propofol-Plasmaspiegeln zeigt sich - sowohl für das Gesamtkollektiv (MDPE 18,39, MDAPE 20) als auch für die Einzelgruppen (TCI-

Gruppe: MDPE und MDAPE 16,67 / BIS-Gruppe: MDPE und MDAPE 29,11) - zum Meßzeitpunkt T4 am Ende der extrakorporalen Zirkulation. Zu diesem Zeitpunkt wäre eigentlich die größte Divergenz zwischen den TCI-kalkulierten und den realen Plamaspiegeln zu erwarten gewesen, da unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation von einer erheblichen Abweichung vom pharmakokinetischen Modell des TCI-Systems ausgegangen werden muss.

Mögliche Faktoren, die die Pharmakokinetik von Propofol während der EKZ beeinflussen können, sind z.B.:

- Hämodilutionseffekt durch das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine

  Das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine führt zu einem Hämodilutionseffekt und damit zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens. Dabei ist die resultierende Plasmakonzentration eines Medikaments nach einer Hämodilution abhängig vom Grad der Plasmaproteinbindung, vom spezifischen initialen Verteilungsvolumen und dem Umfang der Equilibration zwischen den Kompartimenten. Bei Medikamenten mit hoher Plasmaproteinbindung führt die Hämodilution zu einer relativen Zunahme der freien ungebundenen Fraktion im Vergleich zu Medikamenten mit geringerer Proteinbindung. Ebenso wirkt ein großes initiales Verteilungsvolumen dem Verdünnungseffekt durch Hämodilution relativ entgegen [HAMMAREN et al.1996, ROSEN & ROSEN 1997].

- Kompetetive Verdrängung von Propofol aus der Plasmaproteinbindung durch andere Substanzen

  Beispielsweise verdrängt Heparin Propofol kompetitiv aus der Plasmaproteinbindung und erhöht somit die freie Propofolfraktion. Protamingabe hebt diesen Heparineffekt wieder auf [WOOD 1986].

- Abnahme der hepatischen bzw. Splanchnikusperfusion

  Die hepatische Elimination bzw. Metabolisierung von Pharmaka ist abhängig vom regionalen Blutfluss. Hypotension, Hämodilution und Abfall des systemischen oder regionalen vaskulären Widerstands reduzieren die hepatische Extraktionsrate. Dabei wirkt sich ein nonpulsatiler Fluss ungünstiger aus als eine pulsatile Flußrate [MORI et al. 1988, MATHIE 1993].

- Sequestration bzw. Absorption in der EKZ [HYNYNEN et al. 1994].

Rund 90% der Vorhersagefehler der Einzelproben waren positiv, dementsprechend wurden die realen Plasmaspiegel vom TCI-System unterschätzt. Vor der EKZ lagen die gemessenen Propofol-Plasmakonzentrationen zum Teil deutlich über den vom TCI-System berechneten Konzentrationen. Zum Meßzeitpunkt T4 am Ende der extrakorporalen Zirkulation zeigte sich dagegen eine Angleichung zwischen den gemessenen und den TCI-kalkulierten Propofolkonzentrationen. Von den oben beschriebenen Einflussfaktoren der extrakorporalen Zirkulation auf die Propofol-kinetik kann dieses Ergebnis am Besten mit einem Hämodilutionseffekt erklärt werden. Der Hämodilutionseffekt führt zu einer Vergrößerung des initialen Verteilungsvolumens V_1 und damit zu einem relativen Konzentrationsabfall von Propofol im Plasma.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt auch eine Untersuchung von BARVAIS et al. [1996] bei aortokoronaren Bypassoperationen. In der Phase vor der extrakorporalen Zirkulation

lag der Bias des verwendeten TCI-Systems bei +21,2% und die Präzision bei 23%. Auch in dieser Untersuchung wurden die realen Propofolkonzentrationen vom TCI-System unterschätzt. In der Bypassphase kam es dann ebenfalls zu einer Annäherung zwischen den gemessenen Propofolkonzentrationen und den TCI-berechneten Propofolplasmaspiegeln mit einem Bias von +9,6% und einer Präzision von 18,5%.

5.9 Awareness-Interview

In dem am 1. und am 3. postoperativen Tag durchgeführten Awareness-Interview ergaben sich bei keinem der 40 Studienpatienten Hinweise für intraoperative Wachheitszustände. Dass das Awarenessrisko durch den Einsatz von Neuromonitoring-Verfahren wie dem BIS-Index erheblich reduziert werden kann bestätigen zwei große Kohortenstudien. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie („B-Aware-Trial“, MYLES et al. 2004) fand sich bei 2503 Patienten, die sich einem Eingriff mit hohem Risiko für intraoperative Wachheit unterzogen (u.a. Sectio, Kardio- und Traumachirurgie), eine Reduktion der Awarenessinzidenz von 82 % durch den Einsatz von BIS-Monitoring. Die „Number needed to treat“ (NNT) lag in dieser Studie bei 138, dementsprechend müssen 138 Patienten durch BIS-Monitoring überwacht werden, um einen Awarenessfall zu verhindern. Eine weitere große Kohortenstudie zu diesem Thema führten EKMAN und Mitarbeiter durch [„SAFE-2-Trial“, 2004]. Bei 4945 Patienten mit BIS-Monitoring zeigte sich eine Reduktion der Awarenessrate im Vergleich zu einer vorher untersuchten Kontrollgruppe ohne BIS-Monitoring um 77 %.

5.10 Fazit der Untersuchung - Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Anpassung der Propofolzufuhr an einen BIS-Zielbereich von 40 bis 50 führte im Vergleich zu einer konstanten TCI-gesteuerten Propofoldosis zu einer Reduktion der infundierten Propofoldosis um 30,13 %. Dabei zeigte die Pharmakodynamik von Propofol in beiden Untersuchungsgruppen eine erhebliche interindividuelle Variabilität.

Die Anästhesie mit Propofol und Remifentanil führte in beiden Untersuchungsgruppen zu einer vollständigen Unterdrückung der neuroendokrinen Stressreaktion, messbar anhand der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Cortisol. Auch der hämodynamische Verlauf war sowohl bei der Narkoseeinleitung als auch im weiteren intraoperativen Verlauf in beiden Gruppen vergleichbar. Der in beiden Gruppen vergleichbare Anstieg der Plasmakonzentrationen von Interleukin 6 und 10 zeigte eine perioperative Immunreaktion in Folge der extrakorporalen Zirkulation.

Die realen Propofol-Plasmaspiegel wurden vom pharmakokinetischen Datensatz des TCI-Systems zum Teil erheblich unterschätzt. Durch den Hämodilutionsseffekt während der EKZ kam es zu einem „relativen“ Konzentrationsabfall von Propofol im Plasma und damit zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten des TCI-Systems.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams HA, Schmitz CS, Baltes-Goetz B: Endokrine Stressreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten bei total intravenöser und Inhalationsanästhesie: Propofol versus Isofluran.
   Anästhesist 1994;43: 730-737

2. Almdahl SM, Waage A, Ivert T, Vaage J: Release of bioactive interleukin-6 but not of TNF-α after elective cardiopulmonary bypass.
   Perfusion 1993;8: 233-238

3. Alvis JM, Reves AV, Govier AV: Computer assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method.
   Anesthesiology 1985;63: 41-49

4. Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuentes A, Rull M: The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery.
   Rev Esp Anestesiol Reanim 2001;48: 264-269

5. Barr G, Jakobsson J, Owall A, Andersen R: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v anasthesia.
   Br J Anaesth 1999;82: 827-830

6. Barvais L for the investigators: Report of study 08591L/0047.
   Registration documentation 1995

7. Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC, Hulster D, Cantraine F, Hollander A: Administration of propofol by target-controlled-infusion in patients undergoing coronary artery surgery.
   J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10: 877-883

8. Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U, Akpinar S, Apan A: Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption.
   Eur J Anaesthesiol 2003;20: 396-400

9. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuß T: Anästhesie und perioperative Immunfunktion.
   Anaesthesist 1998;47: 538-556

10. Berger H: Über das Elektroenzephalogramm des Menschen.
Arch Psychiatr Nervenkr 1929;87: 527-570

11. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB: Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery.
Acta Anaestesiol Scand 1998;42: 63-70

12. Bruhn J, Boullion TW, Shafer SL: Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index.
Br J Anaesth 2001;1987: 505-507

13. Bruhn J, Kreuer S, Hoeft A, Wilhelm W: Narcotrend index versus bispectral index.
Anesthesiology 2003;99: A338

14. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D: Propofol - an update of its use in Anaesthesia and Conscious Sedation.
Drugs 1995;50: 513-559

15. Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Surg 1993;55: 552-559

16. Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multi system organ failure.
Ann Thorac Surg 1993;56(Suppl): 92-96

17. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L: Pharmacokinetic model selection for target controlled infusion of propofol.
Anesthesiology 1995;82: 1328-1345

18. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations.
Ann Thorac Surg 1996;61: 1714-1720

19. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery.
Br J Anaesth 1994;72: 280-285

20. Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, haemodynamics and outcome in bypass grafting.
Ann Thorac Surg 1996;62: 184-190

21. Desmonds JM, Servin F for the investigators: Report of study ICI 085891/0443.
Registration documentation 1995

22. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC: Relationship between calculated blood concentrations of propofol and electrophysical variables during emergence from anaesthesia: comparion of bispectral index, spectral edge frequency, median fequency and auditory evoked potential index.
Br J Anaesth 1997;82: 827-830

23. Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F: Awareness during anaesthesia: closed claims analysis.
Anesthesiology 1999;90: 1053-1061

24. Dowd NP, Cheng DCH, Karski JM, Wong DT, Munro JAC, Sandler AN: Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia.
Anesthesiology 1998;89: 1068-1073

25. Drummond JC: Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall.
Anesthesiology 2000;93: 876-882

26. Dyck JB, Shafer SL: Effects of Age on Propofol Pharmacokinetics.
Sem Anesth 1992;11: 2-4

27. Egan TD: Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics.
Clinical Pharmacokinetics 1995;29: 80-94

28. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring.
Acta Anaesthesiol Scand 2004;48: 20-26

29. Evans JM: Patients experiences of awareness during general anesthesia, in: Rosen M, Lunn JN (Hrsg): Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia.
Butterworths, London 1987: 184-192

30. Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schüttler J: Prädiktivität und Präzision einer “target controlled infusion” (TCI) von Propofol mit dem System “Diprifusor TCI“.
Anaesthesist 1998;47: 663-668

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

32. Flezzani P, Alvis JA, Jacobs JR, Schilling MT, Bai S, Reeves JGR: Sufentanil disposition during cardiopulmonary bypass.
Can J Anesth 1987;34: 566-575

33. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W: Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation.
Chest 1998;113: 1290-1295

34. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness.
Br J Anaesth 1999;82: 672-678

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

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

37. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG: Effects on electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity.
Arch Intern Med 1937;60: 154-166

38. Glass PSA, Goodman DK, Ginsberg B, Reves JG, Jacobs JR: Accuracy of Pharmacokinetic model-driven Infusion of Propofol.
Anesthesiology 1989a;3A: A277

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

40. Grundmann U, Rensing H, Adams HA, Falk S, Wendler O, Ebinger N, Bauer M: Endotoxin desensitization of human mononuclear cells after cardiopulmonary bypass: Role of humoral factors.
Anesthesiology 2000;93: 359-369

41. Hall RJ, Smith MS, Rocker G: The sytemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations.
Anesth Analg 1997;85: 766-782

42. Halter J, Steinberg J, Fink G, Picone A, Maybury R, Fedors N, DiRocco J, Lee HM, Nieman G: Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass.
J Extra Corp Technol 2005;37: 272-277

43. Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M: Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials.
Br J Abaesth 1996;77: 360-364

44. Hans P, Lecoq P, Brichant F, Dewandre P, Lamy M: Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and the end-expiratory concentrations of desflurane.
Anaesthesia 1999;54: 899-908

45. Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FQ, von der Emde J: Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass.
Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 361-368

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

47. Heier T, Steen PA: Awareness in anaesthesia: incidence, consequences and prevention.
Acta Anaesthesiol Scand 1996;40: 1073-1086

48. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response.
Biochem J 1990;265: 621-636

49. Hiesmayr MJ, Spittler A, Lassnig A, Berger R, Laufer G, Kocher A, Artemiou O, Boltz-Nitulescu G, Roth E: Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytocine production in patients undergoing cardiothoracic surgery.
Clin Exp Immunolol 1999;115: 315-323

50. Holas A: TCI, Target controlled Infusion - eine neue Dimension in der total intravenösen Anästhesie
Thieme, Stuttgart 1987

51. Howard M, O Garra A, Ishida H, De Waal Malefyt R: Biological properties of Interleukin 10.
J Clin Immunol 1992;12: 239-247

52. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA: Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscoppic cholecystectomy and emergence.
Acta Anaesthesiol Scand 2000;44: 1138-1144

53. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multi-compartement pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs.
Anesthesiology 1992;76: 341

54. Hutton P, Kenny GNC for the investigators: Report of study ICI 035868/0443.
Registration documentation 1995

55. Hynynen M, Hammaren E, Rosenberg PH: Propofol sequestration within the extracorporeal circuit.
Can J Anaesth 1994;41: 583-588

56. Ihmsen H, Jeleazcov C, Schüttler J, Schwilden H, Bremer F: Präzision von “target-controlled-infusion” (TCI) mit zwei unterschiedlichen Propofolformulierungen.
Anaesthesist 2004;53: 937-943

57. Iselin-Chaves I, Flaishon R, Sebel P, Howell S, Gan T, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index.
Anesth Analg 1998;87: 949-955

58. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.
Anesthesiology 2000;93: 1336-1344

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

60. Jones JG, Konieczko K: Hearing and memory in anaesthetised patients
BMJ 1986;292: 1291-1293

61. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivates as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane.
Anesthesiology 1998;88: 642-650

62. Kehlet H, Dahl JB: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery.
Lancet 2003;362: 1921-1928

63. Kenny GN, Mc Fadzean WA, Mantzaridis H: Propofol requirements during closed-loop ansthesia.
Anesthesiology 1993;79: A329

64. Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B: Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index.
Anesth Analg 2001;92: 1210-1214

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

66. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W: Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia.
Br J Anaesth 2004;93: 235-240

67. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W: Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isofluran with and without burst supression.
Anesthesiology 2004;101: 847-854

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

69. Kruger-Thiemer E: Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation.
Eur J Pharmacol 1968;4: 317-324

70. Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J: Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing conorary bypass surgery.
Br J Anaesth 1990;64: 563-570

71. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of Awareness with recall during general anaesthesia.
Anaesthesia 1991;46: 435-437

72. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation.
Anesthesiology 1996;84: 64-69

73. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS: Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients.
Anesthesiology 1999;90: 670-680

74. Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW: Different benefit of bispektral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia.
Acta Anaesthesiol Scand 2003;47: 165-173

75. Macleod AD, Maycock E: Awareness during anaesthesia and post traumatic stress disorder.
Anaesth Intensive Care 1992;20: 378-382

76. Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thompson DA, Stanski DR: Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients.
Anesthesiology 1997;66: 3-12

77. Marsh B, White M, Morton M, Kenny GNC: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children.
Brit J Anesth 1991;67: 41-48

78. Marti F, Munoz J, Peiro M, Bertran E, Ferran C, Octavio C, Garcia J, Rueda F: Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α in patients undergoing cardiopulmonary bypass.
Am J Hematol 1995;49: 237-239

79. Martin JT, Faulconer A, Bickford RG: Electroencephalography in anaesthesia.
Anaesthesia 1959;20: 359

80. Mathie R: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass.
Crit Care Med 1993;21: 72-76

81. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits.
Br J Anaesth 1995;75: 724-733

82. Misoph M, Babin-Ebell J: Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass.
Heart Vessels 1997;12: 119-127

83. Moerman N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings.
Anesthesiology 1993;79: 454-464

84. Moffat A, Cullen PM: Comparison of two standard techniques of general anaesthesia for day-case cataract surgery.
Brit J Anaesth 1995;74: 145-148

85. Mori A, Watanabe K, Onoe M, Watarida S, Nakamura Y, Tatso M: Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia.
Japanese Circulation Journal 1988;52: 219-227

86. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV: For the B-Aware trial group. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised Controlled trial.
Lancet 2004;363: 1757-1763

87. Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stokland O: Catecholamine release during laparascopic fundoplication with high and low doses of remifentanil.
Anesthesiol Scand 2003;47: 267-273

88. Nordström O, Engström AM, Persson S, Sandin R: Incidence of Awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade.
Acta Anaesthesiol Scand 1997;41: 978-984

89. Olofsen E, Dahan A: The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram.
Anesthesiology 1999;90: 1345-1353

90. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass.
Can J Anaesth 1993;40: 922-926

91. Prior PF: Monitoring Cerebral Function
Elsevier, Exepta Medica, Amsterdam 1979

92. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia.
Anesthesiology 1998;89: 980-1002

93. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkila, Hynynen M: Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors.
Anesth Analg 1998;86: 1084-1089

94. Reilly CS for the investigators: Report of study ICI 08591L/0442.
Registration documentation 1995

95. Rosen D, Rosen K: Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass.
J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11: 337-340

96. Royston D: Remifentanil in cardiac surgery.
Eur J Anaesthesiol 1995;12 (Suppl.10): 77-79

97. Royston D, Kirkham A, Adt M, van Aken H, Dupeyron J, Duthie D, Estanove S, Lange S, Mansfield M: Remifentanil based total intravenous anaesthesia (TIVA) in primary CABG surgery patients: use a sole induction agent and hemodynamic responses throughout surgery.
Anesthesiology 1996;85: A93

98. Russel D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GNC: Manual compared with target-controlled infusion of propofol:
Brit J Anaesth 1995;75: 562-566

99. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, Menges T, Gorlach G, Dehne M, Hempelmann G: Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin 10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting.
Eur J Cardio-Thorac 1997;11: 763-768

100. Salo M: Effects of anaesthesia and surgery on the immune response.
Acta Anaesthesiol Scand 1992;36: 201-220

101. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study.
Lancet 2000;355: 707-711

102. Schüttler J: Pharmakokinetik und -dynamik des intravenösen Anästhetikums Propofol.
Springer, Berlin 1990

103. Schüttler J, Schwilden H, Stoeckel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia.
Anaesthesia 1983;38: Suppl 14-1

104. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics.
Eur J Clin Pharmacol 1981;20: 379-386

105. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC: Testing computer-controlled infusion pumps by simulation.
Anesthesiology 1988;68: 261-266

106. Shafer A, Doze A, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia.
Anesthesiology 1988;69: 348-356

107. Shaw JH, Wolfe RR: An integrated analysis of glucose, fat and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition.
Ann Surg 1989;209: 63-72

108. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia.
Br J Anaesth 1997;78: 201-219

109. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M: Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol.
Xenobiotica 1988;18: 429-440

110. Stanley T, Bailey J for the investigators: Report of study ICI 08591/0445.
Registration documentation 1995

111. Struys M, Versichelen L, Rolly G: Effect of premedication on “Diprifusor” TCI.
Eur J Anaesthesiol 1995;12 Suppl 10: 85-86

112. Struys M, De Smet T, Versichelen L, Van de Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP: Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus “standard practice” controlled administration.
Anesthesiology 2001;95: 6-17

113. Swinhoe CF, Peacock JE, Reilly CS: Evaluation of the accuracy of the “Diprifusor”.
Eur J Anaesthesiol 1995;12 Suppl 10: 84

114. Tackley RM, Lewis GTR, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT: Computer-controlled infusion of propofol.
Brit J Anesth 1989;62: 46-53

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

116. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG: Performance of computer-controlled infusion of propofol: An evaluation of five pharmacokinetic parameter sets.
Anesth Analg 1995;81: 1275-1282

117. Wada DS, Ward DS: The hybrid model: a new pharmacokinetic model for computer controlled infusion pumps.
IEEE Trans Biomed Eng 1994;41: 134-142

118. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine response to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation.
Ann Thorac Surg 1997;63: 269-276

119. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.
Anesthesiology 1993;79: 893-903

120. Wietasch G, Scholz M, Zinserling J, Hoeft A: Pharmacokinetics of propofol in combination with remifentanil.
Br J Anaesth 1999;82 (Suppl1) A474

121. Wietasch G, Scholz M, Zinserling J, Boullion T, Hoeft A: Propofol clearance is decreased by remifentanil.
Anesthesiology 1999;82: A474

122. Wilhelm W, Kreuer S: Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie.
Anästhesiolol Intensivmed 2003;44: 8-15

123. Wood M: Plasma drug binding: implications foe ananesthesiologists.
Anesth Analg 1986;65: 786-804

124. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Kortilla K: EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery.
Acta Anaesthesiol Scand 1999;43: 545-549

7. Danksagung

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

Danken möchte ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Homburg, für die ausgezeichnete Ausbildung, die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und insbesondere für seine unendliche Geduld.

Daneben gilt mein außerordentlicher Dank Herrn Prof. Dr. med. Michael Bauer, jetzt stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende und engagierte Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn PD Dr. med Wolfram Wilhelm, jetzt Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des St.-Marien-Hospitals in Lünen, für die hervorragende Betreuung während der Planung und der Durchführung des klinischen Teils der Studie.

Meinem Kollegen Dr. med. Sascha Kreuer möchte ich ganz besonders herzlich danken für die Bereitschaft sich der konstruktiven Überarbeitung und der Korrektur dieser Arbeit anzunehmen.
Ebenfalls danke ich PD Dr. med. Hauke Rensing für den Ansporn und für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Inge Bauer und Frau Beate Wolf, die mir bei der Laboranalytik jederzeit kompetent mit Rat und noch mehr mit Tat zur Seite gestanden haben.

Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers und dem gesamten Team der Klinik für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Homburg verpflichtet, für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Studie und für die überaus freundliche Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich natürlich allen Kolleginnen und Kollegen die an dieser Untersuchung mitgewirkt haben, insbesondere meinen „Mitdoktoranden“ Oliver Keller und Alexandra Burghard sowie dem Pflegeteam der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin das die Studie ebenfalls jederzeit wohlwollend unterstützt hat.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie Ines und Lara für die liebevolle Unterstützung und entschuldige mich für die „Einschränkungen des Familienlebens“ im Zusammenhang mit dieser Arbeit.

8. Lebenslauf

Ich, Andreas Brandt, wurde am 05. Dezember 1965 in Göttingen geboren.

Von 1972 bis 1976 besuchte ich die Grundschule und von 1976 bis 1985 die Georg-Christoph-Lichtenberg-Gesamtschule in Göttingen. Nach meinem Abitur 1985 (Abiturnote 2,4) leistete ich meinen Zivildienst in der Hainberg-Klinik in Göttingen.

Im Frühjahr 1988 begann ich eine Ausbildung zum Krankenpfleger an der Krankenpflegeschule des Universitätsklinikums in Göttingen, die ich 1991 mit dem Krankenpflegeexamen (Gesamtnote 1,66) abschloss. Im Anschluss arbeitete ich als Krankenpfleger in der Orthopädischen Klinik der Universitätskliniken Göttingen.

Das Studium der Humanmedizin begann ich 1992 an der Justus-Liebig-Universität in Giessen und schloss es 1998 mit dem Dritten Staatsexamen ab (Gesamtnote 1,99). Neben dem Studium war ich als Krankenpfleger an der Universitätsklinik in Giessen beschäftigt.

Im Dezember 1998 begann ich die Ausbildung zum Facharzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätskliniken des Saarlandes. Die Approbation als Arzt erhielt ich im Juni 2000 nach Beendigung des AiP.

Im Januar 2002 erwarb ich die Zusatzbezeichnung Notfallmedizin.

Seit der absolvierten Facharztprüfung im April 2004 arbeite ich als Facharzt für Anästhesiologie an den Universitätskliniken des Saarlandes.

9. Publikation:

Die vorliegende Studie wurde als Originalarbeit im November 2004 in der Zeitschrift „Anesthesiology“ unter dem folgenden Titel veröffentlicht.

Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S, Brandt A, Adams HA, Hoff G, Larsen R:

Impact of Bispectral Index Monitoring on Stress Response and Propofol Consumption in Patients undergoing Coronary Artery Bypass Surgery.

Anesthesiology; 2004; 101:1096-1104

10. Anhang

Awareness-Interview

(modifiziert nach Dowd et al. 1998)

Teil I

1. Was (welche Situation) war das letzte an das Sie sich vor Beginn Ihrer Narkose erinnern können?

2. Was (welche Situation) war das erste an das Sie sich erinnern als Sie aus der Narkose aufwachten?

3. Können Sie sich an irgendetwas zwischen diesen Zeitpunkten erinnern?
Ja □ Nein □

4. Haben Sie während Ihrer Narkose geträumt?
Ja □ Nein □

5. Wenn ja, können Sie sich an den Trauminhalt erinnern?

6. Wie würden Sie den Trauminhalt bewerten:
Positiv □ Negativ □ Neutral □

7. Was war das Unangenehmste an das Sie sich in Bezug auf Ihre Narkose/Operation erinnern können?

8. Waren Sie mit Ihrer Narkose
zufrieden □ nicht zufrieden □ weiß nicht □

Awareness-Interview

(modifiziert nach Dowd et al. 1998)

Teil II

9. Was haben Sie bemerkt/gespürt?

- Akustische Wahrnehmungen (z.B. Geräusche, Stimmen) □
- Taktile Wahrnehmungen (z.B. Berührung, Instrumente) □
- Visuelle Wahrnehmungen (z.B. Licht, Personen, Objekte) □
- Schmerz □
- Paralyse (Lähmung) □
- Sonstiges □

Detailbeschreibung:

10. Wie lange dauerte diese Situation?

11. Haben Sie versucht jemanden zu alarmieren/informieren?

12. Haben Sie diese Situation als real empfunden oder glaubten Sie zu träumen?

13. Hat diese Situation jetzt oder zukünftig irgendwelche Konsequenzen für Sie?