

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

**Pharmakokinetisches Modell
für Propofol-Sufentanil
während Allgemeinanästhesie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Kathrin Bröker, geb. Bauer

geboren am 31.05.1986 in Dortmund

meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	9
1.1 Deutsche Version.....	9
1.2 English Version (Summary).....	10
2 Einleitung	12
2.1 Allgemeines zur Allgemeinanästhesie	12
2.2 Total intravenöse Anästhesie	13
2.2.1 Propofol	14
2.2.2 Sufentanil.....	15
2.2.3 Patientenspezifische Einflussfaktoren	16
2.2.4 Medikamenteninteraktionen	17
2.2.5 Monitoring von TIVA	18
2.2.6 Dosierungskonzepte von TIVA.....	19
2.3 Pharmakokinetische Modelle	20
2.3.1 Allgemeine Prinzipien pharmakokinetischer Modelle.....	21
2.3.2 Pharmakokinetische Modelle für Propofol	24
2.3.3 Pharmakokinetische Modelle für Sufentanil	26
2.4 Pharmakokinetische Modellbildung mittels NONMEM.....	26
2.4.1 Konzepte der NONMEM-Analyse.....	26
2.4.2 Mixed Effect Modell.....	27
2.4.3 Objective Function und Maximum Likelihood Approach	28
2.4.4 Modelle der interindividuellen Variabilität	29
2.4.5 Modelle der intraindividuellen Variabilität	30
2.4.6 Kovariaten im pharmakokinetischen Modell.....	31
2.4.7 Modellbeschreibung, Interpretation und Bewertung	32
2.5 Probleme bisheriger pharmakokinetischer Modelle für Propofol und Sufentanil	33
2.6 Hypothesen.....	34
3 Material und Methodik	35
3.1 Ethikkommission und Patientenaufklärung.....	35
3.1.1 Ethikantrag	35
3.1.2 Studienregistrierung.....	35
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
3.1.4 Patientenaufklärung und -rekrutierung	35
3.2 Studienprotokoll	35
3.2.1 Präoperative Visite.....	35
3.2.2 Narkoseverfahren	36

3.2.3	Applikation von Propofol	36
3.2.4	Applikation von Sufentanil.....	36
3.2.5	Monitoring und Beatmung.....	36
3.2.6	Probeentnahmen	37
3.2.7	Digitale Aufzeichnung	37
3.3	Messungen	38
3.3.1	Blutprobenvorbereitung.....	38
3.3.2	Prinzip der Festphasenextraktion.....	39
3.3.3	Prinzip der HPLC (High-Performance-Liquid-Chromatographie)	39
3.3.4	Propofol-Messung.....	41
3.3.5	Sufentanil-Messung	41
3.4	Datenanalyse	43
3.4.1	Pharmakokinetische Modellbildung mit NONMEM	43
3.4.1.1	NONMEM Dataset	43
3.4.1.2	NONMEM Control File	44
3.4.1.3	Modellbewertung	46
3.4.2	Statistik.....	47
4	Ergebnisse.....	48
4.1	Demographische Daten	48
4.2	Messdaten	48
4.3	NONMEM-Analyse.....	48
4.3.1	Pharmakokinetisches Modell für Propofol	48
4.3.2	Pharmakokinetisches Modell für Sufentanil.....	53
5	Diskussion.....	59
5.1	Populationspharmakokinetische Auswertung	59
5.1.1	Propofol-Modell.....	59
5.1.1.1	Covariaten im Propofol-Modell.....	62
5.1.2	Sufentanil-Modell	65
5.1.2.1	Covariaten im Sufentanil-Modell	69
5.1.2.2	Interaktion Propofol und Sufentanil	72
5.2	Methodik	72
5.2.1	Patientenpopulation	72
5.2.2	Datenaufzeichnung.....	73
5.2.3	Medikamentenapplikation, -dosierung und Plasmakonzentrationen.....	74
5.2.4	Blutentnahmen und Blutprobenverarbeitung	76
5.2.5	Analytische Methode.....	78
5.3	Limitationen.....	78

5.4	Schlussfolgerung	80
6	Literaturverzeichnis	81
7	Danksagung.....	93
8	Lebenslauf	94
9	Abbildungsverzeichnis	96
10	Tabellenverzeichnis	97
11	Anhang.....	99

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
µmol	Mikromol
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BFP	Körperfettanteil (Body Fat Percentage)
BIS	Bispektraler Index (Bispectral Index Scale)
BMI	Körpermasseindex (Body Mass Index)
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
Cl	Clearance
cm	Zentimeter
DBP	Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DV	abhängige Variable (Dependent Variable)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
et al.	et alies
etCO ₂	enttidales CO ₂
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration)
GABA	γ-Aminobuttersäure (Gamma-Aminobutyric Acid)
ggf.	gegebenenfalls
GOF	Anpassungstest (Goodness-Of-Fit)
h	Stunde (hour)
HGT	Größe (Height)
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High-Performance-Liquid-Chromatographie)
HR	Herzfrequenz (Heart Rate)
Hz	Hertz
IBW	Idealgewicht (Ideal Body Weight)
IIV	Interindividuelle Variabilität

inO ₂	inspiratorisches O ₂
IPRED	individuelle Vorhersage (Individual Predicted)
iv.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
LBM	Körpergewicht-Speicherfett (Lean Body Mass)
LOC	Bewusstseinsverlust (Loss Of Consciousness)
LOI	Identitätslinie (Line Of Identity)
m	Meter
MAC	minimale alveoläre Konzentration (Minimum Alveolar Concentration)
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck (Mean Arterial Pressure)
mbar	Millibar
MDAPE	mittlere absolute Vorhersagefehler (Median Absolute Percentage Error)
MDPE	mittlere Vorhersagefehler (Median Performance Error)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MLE	Maximum-Likelihood-Methode (Maximum Likelihood Estimate)
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mM	Millimolar
mV	Millivolt
mV	Millivolt
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
ng	Nanogramm
NIBP	Nichtinvasive Blutdruckmessung (Non-Invasive Blood Pressure)
NLME	Non-Linear-Mixed-Effect
nm	Nanometer
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Modelling
OFV	Objektivierungsfunktion (Objective Function Value)
OP	Operation
P _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PD	Pharmakodynamik
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (Positive End-Expiratory Pressure)
pg	Pikogramm
PK	Pharmakokinetik

PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (Postoperative Nausea and Vomiting)
ppb	Teile pro Milliarde (parts per billion)
PRED	Populationsvorhersage (Population Predicted)
RES	Restfehler (Residuals)
RSE	relative Standardabweichung (Relative Standard Error)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SPE	Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
s.u.	siehe unten
TCI	Zielwert-gesteuerte Infusion (Target-Controlled Infusion)
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
U	Drehzahl (Umdrehungen)
US	Vereinigte Staaten von Amerika (United States)
usw.	und so weiter
Vol%	Volumenprozent
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WRES	gewichtete Restfehler (Weighted Residuals)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Version

Hintergrund: Eine große Herausforderung bei der Durchführung von Allgemeinanästhesien ist der sichere und effektive Umgang mit Medikamenten. Ein Grund hierfür stellt die große interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Arzneimitteln dar. Im Rahmen von total intravenöser Anästhesie dosieren Anästhesisten Medikamente u.a. unter Berücksichtigung deren pharmakologischer Eigenschaften, aufgrund von eigener Erfahrung und anhand klinischer Zeichen der Patienten. Eine Echtzeit-Konzentrations-Messung wie bei der balancierten Anästhesie mit Inhalationsanästhetika existiert aktuell nicht oder ist nur durch hohen Aufwand im Labor möglich. Mittels Target-Controlled-Infusion (TCI) ist es allerdings möglich Plasmakonzentrationen von Medikamenten anzusteuern, die auf Grundlage pharmakokinetischer Modelle berechnet wurden. Es gibt bereits eine Vielzahl von pharmakokinetischen Modellen für Propofol und für Sufentanil. Eine populationspharmakokinetische Untersuchung, die Wechselwirkungen zwischen beiden Medikamenten herausstellen konnte, existiert bisher nicht.

Ziel dieser Arbeit sollte die Berechnung eines populationsbasierten pharmakokinetischen Modells von Propofol und Sufentanil sein. Der Einfluss von Covariaten sollte beschrieben und mögliche Interaktionen zwischen den beiden Medikamenten eruiert werden, um daraus adäquate Dosierungsempfehlungen ableiten zu können.

Methoden: In dieser prospektiven Studie führten wir eine Allgemeinanästhesie mit Propofol und Sufentanil bei 35 Patienten im Alter von 35 - 88 Jahren durch. Die Propofolgabe erfolgte als TCI mit dem Parametersatz des Marsh-Modells. Sufentanil wurde bolusweise nach Bedarf des Patienten dosiert. Während der Narkose wurden arterielle Blutproben entnommen und die Plasmakonzentrationen von Propofol und Sufentanil mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) ermittelt. In die Analyse wurden 341 Blutproben eingeschlossen. Die Berechnung des pharmakokinetischen Modells wurde anschließend mit dem Software-Programm NONMEM durchgeführt.

Ergebnisse: Die erhobenen Daten konnten sowohl für Propofol, als auch für Sufentanil an ein 3-Kompartiment-Modell angepasst werden. Als relevante Covariaten im Propofol-Modell wurden Alter > 60 Jahren, Körpergröße und Quotient aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck auf die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Propofol)}$ sowie Körpergröße auf das schnell äquilibrierende Kompartiment V_1 identifiziert. In das Sufentanil-Modell konnte die Covariate Alter > 60 Jahren mit Einfluss auf die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ integriert werden. Ebenso zeigte sich eine Interaktion von Propofol und Sufentanil auf pharmakokinetischer Ebene. So ließ sich eine Reduktion der Eliminationsclearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ von Sufentanil mit

Zunahme der Propofolkonzentration im zentralen Kompartiment V_1 des Propofol-Modells feststellen.

Die Modellbewertung erfolgte anhand der Objektivierungsfunktion und Goodness-of-fit Plots. Es zeigte sich eine gute Korrelation der gemessenen und der durch das Modell vorhergesagten Plasmakonzentrationen mit einer Präzision von 15,9% für das Propofol-Modell und 18,9% für das Sufentanil-Modell.

Zusammenfassung: Bei der Komedikation mit Propofol und Sufentanil müssen pharmakokinetische Wechselwirkungen berücksichtigt werden, die zu einer Dosisanpassung während der Narkose führen. Bei älteren Patienten ist eine Dosisreduktion von Propofol und Sufentanil sinnvoll, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

1.2 English Version (Summary)

Background: A major challenge in the performance of general anesthesia is the safe and effective handling of medication. One reason for this is the large inter-individual variability of the pharmacokinetics of drugs. In the context of total intravenous anesthesia, anesthesiologists dose medications on the one hand taking into account pharmacological properties and on the other hand on the basis of their own experience and of clinical signs of the patients. A real-time concentration measurement as with balanced anesthesia with inhalation anesthetics does not currently exist or is only possible through high effort in the laboratory. By means of target-controlled infusion (TCI), however, it is possible to control plasma concentrations of drugs that have been calculated on the basis of pharmacokinetic models.

There are already a variety of pharmacokinetic models for propofol and for sufentanil. A population pharmacokinetic study that is able to identify interactions between the two drugs does not yet exist.

The aim of this work should be the calculation of a population-based pharmacokinetic model of propofol and sufentanil. The influence of covariates should be described and possible interactions between the two drugs should be determined in order to be able to derive adequate dosage recommendations.

Methods: In this prospective study, we performed general anesthesia with propofol and sufentanil in 35 patients aged 35 - 88 years. Propofol administration was carried out as TCI with the parameter set of the Marsh model. Sufentanil was dosed bolus-wise as required by the patient. During anesthesia, arterial blood samples were taken and plasma concentrations of propofol and sufentanil were determined using High-performance-liquid-chromatographie (HPLC). 341 blood samples were included in the analysis. The calculation of the pharmacokinetic model was then carried out with the software program NONMEM.

Results: The collected data could be adapted to a 3-compartment model for both propofol and sufentanil. Relevant covariates in the propofol model were identified as age > 60 years, height

and quotient of heart rate and diastolic blood pressure to the elimination clearance $Cl_{elim(Propofol)}$ and height to the rapidly equilibrating compartment V_1 . In the sufentanil model, the covariate age > 60 years with influence on the elimination clearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ could be integrated. There was also an interaction of propofol and sufentanil at the pharmacokinetic level. Thus, a reduction in the elimination clearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ of sufentanil with an increase in the propofol concentration in the central compartment V_1 of the propofol model could be observed.

The model evaluation was based on the objective function and goodness-of-fit plots. There is a good correlation of the plasma concentrations measured and the plasma concentrations predicted by the model with a precision of 15.9% for the propofol model and 18.9% for the sufentanil model.

Summary: In comedication with propofol and sufentanil, pharmacokinetic interactions must be taken into account, that leading to dose adjustment during anesthesia. In elderly patients, a dose reduction of propofol and sufentanil is useful to avoid side effects.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines zur Allgemeinanästhesie

Allgemeinanästhesien haben sich in den letzten Jahrzehnten zu sicheren medizinischen Verfahren entwickelt. Die verbesserte Patientensicherheit in der Anästhesiologie spiegelt sich auch in der deutlich reduzierten Anästhesie-bedingten und Anästhesie-assoziierten Mortalität wider. Starben in den 1940er Jahren noch 1000 Patienten pro 1 Millionen Anästhesien (34), beträgt in Deutschland die Anästhesie-assoziierte Mortalität, welche das Versterben während einer Allgemeinanästhesie ohne direkten Zusammenhang zur Anästhesie beschreibt, heute nur noch 26 Todesfälle pro 1 Millionen Anästhesien (101). Die direkt durch anästhesiologische Maßnahmen bedingte Sterblichkeit, die Anästhesie-bedingte Mortalität, liegt heute bei 7 Todesfällen pro 1 Millionen Anästhesien (101). Obwohl erweiterte und moderne Überwachungsmöglichkeiten während der Narkose, der Einsatz von besser verträglichen und steuerbaren Medikamenten und deren geschulter Umgang einen großen Beitrag zur verbesserten Patientensicherheit leisten, sind 89,1 % der Todesfälle durch Überdosierung von Anästhetika und Nebenwirkungen von in therapeutischer Dosierung verabreichten Anästhetika verursacht (71). Allerdings kann auch festgestellt werden, dass die Anästhesie-assoziierte Mortalität mit zunehmendem Alter und relevanten Systemerkrankungen (ASA-Status III-IV) zunimmt (34).

Grundsätzlich ist das Ziel einer Allgemeinanästhesie die kontrollierte Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose) und des Schmerzempfindens (Analgesie) und je nach Bedarf auch die Erschlaffung der Muskulatur (Relaxation). Da kein Medikament allein in der Lage ist, die gewünschten Effekte hervorzurufen, bedarf es einer Kombination verschiedener Medikamentengruppen. Zum Einsatz kommen zum einen Narkotika, deren Applikation je nach Anästhesieform entweder inhalativ (Sevofluran, Desfluran) oder intravenös (Propofol, Etomidat, Thiopental) erfolgt. Zum anderen werden Analgetika, meistens hochpotente Opioide (Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil), und Muskelrelaxantien (Rocuronium, Succinylcholin, Atracurium) verabreicht.

Neben raschen Einschlaf- und kurzen Aufwachzeiten sind geringe Nebenwirkungen die wichtigsten Ziele einer Allgemeinanästhesie. Sowohl die Überdosierung mit den möglichen Folgen Hypotonie, verzögertes Erwachen, verlängerte Überwachungszeit und höherer Medikamentenverbrauch, als auch eine Unterdosierung mit den Risiken einer unzureichenden Stress- und Schmerzausschaltung oder intraoperativer Wachheit sollen verhindert werden (106). Für die Kombination einer tiefen Narkosetiefenmessung (BIS-Wert < 45), eines niedrigen Blutdrucks (MAP < 75 mmHg) und einer niedrigen alveolären Konzentration volatiler Anästhetika (MAC < 0,8) konnte sogar eine erhöhte postoperative Mortalität gezeigt werden (114).

Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren, sind individuelle Dosierungskonzepte gut steuerbarer Medikamente notwendig.

2.2 Total intravenöse Anästhesie

Seit der Geburtsstunde der modernen Anästhesie mit Durchführung der ersten Äthernarkose am 16. Oktober 1846 wurden verschiedene Anästhesieverfahren entwickelt (13). Die heute immer noch am häufigsten angewendete Anästhesietechnik ist die „balancierte Anästhesie“, bestehend aus inhalativen bzw. volatilen Anästhetika in Verbindung mit Opioiden. Weitere Anästhesieformen sind die Regionalanästhesie und die „total intravenöse Anästhesie“, wobei diese jeweils einen Anteil von etwa 25% an allen durchgeführten Anästhesien in Deutschland ausmachen (29). In den USA beträgt der Anteil an „total intravenösen Anästhesien“ etwa 8% (55,93).

Trotz einer Vielzahl denkbarer TIVA-Techniken hat sich seit der Zulassung von Propofol 1988 die Kombination von Propofol und einem meist kurzwirksamen Opioid, zum Beispiel Propofol mit Remifentanil oder Propofol mit Sufentanil, zur heutigen Standardkombination durchgesetzt (46,143).

Die intravenöse Anästhesie ist mit einem angenehmen, exzitationsarmen Einschlaf- und Aufwachverhalten und einer – im Vergleich zur balancierten Anästhesie - niedrigeren Inzidenz von PONV assoziiert. Im direkten Vergleich mit Inhalationsanästhetika stellen die bei der TIVA eingesetzten Medikamente keinen Trigger für die Entwicklung einer Malignen Hyperthermie dar und zeichnen sich durch fehlende Personal- und Raumbelastung und der dadurch möglichen Anwendung z.B. in der Thoraxchirurgie, bei Bronchoskopien und im Rahmen von Patiententransporten aus (46,143). Intravenöse Anästhetika haben – im Gegensatz zu den halogenierten Kohlenwasserstoffverbindungen volatiler Anästhetika - keinen schädlichen Einfluss auf das Klima. Möglicherweise führt die TIVA – im Vergleich zur balancierten Anästhesie - bei geriatrischen Patienten zu einer rascheren neurokognitiven Erholung (149). Trotz der beschriebenen Vorteile besitzt die Inhalationsanästhesie weiterhin einen großen klinischen Stellenwert. Dies liegt am ehesten in der vermeintlich besseren Dosierfähigkeit aufgrund der kontinuierlichen Konzentrationsmessung in Ein- und Ausatemluft. Diese liegt dabei in einem Bereich von Vol%. Sofern ein Gleichgewicht zwischen alveolärer und arterieller Konzentration besteht, können Rückschlüsse auf die Wirkstoffkonzentration im arteriellen Blut und somit auch im Effektorgan „Gehirn“ gezogen werden. Dadurch kann nach klinischem Bedarf die Anästhetika-Zufuhr individuell gesteuert werden. Im Gegensatz dazu besteht bei den intravenös zu verabreichenden Medikamenten noch keine Echtzeit-Konzentrationsmessung der Plasma- und Wirkortkonzentrationen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Bestimmung von Plasmakonzentrationen eines Medikaments im Blut bisher nur in Laboren und durch den Einsatz entsprechender Geräte mit viel Zeitaufwand möglich ist.

Dadurch müssen sich Anästhesisten bei der Durchführung einer TIVA anderer Dosierungstechniken bzw. -hilfen bedienen. Eine der wichtigsten Voraussetzungen hierfür sind Kenntnisse zu den pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Medikamente.

Die Pharmakokinetik beantwortet dabei die Frage, was der Körper mit dem Medikament macht (Aufnahme, Umverteilung, Elimination). Die Pharmakodynamik hingegen stellt sich der Frage: Was macht das Medikament mit dem Körper? Wie und wo übt es seine Wirkung aus?

2.2.1 Propofol

Propofol, chemisch 2,6-Diisopropylphenol, ist eines der am häufigsten angewendeten intravenösen Narkosemedikamente weltweit und wird seit 2011 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als essentielles Arzneimittel eingestuft (144). Eingesetzt wird es zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien sowie für Sedierungen auf der Intensivstation und für diagnostische und interventionelle Eingriffe. Neben den hypnotischen und sedierenden Effekten wirkt Propofol dosisabhängig auch anxiolytisch und amnestisch. Für Allgemeinanästhesien muss Propofol mit einem Analgetikum kombiniert werden. Vorteilhaft sind die gute Verträglichkeit und Steuerbarkeit von Propofol, welche durch einen schnellen Wirkeintritt und ein rasches Erwachen, zum Beispiel im Rahmen einer TIVA, gekennzeichnet ist. Neben der gewünschten hypnotischen Wirkung können nach Propofol-Gabe Atemdepression bis zur Apnoe und Kreislaufreaktionen mit teils ausgeprägten Blutdruckabfällen auftreten. Letztere werden durch eine durch Propofol induzierte Vasodilatation und negative Inotropie mit daraus resultierender Reduktion des Herzzeitvolumens verursacht (91).

Propofol ist sehr lipophil und muss vor Verabreichung emulgiert werden. In den meisten Präparaten (Bsp. Disoprivan®, Propofol-®Lipuro) ist Propofol mit Sojaöl, Glycerol und Ei-Lecithin versetzt. Der Wirkstoffgehalt beträgt 1% oder 2% (26).

Nach intravenöser Verabreichung liegt Propofol zu etwa 1,2-1,7% in ungebundener Form vor. Der restliche Anteil ist an Plasmaproteine (48%, hauptsächlich Albumin) und Erythrozyten (50%) gebunden (79). Propofol passiert aufgrund der lipophilen Eigenschaften rasch die Blut-Hirn-Schranke und verteilt sich im zentralen Nervensystem (ZNS). Im Liquor gemessene Propofol-Gesamtkonzentrationen liegen deutlich über den Konzentrationen ungebundenen Propofols im Plasma, so dass davon auszugehen ist, dass nicht nur der ungebundene freie Anteil durch die permeable Membran diffundiert, sondern auch gebundenes Propofol mit Hilfe bisher noch ungeklärter Mechanismen bzw. Transportsysteme zum Effektororgan gelangt (23,24). Im ZNS bindet Propofol innerhalb der β -Untereinheit von GABA-A-Rezeptoren, wodurch die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA potenziert wird (60,147).

Die Metabolisierung von Propofol erfolgt hauptsächlich in der Leber. Beschrieben sind aber auch extrahepatische Abbauprozesse, zum Beispiel in Niere und Lunge. Der hepatische

Hauptstoffwechselweg ist gekennzeichnet durch die Glucuronidierung von Propofol durch die UDP-Glucuronosyltransferase. Einen etwas kleineren Anteil macht die Cytochrom-P-450-vermittelte Metabolisierung von Propofol zu 4-Hydroxypropofol mit anschließender Glucuronidierung oder Sulfatierung aus. Die wichtigsten an der Hydroxylierung beteiligten Cytochrom-P-450-Isoformen scheinen vor allem CYP2B6 und in etwas geringeren Ausmaß CYP2C9 zu sein (20). Aufgrund der hohen hepatischen Extraktionsrate von Propofol aus dem Blut ist die Verstoffwechslung von Propofol stark abhängig vom hepatischen Blutfluss (100). Der größte Anteil (ca. 88%) der entstandenen hydrophilen Metabolite wird anschließend mit dem Urin ausgeschieden, ein kleiner Anteil wird über die Fäzes eliminiert. Ein weiterer Eliminationsweg ist die Abatmung von Propofol und seinen Metaboliten. Die gemessenen Konzentrationen in der Ausatemluft liegen in einem Bereich von ppb (parts per billion) (39).

2.2.2 Sufentanil

Sufentanil ist ein vollsynthetisches Opioid und wird zur Analgesie und Sedierung im Rahmen von Allgemeinanästhesien und auf der Intensivstation eingesetzt. Es gehört zur Gruppe der 4-Anilinopiperidine und ist ein Derivat von Fentanyl. Von allen Opioiden besitzt Sufentanil die stärkste Potenz (ca. 2000-fach potenter als Morphin). Es wird vorwiegend intravenös, aber auch epidural, intrathekal, transdermal und sublingual verabreicht. Seine agonistische Wirkung entfaltet es über eine mit hoher Affinität und Spezifität gekennzeichnete Bindung an μ -Opioid-Rezeptoren, abhängig von der Applikationsart im ZNS, auf spinaler Ebene und/oder an peripheren Nervenendigungen. Die dadurch bedingte Hemmung der nozizeptiven Erregungsbildung, -weiterleitung und -wahrnehmung führen zur gewünschten analgetischen Wirkung. Weitere durch Aktivierung der Opioidrezeptoren hervorgerufene Wirkungen sind u.a. Sedierung, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation, Juckreiz, Muskelrigidität und Toleranz.

Sufentanil hat starke lipophile Eigenschaften, wodurch eine schnelle Passage über die Blut-Hirn-Schranke möglich ist. Hieraus resultiert auch die rasche Anschlagzeit bei intravenöser Verabreichung. Im Plasma ist es zu 92,5 % an Proteine, einschließlich Albumin und Saures α -1-Glykoprotein, gebunden (86).

Im Gegensatz zu anderen Opioiden wie Fentanyl oder Morphin zeichnet sich Sufentanil durch eine höhere hämodynamische Stabilität und eine geringere Kardiotoxizität aus, so dass es vor allem einen breiten Einsatz in der Kardiochirurgie findet (122).

Sufentanil hat eine hohe hepatische Extraktionsrate, wodurch die Metabolisierung, ähnlich wie die von Propofol, stark abhängig vom hepatischen Blutfluss ist (126). Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber durch oxidative N-Dealkylierung und O-Demethylierung in die Metabolite Norsufentanil und Desmethylsufentanil (139) über Cytochrom P450-Enzyme (121). Für die N-Dealkylierung ist die Cytochrom P450-Isoform CYP3A4 verantwortlich (125). Der

Metabolit Norsufentanil ist inaktiv, während Desmethysufentanil 10% der Aktivität von Sufentanil besitzt (139). Etwa 2% des Sufentanils werden unverändert renal eliminiert und sind mit den Metaboliten im Urin nachweisbar (128).

2.2.3 Patientenspezifische Einflussfaktoren

Für den gewünschten klinischen Effekt von Anästhetika und Opioiden muss am Wirkort die dafür erforderliche Konzentration des Wirkstoffs vorliegen. In der klinischen Praxis lässt sich jedoch ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf ein verabreichtes Medikament beobachten. Das heißt, die gleiche Dosis führt nicht zur gleichen Wirkung. Ursächlich hierfür ist die pharmakokinetische (70-80%) und/oder pharmakodynamische (300-400%) Variabilität innerhalb einer Population (133).

Dosierungsempfehlungen für Medikamente erfolgen meist in Relation zum Körpergewicht. Patientenspezifische Einflussfaktoren wie das Alter und bestehende Vorerkrankungen mit Beeinträchtigung von Leber-, Nieren- oder Kreislauffunktionen spielen bei der Dosierung von Medikamenten jedoch auch eine Rolle. So zeigen Studien sowohl für Propofol (104), als auch für Opioide (87) eine im höheren Alter steigende Potenz. Leber- und Nierenerkrankungen können die Metabolisierung und Elimination von Medikamenten beeinflussen. Gründe hierfür können eine verminderte Plasmaeiweißbindung, ein veränderter Säure-Base-Haushalt oder eine gestörte hepatische oder renale Clearance sein. Bei einem Abfall der Proteinbindungskapazität liegen Medikamente mit normalerweise hoher Proteinbindung vermehrt in pharmakologisch wirksamer, freier Form vor. Dies kann eine höhere Wirkintensität, aber auch eine stärkere Metabolisierung und Elimination des Wirkstoffs zur Folge haben (95). Ebenso kann der Grad der Proteinbindung durch pH-Veränderungen beeinflusst werden. Meuldersmann et al. zeigten eine Zunahme der Proteinbindung von Sufentanil durch Alkalose und eine Abnahme bei Azidose (86,105). Dementsprechend können auch Beatmungen mit Hyper- und Hypoventilation zu Veränderungen der Verteilung, Metabolisierung und Elimination von Medikamenten nach sich ziehen. Für Sufentanil konnte eine verlängerte Halbwertszeit durch Hyperventilation nachgewiesen werden, die am ehesten auf den erhöhten Anteil an Sufentanil im nichtionisierten Zustand zurückzuführen war (110). Auch andere Erkrankungen bzw. Zustände wie Schwangerschaft (40), Trauma, Verbrennung oder Operationen mit kardiopulmonalem Bypass (59) können mit gesteigerten oder verminderten Plasmaproteinspiegeln einhergehen, die wiederum zu pharmakokinetischen Veränderungen von Medikamenten führen können (105). Vorwiegend renal eliminierte Arzneistoffe bedürfen bei chronischer Niereninsuffizienz aufgrund der gesteigerten Kumulationsgefahr einer Dosisanpassung. Bei Medikamenten, die wie Propofol und Sufentanil vorwiegend hepatisch eliminiert werden, unterscheidet man zwischen „high extraction drugs“ und „low extraction drugs“. Die Eliminationsleistung der Leber ist einerseits abhängig vom hepatischen Blutfluss

und andererseits vom Extraktionsverhältnis und der enzymatischen Stoffwechselaktivität (75). Die Ausscheidung von „high extraction drugs“ (Extraktionsquotient $> 0,8$, Bsp.: Propofol und Sufentanil) wird hauptsächlich durch die hepatische Perfusion beeinflusst. Die Elimination von „low extraction drugs“ (Extraktionsquotient $< 0,2$) ist hingegen durch die hepatische Enzymaktivität, vor allem durch die Aktivität des Cytochrom P450-Systems, und die Proteinbindung bestimmt. Nach aktueller Datenlage sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol und Sufentanil aber weder bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (22,30,64), noch bei Patienten mit kompensierter chronischer Leberzirrhose signifikant verändert (17,113,126). Kardiovaskuläre Erkrankungen und der Einfluss von Propofol selbst auf das Herzzeitvolumen können hingegen zur Reduktion des hepatischen Blutflusses und zu Einschränkungen der Metabolisierung führen (67,148), so dass dadurch erhöhte Plasmakonzentrationen von Propofol und Opioiden resultieren. Weitere mögliche Einflussfaktoren stellen die Größe und das Geschlecht dar. Es gibt viele Daten, die für Frauen im Vergleich zu Männern einen höheren Propofol-Bedarf nachweisen (135,142). Außerdem zeigen Frauen ein schnelleres Aufwachverhalten nach Narkosen mit Propofol (48,142).

2.2.4 Medikamenteninteraktionen

Neben individuellen Covariaten, d.h. patientenindividuellen Einflussfaktoren, müssen bei gleichzeitigem Einsatz verschiedener Medikamente auch deren Wechselwirkungen mit daraus resultierenden Vor- und Nachteilen berücksichtigt werden. Interaktionen können auf pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Ebene stattfinden, wobei pharmakokinetische Veränderungen meist eine Veränderung der Pharmakodynamik nach sich ziehen. In der Anästhesie spielen Interaktionen von Anästhetika und Opioiden eine große Rolle.

Die in der Literatur beschriebenen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Propofol und Opioiden haben in den meisten Fällen jeweils höhere Wirkspiegel zur Folge. Grund hierfür ist die wechselseitige Reduktion sowohl vom hepatischen Blutfluss, als auch der enzymatischen Metabolisierung in der Leber. Diesbezüglich existieren viele Daten für die Kombination von Propofol mit Alfentanil (84,94) und vor allem Remifentanil (11). Für die kombinierte Gabe von Propofol und Sufentanil konnten Janicki et al. in vitro ebenfalls einen verminderten Sufentanil-Abbau in Lebermikrosomen durch den Einfluss von Propofol nachweisen (58).

Pharmakodynamische Interaktionen haben eine Änderung der Dosis-Wirkungs-Beziehung zur Folge. Interaktionen von Medikamenten können additiv, synergistisch/supraadditiv oder infraadditiv sein. Bei additiver Interaktion addieren sich die zu erwartenden Wirkungen eines jeden Medikaments. Synergistische bzw. supradadditive Interaktionen beschreiben für die Kombination von Medikamenten eine gemeinsam größere Wirkung als erwartet. Haben

Medikamente zusammen eine verminderte Wirkung, so spricht man von infraadditiver Interaktion (143).

Für die Kombination von Opioiden und Propofol sind - bezogen auf die Hypnosewirkung - überwiegend synergistische Interaktionen beschrieben worden. Dies gilt vor allem für Propofol in Verbindung mit Remifentanyl (43,100,133). Es liegen nur wenige Informationen zu Wechselwirkungen von Sufentanyl und Propofol vor. Schraag et al. konnten dabei für den Bewusstseinsverlust (loss of consciousness = LOC) eine additive Wirkung beider Substanzen nachweisen (107).

Für andere Medikamente sind in Verbindung mit Opioiden und Propofol ebenfalls Interaktionen beschrieben worden. Clonidin und Propofol haben additive Wechselwirkungen hinsichtlich LOC (44). Für die Kombination von Midazolam und Propofol bzw. Midazolam und Opioiden wurden additive, vor allem aber synergistische Wechselwirkungen bezogen auf den LOC beobachtet (6,8,43,80,100,119). Auch bei der kombinierten Anwendung eines Regionalanästhesie-Verfahrens mit einer Allgemeinanästhesie zeigt sich eine Reduktion des Bedarfs an Propofol und Opioiden (1,61).

Zielkonzentrationen von Anästhetika und Opioiden während der Allgemeinanästhesie richten sich also nach der Auswahl und möglichen Kombination der verwendeten Medikamente. Sie sind außerdem abhängig davon, ob gleichzeitig ein Regionalanästhesieverfahren oder eine Prämedikation angewendet wird, welche Co-Medikation erfolgt und welche patientenspezifischen Einflussfaktoren vorliegen. Gerade bei additiven und synergistischen Wechselwirkungen kann eine niedrigere Propofol-Zielkonzentration angestrebt werden, als bei alleiniger Gabe von Propofol. Bei älteren und vorerkrankten Patienten kann die erforderliche Dosis deutlich geringer ausfallen.

2.2.5 Monitoring von TIVA

Die pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität führt dazu, dass die Dosierung der Medikamente individuell auf den Patienten abgestimmt und abhängig von der beobachteten Wirkung angepasst werden muss. Sowohl Hypnose als auch Analgesie müssen den dynamischen Veränderungen bei einer Operation laufend angepasst werden.

Um diesen Bedürfnissen gerecht zu werden, ist eine Einschätzung der Narkosetiefe durch Messung der Vitalparameter sowie eine Narkosetiefenmessung mittels EEG unentbehrlich.

Häufig ist eine klinische Beurteilung der Narkosetiefe nur ungenau. Aufgrund dieser Problematik hat sich in den letzten Jahren der Einsatz von neurophysiologischem Monitoring etabliert, um den hypnotischen Effekt von Anästhetika am Wirkort, dem ZNS, messbar zu machen. Durch Aufzeichnung eines spontanen Elektroenzephalogramms (EEG) während der Narkose können Rückschlüsse auf den Wachzustand bzw. die Narkosetiefe der Patienten gezogen werden. EEG-Potentiale bewegen sich in einem Frequenzspektrum von 0 bis 30 Hz

und werden unterteilt in beta- (β , >13 Hz), alpha- (α , 8-13 Hz), theta- (θ , 4-8 Hz) und delta-Wellen (δ , 0,5-4 Hz) (141). Abhängig von der verabreichten Dosis der Anästhetika verändern sich die Frequenzen typischerweise nach dem in der Tabelle 1 aufgeführten Muster.

Tabelle 1: Veränderungen des Roh-EEG durch den Einfluss von Anästhetika, modifiziert nach (141)

Alpha (α)-Wellen	wach
Beta (β)-Wellen	leichte Sedierung
Theta (θ)-Wellen	zunehmende Sedierung
Delta (δ)-Wellen	Allgemeinanästhesie
Burst-Suppression, Nulllinien-EEG	weitere Dosissteigerung

Das Nulllinien-EEG tritt auf bei sehr tiefer Narkose mit vermindertem bzw. fehlendem Nachweis elektrischer Hirnaktivität. Treten die Nulllinie unterbrechende, kurzandauernde Aktivitäten („Bursts“) auf, spricht man vom „Burst-Suppression-Muster“.

Um die Interpretation des EEG im klinischen Alltag zu vereinfachen, wurden kommerzielle Monitorsysteme wie „BIS™ (Bispectral Index) Monitor“ und „Narcotrend® Monitor“ entwickelt, die durch einen jeweils spezifischen Algorithmus aus dem Roh-EEG einen Monoparameter berechnen. Monoparameter entsprechen dimensionslosen Zahlenwerten. Der BIS-Monitor zeigt Werte zwischen 0 (keine EEG-Aktivität) und 100 (wach) an. Für eine Allgemeinanästhesie werden BIS-Werte von 40-60 empfohlen (141). Der Narcotrend-Monitor ermittelt Index-Werte von 0 (keine EEG-Aktivität) bis 100 (wach) und ordnet diesen die Narcotrend-Stadien A, B, C, D, E und F mit 15 Unterstadien zu, wobei das Stadium A Wachheit und Stadium F eine Narkosetiefe mit Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie widerspiegelt. Die Narcotrend-Stadien D₀, D₁ und D₂ zeigen eine optimale Narkosetiefe im Rahmen einer Allgemeinanästhesie an (141).

Klinische Studien konnten durch den Einsatz intraoperativen EEG-Monitorings zeigen, dass im Vergleich zu Narkosesteuerung nach klinischen Kriterien Aufwachzeiten verkürzt und der Propofolverbrauch gesenkt werden konnte (4,66,106).

2.2.6 Dosierungskonzepte von TIVA

Für das Einleiten und Aufrechterhalten einer TIVA existieren verschiedene Dosierungskonzepte, wobei manuelle von computergestützten unterschieden werden können. Die *manuelle Medikamentenapplikation* kann als Bolus, als konstante Infusion oder als Kombination aus beidem erfolgen. Letztere bietet einige Vorteile gegenüber der alleinigen Bolustechnik bzw. einer konstanten Infusion und wird vor allem für kurzwirksame Anästhetika, z.B. Propofol, angewendet. Dabei erfolgt die Einleitung der Narkose mittels Medikamentenbolus, woraus ein schneller Wirkeintritt resultiert. Für die Aufrechterhaltung der Narkose schließt sich eine kontinuierliche Infusion über eine Spritzenpumpe bzw. Perfusor an.

Dadurch wird einerseits einem sofortigen Abfall und andererseits einer starken Schwankung des Wirkspiegels, wie z.B. als Folge repetitiver Bolusgaben, entgegengewirkt. Allerdings kann selbst dadurch der Wirkspiegel nicht konstant aufrechterhalten werden, da Elimination und Umverteilung zu nicht vorhersehbaren Konzentrationsänderungen im Plasma führen (siehe 2.3.1).

Das bekannteste Prinzip der *computerunterstützten Dosierung* ist die Target-Controlled-Infusion (TCI), die erstmals 1992 von Kenny und White eingesetzt wurde und seither weiterentwickelt worden ist (62). Hierfür stellt der Anwender an der Pumpe die gewünschte Zielkonzentration des Medikaments im Blutplasma („Plasma“-TCI) oder am Wirkort („Effect-site“-TCI) ein, welche zu jeder Zeit durch den Anwender angepasst werden kann. Das TCI-System berechnet dann anhand eines pharmakokinetischen Modells diejenige Infusionsrate, die notwendig ist, um die Konzentration im Plasma oder im Gehirn konstant aufrechtzuerhalten.

Die ersten Berechnungen zur Aufrechterhaltung einer konstanten Plasmakonzentration erfolgten bereits 1981 mit Hilfe des *BET-Algorithmus* (111). Dieses patientenadaptierte Schema beschreibt das Prinzip einer Einleitungsdosis, dem *Bolus*, mit sich anschließender Erhaltungsinfusion, um die *Elimination* des Medikaments auszugleichen. Zusätzlich wird der *Transfer* der Medikamente in andere Gewebe berücksichtigt und die Infusionsrate exponentiell reduziert (141). Auf Grundlage von Untersuchungen zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Medikamente wurden die Dosierungsschemata im weiteren Verlauf verbessert. Es wurden mathematische bzw. pharmakokinetische Modelle mit dem Ziel entwickelt, eine möglichst exakte Ansteuerung der gewünschten Plasmakonzentration zu erzielen. Heute existieren viele verschiedene pharmakokinetische Modelle für verschiedene, meist kurzwirksame Medikamente (32,74,76,87,103,104). Die Software einiger dieser Modelle ist in den heute genutzten TCI-Pumpen hinterlegt und kann vom Anwender ausgewählt werden. Im klinischen Alltag hat die TCI-Technik vor allem für die kurzwirksamen Medikamente Propofol und Remifentanyl eine große Bedeutung, wird aber auch in Verbindung mit Sufentanyl eingesetzt.

2.3 Pharmakokinetische Modelle

Für Untersuchungen zu Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Medikamenten bedarf es experimenteller Studien. In diesen wird Probanden das zu untersuchende Medikament in definierter Dosis und Verabreichungsform appliziert. In bestimmten Zeitintervallen erfolgen Blutentnahmen, aus denen im Labor Plasmakonzentrationsmessungen des Medikaments erfolgen. Anschließend werden mathematische Modelle entwickelt, die den Konzentrationsverlauf des Medikaments in Abhängigkeit der verabreichten Dosis am besten wiedergeben. Pharmakokinetik und -dynamik werden zum besseren Verständnis oft

gemeinsam in so genannten „PK/PD-Modellen“ und beim Einsatz mehrerer Medikamente auch „Interaktionsmodellen“ beschrieben. Ziel ist es, möglichst genaue Plasmakonzentrationen vorherzusagen bzw. Dosierungsempfehlungen geben zu können, um so einen effektiven und sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu gewährleisten.

2.3.1 Allgemeine Prinzipien pharmakokinetischer Modelle

Wird ein Medikament bzw. Pharmakon intravenös appliziert, verteilt es sich schnell über das Blut im gesamten Kreislauf und gelangt mit kurzer zeitlicher Verzögerung schließlich auch ins Nervensystem, wo sein Wirkort liegt. Unmittelbar nach Bolusinjektion erreicht das Medikament im Blut seine Spitzenkonzentration, gefolgt von einem Konzentrationsabfall. Dieser Konzentrationsverlauf über die Zeit im Blut ist zum einen durch Umverteilung des Pharmakons in andere Gewebe und zum anderen durch seine unmittelbar beginnende Elimination aus dem Körper bedingt.

Zum besseren Verständnis stellt man sich in der Pharmakokinetik vor, dass der Körper aus verschiedenen Verteilungsräumen besteht. Die Verteilungsräume werden Kompartimente genannt und haben eher virtuellen Charakter als ein anatomisches Korrelat (143). Jedes Kompartiment wird durch das Verteilungsvolumen (VD) und die Clearance (CI) beschrieben. Das Verteilungsvolumen (VD) ist charakterisiert durch das fiktive Volumen, in dem sich das Medikament rasch nach Bolusinjektion verteilt, und entspricht dem Quotienten aus Dosis und Konzentration. Verteilt sich das Pharmakon nur in einem Kompartiment, z.B. dem Blut, ist das Verteilungsvolumen entsprechend definiert als:

$$VD = \text{Dosis des injizierten Medikaments} / \text{gemessene Konzentration im Blut}$$

Die Clearance (CI) beschreibt die Elimination aus einem bestimmten Verteilungsvolumen pro Zeit und berechnet sich aus dem Produkt von Elimination und Verteilungsvolumen:

$$CI = \text{Elimination} \times VD$$

Die Clearance aus dem Blut ist demnach definiert als das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit vom Pharmakon gereinigt wird.

Ein 1-Kompartiment-Modell wird den meisten Medikamenten und ihren pharmakologischen Eigenschaften jedoch nicht gerecht. Gerade bei lipophilen Medikamenten erfolgt nach intravenöser Gabe die Umverteilung aus dem zentralen Kompartiment, welches dem Blut und den sehr gut durchbluteten Geweben wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber und Nieren entspricht, in die beiden tieferen Kompartimente, die durch die gut durchblutete Skelettmuskulatur (schnell äquilibrierend) und das weniger gut durchblutete Fettgewebe (langsam äquilibrierend)

charakterisiert sind. Man spricht in diesem Fall von einem 3-Kompartiment-Modell, welches sich für die meisten Anästhetika und Opioide bewährt hat. Verteilungsvolumen und Clearance des jeweiligen Kompartiments werden durch die Bezeichnungen V_{zentral} , V_2 und V_3 und Cl_{elim} , Cl_2 und Cl_3 voneinander unterschieden. Dabei stellen Cl_2 und Cl_3 jeweils eine Umverteilungsclearance der peripheren Kompartimente V_2 und V_3 dar, während es sich bei Cl_{elim} um die endgültige Elimination bzw. Eliminationsclearance aus dem Körper handelt. Diese umfasst die Metabolisierung und Ausscheidung des Medikaments und seiner Metaboliten und erfolgt nur aus dem zentralen Kompartiment V_{zentral} . Die in tiefen Kompartimenten „gespeicherten“ Medikamente müssen demnach erst in das zentrale Kompartiment zurückverteilt werden, bevor sie endgültig ausgeschieden werden können (141).

Die Größe der Kompartimente und die Geschwindigkeit, mit der Umverteilung und Clearance ablaufen, sind von Medikament zu Medikament verschieden. Hierdurch lassen sich die Unterschiede bezüglich Steuerbarkeit und Wirkdauer von Medikamenten erklären (141).

Die Geschwindigkeiten der Umverteilung werden durch so genannte Transfer- oder Mikrokonstanten mit dazugehöriger Verteilungsrichtung beschrieben. So steht z.B. die Transferkonstante k_{AB} für diejenige Medikamentenmenge (genauer gesagt dem Bruchteil der gesamten Medikamentenmenge) im Kompartiment V_A , die in das Kompartiment V_B pro Zeiteinheit (min) verteilt wird. Die Transferkonstante k_{BA} beschreibt die Verteilung in die entgegengesetzte Richtung. Eine große Transferkonstante bedeutet eine schnelle Umverteilung, eine kleine Transferkonstante wiederum eine langsame Umverteilung. Die Berechnung erfolgt aus dem Quotienten aus Clearance und Verteilungsvolumen:

$$\text{Transferkonstante } k = \text{Clearance} / \text{Verteilungsvolumen}$$

Die Geschwindigkeit der Elimination aus dem zentralen Kompartiment wird durch die Eliminationskonstante k_{elim} bzw. k_{10} widergespiegelt. Abbildung 1 zeigt schematisch ein 3-Kompartiment-Modell.

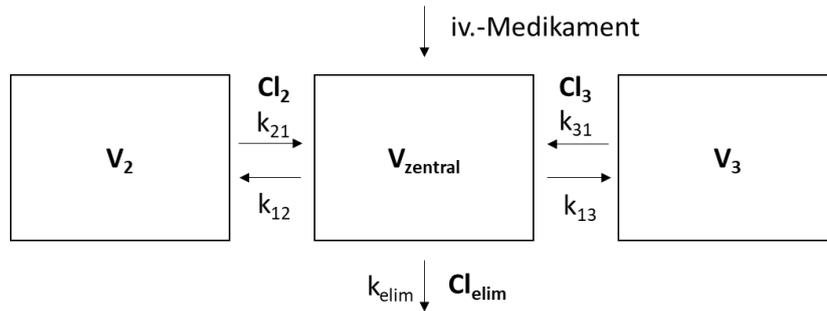


Abbildung 1: 3-Kompartiment-Modell mit den 3 Kompartimenten V_{zentral} , V_2 und V_3 , der jeweiligen Clearance Cl_{elim} , Cl_2 und Cl_3 , den Transferkonstanten k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} und der Eliminationskonstanten k_{elim} . Nach Medikamentengabe flutet das Pharmakon ins zentrale Kompartiment (V_{zentral}), aus dem wiederum die Umverteilung (Cl_2 , Cl_3) in die tieferen Kompartimente (V_2 , V_3) und gleichzeitig die endgültige Elimination (Cl_{elim}) erfolgt. Wird die Medikamentenapplikation lang genug fortgesetzt, werden die Kompartimente „aufgefüllt“ und es stellt sich ein Konzentrationsausgleich zwischen den Kompartimenten ein. Die Zufuhr entspricht dann der Elimination des Medikaments. Daraus resultiert eine konstante Infusionsrate und konstante Plasmakonzentration (*Phase des Steady state*). Mit Ende der Applikation erfolgt die Elimination des Medikaments aus dem zentralen Kompartiment. Gleichzeitig wird der „gespeicherte“ Anteil aus den tieferen ins zentrale Kompartiment zurückverteilt, wodurch die Konzentration im Blut nur langsam abfällt (*Phase der Elimination*) (141).

Ein weiterer wichtiger Begriff in der Pharmakokinetik ist die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$). Sie beschreibt die Wirkdauer von Medikamenten und gibt die Zeitspanne von maximaler Spitzenkonzentration eines Medikaments im Blutplasma bis zu seiner Halbierung an. Für Medikamente, deren Pharmakokinetik mit Mehrkompartimentmodellen beschrieben wird, reicht hierfür eine monoexponentielle Beschreibung der Plasmahalbwertszeit nicht aus. Vielmehr kann für jeden exponentiellen Prozess eine Halbwertszeit formuliert werden (41). Für ein 3-Kompartiment-Modell unterscheidet man eine „schnelle“ Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) für die schnelle Verteilungsphase durch Umverteilung, eine „langsame“ Verteilungshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) und die Eliminationshalbwertszeit bzw. terminale Halbwertszeit ($t_{1/2\gamma}$) für die Elimination des Medikaments. Die Eliminationshalbwertszeit ist abhängig von Clearance und Verteilungsvolumen (143). Es gilt:

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{elim}} \quad (\ln 2 = 0,693)$$

Zum Vergleich der Wirkdauer von Anästhetika und Opioiden hat sich die kontextsensitive Halbwertszeit bewährt. Diese beschreibt den 50%-igen Konzentrationsabfall in Abhängigkeit von der vorangegangenen kontinuierlichen Infusion, um so den Einfluss der pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente, insbesondere der Umverteilungsprozesse, besser berücksichtigen zu können (141). Abbildung 2 zeigt die kontextsensitive Halbwertszeit bekannter Anästhetika und Opiode.

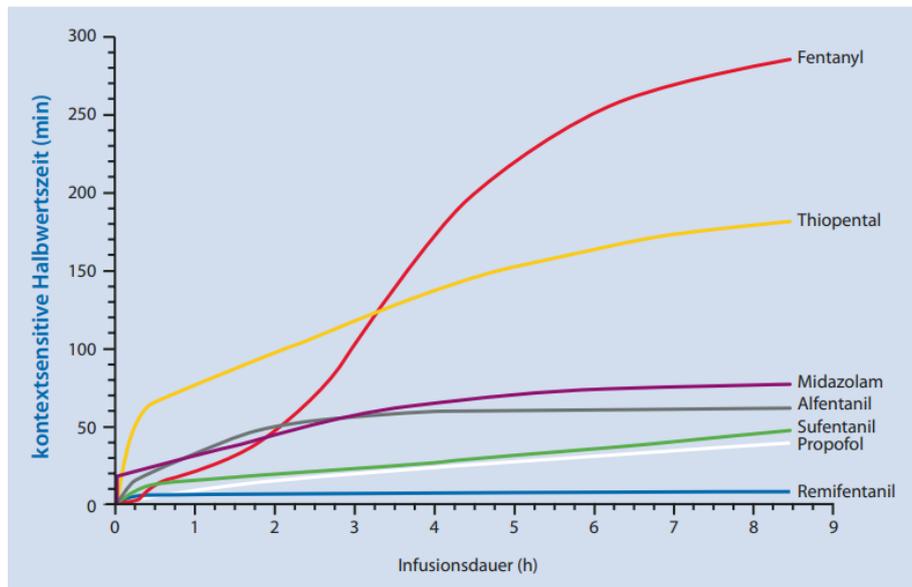


Abbildung 2: Kontextsensitive Halbwertszeit bekannter Anästhetika und Opiode, definiert als der jeweilige Zeitbedarf für eine Halbierung der Plasmakonzentration nach Infusionsstopp in Abhängigkeit von der vorangegangenen Infusionsdauer. Fentanyl und Thiopental „kumulieren“ bei längerer Anwendung, während Remifentanyl von allen Medikamenten die kürzeste kontextsensitive Halbwertszeit aufweist. Die kontextsensitiven Halbwertszeiten von Propofol und Sufentanil sind ebenfalls kurz, so dass sich diese Medikamente, ähnlich wie Remifentanyl, gut zur kontinuierlichen Infusion im Rahmen einer TIVA eignen. In: Wilhelm W (ed). Praxis der Anästhesiologie. Springer, Berlin, Heidelberg; 2018

Da für die Narkose bzw. den gewünschten klinischen Effekt nicht die Medikamentenkonzentration im Plasma, sondern am Wirkort relevant ist, werden pharmakokinetische Modelle häufig um ein Effektkompartiment ergänzt. Dieses steht in direkter Verbindung zum zentralen Kompartiment V_z . Die Transferkonstante bzw. Äquilibrationskonstante zwischen beiden Kompartimenten wird als k_{e0} bezeichnet und beschreibt den Übergang des untersuchten Medikaments aus dem zentralen Kompartiment V_z zum Wirkort (143). Dadurch kann der pharmakodynamische Zusammenhang zwischen Plasma- und Effektkonzentration dargestellt und der zu beobachtende Effekt, der mit zeitlicher Verzögerung zu Veränderungen der Plasmakonzentration einsetzt, beschrieben werden. Diese als Hysterese bezeichnete Zeitverzögerung ist umso größer, je kleiner k_{e0} ist. Jedes Medikament muss durch einen eigenen k_{e0} -Wert in dem dafür definierten pharmakokinetischen Modell beschrieben werden (141,143).

2.3.2 Pharmakokinetische Modelle für Propofol

Es existieren mittlerweile eine Vielzahl von pharmakokinetischen Modellen für Propofol. Zu den bekanntesten und heute in TCI-Systemen hinterlegten Modellen zählen das jeweils nach ihrem Erstbeschreiber benannte Marsh-Modell (76) und Schnider-Modell (103,104). Beide Untersuchungen wurden jeweils an einem kleinen homogenen Kollektiv gesunder und junger Probanden durchgeführt. In der klinischen Praxis sind bei der Anwendung der parametrischen

Datensätze an einer heterogenen Patientenpopulation daher einige Besonderheiten zu beachten.

Marsh et al. führten 1991 ein 3-Kompartiment-Modell für Propofol ein, bei dem das zentrale Verteilungsvolumen linear proportional zum Gewicht des Patienten und die Transferkonstanten hingegen als konstant angenommen wurden.

Da nicht nur das Körpergewicht als Covariate für ein Modell beschrieben wurde, sondern auch Covariaten wie Alter und Geschlecht, haben pharmakokinetische Modelle in den darauffolgenden Jahren eine Weiterentwicklung erfahren (54).

Schnider et al. berücksichtigten in ihrem 3-Kompartiment-Modell für Propofol sowohl die Covariate Gewicht als auch die Covariaten Geschlecht, Alter, Körpergröße und lean body mass (LBM) der Probanden. Zusätzlich führten sie ein Modell für die Effektkonzentration ein, um neben der Plasma-gesteuerten auch eine Effekt-gesteuerte TCI möglich zu machen. V_z , V_3 und damit auch k_{13} und k_{31} wurden als fixe Größen festgelegt. Das Alter wurde als Covariate für die Kalkulation von V_2 , damit auch k_{12} und k_{21} , und Gewicht, LBM, Geschlecht und Größe als Covariaten für die Elimination k_{elim} genutzt.

Vergleicht man beide Modelle zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Größe des Verteilungsvolumens für Propofol. Im Schnider-Modell ist V_z mit 4,27l konstant, im Marsh-Modell beträgt V_z 228ml x kg Körpergewicht (4,27l vs. 16l/70kg). Dies hat deutlich höhere Einleitungsdosen und Bolusgaben im Marsh-Modell als im Schnider-Modell zur Folge, vor allem bei adipösen Patienten (54). Da das Alter in Bezug auf das V_z in keinem der Modelle berücksichtigt wird, besteht bei Anwendung des Marsh-Modells gerade für ältere Patienten das Risiko hämodynamischer Beeinträchtigungen. Das im Schnider-Modell niedrigere V_z und die Adjustierung einiger pharmakokinetischer Parameter an Covariaten bedingen insgesamt eine bessere hämodynamische Stabilität. Gefahr besteht jedoch in einem unzureichenden klinischen Effekt durch ggf. Unterdosierung. In diesem Zusammenhang ist das Schnider-Modell vor allem für die Effekt-gesteuerte TCI empfohlen (2).

Die aktuellste Untersuchung ist das 2018 von Eleveld et al. veröffentlichte pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell zur Vorhersage von Propofolkonzentrationen und des BIS in einer breiten heterogenen Population (25). Hierfür verwendeten sie Daten von Neugeborenen, Kindern, Erwachsenen und Patienten mit Vorerkrankungen und Adipositas aus insgesamt 30 Studien. Die Covariaten des Modells zur Vorhersage arterieller Plasmakonzentrationen umfassten Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht. Einige Parameter des Modells variierten zusätzlich bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Medikamenten. Ein Beispiel hierfür ist die verminderte Cl_{elim} und das kleinere Verteilungsvolumen V_3 in Abhängigkeit zunehmenden Alters und gleichzeitiger Gabe von Lokalanästhetika und Opioiden. Im Interaktionsmodell zeigte sich außerdem eine durch Midazolam reduzierte Clearance von Propofol. Außerdem zeigten Propofol und Remifentanyl synergistische Effekte, am ehesten

durch eine Opioid-bedingte verminderte Propofol-Clearance und ein kleineres Verteilungsvolumen V_3 (25).

2.3.3 Pharmakokinetische Modelle für Sufentanil

Auch für das Opioid Sufentanil sind pharmakokinetische Modelle an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt worden. In der Regel wird Sufentanil, ähnlich wie Propofol, mit einem 3-Kompartiment-Modell beschrieben (12,32,49,50,150).

Das bekannteste und auch im Rahmen einer TCI mit Sufentanil verwendete Modell ist das Gepts-Modell (32). 1995 untersuchten Gepts et al. 23 normalgewichtige Patienten im Alter von 14-68 Jahre, denen Sufentanil-Kurzinfusionen mit unterschiedlich hohen Dosierungen verabreicht wurden. Die daraus resultierenden pharmakokinetischen Berechnungen ließen jedoch keinen Rückschluss auf den Einfluss von Covariaten zu. Slepchenko et al. konnten durch ihre Untersuchung an 11 Patienten mit einem BMI >35 kg/m² zeigen, dass eine TCI mit Sufentanil mit dem Parametersatz des Gepts-Modells auch auf adipöse Patienten angewendet werden konnte (120).

2009 untersuchten Zhao et al. 12 gesunde Patienten im Alter von 23-76 Jahren und beschrieben die Pharmakokinetik von Sufentanil ebenfalls mit einem 3-Kompartiment-Modell (150). Dabei konnten sie eine Korrelation zwischen einigen pharmakokinetischen Parametern und den Covariaten Alter, Geschlecht und P_aCO_2 feststellen. Unter anderem zeigten männliche Patienten im Vergleich zu weiblichen Patientinnen ein größeres V_2 und V_3 , außerdem nahm V_3 mit steigendem P_aCO_2 zu und sowohl V_3 als auch Cl_2 sanken mit höherem Alter. Ähnlich wie im Gepts-Modell waren auch im Zhao-Modell weder Gewicht noch Größe Covariaten.

2.4 Pharmakokinetische Modellbildung mittels NONMEM

2.4.1 Konzepte der NONMEM-Analyse

NONMEM (NONlinear Mixed Effects Modelling) ist eine Computersoftware, die Ende der 1970er Jahre von Stuart L. Beal und Lewis B. Sheiner basierend auf der Non-Linear-Mixed-Effect-Methode (NLME-Methode) entwickelt wurde (118). Die Software ermöglicht eine populationspharmakokinetische Analyse mit dem allgemeinen Ziel eines besseren Verständnisses bzgl. Wirkung und Wechselwirkungen von Medikamenten, um so einen sicheren Umgang mit Medikamenten für jeden einzelnen Patienten zu gewährleisten. Populationspharmakokinetische Analysen werden zunehmend in vielen klinischen Bereichen eingesetzt, z.B. um Dosierungsempfehlungen für besondere Patientengruppen, wie z.B. neonatologische, pädiatrische und geriatrische Patienten, liefern zu können. Sie sind wichtiger Bestandteil bei der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und werden von der US Food and Drug Administration (FDA) (28) und der European Medicine Agency (EMA) (18)

eingefordert. Erst im Februar 2022 hat die FDA ihre überarbeiteten Leitlinien „Population Pharmacokinetics Guidance for Industry“, die 1999 erstmalig veröffentlicht wurden, für pharmazeutische Industrien herausgegeben (28).

Untersucht werden pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften der Medikamente und die Variabilität von Arzneimittelkonzentrationen zwischen verschiedenen Individuen bzw. Patienten innerhalb einer Population. Mit Hilfe nichtlinearer Regressionsmethoden und unter Berücksichtigung so genannter gemischter Effekte wird für einen Arzneistoff ein pharmakokinetisches Populationsmodell entwickelt. Die gemischten Effekte werden durch das Mixed Effect Modell näher beschrieben (siehe 2.4.2). Im Gegensatz zu anderen statistischen Verfahren ist für die NONMEM-Analyse ein kleiner Informations- bzw. Datensatz pro Patient, „sparse data“, zum Beispiel wenige Plasmakonzentrationsmessungen eines Medikaments, ausreichend und ein strenges Protokoll der erhobenen Daten nicht notwendig.

2.4.2 Mixed Effect Modell

Mit einem mathematisch-statistischen Ansatz wird in pharmakokinetische Modellen der Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen (z.B. Konzentration) und einer unabhängigen Variablen (z.B. Zeit, Dosis) definiert, um einen beobachteten Datensatz bestmöglich beschreiben zu können. Durch dieses so genannte Strukturmodell kann die Plasmakonzentration eines Medikaments durch eine mathematische Funktionsform f (z.B. 2-Kompartimenten-Modell) ausgedrückt werden, in welche Parameter des Modells (θ , Ω , Σ) und unabhängige Variablen (Bsp. Zeit, Dosis) einfließen (90):

$$\text{Plasmakonzentration} = f(\theta, \Omega, \Sigma, \text{Zeit, Dosis})$$

Im Mixed Effect Modell gibt es zwei Arten von Modellparametern, „*Fixed Effect*“- und „*Random Effect*“-Parameter.

Fixed Effects sind feste bzw. messbare Effekte und haben einen definierten mathematischen Wert. Sie repräsentieren Bestandteile des Strukturmodells, das naturwissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten, z.B. der Physik, Biologie und Pharmakologie, unterliegt. In einem pharmakokinetischen Modell werden Parameter von Fixed Effects u.a. durch das Verteilungsvolumen, die Clearance und die Plasmahalbwertszeit reflektiert. Sie stellen den typischen Wert eines Parameters der Population dar und können wiederum durch Kovariaten, z.B. Größe, Gewicht und Geschlecht eines Patienten, beeinflusst werden. In NONMEM werden alle Parameter von Fixed Effects mit THETA θ bezeichnet (90).

Random Effects sind zufällige Effekte und können anders als Fixed Effects nicht vorausgesagt werden. Sie sind Ausdruck der nicht erklärbaren Variabilität von Parametern. Man

unterscheidet die „interindividuelle“ Variabilität η (unterschiedliche Parameter zwischen verschiedenen Patienten) von der „intraindividuellen“ Variabilität ϵ (unterschiedliche Parameter bei wiederholter Messung beim gleichen Patienten). Die Parameter der Random Effects für die Populationsanalyse stellen einerseits die Varianz von η , also die interindividuelle Varianz ω^2 (Omegamatrix Ω), und die Varianz von ϵ , also die intraindividuelle Varianz σ^2 (Sigmamatrix Σ), dar (90,117).

In Abbildung 3 ist ein populationspharmakokinetisches Mixed Effekt Modell dargestellt.

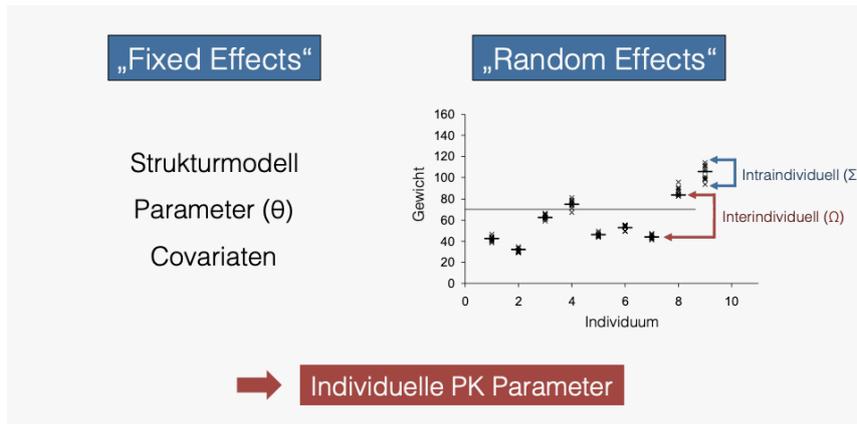


Abbildung 3: Populationspharmakokinetische Mixed Effekt Modelle setzen sich zusammen aus Fixed Effects und Random Effects. Fixed Effects stellen definierte Parameter dar, welche durch Kovariaten beeinflusst werden können. Random Effects sind einerseits Unterschiede zwischen Individuen (interindividuelle Variabilität) und andererseits Unterschiede zwischen vorhergesagtem und beobachtetem Wert (intraindividuelle Variabilität), zum Beispiel bei wiederholten Messungen beim gleichen Individuum, (mit freundlicher Genehmigung von T. Hüppe) (52).

2.4.3 Objective Function und Maximum Likelihood Approach

Durch geeignete Identifikation von Fixed Effects und Random Effects soll ein Modell beschrieben werden, das eine gute Vorhersagekraft von Messwerten bzw. Konzentrationen eines Medikaments ermöglicht und die Variabilität innerhalb einer Population widerspiegelt. Dies geschieht durch den *Maximum Likelihood Approach*. Diese Methode stellt ein statistisches Schätzverfahren dar, bei dem unbekannte Parameter iterativ so geschätzt werden, dass eine hohe Plausibilität der beobachteten Daten gelingt, das heißt gemessene Plasmakonzentrationen eines Medikaments möglichst mit den aufgrund des Modells zu erwartenden Plasmakonzentrationen übereinstimmen. Wichtiger Bestandteil des Maximum Likelihood Approach ist die Likelihood-Funktion bzw. die Likelihood.

Für eine von Parametern (θ) abhängige Wahrscheinlichkeitsfunktion kann zu den beobachteten Daten Y die Likelihood beschrieben werden als:

$$L(Y|\theta)$$

Aus numerischen Gründen wird oft der Logarithmus der Likelihood-Funktion, die Log Likelihood-Funktion, genutzt:

$$\text{Log } L(Y|\theta)$$

Nimmt der Parameter θ einen bestimmten Wert an, so ist die Likelihood gleichzusetzen mit der Wahrscheinlichkeit, die Daten Y zu beobachten. Als Maximum Likelihood Estimate (MLE) wird derjenige Wert des Parameters θ definiert, für den die Likelihood $L(Y|\theta)$ bzw. die Übereinstimmung zwischen Modell und Daten maximal wird.

Die Anpassungsgüte eines Modells wird mit der Methode der kleinsten Quadrate bzw. der sogenannten *Objective Function* ermittelt. Voraussetzung hierfür ist die Annahme, dass alle Messfehler eine gleichbleibende Varianz haben, normalverteilt und zufällig sind. Die Objective Function stellt die Summe der quadrierten Abweichungsfehler, d.h. der Differenzen zwischen beobachteter und vorhergesagter Konzentration, dar. Das Modell besitzt dann eine gute Vorhersagekraft, wenn die Summe und damit die Objective Function

$$\text{OBJF}_{\text{OLS}} = \sum (\text{obs}_j - \text{pred}_j)^2$$

minimal wird (OBJF = Objective Function, OLS = Ordinary Least Squares, obs = observed, pred = predicted, $j = j^{\text{th}}$ Individuum) (52). Anders ausgedrückt bezeichnet die Objective Function auch die Summe der Wahrscheinlichkeit $-2\log L$ (98,117).

2.4.4 Modelle der interindividuellen Variabilität

Jeder individuelle Parameter (P_i) setzt sich aus einem typischen Wert des Parameters der Population (P) und der davon individuell spezifischen Abweichung (η_i) zusammen. In NONMEM steht η_i für die interindividuelle Variabilität mit einer Verteilung mit einem Mittelwert von 0 sowie der Varianz ω^2 und beschreibt die Differenz zwischen dem typischen Wert des Parameters des i -ten Individuums und dem typischen Wert des Parameters der Population. Die interindividuelle Variabilität kann im Modell mathematisch unterschiedlich (z.B. additiv, proportional und exponentiell) ausgedrückt werden und ist abhängig von der Art der Daten (90).

Die additive Funktion bzw. *Additive Variation* wird dargestellt als:

$$P_i = P + \eta_i$$

Ein additives Fehlermodell für einen für die Population typischen Parameter (Population Typical Value) kann codiert werden als $TV P = THETA(1)$ mit einem für das Individuum typischen Parameter $P = TV P + ETA(1)$. Da der Absolutwert der Variabilität unabhängig vom Wert des Parameters ist und die Standardabweichung als konstant definiert wird, sinkt die fraktionelle Variation bei steigenden Werten der Parameter, während sie bei niedrigen Werten der Parameter größer wird.

Im proportionalen Fehlermodell bzw. *Constant Coefficient of Variation* vergrößert sich die fraktionelle Variation mit Zunahme des Werts des gemodelten Parameters:

$$P_i = P + P * \eta_i$$

Die Codierung lautet dann für einen für die Population typischen Parameter $TV P = THETA(2)$ mit einem für das Individuum typischen Parameter $P = TV P + TV P * ETA(2)$. In diesem Modell nimmt die Standardabweichung proportional zum Anstieg des Parameterwerts zu.

Das exponentielle Fehlermodell bzw. *Exponential Variation* wird aufgrund des Vermeidens von negativen Parameterwerten am häufigsten verwendet und beschreibt die Variabilität eines Parameters mittels logarithmischer Normalverteilung:

$$P_i = P * e^{\eta_i}$$

Codiert wird der für die Population typische Parameter als $TV P = THETA(3)$ mit einem für das Individuum typischen Parameter $P = TV P * e^{ETA(3)}$ (90).

2.4.5 Modelle der intraindividuellen Variabilität

Die intraindividuelle Variabilität beschreibt die Abweichung der durch das Modell individuell vorhergesagten (F) und der tatsächlich gemessenen Konzentration (Y_{obs}). Anders ausgedrückt stellt diese den residuellen bzw. nicht erklärbaren Fehler dar und ist bedingt durch fehlerhafte Messungen der Konzentration, Dokumentationsfehler bzgl. des Zeitpunktes der Konzentrationsmessung, Modell-Misspezifikation oder Berechnungsfehler.

$$Y_{obs} - F = \text{Residuell Error } (\epsilon)$$

In NONMEM ist die intraindividuelle Variabilität definiert als ϵ mit einer Normalverteilung, einem Mittelwert von 0 und einer Varianz σ^2 . Ähnlich der interindividuellen Variabilität lässt sich die intraindividuelle Variabilität im Modell mathematisch unterschiedlich (additiv, proportional, additiv plus proportional und exponentiell) darstellen (90).

Der residuelle Fehler kann durch das additive Restfehlermodell bzw. die *Additive Variation* in NONMEM kodiert werden als:

$$Y = F + \text{EPS}(1)$$

Ein additiver Restfehler wird angenommen, wenn die Varianz von ε über die Zeit der Konzentrationsmessungen konstant ist.

Das proportionale Fehlermodell bzw. die *Constant Coefficient of Variation* wird angewendet, wenn die Größe des residuellen Fehlers mit der Größe der Vorhersage (F) variiert. In NONMEM wird das Model kodiert als:

$$Y = F + F * \text{EPS}(2)$$

Die Varianz von ε ist proportional zur Vorhersage des Models. Bei niedrigen vorhergesagten Konzentrationen ist die Varianz des Restfehlers niedrig, während diese bei höheren vorhergesagten Konzentrationen zunimmt.

Durch Kombination beider beschriebener Modelle kann ein kombiniertes Restfehlermodell bzw. das *Additive Plus CCV Model* zur Anwendung kommen:

$$Y = F + F * \text{EPS}(3) + \text{EPS}(4)$$

Der additive Teil des Fehlermodells kommt zum Tragen, wenn die vorhergesagten Konzentrationen eher klein sind. Bei steigenden Werten dominiert im Fehlermodell der proportionale Teil.

Das exponentielle Restfehlermodell bzw. das *Log-Error Model* wird angenommen, wenn mit zunehmenden vorhergesagten Konzentrationen die Varianz von ε log-linear ansteigt und wird in NONMEM codiert als (90):

$$Y = \ln(F) + \text{EPS}(5)$$

2.4.6 Covariaten im pharmakokinetischen Modell

Covariaten (Bsp. Gewicht, Alter, Geschlecht usw.) können Einfluss nehmen auf die Parameter der Fixed Effects und dadurch ursächlich für die zu beobachtende Variabilität sein. Wenn die Werte der Parameter eine klare Beziehung zu einer Covariate aufweisen, kann diese in das Modell auf unterschiedliche Weise integriert werden.

Das unten angeführte Beispiel beschreibt die Abhängigkeit zwischen Körpergewicht (KG) und Verteilungsvolumen (V) eines linearen Modells:

$$V = (\theta(1) + \theta(2)*KG) * e^{\eta(1)}$$

Theta(1) stellt einen definierten Wert des Anteils des Verteilungsvolumens dar, der unabhängig vom Körpergewicht ist. Theta(2) hingegen definiert den Proportionalitätsfaktor für den Teil des Verteilungsvolumens, der proportional zum Körpergewicht ist. In einem geeigneten Modell lassen sich also durch Theta(2) die Unterschiede bezüglich des Verteilungsvolumens zwischen Individuen erklären.

In NONMEM wird der Einfluss von Covariaten häufig mit dem proportionalen Modell bzw. Power-Modell im pharmakokinetischen Modell dargestellt. Das folgende Beispiel zeigt die proportionale Zunahme des Verteilungsvolumens (V) abhängig vom Einfluss der Covariate Körpergewicht (KG) auf den Parameter Theta(1) (90,117):

$$V = \theta(1)*KG*e^{\eta(1)}$$

2.4.7 Modellbeschreibung, Interpretation und Bewertung

Um die Ergebnisse des berechneten pharmakokinetischen Modells zu interpretieren, bietet NONMEM einige statistische Elemente (DV, PRED, IPRED, RES, WRES) an, die eine visuelle Beurteilung der Modellgüte möglich machen. Am häufigsten wird hierfür der Scatterplot verwendet, da diese Art von Modelldiagramm den „Goodness-of-fit (GOF)“ auf einfache Weise gut widerspiegelt.

Gegeneinander aufgetragen werden zum einen die durch das Modell vorhergesagten und auf die Population bezogenen Konzentrationen (PRED, predicted) bzw. die individuellen Konzentrationen (IPRED, individuell predicted) und die gemessenen Konzentrationen (DV, dependent value). In einem perfekten Modell würden die Vorhersagen mit den gemessenen Konzentrationen übereinstimmen und alle Punkte im Scatterplot würden sich auf einer einheitlich ansteigenden Linie, der „Line Of Identity“ (LOI), befinden. Da Modelle aber nicht perfekt sind, wird das Diagramm bezüglich der Symmetrie der Punktedichte auf beiden Seiten einer solchen Linie und der relativen Enge, mit der sich Punkte um die Identitätslinie über den Messwertbereich gruppieren, bewertet. Die Differenz zwischen gemessener und vorhergesagter Konzentration wird durch Residuals (RES) dargestellt (DV-PRED). RES haben die gleiche Einheit wie die der DV. Sind RES positiv, so kann eine Unterschätzung des Modells angenommen werden (PRED<DV). Negative Werte der RES weisen auf eine Überschätzung des Modells hin (PRED>DV) (90).

Eine weitere Darstellung ist die Gegenüberstellung von DV vs. WRES. WRES (weighted residuals) oder so genannte gewichtete Residuals werden unter Berücksichtigung des Gewichtungsschemas berechnet und normalisieren effektiv die Residuals, wodurch deren Einheiten, ähnlich der Standardabweichung, um eine genaue Vorhersage mit WRES=0 liegen.

Die Werte der WRES sind verteilt mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 1. Die Größe der WRES-Werte geben einen Hinweis darauf, welche Punkte gut oder schlecht vom pharmakokinetischen Modell gefittet wurden.

WRES-Werte sind in einem Bereich von -3 und +3 zu erwarten, das heißt innerhalb von 3 Standardabweichungen der Messung oder des wahren Wertes. Wenn WRES-Werte im absoluten Wert größer als 3 sind, weist dies auf eine schlechte Vorhersagbarkeit hin. Diese ist umso schlechter, je größer der WRES-Wert ist (90).

2.5 Probleme bisheriger pharmakokinetischer Modelle für Propofol und Sufentanil

Ein Parametersatz ist dann gut, wenn die Vorhersage mit der Messung der Plasmakonzentration möglichst übereinstimmt. Um einen systematischen Vergleich unterschiedlicher Parametersätze zu ermöglichen, hat es sich bewährt, die „Präzision“ bzw. den „Median Absolute Prediction Error“ (MDAPE) eines Modells durch Validierungsstudien zu messen, also die durchschnittliche (absolute) Abweichung der gemessenen von den vorhergesagten Konzentrationen (14,129) .

Die „älteren“ Propofol-Modelle (Schnider, Marsh) zeigen eine Ungenauigkeit mit einem MDAPE von 20-25% (33). In einer Studie von Hüppe et al. (53) von 2019 lag der MDAPE für das Eleveld-Modell bei 22% und damit etwas geringer als für das Marsh-Modell (25%) und Schnider-Modell (26%). Vellinga et al. (132) lieferten 2021 in einer prospektiven Validierung des Eleveld-Modells ähnliche Werte mit einer Präzision von <30% für alle Subgruppen (Kinder, Erwachsene, adipöse Patienten, ältere Patienten). Jedoch konnten sie für das Modell in Hinblick auf ältere Patienten im Vergleich zu den anderen Subgruppen eine insgesamt schlechtere Vorhersagbarkeit aufzeigen.

Die Vorhersagefehler bzw. MDAPE verschiedener pharmakokinetischer Modelle für Sufentanil liegen in einem Bereich von ca. 20% (92,152).

Die bislang publizierten pharmakokinetischen Modelle sind durch Untersuchungen meist junger gesunder Erwachsener berechnet worden. Am Beispiel der vorgestellten Modelle für Propofol und Sufentanil wird jedoch deutlich, dass sich bei der breiten Anwendung dieser Modelle im Rahmen der TCI in der durchschnittlichen Patientenpopulation (dies betrifft insbesondere ältere, übergewichtige und kritisch kranke Patienten sowie Kinder) Abweichungen ergeben, welche durch die pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität unter den Studienprobanden bedingt sind. Außerdem wird in den meisten Fällen ein einziges Medikament betrachtet, ohne den Einfluss von Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Medikamente zu berücksichtigen. Aktuell ist das Eleveld-Modell das einzige pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modell einer heterogenen Population, welches auch die Interaktion von Medikamenten als Covariate von Parametern betrachtet.

2.6 Hypothesen

Aufgrund der aktuellen Literatur wurden für diese Arbeit folgende Hypothesen gestellt:

- Für Propofol und Sufentanil kann ein populationspharmakokinetisches Modell berechnet werden, wobei der mittlere absolute Vorhersagefehler bei jeweils weniger als 25% liegt.
- Die Plasmakonzentrationen von Propofol haben einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sufentanil.
- Die Plasmakonzentrationen von Sufentanil haben einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Propofol.
- Covariaten können für das pharmakokinetische Modell von Propofol und Sufentanil definiert werden.

3 Material und Methodik

3.1 Ethikkommission und Patientenaufklärung

3.1.1 Ethikantrag

Für diese prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie wurde am 07.05.2019 (Ärzttekammer des Saarlandes, Aktenzeichen 66/19) ein positives Ethikvotum verabschiedet.

3.1.2 Studienregistrierung

Die Studienregistrierung im nationalen Studienregister Deutschlands (DRKS) erfolgte am 12.06.2019 (DRKS-Identifikationsnummer DRKS00017026).

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden elektiv zu operierende Patienten in Allgemeinanästhesie, bei denen durch die Operation und/oder Anästhesie die Indikation zur Anlage einer arteriellen Blutdrucküberwachung gestellt wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich einer Not-Operation unterziehen mussten, bei denen keine Indikation zur Anlage einer arteriellen Blutdrucküberwachung bestand und/oder bei denen eine Anästhesie mit volatilen Anästhetika durchgeführt werden musste. Weitere Ausschlusskriterien waren Unverträglichkeit gegenüber Propofol, Sufentanil oder Atracurium, Kinder und Jugendliche (<18. Lebensjahr), Drogenabusus, positiver HIV- und Hepatitis-Test und Schwangerschaft.

3.1.4 Patientenaufklärung und -rekrutierung

Die Aufklärung zur Studie erfolgte am Tag vor der Operation. Jedem Patienten wurde ein Patienteninformationsbogen ausgehändigt und die Studienteilnahme mittels schriftlicher Einverständniserklärung durch den Patienten bestätigt. Die Patienteninformation, Datenschutzerklärung und Einverständniserklärung sind im Anhang hinterlegt (Abbildung 1 im Anhang).

Insgesamt wurden vom 27.08.2019 bis zum 13.12.2019 im Universitätsklinikum des Saarlandes 35 Patienten rekrutiert.

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Präoperative Visite

Im Rahmen der präoperativen Visite wurden bei den Studienteilnehmern Alter (Jahren), Gewicht (kg), Größe (m), BMI (kg/m²) und der Körperfettanteil (%) erhoben. Die Bestimmung des Körperfettanteils erfolgte mittels Kalipometrie und Anwendung der 3-Falten-Formel von

Jackson und Pollock für Männer (56) bzw. Frauen (57). Hierfür wurde die Hautfaltendicke (mm) von Brust, Bauch und Oberschenkel bei Männern und von Trizeps, Bauch und Hüfte bei Frauen gemessen. Eine präoperative Einnahme von Opioiden und Benzodiazepinen wurde dokumentiert (Tabelle 3 im Anhang).

3.2.2 Narkoseverfahren

Bei allen Patienten wurde eine TIVA mit Propofol und Sufentanil durchgeführt. Die digitale Datenaufzeichnung wurde mit dem Moment der ersten Medikamentengabe im Rahmen der Narkoseeinleitung begonnen und endete drei Minuten nach Extubation. Zur Relaxation wurde Atracurium verwendet.

Die Wahl der Dosierung aller Medikamente richtete sich nach dem klinischen Bedarf des Patienten und wurde vom narkoseführenden Anästhesisten angepasst. Die Medikamente wurden periphervenös injiziert. Um Interaktionen mit anderen Medikamenten zu vermeiden, wurden andere Opioide außer Sufentanil nicht angewendet. Zur postoperativen Analgesie erhielten die Patienten durch den narkoseführenden Anästhesisten Nicht-Opioid-Analgetika (Bsp. Metamizol, Ibuprofen) und/oder Co-Analgetika (Bsp. Dexamethason, Clonidin). Eine ggfs. zusätzliche periphere oder neuroaxiale Regionalanästhesie erfolgte ausschließlich mit Ropivacain 0.2%.

3.2.3 Applikation von Propofol

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose erhielten die Patienten Propofol 2% (Propofol 2% MCT/LCT, Fresenius Kabi, Deutschland). Die Infusion erfolgte als Target-Controlled-Infusion (Perfusor Space TCI, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) unter Anwendung des Marsh-Modells (Plasma Modus) mit dem tatsächlichen Körpergewicht (76).

3.2.4 Applikation von Sufentanil

Die Verabreichung von Sufentanil (Sufentanil-hameln, hameln pharma GmbH, Hameln, Deutschland) erfolgte jeweils bolusweise über eine Spritzenpumpe (Perfusor Space TCI, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Um einen Dokumentationsabbruch durch An- und Ausschalten des Perfusors zu verhindern, wurde zwischen den Bolusgaben die kleinstmögliche Laufrate (0,1 ml/h; 0,5 µg/h) gewählt.

3.2.5 Monitoring und Beatmung

Während der Operation wurden EKG, periphere Sauerstoffsättigung, Blutdruck und die Narkosetiefe (Bispectral Index Monitor XP, Aspect Medical System, Inc. Norwood, MA, USA)

gemessen. Während der Operation wurden Werte zwischen 40 - 60 als Zeichen einer ausreichenden Narkosetiefe anvisiert. Zur Narkoseeinleitung wurde der Blutdruck nicht-invasiv, nach Einleitung invasiv über die Arteria radialis (BD Insyte-W™ 20 GA, 48 mm, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems, Utah, USA) gemessen.

Die Beatmung erfolgte druck- oder volumenkontrolliert. Eine Normoventilation wurde angestrebt. Die Wahl der Beatmungsparameter traf der narkoseführende Anästhesist.

3.2.6 Probeentnahmen

Unmittelbar nach arterieller Katheteranlage erfolgte die erste arterielle Blutentnahme, alle weiteren Abnahmen im halbstündlichen Intervall. Die letzte Blutprobe wurde unmittelbar vor Extubation abgenommen. Für die Blutentnahmen wurden Citrat-Monovetten à 3 ml verwendet. Alle Blutproben wurden auf Eis gelagert und nach OP-Ende zentrifugiert.

3.2.7 Digitale Aufzeichnung

Mit der Software CLINEDMON Version 1.1. wurden die Daten digital und minütlich von Beginn der Einleitung bis 3 Minuten nach Extubation aufgezeichnet. Die Übertragung der Beatmungsparameter wurden vom Narkosegerät PRIMUS (Dräger, Lübeck, Deutschland) über das Medibus-Protokoll (RS-232-to-USB-Adapter) erfasst. Die Daten wurden in Form eines PDF Files (Adobe Inc., USA) und eines Excel Sheets (Microsoft Excel, USA) für jeden einzelnen Patienten gespeichert. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die erhobenen Daten.

Tabelle 2: Übersicht über die erhobenen Daten während der Durchführung der Allgemeinanästhesie

Automatisierte digitale Zeitstempel	
Hämodynamik	Systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck [mmHg] Herzfrequenz [min^{-1}] SpO ₂ [%]
Beatmung	Atemminutenvolumen [l/min] Atemfrequenz [min^{-1}] Tidalvolumen [ml] Maximaler Beatmungsdruck [mbar] PEEP [mbar] etCO ₂ [mmHg] inO ₂ [mmHg] Frischgasfluss [l/min]
EEG	BIS-Wert Burst-Suppression-Ratio [%]
Propofol-Dosierung	Target-Konzentration [$\mu\text{g/ml}$] Effect-Konzentration [$\mu\text{g/ml}$] Förderrate [ml/h] Förderrate [mg/k/h] Infundiertes Volumen [ml]
Sufentanil-Dosierung	Förderrate [ml/h] Infundiertes Volumen [ml]

Manuell wurden für folgende klinische Endpunkte digitale Zeitstempel gesetzt:

- Keine Reaktion auf Ansprache
- Verlust Lidreflex
- Intubation
- Eintritt Saal
- Schnitt
- OP-Ende
- Augenöffnen
- Extubation
- Zeitpunkt Blutentnahme
- Kommentare

3.3 Messungen

3.3.1 Blutprobenvorbereitung

Die Citrat-Röhrchen wurden für 10 Minuten mit 4000 U/min zentrifugiert. Für die Messungen der Propofol- und Sufentanil-Plasmakonzentrationen wurde im Anschluss das Patientenplasma weiterverarbeitet. Mit einer Eppendorf-Pipette 1000 μl wurden für die Propofol-Messung 700 μl Patientenplasma in ein braunes Glasröhrchen (Agilent Vials 5182-

0717 + Schraubverschluss 5182-0716), für die Sufentanil-Messung 250 µl Patientenplasma in ein 2-ml-Reagiergefäß aus Kunststoff (SARSTEDT AG&Co., Nümbrecht, Deutschland) und bis zur Analyse bei -80°C eingefroren.

3.3.2 Prinzip der Festphasenextraktion

Das Verfahren der Festphasenextraktion (engl. Solid Phase Extraction (SPE)) dient als Probenvorbereitung, um die Konzentration des zu untersuchenden Teils der Probe aus einem Lösungsmittelgemisch heraus zu erhöhen und von Störsubstanzen zu trennen und wurde in dieser Untersuchung vor Durchführung der HPLC angewendet. Die Probenlösung bzw. „mobile Phase“ läuft durch das so genannte Sorbens bzw. die „feste Phase“, wodurch aufgrund physikalischer und chemischer Wechselwirkungen eine Isolierung und „Aufkonzentrierung“ des Analyten bewirkt wird. Der Durchlauf der Probe durch das Sorbens erfolgt entweder mit Hilfe eines Vakuums oder durch Druck. Der Ablauf umfasst mehrere Schritte. Zunächst wird das Lösungsmittelgemisch auf das Sorbens aufgetragen, wodurch die Anheftung bzw. Adsorption des Analyten an das Sorbens bewirkt wird (Load). Durch einen darauffolgenden Wasch-Schritt werden ungewünschte, schwach-bindende Bestandteile aus der Probe herausgelöst (Wash), wobei die Adsorption des Analyten nicht beeinträchtigt wird. Zuletzt wird der Analyt durch Hinzufügen eines geeigneten Eluenten von dem Sorbens abgetrennt und liegt wieder in gelöster Form vor (Elution).

Für die Probenvorbereitung der Propofol-Messung verwendet wird das Prinzip der Umkehrphasen-SPE mit Oasis HLB Prime 96 well plates (Waters GmbH, Eschborn, Deutschland). Für die Sufentanil-Messung erfolgte die Festphasenextraktion mittels µ-Elution Platte MCX (Waters GmbH, Eschborn, Deutschland).

3.3.3 Prinzip der HPLC (High-Performance-Liquid-Chromatographie)

Die Messung der Plasmakonzentrationen erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Das Prinzip der HPLC beruht auf einem analytischen Trennverfahren und wird seit den 1960er Jahren angewendet. In der Forschung stellt die Anwendung der HPLC einen wichtigen Bestandteil dar und wird in der Medizin zum Beispiel zum Nachweis von Medikamenten im Blutplasma eingesetzt.

Gekennzeichnet ist das Verfahren durch eine stationäre und eine mobile Phase, in denen die Auftrennung von Stoffen stattfindet. Die stationäre Phase wird durch die Trennsäulen widergespiegelt, in denen sich feinkörnige Partikel befinden. Die Porengröße und Art der Partikel kann je nach gewünschter Trennleistung ausgewählt werden. Die mobile Phase, auch Eluent oder Laufmittel genannt, stellt ein Lösungsmittelgemisch dar und wird unter hohem Druck (300-400 bar), welcher durch den Einsatz spezieller Pumpen erzeugt wird, durch die Trennsäule gespült. Die Laufgeschwindigkeit wird in ml/min angegeben. Es können mehrere

Lösungsmittel gleichzeitig zum Einsatz kommen. Durch die Pumpen können die Lösungsmittel im erforderlichen Verhältnis zugeführt werden und auch Gradienten erzeugt werden. Die zu untersuchende Probe wird in die mobile Phase injiziert und läuft aufgelöst in dieser zur Trennsäule. Voraussetzung für das Verfahren ist daher, dass die zu untersuchende Probe in dem Lösungsmittel gut lösbar ist. Jeder einzelne Bestandteil der Probe läuft abhängig von Bindungsaffinität zur bzw. Verdrängung von der stationären Phase mit unterschiedlicher Geschwindigkeit durch die Trennsäule. Es entstehen charakteristische Retentionszeiten für jeden einzelnen Probenbestandteil. Danach erfolgt die Detektion an einem geeigneten Detektor. Je nach Fragestellung und Analyt können unterschiedliche Detektoren zum Einsatz kommen. Nach Detektion werden die Messsignale an eine geeignete Software weitergegeben und in Form eines Chromatogramms abgebildet. Für diese Arbeit wurde mit einer Massenspektrometer-gekoppelten HPLC gearbeitet. Anhand der Retentionszeit und dem Masse-zu-Ladung-Verhältnis können zu untersuchende Probenbestandteile genau zugeordnet werden. Wird eine Standardkurve bzw. Kalibrierungskurve durch Messungen einer Standardlösung mit bekannten Konzentrationen eines Analyten angelegt, gibt die Fläche des Peaks im Chromatogramm Rückschlüsse auf die Konzentration des zu messenden Probenbestandteils.

Um Verluste von Probenbestandteilen oder Fehler bei der Probenvorbereitung zu erkennen, wird der zu untersuchenden Probe ein „Interner Standard“ in bekannter Konzentration hinzugefügt. Hierbei handelt es sich um eine probenfremde Substanz, die dem zu untersuchenden Probenbestandteil chemisch sehr ähnlich ist. Wenn sich bei der Messung eine Konzentrationsänderung des Internen Standards zeigt, ist davon auszugehen, dass es ebenfalls zu Konzentrationsänderungen des zu untersuchenden Bestandteils gekommen ist. Abbildung 4 zeigt eine einfache schematische Darstellung einer HPLC.

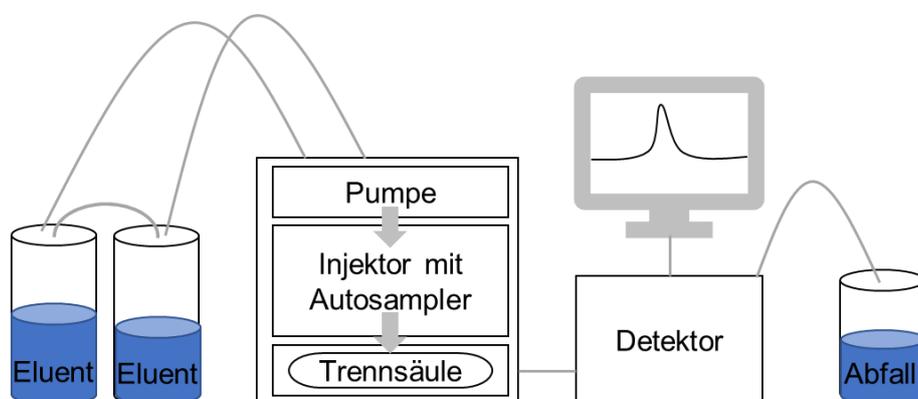


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer HPLC. Unter hohem Druck werden die Laufmittel bzw. Eluenten (mobile Phase) durch die Trennsäule (stationäre Phase) gespült. Die Probe wird in das Laufmittel injiziert. Bestandteile der Probe werden detektiert und als Chromatogramm dargestellt.

3.3.4 Propofol-Messung

Für jeden Patientenproben-Messdurchlauf wurde eine Kalibrierungskurve aus 9 Kontrollplasma-Proben mit bekannten Propofol-Konzentrationen (0,25 µg/ml; 0,5 µg/ml; 1 µg/ml; 2 µg/ml; 3 µg/ml; 4 µg/ml; 5 µg/ml; 6 µg/ml; 8 µg/ml) hergestellt. Zusätzlich wurden 6 Qualitätskontrollstandards (2 x 1 µg/ml, 2 x 4 µg/ml, 2 x 6 µg/ml) gemessen. Hierfür wurde eine zertifizierte Propofol-Referenzlösung (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) der Konzentration 1 mg/ml in Methanol im wirkstofffreien Kunstplasma (Bio-Rad Laboratories AG, Reinach, Deutschland) genutzt. Als interner Standard wurde Propofol-D17 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) der Konzentration 0,1 mg/ml in Methanol mit einer finalen Konzentration von 2 µg/ml in allen Messproben verwendet. Jede Patientenproben-, Kalibrierungs- und Qualitätskontrollmessung wurde dreifach durchgeführt.

Zur Probenvorbereitung wurden jeweils 600 µl der hergestellten Kalibrier- und Qualitätskontrollstandards, sowie der bei Raumtemperatur aufgetauten Patientenplasma-Proben, mit 600 µl 4%-iger Phosphorsäure versetzt. Die Phosphorsäure enthielt Propofol-D17, um eine Endkonzentration in der Gesamtprobe von 2 µg/ml zu erreichen.

Die darauffolgende Festphasenextraktion erfolgte mit der Oasis HLB Prime Platte. 1 ml jeder Probe wurde 2x mit 500 µl 5% Methanol gewaschen und anschließend in eine 96-Well-Platte durch Zugabe von 2 x 125 µl Acetonitril eluiert. Das gewonnene Extrakt wurde jeweils in ein Vial (Agilent Vials 5182-0717 + Schraubverschluss 5182-0716) überpipettiert.

Danach wurden die Messungen an einem Agilent 1260 Infinity Liquid Chromatography System (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) durchgeführt. Die Proben wurden chromatographisch mit einer stationären Phase einer Waters XSelect CSH C18 Säule (2,1x100 mm, 3,5 µm) und einer mobilen Phase bestehend aus 0,025% Ammoniumhydroxid in 70% Acetonitril getrennt. Das Injektionsvolumen wurde mit 3 µl gewählt, die Flussrate war mit 0,4 ml/min konstant bei einer Säulentemperatur von 40°C.

Die Detektion erfolgte durch Elektrosprayionisation mittels Agilent 6130B Quadrupol-Massenspektrometer. Herangezogen wurde das Massen- zu Ladungsverhältnis $m/z = 177$ für Propofol und $m/z = 195$ für Propofol-D17 im negativen Einzelionenmodus. Das Verhältnis der Peakfläche von Propofol dividiert durch die Peakfläche von Propofol-D17 wurde gegen die nominale Konzentration des Kalibrierstandards aufgetragen. Abschließend wurden anhand der Kalibrierungskurve Konzentrationswerte der Patientenplasma-Proben berechnet. Die Propofol-Konzentration wurde in µg/ml angegeben.

3.3.5 Sufentanil-Messung

Für jede Messung wurde ebenfalls eine Kalibrierungskurve hergestellt. Hierfür wurden 8 Kontrollplasma-Proben mit bekannten Sufentanil-Konzentrationen (0 pg/ml; 50 pg/ml; 100 pg/ml; 150 pg/ml; 200 pg/ml; 250 pg/ml; 300 pg/ml; 400 pg/ml) verwendet. Zusätzlich wurden

3 Qualitätskontrollstandards (125 pg/ml, 225 pg/ml, 350 pg/ml) gemessen. Als Sufentanil-Referenzlösung wurde Sufentanil-Citrat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) in der Konzentration 10 pg/µl in Methanol im wirkstofffreien Kunstplasma (Bio-Rad Laboratories AG, Reinach, Deutschland) genutzt. Für den internen Standard wurde Sufentanil D5 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) in der Konzentration 10 pg/µl mit einer finalen Konzentration von 300 pg/ml in allen Messproben gewählt. Jede Patientenproben-, Kalibrierungs- und Qualitätskontrollmessung wurde dreifach durchgeführt. Im Rahmen der Probenvorbereitung wurden für die zu messenden Kalibrierungs- und Qualitätskontrollmessungen jeweils 200 µl Kontrollplasma und für die Patientenproben-Messungen 200 µl des bei Raumtemperatur aufgetauten Patientenplasmas mit 200 µl 4%-iger Phosphorsäure sowie 6 µl internem Standard gemischt und in ein Eppendorf Reaktionsgefäß pipettiert.

Die darauffolgende Festphasenextraktion erfolgte mit der MCX µ-Elution Platte (Waters). 370 µl jeder vorbehandelten Probe wurde auf die Platte gegeben. Anschließend wurde jede Probe in einem ersten Schritt mit 200 µl 2%-iger Ameisensäure in 100 mM Ammoniumformat und in einem zweiten Schritt mit 200 µl Methanol gewaschen. Die Elution erfolgte mit 2x25 µl 50:50 ACN:Methanol mit 5% Strong Ammonia (32%). Anschließend wurde jede Probe mit 50 µl 97:2:1 H₂O:ACN:Ameisensäure verdünnt. Das gewonnene Extrakt wurde jeweils in ein Vial überpipettiert.

Danach wurden die Messungen an einem Agilent 1260 Infinity Liquid Chromatography System durchgeführt. Die Proben wurden chromatographisch mit einer stationären Phase einer Waters XSelect CSH C18 Säule (2,1x100 mm, 3,5 µm) und den mobilen Phasen aus Wasser und 0,1% Ameisensäure (Mobile Phase A) und aus Acetonitril und 0,1% Ameisensäure (Mobile Phase B) getrennt. Die Elutionsmittel wurden in folgenden zeitabhängigen Gradienten verwendet: 0 bis 3 Minuten 85% A auf 55 % A, 3 bis 4 Minuten 55% A auf 10% A, 4 bis 5 Minuten 10% A auf 85 % A, 5 bis 7 Minuten 85% A.

Das Injektionsvolumen der Proben betrug 15 µl. Die Flussrate war mit 0,4 ml/min konstant und die Säulentemperatur wurde bei 40°C gehalten.

Die Detektion erfolgte durch Elektrosprayionisation mittels Agilent 6130B Quadrupol-Massenspektrometer. Herangezogen wurde das Massen- zu Ladungsverhältnis $m/z = 387$ für Sufentanil und $m/z = 392$ für Sufentanil-D5 im positiven Einzelionenmodus. Das Verhältnis der Peakfläche von Sufentanil dividiert durch die Peakfläche von Sufentanil-Citrat wurde gegen die nominale Konzentration des Kalibrierstandards aufgetragen. Abschließend wurden anhand der Kalibrierungskurve Konzentrationswerte der Patientenplasma-Proben berechnet. Die Sufentanil-Konzentration wurde in pg/ml angegeben.

3.4 Datenanalyse

3.4.1 Pharmakokinetische Modellbildung mit NONMEM

3.4.1.1 NONMEM Dataset

Damit NONMEM die beobachteten Daten und gemessenen Plasma-Konzentrationen von allen Patienten verarbeiten kann, müssen diese zuerst in einer gemeinsamen ASCII-Textdatei (NONMEM Data Input File) im CSV-, TEXT- oder DAT-Dateiformat zusammengefasst werden. Die Grundstruktur des NONMEM Input Files ist festgelegt und enthält für jeden einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten alle relevanten Datenelemente, z.B. Dosierung, gemessene Plasma-Konzentration, Alter, Gewicht usw. In Tabelle 3 sind Datenelemente für das Propofol-Modell und für das Sufentanil-Modell angegeben.

Tabelle 3: NONMEM Data Input File

ID	TIME	CMT	AMT	RATE	DV	MDV	EVID	FLAG	SEX

Folgende weitere Datenelemente sind im Data Input File für das Propofol-Modell und Sufentanil-Modell enthalten: HR, HR_first, SYS, SYS_first, DIA, DIA_first, MAD, MAD_first, AGE, HGT, WGT, BMI, BFP, variable=DROP. Das Sufentanil-Modell enthält zusätzlich zu diesen die Datenelemente TV_CL1, TV_V1, Q2, V2, Q3, V3. Im Fließtext werden die Abkürzungen näher erläutert.

Jedes Datenelement wird in einer Spalte und jeder Datensatz in einer eigenen Zeile abgebildet. Jedes der Datenelemente hat einen ihm zugeordneten Wert. Die ID ist das erste Element in jeder Zeile, wobei jeder Patient durch eine eigene ID repräsentiert wird. In der Spalte „TIME“ werden die aufgezeichneten Zeiten von Ereignissen wie Dosierung und/oder Konzentrationsmessungen in aufsteigender Reihenfolge aufgeführt. Dabei erhält jedes Ereignis eine eigene Zuordnung, um die Art der Ereignisse unterscheiden zu können. Die Zuordnung wird in der mit EVID (Event Identification Data Item) bezeichneten Spalte festgelegt (0 = observation, 1 = dose und 2 = other). CMT (Compartment Number Data Item) steht für die Nummer des Kompartiments, auf das sich das Ereignis z.B. „Dosing“ bezieht (1 = zentrales Kompartiment, 2 = schnelles peripheres Kompartiment, 3 = langsames peripheres Kompartiment).

Die Dosierung wird aus der Kombination der Datenelemente AMT (Amount of Dose) und RATE (Rate) in Abhängigkeit von der Zeit (TIME) kodiert. Dabei steht AMT für die zu diesem Zeitpunkt (TIME) zugeführte Menge des Arzneimittels (Propofol und Sufentanil jeweils in (µmol)), während RATE die Laufrate bezeichnet, mit der das Arzneimittel verabreicht wird.

Anders ausgedrückt steht RATE für AMT pro Einheit TIME (Propofol in ($\mu\text{mol}/\text{min}$)). Nimmt RATE den Wert 0 an, wird angenommen, dass die Dosis als Bolus gegeben wurde. Bei RATE >0 wurde das Medikament mit einer konstanten Laufrate infundiert (5,90,117).

Die gemessenen Plasmakonzentrationen ($\mu\text{mol}/\text{l}$) wurden als DV (Dependent Variable Data Item) festgelegt.

Durch den Term FLAG wurde eine definierte Covariate hinzugefügt oder entfernt.

Desweiteren wurden für beide Modelle Geschlecht (SEX), Herzfrequenz (HR), systolischer/diastolischer/mittlerer arterieller Blutdruck (SYS/DIA/MAD), Alter (AGE), Körpergröße (HGT), Gewicht (WGT), BMI und Körperfettanteil (BFP) als mögliche Covariaten berücksichtigt. Neben den Covariaten Herzfrequenz (HR) und Blutdruck (SYS/DIA/MAD) wurden zusätzlich mit jeder neuen Messung der Einfluss des Ausgangswertes und der Herzfrequenz- bzw. Blutdruckänderung (Bsp. HR-HR_first bzw. SYS-SYS_first oder HR/HR_first bzw. SYS/SYS_first) als zwei weitere zeitveränderliche Covariaten getestet.

Wenn für die Modellschätzung von NONMEM Variablen nicht berücksichtigt wurden, wurde variable=DROP verwendet (5,90,117). Der Datensatz enthielt in diesem Fall Text und keine numerischen Werte.

Um die Interaktion zwischen Propofol und Sufentanil untersuchen zu können, wurden dem Sufentanil-Modell die für Propofol individuell abgeschätzten Parameter ohne Covariateneinfluss (TV_CL 1, TV_V1, Q2, V2, Q3, V3) angehängt. Die Definition der Parameter ist dem Control File unter \$PK zu entnehmen (siehe 3.4.1.2, Tabelle 4 und Tabelle 5 im Anhang).

3.4.1.2 NONMEM Control File

Die Modellbildung und -berechnung erfolgt in NONMEM mit Hilfe eines durch NM-TRAN (NonMemTranslator) übersetzten Programmiercodes, dem so genannten Control File. Dieser stellt ebenfalls eine ASCII-Textdatei dar und besteht aus einer Reihe von Datensätzen bzw. Codeblöcken (Records), wobei jeder neue Datensatz mit einem Dollar-Zeichen „\$“ angeführt wird. Die Records liefern vom Benutzer eingegebene Regeln und Anforderungen für die Modellbildung, die durch NM-TRAN in eine für NONMEM lesbare Form umgewandelt werden. Für diese Arbeit wurden voneinander getrennt ein Propofol-Modell und ein Sufentanil-Modell erstellt. In der Tabelle 4 sind die für die NONMEM-Analyse verwendeten Records aufgeführt (5,90,117).

Tabelle 4: Verwendete Records im Control File für die Modellberechnung mittels NONMEM

\$Records	Beschreibung
\$SIZES	Freigabe einer festgelegten Datenmenge für NM-TRAN
\$PROBLEM	Titel des Problems bzw. der Fragestellung (Bsp. „Propofol“, „Propofol+Sufentanil“)
\$INPUT	Liste und Reihenfolge der zu verwendenden Datenelemente (Data Input File)
\$DATA	Bereitstellung des Filepath der zu verwendenden Datendatei für NM-TRAN
\$SUBROUTINES	Anpassung des Modells und Parametrisierung an die Daten, hier jeweils: ADVAN6 TOL=6
\$MODEL	Definition der Anzahl und Eigenschaften der Kompartimente
\$PK	Zuordnung von THETAs zu Fixed Effect Parametern mit Spezifizierung deren interindividueller Variabilität und Einfluss durch Kovariaten
\$DES	Differentialgleichungssystem, das die Änderungsrate der Konzentration des Medikaments in einem Kompartiment angibt
\$ERROR	Spezifizierung des residuellen Fehlers
\$THETA	Initiale Schätzung für jeden Fixed Effect Parameter mit Ober- und Untergrenze
\$OMEGA	Initiale Schätzung der Varianz der interindividuellen Variabilität
\$SIGMA	Initiale Schätzung der Varianz der intraindividuellen Variabilität
\$EST	Festlegung von Methoden für die Schätzung
\$COV	Generierung von Standardfehlern (RSE) für die Parameter (THETA, OMEGA, SIGMA)
\$TABLE	Anfertigung einer Tabelle mit angefordertem Inhalt

Zunächst wurde ein geeignetes Strukturmodell (f) ausgewählt, welches die erhobenen Daten am geeignetsten beschreiben und den zeitlichen Verlauf der Medikamentenkonzentration am besten widerspiegeln konnte (Bsp.: 2-Kompartiment-Modell). Neben benutzerdefinierten Modellen standen hierfür eine Reihe von in NONMEM integrierten Modelltypen zur Auswahl, die als ADVANs bezeichnet werden. In diesem ersten Basisstrukturmodell wurden die Parameter der Fixed Effects (θ) definiert, einschließlich der Anzahl der zu schätzenden interindividuellen Variabilitäten (η), und ein passendes Fehlermodell für die Beschreibung der intraindividuellen Variabilität (ϵ) ausgewählt.

Anschließend wurde das Modell mit NONMEM getestet. Dabei wurden die initialen Schätzwerte für die Parameter vorgegeben und dann durch NONMEM mit dem Ziel berechnet, diese zu optimieren und diejenigen finalen Schätzwerte zu bestimmen, die die Likelihood maximieren bzw. zum Minimum der Objective Function führen. Teilweise wurden Parameter

der Fixed Effects und der Random Effects fixiert, falls andere Bestandteile des Modells getestet werden sollten.

Nach Auswahl eines Ausgangsmodells erfolgten im nächsten Schritt die Evaluation und Selektion von relevanten Covariaten. Dabei kam das „forward selection procedure“ und „backward elimination procedure“ zur Anwendung. In der stufenweisen „forward selection procedure“ wurde in einem ersten Schritt jede Covariate einzeln in das Modell eingefügt. Zeigte sich durch die Aufnahme einer Covariate ins Modell eine signifikante Verbesserung, wurde die Covariate im darauffolgenden Schritt im Modell belassen und anschließend der Einfluss der verbliebenen Covariaten auf dieses Modell getestet. Sofern alle Covariaten getestet wurden und sich keine Verbesserung des Modells mehr nachweisen lassen konnte, wurde mit der „backward elimination procedure“ begonnen. Dieses Verfahren beruht auf der stufenweisen Elimination relevant getesteter Covariaten aus dem Modell. Für das endgültige Modell wurden schließlich nur die Covariaten ausgewählt, deren Entfernung aus dem Modell zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zum Referenzmodell führten (98).

Als Erstes wurde das Propofol-Modell entwickelt und anschließend das Sufentanil-Modell. Danach wurden einerseits der Einfluss der Propofol-Konzentration auf die Sufentanil-Modellparameter und andererseits der Einfluss der Sufentanil-Konzentration auf die Propofol-Modellparameter untersucht.

Unter \$DES wird für das entwickelte Modell mittels Differentialgleichungssystem die Änderungsrate der Masse im dazugehörigen Kompartimentvolumen zu einem beliebigen Zeitpunkt ausgedrückt. Jedem Kompartiment wird eine Gleichung $DADT(i)$ zugeordnet, wobei (i) für das jeweilige Kompartiment steht. Die Änderungsrate der Konzentration eines Medikaments ist dabei abhängig von der Transferkonstanten k und der Masse A . Zum Beispiel kann ein Konzentrationsabfall aus dem Kompartiment V_1 mit $DADT(1) = -k_{12} \cdot A(1)$ ausgedrückt werden. Dabei ist $A(1)$ die Masse in V_1 zum aktuellen Zeitpunkt. Gleichungen können aber auch berücksichtigen, dass die Änderungsrate des Medikaments im Kompartiment von der Menge des Medikaments in mehr als einem Kompartiment und vom Transfer in und aus diesen Kompartimenten abhängt (90).

3.4.1.3 Modellbewertung

Für das finale pharmakokinetische Modell wurden während des Entwicklungsprozesses verschiedene Modelle zur Beschreibung der beobachteten Daten getestet. Dabei wurden zur Modellbewertung die im Folgenden beschriebenen Kriterien herangezogen.

Zum einen wurde die Objective Function (OFV bzw. -2LogL) zweier Modelle miteinander verglichen und deren Differenz (ΔOFV) berechnet, die einer Chi²-Verteilung folgt. Abhängig von einem definierten Freiheitsgrad, wobei dieser der Differenz der Anzahl der Parameter der zu vergleichenden Modelle entspricht, musste sich dabei die Objective Function des zu

vergleichenden Modells vom Referenzmodell im Rahmen eines festgelegten Signifikanzniveaus verringern, um eine statistisch signifikante Verbesserung hervorzurufen. Die notwendige Δ OFV zweier Modelle mit zugehörigem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ für den Freiheitsgrade 1 betrug 3,84 (117).

Für jeden einzelnen Parameter (THETA, OMEGA, SIGMA) im Modell wurde der prozentuale relative Standardfehler (%RSE) als Maß für die Präzision der NONMEM-Parameterschätzung ermittelt.

Ein weiteres Kriterium für den Vergleich von Modellen stellten die visuellen bzw. graphischen Darstellungsweisen in Form von GOF(Goodness-of-fit)-Abbildungen dar (siehe 2.4.7). Dafür wurden die gemessenen (DV) Konzentrationen einerseits mit den durch das Modell vorhergesagten populations-bezogenen Konzentrationen (PRED) und andererseits mit den durch das Modell vorhergesagten individuell-bezogenen (IPRED) Konzentrationen gegenübergestellt. Desweiteren wurden die Weighted Residuals (WRES) mit den gemessenen Konzentrationen (DV) korreliert, um einen Vergleich der residuellen Fehler innerhalb und zwischen den Modellen zu ermöglichen.

Für die Bewertung der Präzision der Modelle wurden zusätzlich der mittlere absolute Vorhersagefehler (Median Absolute Prediction Error, MDAPE) und der mittlere Vorhersagefehler (Median Performance Error, MDPE) berechnet. Der MDPE stellt ein Maß der Über- oder Unterschätzung (Bias) der gemessenen Konzentration im Vergleich zur vorhergesagten Konzentration dar. Der MDAPE gilt als Maß für die Genauigkeit bzw. Streuung der Werte.

Nach Abschluss der NONMEM-Analyse liegen die Ergebnisse zur weiteren Interpretation im so genannten NONMEM Output File vor.

3.4.2 Statistik

Die Angabe der demographischen Daten erfolgte als Durchschnitt (Mean) sowie Standardabweichung (SD), die intraoperativen Daten zusätzlich als Minimum und Maximum. Innerhalb der Goodness-of-fit Plots wurde die lineare Regression zur Line of Identity mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Von 35 eingeschlossenen Patienten wurden 35 Patienten ausgewertet; 19 waren männlich und 16 weiblich. 11 Patienten waren aus der Klinik für Unfallchirurgie und 24 Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie.

Das durchschnittliche Alter lag bei 63 (± 11 SD) Jahren, die Größe bei 1,72 ($\pm 0,1$ SD) m, das Gewicht bei 77 (± 14 SD) kg, der BMI bei 26 ($\pm 3,7$ SD) kg/m^2 und der Körperfettanteil bei 26 ($\pm 6,4$ SD) %. Die Tabelle 1 im Anhang zeigt die demographischen Daten jedes einzelnen Patienten.

4.2 Messdaten

Der Messzeitraum erstreckte sich bei 32 Patienten bis zur Extubation. 2 Patienten wurden beatmet auf Intensivstation verlegt. In diesen Fällen endete die Messung beim Verlassen des OP. In einem Fall fiel die Aufzeichnung der Daten durch die Clinedmon-Software vor OP-Ende aus. Die Messdauer betrug durchschnittlich 251 (± 82 SD) Minuten. Insgesamt wurden 341 Blutproben entnommen, pro Patienten im Durchschnitt 10 (± 3 SD), minimal 6 und maximal 16. Von den Blutproben konnten 341 Propofol-Messungen und 337 Sufentanil-Messungen durchgeführt werden. Die gemittelte verabreichte Menge Propofol während einer Allgemeinanästhesie betrug 2744,74 ($\pm 1318,26$ SD) mg, die Menge Sufentanil 96,55 ($\pm 45,93$ SD) μg . Die Plasmakonzentrationen von Propofol und Sufentanil lagen bei 3,9 ($\pm 1,3$ SD) $\mu\text{g/ml}$ bzw. 155 (± 75 SD) pg/ml .

Bei 16 Patienten wurde die Allgemeinanästhesie mit einem Regionalanästhesieverfahren kombiniert durchgeführt, in 13 Fällen mit einer Periduralanästhesie und in 3 Fällen mit einer Interskalenären Plexusanästhesie. Die Tabelle 2 im Anhang gibt die Messdaten pro Patienten wieder. Die Tabelle 3 im Anhang bietet eine Übersicht über präoperative Medikamenteneinnahmen von Benzodiazepinen und Opioiden und angewendete Regionalanästhesieverfahren.

4.3 NONMEM-Analyse

4.3.1 Pharmakokinetisches Modell für Propofol

Für Propofol wurde ein 3-Kompartiment-Modell mit einem zentralen und zwei peripheren Kompartimenten definiert. Für das Modell wurden die folgenden Parameter abgeschätzt: die Verteilungsvolumina der Kompartimente V_1 , V_2 und V_3 , die Perfusionsraten zwischen den Kompartimenten Q_2 und Q_3 und die Eliminationsclearance $Cl_{\text{elim(Propofol)}}$. Für die Eliminationsclearance $Cl_{\text{elim(Propofol)}}$ konnten die Kovariaten Größe, Alter (wenn > 60 Jahre) und

der Quotient aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck identifiziert werden. Für das Verteilungsvolumen V_1 wurde ebenfalls die Größe als Covariate eingeschlossen (Abbildung 5). Die Parametrisierung des Propofol-Modells kann Tabelle 5 entnommen werden.

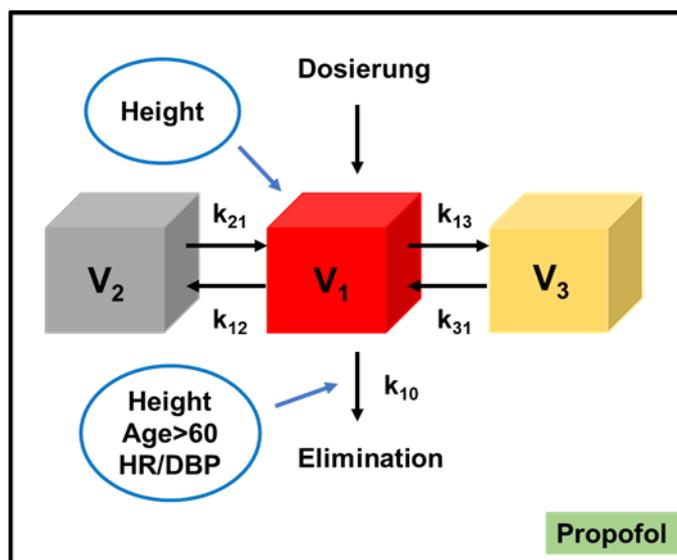


Abbildung 5: Pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell für Propofol

Tabelle 5: Parametrisierung des 3-Kompartiment-Modells für Propofol mit Fixed Effect Parametern (θ , Theta) und Random Effect Parametern (η , Eta).

Modellparameter	Parametrisierung
V_1	$\theta_1 \cdot \text{EXP}(\eta_1) \cdot (\text{HGT}/1.72)^{0.2}$
V_2	$\theta_3 \cdot \text{EXP}(\eta_2)$
V_3	$\theta_4 \cdot \text{EXP}(\eta_3)$
$Cl_{\text{elim(Propofol)}}$	$\theta_5 \cdot \text{EXP}(\eta_4) \cdot (\text{HGT}/1.72)^{0.6} \cdot (\text{HR}/\text{DIA})^{0.7}$
$Cl_{\text{elim(Propofol) (Age>60)}}$	$\theta_5 \cdot \text{EXP}(\eta_4) \cdot (\text{HGT}/1.72)^{0.6} \cdot (\text{HR}/\text{DIA})^{0.7} \cdot (\text{AGE}/60)^{0.8}$
Q_2	$\theta_9 \cdot \text{EXP}(\eta_5)$
Q_3	$\theta_{10} \cdot \text{EXP}(\eta_6)$

Die Berechnung der Transferkonstanten erfolgte aus dem Quotienten aus der Perfusionsrate Q zwischen den Kompartimenten ([l/min]) und dem jeweiligen Verteilungsvolumen V ([l]). Die vom Modell geschätzten Werte für die Transferkonstanten sind in Tabelle 6 dargestellt. Der Einfluss der Covariaten, wie in der Parametrisierung dargestellt, wurde mit Hilfe des Power-Modells ermittelt. Interindividuelle Variabilitäten (IIV) wurden im Modell mit dem exponentiellen Fehlermodell beschrieben.

Tabelle 6: Transferkonstanten [min^{-1}] des 3-Kompartiment-Modells für Propofol und zugehörige Quotienten aus Q ($[\text{l}/\text{min}]$) und V ($[\text{l}]$). Dargestellt sind die Transferkonstanten für einen Patienten mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Wert von 1 für den Quotienten HR/DIA (Bsp.: Herzfrequenz 80/Minute, Blutdruck 120/80 mmHg) sowie einem Alter ≤ 60 Jahren und 80 Jahren.

Transferkonstanten	Blutfluss [$[\text{l}/\text{min}]$]/ Verteilungsvolumen [$[\text{l}]$]	Wert
k_{12} [min^{-1}]	Q_2/V_1	0.102
k_{21} [min^{-1}]	Q_2/V_2	0.083
k_{13} [min^{-1}]	Q_3/V_1	0.048
k_{31} [min^{-1}]	Q_3/V_3	0.005
k_{10} [min^{-1}]	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}/V_1$	0.192
k_{10} [min^{-1}] (Age>60)	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}/V_1$ (Age=60)	0.192
k_{10} [min^{-1}] (Age>60)	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}/V_1$ (Age=80)	0.154

Tabelle 7 gibt die abgeschätzten Werte für die Fixed Effect Parameter Theta ($\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5, \theta_6, \theta_7, \theta_8, \theta_9, \theta_{10}$) an. θ_{11} bis θ_{18} wurden für das Sufentanil-Modell vergeben.

Für die Parameter $Cl_{\text{elim(Propofol)}}$ und V_2 konnte die Varianz der interindividuellen Variabilität abgeschätzt werden.

Die IIV auf V_1 zeigte eine signifikante Erniedrigung der Objective Function (ΔOFV 10.2, $p=0.0014$) im Grundmodell. Die Hinzunahme der Covariate Größe führte im neuen Modell zu keiner signifikanten Abnahme der Objective Function (ΔOFV 2.17, $p=0.14$).

Die intraindividuelle Variabilität des pharmakokinetischen Modells für Propofol wurde mit dem proportionalen Restfehlermodell beschrieben:

$$Y = \text{IPRED} * (1 + \text{EPS}(1)) + \text{EPS}(2)$$

Tabelle 7: Pharmakokinetische Modell-Parameter mit geschätzten Fixed-Effect- und Random-Effect-Parametern. Zusätzlich zum abgeschätzten Wert ist der Relative Standard Error RSE (%) angegeben.

Fixed Effect Parameter	Interpretation	Wert
θ_1	V_1	11.2 (17.8%)
θ_2	V_1 (Height)	10.7 (32.7%)
θ_3	V_2	13.7 (28%)
θ_4	V_3	116 (34.3%)
θ_5	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}$	2.15 (6.1%)
θ_6	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}$ (Height)	2.34 (31.9%)
θ_7	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}$ (HR/DBP)	0.374 (24.4%)
θ_8	$Cl_{\text{elim(Propofol)}}$ (Age>60)	-0.768 (48%)
θ_9	Q_2	1.14 (19.4%)
θ_{10}	Q_3	0.542 (12.8%)

Random Effect Parameter	Interpretation	Wert
Ω_1	$Cl_{elim(Propofol)}$ [%]	16.3% (11.9%)
Ω_2	V_2 [%]	101% (16.8%)

Für das Propofol-Modell gelten die in Tabelle 8 zusammengefassten Änderungsraten der Konzentration in den Kompartimenten V_1 , V_2 und V_3 .

Tabelle 8: Änderungsrate der Konzentration in den Kompartimenten 1,2 und 3, ausgedrückt durch die Gleichungen DADT(1), DADT(2) und DADT(3), in Abhängigkeit von der entsprechenden Masse A [mg] und der Transferkonstanten k [min^{-1}].

Instantaneous Rate of Change of Mass
$DADT(1) = -k_{10} \cdot A(1) - k_{12} \cdot A(1) + k_{21} \cdot A(2) - k_{13} \cdot A(1) + k_{31} \cdot A(3)$
$DADT(2) = k_{12} \cdot A(1) - k_{21} \cdot A(2)$
$DADT(3) = k_{13} \cdot A(1) - k_{31} \cdot A(3)$

Die Objective Function wurde zur Evaluierung der Güte des Modells genutzt. Tabelle 9 zeigt dies für den Einschluss der Covariaten Größe, Alter > 60 Jahren und den Quotienten aus Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck. Die Goodness-of-fit Plots des 3-Kompartiment-Modells von Propofol, das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression und zur Line of Identity sowie MDAPE und MDPE sind in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 9: Durch den Einschluss von Covariaten konnte die Objective Function um mindestens 3.84 Punkte gesenkt werden. Angegeben sind die Differenz der OFV (ΔOFV) zum Grundmodell mit zugehörigem Signifikanzniveau für die entsprechenden Parameter des Propofol-Modells.

Parameter	ΔOFV	p
V_1 (Height) [l/min]	11.4	0.000754
$Cl_{elim(Propofol)}$ (Height) [l/min]	12.8	0.000343
$Cl_{elim(Propofol)}$ (HR/DBP) [l/min]	25.3	0.000000493
$Cl_{elim(Propofol)}$ (Age>60) [l/min]	6.43	0.0112

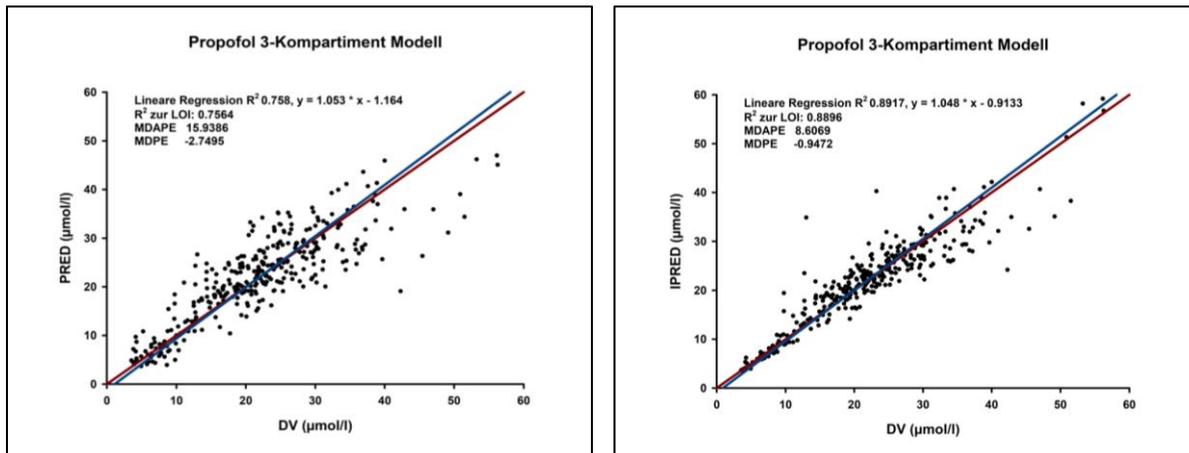


Abbildung 6: Goodness-of-fit-Abbildungen für die gemessenen Werte DV (= Dependent Value, in $\mu\text{mol/l}$) links aufgetragen gegen die Vorhersage des Modells, basierend auf den populationsbezogenen PRED (= Predicted, in $\mu\text{mol/l}$) und rechts aufgetragen gegen die Modellvorhersage auf Grundlage der IPRED (= Individual Predicted, in $\mu\text{mol/l}$) für das 3-Kompartiment-Modell von Propofol. Angegeben ist zusätzlich das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression (blaue Linie), zur Line of Identity (rote Linie) sowie der MDAPE und MDPE.

Die Abbildung 7 zeigt die Weighted Residuals.

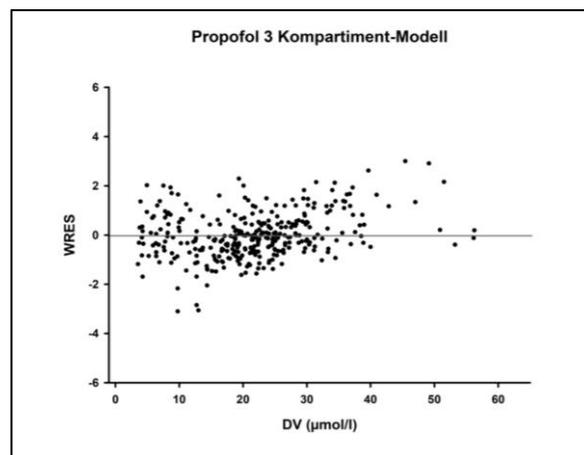


Abbildung 7: Weighted Residuals für das 3-Kompartiment Modell von Propofol.

Für das Propofol-Modell ergeben sich zusammengefasst die folgenden abgeschätzten und daraus berechneten pharmakokinetischen Parameter (Tabelle 10):

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter des Propofol-Modells für einen Patienten mit einer Körpergröße von 1,72 m, einem Alter < 60 Jahren, einer Herzfrequenz von 80 und einem Blutdruck von 120/80 mmHg.

Pharmakokinetische Parameter	Wert
Verteilungsvolumen [l]	
- zentral (V_1)	11,2
- schnell äquilibrierend (V_2)	13,7
- langsam äquilibrierend (V_3)	116
Clearance [l/min]	
- Eliminationsclearance $Cl_{elim(Propofol)}$	2,15
- Cl_2	1,14
- Cl_3	0,58
Transferkonstanten [min^{-1}]	
- k_{12}	0,102
- k_{21}	0,083
- k_{13}	0,048
- k_{31}	0,005
- k_{10}	0,192

4.3.2 Pharmakokinetisches Modell für Sufentanil

Für Sufentanil wurde ein 3-Kompartiment-Modell mit einem zentralen und zwei peripheren Kompartimenten definiert. Dabei wurde das Propofol- um das Sufentanilmodell erweitert, sodass sechs Verteilungsvolumina resultierten. Die Dosierung erfolgte dabei in das jeweilige zentrale Verteilungsvolumen, die Elimination aus dem jeweiligen zentralen Verteilungsvolumen (Abbildung 8). Die Parameter des Propofol-Modells wurden im Interaktionsmodell fixiert. Für die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ konnten die Covariaten Alter (> 60 Jahre) und die Propofolkonzentration in V_1 ($C_{Propofol} = \frac{A(1)}{V_1}$) identifiziert werden (Abbildung 8 und Tabelle 11). Dabei wurde die Eliminationskonstante von Sufentanil (k_{40}) mit Hilfe einer Interaktionskonstanten (k_i) durch folgende Gleichung beschrieben:

$$k_{40} = \frac{Cl_{elim(Sufentanil)}}{V_4 * (1 + C_{Propofol} / k_i)}$$

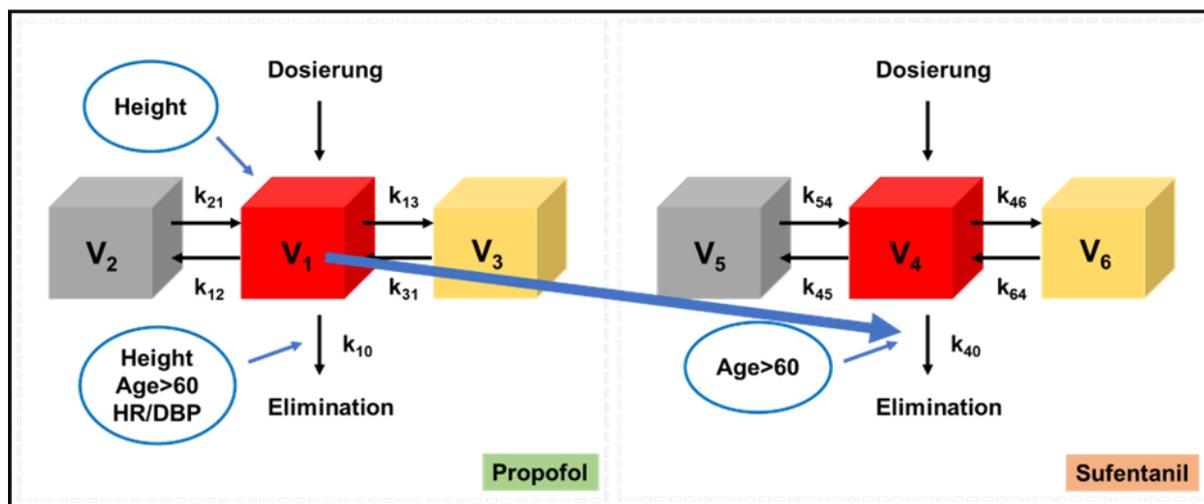


Abbildung 8: Pharmakokinetisches Modell für Sufentanil (rechts) und Interaktion von Propofol und Sufentanil durch den Einfluss der Propofolkonzentration in V_1 auf $Cl_{elim(Sufentanil)}$.

Tabelle 11: Parametrisierung des 3-Kompartiment-Modells für Sufentanil mit Fixed Effect Parametern (θ , Theta) und Random Effect Parametern (η , Eta).

Modellparameter	Parametrisierung
V_4	$\theta_{11} \cdot \text{EXP}(\eta_7)$
V_5	$\theta_{12} \cdot \text{EXP}(\eta_8)$
V_6	θ_{13}
$Cl_{elim(Sufentanil)}$	$\theta_{14} \cdot \text{EXP}(\eta_9) / (1 + C_{Propofol} / \theta_{18})$
$Cl_{elim(Sufentanil)} (\text{Age}>60)$	$\theta_{14} \cdot \text{EXP}(\eta_9) \cdot (\text{AGE}/60)^{0.15} / (1 + C_{Propofol} / \theta_{18})$
Q_5	$\theta_{16} \cdot \text{EXP}(\eta_{10})$
Q_6	$\theta_{17} \cdot \text{EXP}(\eta_{11})$

Die Berechnung der Transferkonstanten erfolgte aus dem Quotienten aus der Perfusionsrate Q zwischen den Kompartimenten (l/min) und dem jeweiligen Verteilungsvolumen V (l). Die vom Modell abgeschätzten Werte für die Transferkonstanten werden in Tabelle 12 dargestellt. Der Einfluss der Covariate Alter > 60 Jahren auf die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$, wie in der Parametrisierung dargestellt, wurde mit Hilfe des Power-Modells ermittelt.

Tabelle 12: Transferkonstanten [min^{-1}] des 3-Kompartiment-Modells für Sufentanil und zugehörige Quotienten aus Q [l/min] und V [l]. Dargestellt sind die Transferkonstanten für einen Patienten mit einem Alter ≤ 60 Jahren mit $C_{\text{Propofol}} 0 \mu\text{g}/\text{ml}$ und $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($22,4 \mu\text{mol}/\text{l}$) und für einen 80-jährigen Patienten mit $C_{\text{Propofol}} 0 \mu\text{g}/\text{ml}$ und $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($22,4 \mu\text{mol}/\text{l}$).

Transferkonstanten	Blutfluss [l/min]/ Verteilungsvolumen [l]	Wert
$k_{45} [\text{min}^{-1}]$	Q_5/V_4	0.211
$k_{54} [\text{min}^{-1}]$	Q_5/V_5	0.126
$k_{46} [\text{min}^{-1}]$	Q_6/V_4	0.211
$k_{64} [\text{min}^{-1}]$	Q_6/V_6	0.013
$k_{40} [\text{min}^{-1}]$	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})/(V_4 * (1+C_{\text{Propofol}}/k_i))$ ($C_{\text{Propofol}}=0 \mu\text{g}/\text{ml}$)	0.456
$k_{40} [\text{min}^{-1}]$	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})/(V_4 * (1+C_{\text{Propofol}}/k_i))$ ($C_{\text{Propofol}}=4 \mu\text{g}/\text{ml}$)	0.374
$k_{40} [\text{min}^{-1}]$ (Age>60)	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})/(V_4 * (1+C_{\text{Propofol}}/k_i))$ (Age=80, $C_{\text{Propofol}}=0 \mu\text{g}/\text{ml}$)	0.331
$k_{40} [\text{min}^{-1}]$ (Age>60)	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})/(V_4 * (1+C_{\text{Propofol}}/k_i))$ (Age=80, $C_{\text{Propofol}}=4 \mu\text{g}/\text{ml}$)	0.271

Die Varianz der interindividuellen Variabilität wurde auf die $Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})$ sowie Q_6 festgelegt. Für die Beschreibung der IIV wurde das exponentielle Fehlermodell angewendet.

Tabelle 13 gibt die geschätzten Werte der Fixed-Effect- sowie der Random-Effect-Parameter für das Sufentanil-Modell an.

Die intraindividuelle Variabilität des pharmakokinetischen Modells für Sufentanil wurde am besten mit dem proportionalen Restfehlermodell beschrieben:

$$Y = \text{IPRED} * (1 + \text{EPS}(1)) + \text{EPS}(2).$$

Tabelle 13: Pharmakokinetische Modell-Parameter mit geschätzten Fixed-Effect- und Random-Effect-Parametern für das Sufentanil-Modell. Zusätzlich zum abgeschätzten Wert ist der Relative Standard Error RSE (%) angegeben.

Fixed Effect Parameter	Interpretation	Wert
θ_{11}	V_4	3.9 (29%)
θ_{12}	V_5	6.52 (17.9%)
θ_{13}	V_6	64.7 (13.4%)
θ_{14}	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})$	1.78 (13.4%)
θ_{15}	$Cl_{\text{elim}}(\text{Sufentanil})$ (Age>60)	-1.11 (39.9%)
θ_{16}	Q_5	0.822 (23.8%)
θ_{17}	Q_6	0.821 (27.2%)
θ_{18}	k_i Propofol	101 (45.9%)

Random Effect Parameter	Interpretation	Wert
Ω_3	$Cl_{elim}(\text{Sufentanil})$ [%]	22.3% (20.5%)
Ω_4	Q_6 [%]	74.1% (31.7%)

Für das Sufentanil- und Interaktions-Modell mit Propofol gelten die in Tabelle 14 zusammengefassten Änderungsraten der Konzentration in den Kompartimenten V_4 , V_5 und V_6 .

Tabelle 14: Änderungsrate der Konzentration in den Kompartimenten 4, 5 und 6 des Sufentanil-Modells, beschrieben durch die Gleichungen DADT(4), DADT(5) und DADT(6), jeweils in Abhängigkeit von der entsprechenden Masse A [mg] und der Transferkonstanten k [min^{-1}]. Durch die Gleichung DADT(4) wird die Interaktion von Propofol und Sufentanil deutlich durch die zusätzliche Abhängigkeit der Änderungsrate der Konzentration von Sufentanil in V_4 von der Propofolkonzentration in V_1 .

Instantaneous Rate of Change of Mass (Sufentanil)
$DADT(4) = -k_{40}/(1+A(1)/V_1/k_i)*A(4) - k_{45}*A(4) + k_{54}*A(5) - k_{46}*A(4) + k_{64}*A(6)$
$DADT(5) = k_{45}*A(4) - k_{54}*A(5)$
$DADT(6) = k_{46}*A(4) - k_{64}*A(6)$

Die Objective Function wurde zur Evaluierung der Güte des Modells genutzt. Tabelle 15 zeigt dies für den Einschluss der Covariaten Alter > 60 Jahren und der Propofolkonzentration in V_1 . Die Goodness-of-fit Plots des 3-Kompartiment-Modells von Sufentanil, das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression und zur Line of Identity sowie MDAPE und MDPE sind in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 15: Angegeben sind die Differenz der OFV (ΔOFV) zum Grundmodell mit zugehörigem Signifikanzniveau für die entsprechenden Parameter des Sufentanil-Modells.

Parameter	ΔOFV	p
$Cl_{elim}(\text{Sufentanil})$ (Age>60) [l/min]	8.396	0.00376
$Cl_{elim}(\text{Sufentanil})$ (k_i Propofol) [l/min]	9.83	0.00172

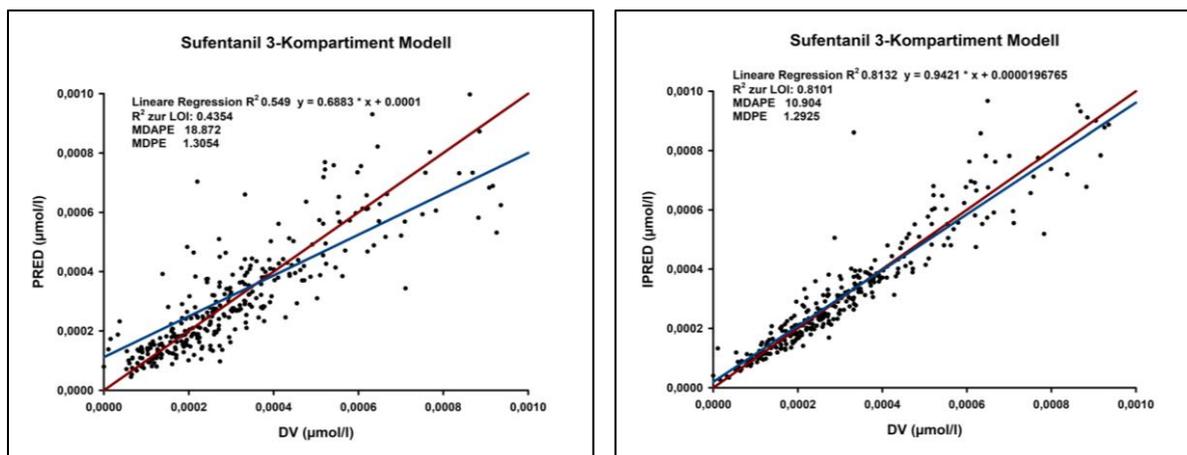


Abbildung 9: Goodness-of-fit-Abbildungen für die gemessenen Werte DV (= Dependent Value, in $[\mu\text{mol/l}]$) links aufgetragen gegen die Vorhersage des Modells, basierend auf den populationsbezogenen PRED (= Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) und rechts aufgetragen gegen die Modellvorhersage auf Grundlage der IPRED (= Individual Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) für das 3-Kompartiment-Modell von Sufentanil. Angegeben ist zusätzlich das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression (blaue Linie), zur Line of Identity (rote Linie) sowie der MDAPE und MDPE.

Die Abbildung 10 zeigt die Weighted Residuals.

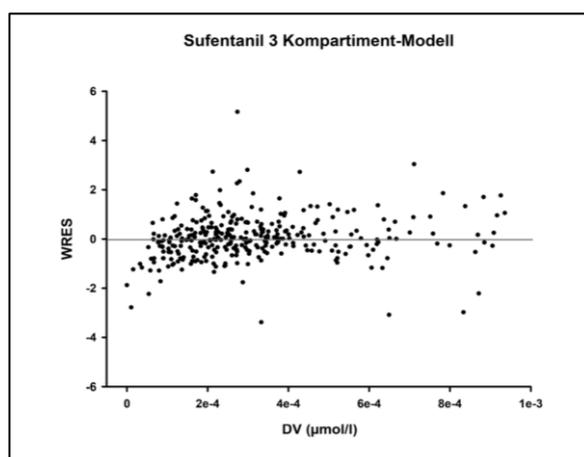


Abbildung 10: Weighted Residuals für das 3-Kompartiment Modell von Sufentanil.

Für das Sufentanil-Modell ergeben sich zusammengefasst die folgenden abgeschätzten und daraus berechneten pharmakokinetischen Parameter (Tabelle 16):

Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter des Sufentanil-Modells für einen Patienten mit einem Alter ≤ 60 Jahren und einer Propofolkonzentration in V_1 von $0 \mu\text{g/ml}$.

Pharmakokinetische Parameter	Wert
Verteilungsvolumen [l]	
- zentral (V_4)	3,9
- schnell äquilibrierend (V_5)	6,52
- langsam äquilibrierend (V_6)	64,7
Clearance [l/min]	
- Eliminationsclearance $Cl_{\text{elim(Sufentanil)}}$	1,78
- Cl_5	0,82
- Cl_6	0,84
Transferkonstanten [min^{-1}]	
- k_{45}	0,211
- k_{54}	0,126
- k_{46}	0,211
- k_{64}	0,013
- k_{40}	0,456

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, für die Medikamente Propofol und Sufentanil ein populationspharmakokinetisches Modell mit Hilfe von NONMEM zu beschreiben. Dabei sollten auf die Pharmakokinetik einflussnehmende Covariaten und mögliche Interaktionen zwischen den beiden Arzneimitteln festgestellt und bewertet werden.

5.1 Populationspharmakokinetische Auswertung

5.1.1 Propofol-Modell

Für Propofol konnte die Pharmakokinetik mit einem 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Modelle mit weniger oder mehr Kompartimenten führten zu keiner signifikanten Besserung. Als relevante Covariaten wurden Alter > 60 Jahren, Körpergröße und der Quotient aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck auf $Cl_{elim(Propofol)}$ sowie die Größe auf V_1 identifiziert. Der Einschluss der jeweiligen demographischen Faktoren in das finale Modell führte zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zum Grundmodell, die unterschiedlich stark ausgeprägt war (siehe Tabelle 9). Vor allem die Covariate Quotient aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck auf $Cl_{elim(Propofol)}$ führte zu einer deutlichen Reduktion der Objektive Function ($\Delta OFV > 20$).

Das Modell zeigt eine Zunahme des Volumens des zentralen Kompartiments V_1 mit zunehmender Körpergröße.

Die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Propofol)}$ nimmt mit steigender Körpergröße und größer werdendem Quotienten aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck zu.

Durch Einschluss der Covariate Alter > 60 Jahren resultiert eine Abnahme der Eliminationsclearance $Cl_{elim(Propofol)}$, die mit steigendem Alter weiter fällt. Die Transferkonstante k_{10} nimmt mit zunehmendem Alter über 60 Jahren ebenfalls ab.

Vergleicht man die Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen, so zeigen sich einige Übereinstimmungen. In vielen Publikationen wird ebenfalls ein 3-Kompartiment-Modell für die Beschreibung der Pharmakokinetik von Propofol angewendet (siehe 2.3.2). Tabelle 17 stellt die vom Modell dieser Arbeit abgeschätzten Werte und die der Modelle von Marsh (76), Schnider (103) und Eleveld (25) dar.

Tabelle 17: Vergleich pharmakokinetischer Parameter der 3-Kompartiment-Modelle von Marsh (76), Schnider (103) und Eleveld (25) mit dem Modell dieser Arbeit für einen männlichen Patienten mit 70 kg Körpergewicht, einer Größe von 170 cm, einem Alter von 35 Jahren, einem Blutdruck von 120/80 mmHg und einer Herzfrequenz von 60/Minute.

	Aktuelles Modell	Marsh	Schnider	Eleveld
V_1 [l]	9,9	16	4,3	6,28
V_2 [l]	13,7	32,7	25,9	25,5
V_3 [l]	116	203	238	273
$Cl_{elim(Propofol)}$ [l/min]	2,0	1,9	1,69	1,79

Gut vergleichbar ist die vom Modell abgeschätzte Clearance mit den Werten der anderen genannten Studien, die in einem Bereich von 1,69-1,9 ml/h liegen, wobei die Clearance in der vorliegenden Studie mit 2 l/min am Größten geschätzt wird. Das Verteilungsvolumen V_1 fällt größer aus als in den Modellen von Schnider und Eleveld, liegt aber noch unterhalb des Modells von Marsh mit einem V_1 mit 16 l. Die Größen der peripheren Verteilungsvolumina V_2 und V_3 hingegen liegen deutlich unterhalb der Schätzungen der anderen Modelle.

Die Unterschiede in der Größe von V_1 lassen sich am ehesten auf das unterschiedliche Blutprobenentnahme-Schema zurückführen. Marsh et al. (76) legten ihrer Untersuchung venöse Blutproben zugrunde, die nahezu zu Steady-State-Bedingungen abgenommen wurden. Schnider et al. (103) hingegen nahmen unmittelbar nach Injektionsbeginn und in kürzeren Intervallen arterielle Blutproben ab, um so die erste Verteilungsphase von Propofol berücksichtigen zu können, woraus niedrigere Werte für V_1 resultierten. Im Applikationsschema dieser Arbeit erfolgte die erste arterielle Blutentnahme im Durchschnitt erst nach ca. 26 Minuten, alle weiteren Blutentnahmen im halbstündlichen Intervall und ohne festgelegten zeitlichen Zusammenhang zu Änderungen der Propofolplasma-Konzentration. Hierdurch lässt sich das für das Beispiel in Tabelle 17 höher geschätzte V_1 am ehesten erklären. Der Zusammenhang zwischen Größe des zentralen Verteilungsvolumen und Probenentnahme-Schema zeigt sich auch in anderen Publikationen (siehe 5.2.4) (108,140). Das große V_1 könnte außerdem dadurch begründet sein, dass bei 13 der 35 Patienten zusätzlich zur TIVA eine thorakale Periduralanästhesie durchgeführt wurde. Die in der Folge bedingte Vasodilatation und Sequestrierung von Blutvolumen im erweiterten Gefäßsystem aufgrund der sympathischen Blockade kann zu einer Überschätzung des zentralen Verteilungsvolumens führen (130). Zu einer ähnlichen Annahme kamen Vuyk et. al. (134), die die Leistung computergesteuerter Infusionen von Propofol u.a. mit dem pharmakokinetischen Parametersatz von Gepts et. al. (31) testeten. Gepts et al. (31) hatten in ihrer Studie Patienten untersucht, die zusätzlich zur Propofolapplikation eine Spinalanästhesie erhalten hatten. Sie schätzten für Propofol ebenfalls ein großes zentrales Verteilungsvolumen mit 16,9 l.

In vielen Arbeiten zur Pharmakokinetik von Propofol werden Messungen in einem Zeitraum von 8-12 Stunden und länger durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum von Schnider, Marsh und Eleveld lag ebenfalls deutlich über der durchschnittlichen Messzeit der vorliegenden Arbeit (250,6 (\pm 81,1 SD) Minuten). Die Dauer der Untersuchung beeinflusst maßgeblich die Größe der peripheren Kompartimente und der Clearances. Je länger gemessen wird, umso größer fallen vor allem das Verteilungsvolumen von V_3 und umso niedriger die Eliminationsclearance aus (siehe 5.2.4) (15,88). Somit erscheint es nachvollziehbar, dass die Werte für V_2 und V_3 unterhalb der Ergebnisse für V_2 und V_3 anderer Modelle liegen und die Clearance mit 2 l/min etwas größer beschrieben ist. Die Clearance wird in anderen Publikationen aber trotz längerer Messzeiten häufig größer als 1,5 l/min geschätzt und liegt damit wie in dieser Arbeit in einem Bereich bzw. oberhalb des mit 1,5 l/min angenommenen hepatischen Blutflusses (siehe Tabelle 17). Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, erfolgt die Metabolisierung von Propofol hauptsächlich in der Leber. Aufgrund der durch die Modelle größer geschätzten Eliminationsclearance wird jedoch auch ein extrahepatischer Metabolismus von Propofol vermutet (31,112).

Die interindividuelle Variabilität konnte im finalen Modell für die Parameter $Cl_{elim(Propofol)}$ und V_2 abgeschätzt werden. Für die Eliminationsclearance betrug sie 16,3% und lag damit in einem niedrigen Bereich. Diese recht präzise Abschätzung kann vor allem auf die in das Modell eingefügten Covariaten zurückgeführt werden. Die restliche interindividuelle Variabilität der Clearance lässt sich am ehesten durch Unterschiede genetisch und umweltbedingter Faktoren, die die Enzymaktivität des Cytochrom P450-Systems beeinflussen, vor allem der Isoform CYP2B6, erklären (20). Dies wurde in dieser Arbeit nicht näher untersucht.

Eine interindividuelle Variabilität für das zentrale Verteilungsvolumen V_1 ließ sich zwar im Grundmodell signifikant abschätzen, nach Hinzufügen der Covariate Körpergröße im finalen Modell zeigte sich jedoch keine Signifikanz mehr.

Die geschätzte interindividuelle Variabilität für das Verteilungsvolumen V_2 war mit 101% relativ groß. Eine mögliche Erklärung hierfür kann eine bisher nicht entdeckte Covariate mit relevantem Einfluss auf V_2 sein.

Die Bewertung des Modells erfolgte neben der Objektive Function mit Goodness-of-fit Plots. Das finale populationspharmakokinetische Modell zeigte eine gute Annäherung der realen Daten und der vom Modell vorhergesagten Konzentrationen mit einem R^2 von 0,76. Der MDPE betrug -2,75 %, das heißt die Propofolkonzentrationen wurden vom Modell insgesamt nur leicht überschätzt. Der MDAPE lag bei 15,94 %. Damit konnten im Vergleich zu Validierungsstudien anderer Parametersätze (Marsh - MDAPE 24,6% (33), Schnider – MDAPE 23,6% (33), Eleveld – 22% (53)) sowohl für die Präzision, als auch für den

Vorhersagefehler gute Ergebnisse erzielt werden (siehe 2.5). Eine noch genauere Vorhersage lieferte erwartungsgemäß die Gegenüberstellung der individuell vorhergesagten Konzentrationen mit den gemessenen Konzentrationen. Der MDAPE betrug hier sogar nur 8,61 % und der MDPE -0,95 %.

Im Bereich größerer Propofolkonzentrationen kann man dagegen eine schlechtere Übereinstimmung zwischen PRED vs. DV mit einer Unterschätzung der gemessenen Konzentrationen durch das Modell beobachten. Dabei muss das in dieser Arbeit gewählte proportionale Restfehlermodell berücksichtigt werden, durch das die Varianz des Restfehlers bei niedrigeren Konzentrationen geringer ausfällt als im Bereich höherer Konzentrationen. Da aber die gemessenen Konzentrationen oberhalb von ca. 40 µmol/l ausschließlich größer als die vorhergesagten sind und sich somit nicht um einen Mittelwert von 0 verteilen, könnte dies auf eine möglicherweise nichtlineare Pharmakokinetik von Propofol hinweisen. Einige Autoren berichteten über ähnliche Beobachtungen (19,108,134). Sie vermuteten einen Anstieg der Differenz zwischen Vorhersage und Messung im Bereich höherer Propofolkonzentrationen durch eine durch Propofol selbst induzierte Reduktion der Eliminationsclearance.

Die Auswirkungen von Propofol auf die Leberperfusion sind laut Literatur jedoch nicht eindeutig. Leslie et al. (70) wiesen einen Zusammenhang für die Reduktion der hepatischen Perfusion durch Propofol nach. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Meierhenrich et al. (82), die sogar eine Zunahme des hepatischen Blutflusses unter Propofol beschrieben. Im Tierversuch mit Kaninchen konnten Zhu et al. (153) eine zeitabhängige Abnahme des mittleren arteriellen Drucks durch Propofol nachweisen. Sie registrierten aber auch eine Zunahme des hepatischen Blutflusses und des hepatischen Sauerstoffverbrauchs. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Carmichael et al. (16) im Tierversuch bei Ratten.

Meierhenrich et al. (82) halten daher auch eine Propofol induzierte Erhöhung des hepatischen Blutflusses als Reaktion auf eine erhöhte hepatische Stoffwechselaktivität und einen erhöhten Sauerstoffverbrauch für möglich. Dieser Kompensationsmechanismus könnte wiederum durch Kreislaufstörungen, die während der Allgemeinanästhesie auftreten, beeinträchtigt sein. In dieser Arbeit konnten vor allem bei einem Patienten sehr hohe Propofolkonzentrationen gemessen werden. Intraoperativ zeigte der Patient sich während der Allgemeinanästhesie jedoch hämodynamisch stabil. Eventuell ist in diesem Fall eine nicht bekannte intrahepatische Erkrankung ursächlich für einen gestörten Kompensationsmechanismus gewesen.

5.1.1.1 Covariaten im Propofol-Modell

Die allometrische Dosisanpassung von Medikamenten wird kontrovers diskutiert. Es ist unklar, welche Covariate der komplexen Variabilität der Pharmakokinetik am besten Rechnung trägt. Die Dosisfindung von Propofol erfolgt im klinischen Alltag vor allem in Abhängigkeit des Körpergewichts, dabei wird oft nur empirisch eine lineare Beziehung zwischen Dosis und

Körpergewicht angenommen. Ein pharmakokinetischer Datensatz mit der Covariate Körpergewicht ist aber nicht bei allen Patienten gleich gut anwendbar ist. Gerade bei adipösen Patienten stellt sich oft die Frage, ob das tatsächliche Körpergewicht oder LBM bei der Dosierung berücksichtigt werden sollte. In einer Metaanalyse mit Einschluss von 484 pharmakokinetischen Studien zeigte sich bei 52% der Modelle eine Beziehung zwischen Clearance und Gesamtkörpergewicht, die jedoch nicht linear war (81). Dabei stellten McLeay et al. (81) auch fest, dass der Erfolg der Identifizierung der Covariate in den Studien größer war, die Patienten mit einer großen Range in Bezug auf das Körpergewicht untersucht hatten. In unserem finalen Modell stellt das Körpergewicht keine signifikante Covariate dar, dafür aber die Körpergröße in Bezug auf V_1 und $Cl_{elim(Propofol)}$. In einigen pharmakokinetischen Studien zu Propofol unter Erwachsenen konnte die Körpergröße als Covariate ebenfalls identifiziert werden. Schnider et al. (103) berichten über den Einfluss der Körpergröße, des Gewichts und des LBM auf die Eliminationsclearance. Dabei wurde die enge Korrelation der drei Covariaten hervorgehoben. In die Studie waren 24 Patienten eingeschlossen mit einer Gewichtsverteilung von 44,4 – 123 kg und Körpergrößen von 1,55 – 1,96 Metern. Auch Eleveld et al. (25) beschrieben in ihrer Populationsanalyse aus 30 Studien u.a. neben dem Gewicht die Körpergröße als Covariate. Eingeschlossen waren 1033 Patienten mit einer Range des Körpergewichts von 0,68 – 160 kg. Bei Schüttler et al. (108) konnte das Körpergewicht ebenfalls in das finale Modell integriert werden. Analysiert wurden in dieser Multicenter-Studie 270 Personen aus 5 Populationsanalysen, bei denen das Gewicht von 12 – 100 kg reichte. Im Vergleich mit den genannten Publikationen scheint in dieser Arbeit die Verteilung des Körpergewichts in der Studienpopulation zu homogen gewesen zu sein (77 (\pm 14 SD) kg, Range 52-107 kg), um den Einfluss dieser Covariate herausstellen zu können. Dafür konnte das Modell durch Einbeziehen der Körpergröße (1,72 (\pm 0,1 SD) Meter, Range 1,54 – 1,89 Meter) signifikant verbessert werden.

Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen Alter über 60 Jahren und Reduktion der Clearance steht im Einklang mit Ergebnissen vieler Publikationen. Kirkpatrick et al. (63) stellten deutliche Unterschiede der Clearance zwischen 12 jungen Patienten (18-35 Jahre) und 12 alten Patienten (65-80 Jahre) fest. Dabei war die Clearance im höheren Alter mit 1,44 l/min deutlich reduziert im Vergleich zu 1,79 l/min in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse decken sich mit der Untersuchung von Schüttler et al. (108). Hier zeigte sich eine lineare Abnahme der Clearance bei Probanden älter als 60 Jahren. Zu ähnlichen Beobachtungen kamen auch Shafer et al. (115) in ihrer Untersuchung, die insgesamt 49 Patienten umfasste. Der Unterschied der Clearance belief sich auf 1,58 l/min in der Gruppe > 60 Jahren vs. 2,19 l/min in der Gruppe < 60 Jahren.

Für diese altersbedingte Reduktion der Eliminationsclearance von Propofol werden hepatische und extrahepatische Mechanismen diskutiert (63,115). Im höheren Alter kommt es zu Veränderungen der Lebergröße und einer Verminderung der hepatischen Durchblutung, die sich besonders auf die Clearance von Medikamenten mit hoher Extraktionsrate auswirken (75,145). In Folge dessen zeigt sich die Clearance von Propofol als „high extraction drug“ im Alter reduziert.

Eine mögliche extrahepatische Ursache könnte der Einfluss des Herzzeitvolumen (HZV) auf den hepatischen Blutfluss darstellen, hierfür wird eine nahezu lineare Beziehung beschrieben (123). Geriatrische Patienten tendieren zu einem niedrigeren HZV, wodurch es zu einer Abnahme des hepatischen Blutflusses kommt (3). Die Beziehung zwischen HZV und der Eliminationsclearance von Propofol wurde durch Bienert et al. (9) in einer pharmakokinetischen Studie an 22 Patienten im Rahmen einer Aorten-Operation bestätigt. Außerdem konnten sie in ihrem Modell den Einfluss höheren Alters auf das HZV während einer Allgemeinanästhesie herausstellen. Demnach reduziert sich mit höherem Alter die Fähigkeit der Anpassung des HZV an die Operationsbedingungen.

Ein weiterer diskutierter Mechanismus stellt die altersbedingte Veränderung der Proteinbindung dar. Es ist anzunehmen, dass durch einen Abfall der Proteinkonzentrationen Veränderungen der Clearance hervorgerufen werden, vor allem bei stark proteingebundenen Medikamenten wie Propofol. Dies scheint klinisch jedoch nicht von Bedeutung zu sein (35). Dafür spricht auch die unveränderte Metabolisierung von Propofol bei Patienten mit unzureichender Leberfunktion, wodurch die Enzymkapazität reduziert ist. Eine Hypalbuminämie mit daraus resultierendem erhöhtem freiem Anteil von Propofol führt zu keiner Veränderung der Clearance (79,112,113).

Unwahrscheinlich ist auch eine altersbedingte Reduktion der Enzymaktivität des Cytochrom P450-Systems als Ursache für die verringerte Eliminationsclearance. Diese konnte zumindest in den meisten in-vitro-Studien nicht nachgewiesen werden (102).

In der Literatur konnte ein vergleichbares pharmakokinetisches Modell mit Einfluss der Covariate Quotient aus Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck auf die Eliminationsclearance nicht gefunden werden. Auch im klinischen Kontext besitzt die Beziehung aus Herzfrequenz zu diastolischem Blutdruck keinen Stellenwert. Die Zusammensetzung dieses Quotienten geschah bei der Schätzung möglicher Covariaten für das Modell zufällig, jedoch führte der Einschluss in das finale Propofol-Modell zu einer deutlichen Reduktion der OFV (Δ OFV 25,3). Dabei scheint der Einfluss auf die Clearance durch den kleinen Exponenten θ_7 von untergeordneter Bedeutung zu sein. Dennoch scheinen Veränderungen der Herzfrequenz bzw. des diastolischen Blutdrucks zu einer Zu- oder Abnahme der Eliminationsclearance von Propofol führen zu können. Mertens et al. (85)

untersuchten 2004 den Einfluss von Alfentanil und hämodynamischer Parameter auf die Pharmakokinetik von Propofol an 8 männlichen Probanden. Sie beschrieben die Pharmakokinetik von Propofol mit einem 2-Kompartiment-Modell und stellten u.a. fest, dass die Eliminationsclearance von Propofol sowohl mit zunehmendem HZV, als auch mit höherer Herzfrequenz größer wird. In einer Tierstudie mit 8 schwangeren Schafen, die eine Allgemeinanästhesie mit Propofol, Remifentanil und Desfluran erhielten, stieg die Clearance von Propofol ebenfalls mit Zunahme der Herzfrequenz (89).

Da das Herzzeitvolumen definiert ist als das Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz, liegt es nahe, dass Veränderungen des Herzzeitvolumens mit Veränderungen der Herzfrequenz korrelieren. Diese Veränderungen können wiederum Einfluss auf den hepatischen Blutfluss und dadurch auf die Clearance von Propofol nehmen. Perioperative Brady- oder Tachykardien scheinen demnach einen Effekt auf die Propofolkonzentration zu haben.

Der diastolische Blutdruck hängt vor allem vom peripheren Widerstand ab. Bei Zunahme des Herzzeitvolumens mit Steigerung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz verändert sich der diastolische Druck kaum, sofern der periphere Widerstand gering bleibt bzw. abnimmt. Der geringe periphere Widerstand könnte durch die in dieser Studie zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführten Periduralanästhesien begründet sein. Hierdurch lässt sich die gesteigerte Clearance von Propofol durch Anstieg der Herzfrequenz bei gleichbleibendem bzw. reduziertem diastolischen Blutdruck erklären.

5.1.2 Sufentanil-Modell

Die Pharmakokinetik von Sufentanil konnte ebenfalls mit einem 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Eine interindividuelle Variabilität wurde für $Cl_{elim(Sufentanil)}$ und Q_6 abgeschätzt. Es wurde ein proportionales Restfehlermodell verwendet. Signifikant waren die Covariaten Alter > 60 Jahren und die Propofolkonzentration in V_1 auf $Cl_{elim(Sufentanil)}$. Die vorliegenden Daten konnten also eine Interaktion von Propofol und Sufentanil auf pharmakokinetischer Ebene feststellen.

Bei der Komedikation von Propofol und Sufentanil führt demnach die Zunahme der Propofolkonzentration im zentralen Kompartiment V_1 zu einer reduzierten Clearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ von Sufentanil. Der Einfluss der Covariate Alter > 60 Jahren führt ebenfalls zu einer Abnahme von $Cl_{elim(Sufentanil)}$.

Auffällig bei Betrachtung der Transferkonstanten k_{46} und k_{64} ist eine 16-fach langsamere Rückverteilung aus V_6 (langsam äquilibrierendes Kompartiment) in V_4 (zentrales Kompartiment) im Vergleich zur Verteilung aus V_4 in V_6 . Diese Beobachtung könnte eine Erklärung für die kurze kontextsensitive Halbwertszeit und das rasche Aufwachverhalten auch nach langer Infusionszeit und Umverteilung von Sufentanil in das langsam äquilibrierende

Kompartiment V_6 darstellen. Nach Beendigung der Infusion führt eine sehr langsame Rückverteilung von V_6 in das zentrale Kompartiment V_4 dazu, dass die Plasmakonzentration durch die gleichzeitig stattfindende Elimination trotzdem schnell abfällt ($k_{40} = 0,456$ vs. $k_{64} = 0,013$). Diese Beobachtung stimmt mit Ergebnissen anderer Arbeiten überein (12,32,116).

Im folgenden Abschnitt werden die geschätzten Werte der Parameter V_1 , V_2 , V_3 und $Cl_{elim(Sufentanil)}$ (äquivalent zu V_4 , V_5 , V_6 und $Cl_{elim(Sufentanil)}$ dieser Arbeit) mit denen anderer Publikationen verglichen. Tabelle 18 gibt dazu eine Übersicht über vier andere pharmakokinetische Modellbildungen für Sufentanil (32,49,50,151).

Tabelle 18: Vergleich pharmakokinetischer Parameter der 3-Kompartiment-Modelle für Sufentanil von Gepts (32), Hudson-1 (50), Hudson-2 (49) und Zhao (151) mit dem Modell dieser Arbeit für einen männlichen Patienten mit 70 kg Körpergewicht und einem Alter von 35 Jahren. Für das aktuelle Modell wurde eine Propofolkonzentration von 0 $\mu\text{g/ml}$ angenommen.

	Aktuelles Modell	Gepts	Hudson-1	Hudson-2	Zhao
V_1 [l]	3,9	14,6	5,7	17,78	5,4
V_2 [l]	6,52	66	18,1	43,12	14
V_3 [l]	64,7	608	225	549,5	176
$Cl_{elim(Sufentanil)}$ [l/min]	1,78	0,88	0,69	1,05	1,1

Allen Modellen gemeinsam ist die Beschreibung der Pharmakokinetik von Sufentanil mit einem 3-Kompartiment-Modell. Im weiteren Vergleich fällt in unserer Studie jedoch ein niedrigeres V_1 (V_4), deutlich geringere Werte für V_2 (V_5) und V_3 (V_6), aber eine insgesamt größere Clearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ auf.

Gepts et al. (32) untersuchten 23 gesunde Patienten (ASA I und II) und verabreichten einmalig Sufentanil in einer Dosierung von 250 μg , 500 μg , 750 μg , 1000 μg oder 1500 μg in Verbindung mit Isofluran. Arterielle Blutentnahmen wurden engmaschig bis 48 Stunden nach Bolusgabe durchgeführt. Ein ähnliches Studiendesign verwendeten Hudson-2 et al. (49) mit Einschluss von insgesamt 10 Patienten, die sich einem abdominalen Aorten-chirurgischen Eingriff unterzogen. Ihnen wurden insgesamt 12,5 $\mu\text{g/kg}$ Sufentanil, aufgeteilt in 2 Bolusgaben (7,5 $\mu\text{g/kg}$ und 5 $\mu\text{g/kg}$), in Kombination mit Lachgas, Diazepam oder Morphin gegeben und bis 24 Stunden nach Gabe engmaschig arteriell Blut abgenommen. Beide Untersuchungen wiesen ein insgesamt größeres Verteilungsvolumen und ähnlich große Clearances auf sowie nahezu gleiche Halbwertszeiten für Sufentanil (12,8 Stunden und 12,1 Stunden). In der Studie von Gepts et al. (32) sind hiervon die Ergebnisse derjenigen Patienten abzugrenzen, die 250 μg Sufentanil als Bolus erhalten hatten. Bei ihnen waren ein insgesamt kleineres Verteilungsvolumen, eine deutlich größere Clearance (1,37 l/min) und eine kürzere HWZ (3,4 Stunden) für Sufentanil auffällig. Diese Beobachtung wurde auf das deutlich kürzere

Probenentnahme-Intervall in dieser Gruppe zurückgeführt, da die zu messenden Plasmakonzentrationen aufgrund der geringeren Dosierung sehr früh unter die Nachweisgrenze gefallen waren. Ähnliche Beobachtungen können in der Publikation von Bovill et al. (12) gemacht werden. Diese verabreichten einmalig einen Bolus von 5 µg/kg Sufentanil an 10 gesunde Patienten (ASA I und II) in Verbindung mit Halothan oder Enfluran. Sie nahmen engmaschig venöse Blutproben ab, jedoch nur bis 8 Stunden nach erfolgter Sufentanil-Gabe. Sie beschrieben ein zwar relativ ähnlich großes zentrales Verteilungsvolumen mit ca. 11,5 l, eine Clearance von 0,89 l/min, aber auch eine deutlich kürzere Halbwertszeit für Sufentanil mit 2,7 Stunden. Wie in Kapitel 5.1.1 für das Propofol-Modell bereits beschrieben, sind auch für pharmakokinetische Untersuchungen zu Sufentanil ein Dosierungsregime mit engmaschigen Blutentnahmen in zeitlicher Abhängigkeit von Konzentrationsänderungen und ein ausreichend langer Zeitraum für Probeentnahmen zu berücksichtigen, um die Verteilung und Elimination von Sufentanil besser erfassen zu können. Gepts et al. (32) empfehlen daher Probeentnahmen über mindestens 24 Stunden nach Gabe von Sufentanil.

Die Ergebnisse von Hudson-1 et al. (50), Zhao et al. (151) und die dieser Arbeit unterscheiden sich deutlich mit denen der bereits aufgeführten Publikationen. Den Arbeiten von Hudson-1 et al. (50) und Zhao et al. (151) gemeinsam ist die Verabreichung von Sufentanil als TCI statt als Bolus. Zhao et al. (151) verwendeten den Parametersatz von Bovill et al. (12) in Kombination mit einer Propofol-TCI, während Hudson-1 et al. (50) den eigenen Parametersatz der bereits o.g. Studie (49) in Verbindung mit Isofluran nutzten. Zhao et al. (151) schlossen 12 gesunde Patienten (ASA I und II) ein, verabreichten je nach gewähltem Dosierungs-Regime 299,2 (± 26,4 SD) µg bis 481,3 (± 99,7 SD) µg Sufentanil und nahmen ca. 25 Blutproben pro Patient in engmaschigem Intervall bis 24 Stunden nach Infusionsende ab. Auffällig sind trotz der langen Probeentnahme-Zeit kleine Verteilungsvolumina und eine vergleichsweise kurze HWZ (4,5 Stunden). Hudson-1 et al. (50) untersuchten 103 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Diese wurden in 3 Gruppen aufgeteilt und erhielten Sufentanil mit unterschiedlichen Ziel-Konzentrationen in einer Gesamtmenge von 2 bis 20 µg/kg. Pro Patient wurden nur ca. 5 Blutproben abgenommen über einen Zeitraum von 100 Minuten bis zur Implantation des kardiopulmonalen Bypasses. Auch in dieser Studie fielen kleine Verteilungsvolumina auf, die durch das Studiendesign mit weniger engmaschigen Blutentnahmen und kürzerem Probeentnahme-Intervall erklärbar sind. Sie beschrieben aber auch eine damit nicht vereinbare kleinere Clearance und eine größere HWZ mit 5,9 Stunden im Vergleich zur Arbeit von Zhao et al. (151). Auffällig war außerdem, dass die gemessenen Plasmakonzentrationen von Sufentanil größer ausfielen, als die vom in der TCI hinterlegten Modell vorhergesagten. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass ihre Daten von 1989 (49) nicht gut auf das Patientenkollektiv dieser Studie (50) anwendbar waren. Daraus scheint auch die Begründung für die kleinere Clearance und die längere HWZ ableitbar zu sein. Die

eingeschlossenen Patienten schienen deutlich kränker gewesen zu sein als in der Arbeit von Zhao et al. (151) und Hudson-2 et al. (49), wodurch Metabolisierung und Elimination von Sufentanil beeinflusst wurden.

Es ist möglich, dass in der vorliegenden Arbeit die Verteilungsvolumina unterschätzt und die Clearance überschätzt wurden. Eine ähnlich groß geschätzte Clearance von Sufentanil wurde nur in der Publikation von Schwartz et al. (109) gefunden. Die Kollegen untersuchten die Pharmakokinetik von Sufentanil bei 8 adipösen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 8 normalgewichtigen Patienten, wobei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, Leber- und Niereninsuffizienz ausgeschlossen waren. Alle erhielten einen Bolus Sufentanil mit 4 µg/kg in Verbindung mit Lachgas. Engmaschige Blutentnahmen erfolgten bis 6 Stunden nach Bolusgabe. In der Kontrollgruppe konnte eine Clearance von 1,78 l/min und eine kurze HWZ von 2,25 Stunden berechnet werden. Mit einem wie in unserer Arbeit geschätzten Wert von 1,78 l/min übersteigt die Clearance damit deutlich den hepatischen Blutfluss (1,5 l/min), so dass auch für Sufentanil eine extrahepatische Metabolisierung angenommen werden müsste. Hierzu existieren Studien, die diese Annahme unterstützen (68,97).

Vermutlich lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit aber eher auf das in der Studie durchgeführte Schema der Probeentnahme und die Applikationsart von Sufentanil zurückführen. Die Boli wurden zusätzlich nicht einmalig zu Beginn der Narkose, sondern repetitiv verabreicht, wodurch stärkere Schwankungen der Plasmakonzentrations-Spiegel resultieren im Vergleich zur einmaligen Gabe oder kontinuierlichen Infusion.

Die erste Blutentnahme nach der ersten Sufentanil-Gabe im Rahmen der Narkoseeinleitung erfolgte in dieser Studie im Schnitt nach ca. 27 Minuten. Alle weiteren Blutentnahmen wurden halbstündlich durchgeführt und standen damit in keinem definierten zeitlichen Zusammenhang zu vorher verabreichten Gaben, so dass die Konzentrationsänderungen nach Bolusgaben nicht vollständig erfasst werden konnten. Die letzte Blutentnahme erfolgte im Schnitt ca. 50 Minuten nach der letzten Sufentanil-Gabe, wodurch auch die terminale Eliminationsphase von Sufentanil nicht entsprechend berücksichtigt wurde.

Vergleicht man die Applikation von Sufentanil in unserer Studie mit allen genannten Publikationen, so fallen in dieser Arbeit niedrigere Bolus-Dosierungen (5 µg - 30 µg pro Bolus Sufentanil) und durchschnittlich kleinere verabreichte Gesamtmengen (34,20 µg – 172,45 µg Sufentanil) auf. Den Ergebnissen von Gepts et al. (32) (250 µg – Bolus) und Hudson-2 et al. (49) (12,5 µg/kg – Bolus) nach zu urteilen, sind auch die Größe des Verteilungsvolumens, der Clearance und der HWZ abhängig von der Dosis des Bolus.

Berücksichtigt werden muss jedoch auch das in unserer Arbeit im Vergleich zu den o.g. Studien gesündere Patientenkollektel, das dem von Gepts et al. (32) und Zhao et al. (151) ähnelt. In Studien mit Einschluss von Patienten mit schwereren kardialen Vorerkrankungen

könnten Verteilungsvolumen, Clearance und HWZ von Sufentanil größer beeinflusst worden sein.

Die Ergebnisse von Zhao et al. (151), die denen dieser Arbeit ähneln, lassen sich jedoch nicht schlüssig durch Modellmisspezifikationen erklären, da sie ein engmaschiges und ausreichend langes Probeentnahme-Schema verwendeten. Der Unterschied zu anderen Arbeiten liegt vor allem in der Applikation von Sufentanil in Kombination mit Propofol als TCI, die auch in dieser vorliegenden Studie angewendet wurde. Es lässt sich abschließend nicht sagen, ob nicht auch dadurch die bereits beschriebenen Unterschiede zu erklären sind. Zusammenfassend sind weitere Studien notwendig, um diesen möglichen Einfluss der Applikationsart von Propofol auf die Pharmakokinetik von Sufentanil näher beschreiben zu können.

Die interindividuelle Variabilität konnte für die Covariaten Clearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ und die interkompartimentelle Perfusion Q_3 abgeschätzt werden. Sie betrug für $Cl_{elim(Sufentanil)}$ 22,3 % und für Q_6 hingegen noch 74,1%. Die Eliminationsclearance $Cl_{elim(Sufentanil)}$ kann am ehesten aufgrund der Integration der Covariaten Alter > 60 und Propofolkonzentration in V_1 in das finale Modell mit einer guten Präzision vorhergesagt werden. Vor allem für Q_6 bleibt eine große unerklärte interindividuelle Variabilität bestehen.

Die Bewertung des Modells erfolgte neben der Objektivierungsfunktion ebenfalls mit Goodness-of-fit Plots. Das finale populations-pharmakokinetische Modell lieferte mit einem R^2 von 0,44 eine akzeptable Annäherung der realen Daten und der vom Modell vorhergesagten Konzentrationen im Vergleich zum Propofol-Modell. Dennoch kann aufgrund der guten Präzision mit einem MDAPE von 18,87% auf eine lineare Pharmakokinetik für Sufentanil geschlossen werden. Für die Gegenüberstellung von DV vs. IPRED ergab die Korrelationsanalyse ein R^2 von 0,81 mit einer Präzision von 10,90 %. Insgesamt wurden die gemessenen Konzentrationen vom finalen Modell leicht unterschätzt (MDPE (DV vs. PRED) = 1,31% vs. MDPE (DV vs. IPRED) = 1,29 %).

5.1.2.1 Covariaten im Sufentanil-Modell

In dieser Arbeit konnte die Covariate Alter > 60 Jahren bezogen auf die Eliminationsclearance von Sufentanil in das finale Modell integriert werden. Im Zusammenhang mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen von Medikamenten, insbesondere Opioiden, wird dem Alter schon lange eine große Bedeutung zugesprochen. Beim Vergleich von Kindern mit Erwachsenen liegt der u.a. durch das Alter und der damit einhergehenden körperlichen Entwicklung bedingte Unterschied in der Dosierung von Arzneimitteln auf der Hand. So konnten Guay et al. (37) für 20 Kinder in einem Alter von 2-8 Jahren eine doppelt so große Clearance von Sufentanil beschreiben als für Erwachsene. Unter

Erwachsenen lässt sich zumindest klinisch eine höhere Empfindlichkeit für Opioide bei älteren Patienten beobachten. Hierfür verantwortlich werden altersbedingte Veränderungen wie gesteigerte Sensitivität des ZNS für Opioide, Zunahme des Körperfettanteils und Abnahme des Körperwasseranteils, verminderter Proteingehalt, reduzierte Elimination durch reduzierte Clearance und vermindertes Herzzeitvolumen gemacht (105). Bisherige Untersuchungen konnten bereits eine negative Korrelation zwischen Alter und Eliminationsclearance für die Opioide Fentanyl (7), Alfentanil (42) und Remifentanil (87), jedoch nicht für Sufentanil nachweisen. Matteo et al. (77) beschrieben ein kleineres initiales Verteilungsvolumen für Sufentanil in der Gruppe aus 7 älteren Patienten (77 (\pm 5 SD) Jahre) im Vergleich zu 7 jüngeren Patienten (41 (\pm 15 SD) Jahre), fanden jedoch keinen Unterschied der Halbwertszeiten oder Clearances zwischen beiden Gruppen. Sie folgerten daraus, dass die klinischen Unterschiede durch eine veränderte Pharmakodynamik im Alter zu erklären sei. In anderen Untersuchungen zeigte sich ebenfalls kein Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Sufentanil (32,69). Hingegen wiesen Zhao et al. (150,151) in ihrer Studie mit 12 Patienten (23 – 76 Jahre) einen Einfluss höheren Alters auf die Pharmakokinetik von Sufentanil durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen V_3 , Zunahme der terminalen Halbwertszeit und Reduktion der interkompartimentellen Clearance Cl_2 nach. Hudson et al. (49) konnten in ihrer Studie für ältere Patienten ein größeres Verteilungsvolumen und eine längere Halbwertszeit von Sufentanil beschreiben. Eingeschlossen waren insgesamt 10 Patienten mit einem mittleren Alter von 68,4 (\pm 7,9 SD). Sie begründeten das größere Verteilungsvolumen mit der ausgeprägten Lipophilie von Sufentanil in Verbindung mit einem gesteigerten Körperfettanteil älterer Patienten. Die Beobachtung der längeren HWZ erklärten sie mit einer sich mit höherem Alter entwickelnden verzögerten Elimination.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie der Einfluss des Alters > 60 Jahren auf die Clearance von Propofol durch ähnliche hepatische und extrahepatische Mechanismen erklären (siehe 5.1.1). Sufentanil gilt wie Propofol aufgrund der ausgeprägten hepatischen Clearance als „high extraction drug“ und zeigt daher einen stark vom hepatischen Blutfluss abhängigen Metabolismus. So konnten Lange et al. (68) bereits in ihrer Studie an 10 männlichen Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, mittels Indocyaningrün-Indikator die Abhängigkeit der hepatischen Clearance von Sufentanil vom hepatischen Blutfluss nachweisen. Da die hepatische Perfusion mit zunehmendem Alter abnimmt, reduziert sich entsprechend auch die Clearance von Sufentanil. Die Beziehung aus hepatischem Blutfluss, HZV und Pharmakokinetik von Sufentanil wurde ähnlich wie für Propofol ebenfalls näher untersucht. Birkholz et al. (10) beschrieben durch ihre Untersuchung an 20 anästhesierten Schweinen die Pharmakokinetik von Sufentanil mit einem 2-Kompartiment-Modell und zeigten eine positive Korrelation für Herzzeitvolumen und Eliminationsclearance von Sufentanil. Daraus lässt sich schließen, dass auch eine

altersbedingte Reduktion des HZV durch Abnahme des hepatischen Blutflusses zu einer verminderten Clearance von Sufentanil führt.

Hingegen scheint die Metabolisierung von Sufentanil durch das Cytochrom P450-System durch das Alter nicht beeinflusst zu sein. Veränderungen der Aktivität für CYP3A durch höheres Alter konnten in-vivo bisher nicht nachgewiesen werden (51,65). Auch eine aufgrund hohen Alters reduzierte Proteinbindung von Sufentanil, die durch Abfall der Albuminkonzentration bei gleichzeitig unbeeinträchtigter Konzentration an Saurem α -1-Glykoprotein hervorgerufen wird, scheint auch keine klinische Relevanz zu haben (35,131).

Weitere Covariaten konnten in das finale Sufentanil-Modell nicht integriert werden, insbesondere gab es keine signifikante Korrelation zum Körpergewicht. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die meisten der aktuell verfügbaren pharmakokinetischen Untersuchungen zu Sufentanil (32,50,150,151). Davon abzugrenzen ist die Arbeit von Hudson et al. (49), die eine Korrelation für die Eliminationsclearance von Sufentanil und Körpergewicht zeigte. Schwartz et al. (109) konnten dies bezüglich zwar keinen Zusammenhang herstellen, dafür aber einen signifikanten Unterschied der Verteilungsvolumina und terminalen Halbwertszeiten von Sufentanil zwischen adipösen (94,1 (\pm 14 SD) kg, 9098 (\pm 2793 SD) ml/kg IBW, 208 (\pm 82 SD) min) und nicht-adipösen (70,3 (\pm 13 SD) kg, 5073 (\pm 1673 SD) ml/kg IBW, 135 (\pm 42 SD) min) Patienten beschreiben. Sie machten dafür die hohe Lipophilie von Sufentanil und den höheren Anteil an Fettgewebe bei adipösen Patienten verantwortlich. Gepts et al. (32) folgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine Anpassung der Sufentanil-Dosierung an das Körpergewicht innerhalb ihres untersuchten Gewichtsbereichs nicht notwendig wäre. Dies würde jedoch nicht für stark übergewichtige Patienten gelten, die ähnlich zu dieser Arbeit, nicht eingeschlossen waren. Allerdings testeten Slepchenko et al. (120) den Parametersatz von Gepts et al. (32) an 11 übergewichtigen Patienten (45,0 \pm (6,5) kg/m²) und stellten fest, dass dieser auch eine gute Vorhersage für adipöse Patienten lieferte. Auffällig in der Arbeit von Slepchenko et al. (120) ist ein groß geschätztes Verteilungsvolumen V_1 (37,1 l), eine Überschätzung der Plasmakonzentrationen von Sufentanil für einen BMI > 40 kg/m² und die Tendenz einer steigenden Eliminationsclearance mit größer werdendem BMI.

Verglichen mit den genannten Publikationen erscheint, wie schon für das Propofol-Modell vermutet, die in unserer Arbeit eingeschlossene Patientenpopulation in Bezug auf das Körpergewicht zu homogen (77 (\pm 14 SD) kg, Range 52-107 kg) gewesen zu sein, wodurch ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und den pharmakokinetischen Eigenschaften von Sufentanil nicht beschrieben werden konnte. Weitere Studien, inklusive übergewichtiger Patienten, sind notwendig, um den Einfluss des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Sufentanil zu untersuchen.

5.1.2.2 Interaktion Propofol und Sufentanil

Interaktionen von Propofol und Opioiden werden häufig diskutiert und wurden vor allem in Kombination mit den Opioiden Remifentanil, Alfentanil und Fentanyl beschrieben (siehe 2.2.4). In dieser Arbeit konnten pharmakokinetische Wechselwirkungen von Propofol und Sufentanil nachgewiesen werden. Demnach führen steigende Propofol-Plasmakonzentration im zentralen Kompartiment zu einer Reduktion der Eliminationsclearance von Sufentanil mit daraus resultierenden erhöhten Sufentanil-Plasmakonzentrationen. Eine vergleichbare Studie mit ähnlichem Ergebnis wurde hierzu nicht gefunden.

Der Mechanismus der pharmakokinetischen Interaktion ist unklar. Beiden Medikamenten gemeinsam ist jedoch die vorwiegend hepatische Elimination, so dass die Interaktion auf Ebene der Metabolisierung zu vermuten ist. Propofol und Sufentanil weisen einen sich voneinander unterscheidenden Abbauweg über das Cytochrom P450-System auf (siehe 2.2.1 und 2.2.2), dennoch konnten Janicki et. al in vitro für Sufentanil eine enzymatische Hemmung des oxidativen Abbaus durch klinisch relevante Dosierungen von Propofol nachweisen (58). Auch Yang et al. konnten in-vitro eine mögliche Reduktion der Cytochrom P450 3A4-Aktivität durch Propofol nachweisen (146). Ein Einfluss auf die Isoenzyme der Cytochrom P450-Familie als Ursache der beobachteten Wechselwirkungen kann daher spekuliert werden. Denkbar ist auch eine Veränderung der hepatischen Perfusion durch Propofol, wodurch die Clearance von Sufentanil beeinflusst wird (siehe 5.1.1). Im Gegensatz zu Propofol scheint Sufentanil selbst keine negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik zu haben, auch nicht bei Verwendung höherer Dosierungen (20 µg/kg), die in dieser Arbeit weder als Bolus noch in der Gesamtmenge für einen Patienten verabreicht wurden (47). Es liegt nahe, dass bei der Komedikation von Propofol und Sufentanil eine durch Propofol-induzierte Reduktion des hepatischen Blutflusses durch Senkung des HZV zu einer verminderten Clearance von Sufentanil führen konnte. Ähnliche Vermutungen stellten auch schon Jeleazkov et al. an (59). Mertens et al. wiesen in ihrer Studie eine Veränderung der Pharmakokinetik von Alfentanil durch Propofol nach (84). Sie führten dies ebenfalls auf die durch Propofol induzierten Veränderungen der kardiovaskulären Funktion zurück.

5.2 Methodik

5.2.1 Patientenpopulation

Einschlusskriterien für diese klinische Studie waren die Durchführung einer TIVA mit den Medikamenten Propofol und Sufentanil und die Indikation zur invasiven Blutdruckmessung. Durch die gute Verträglichkeit dieses Narkoseverfahrens mit breiter Einsatzmöglichkeit im klinischen Routinebetrieb konnten die pharmakokinetischen Daten von einem heterogenen Patientenkollektiv abgebildet werden. Die gewonnenen Informationen eigneten sich daher gut für eine Populationsanalyse verglichen mit Studien mit Einschluss nur gesunder Patienten

(ASA I und II) oder einer homogenen Patientengruppe, die sich z.B. einem kardiochirurgischen Eingriff unterzieht. Für eine prospektive pharmakokinetische Studie war der Stichprobenumfang mit insgesamt 35 eingeschlossenen Patienten größer als in vielen anderen Studien. (Marsh (76) – 30 Patienten, Schnider (103) – 24 Patienten, Gepts (32) – 23 Patienten, Hudson (49) – 10 Patienten, Zaoh (151) – 12 Patienten. Durch die Größe der Patientenpopulation waren gute Voraussetzungen für die Vorhersage der interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Propofol und Sufentanil gegeben. Das durchschnittliche Alter betrug 63 (\pm 11 SD) Jahre und verteilte sich von 35 – 88 Jahren. 21 der 35 Patienten waren > 60 Jahre alt, wodurch eine gute Vergleichbarkeit der Patienten > 60 Jahren zu den unter 60-jährigen Patienten gewährleistet und die Covariate Alter > 60 Jahren für das Modell geeignet war. Die Geschlechterverteilung war nahezu ausgeglichen (19 ♂ vs. 16 ♀), wodurch eine Prüfung der Covariate Geschlecht gerechtfertigt war. Ein Einfluss durch das Geschlecht konnte allerdings weder im Propofol-Modell, noch im Sufentanil-Modell nachgewiesen werden. Adipositas gehörte nicht zu den Ausschlusskriterien, dennoch verteilte sich das Körpergewicht der Patienten recht homogen in einem Bereich von 52 – 107 (77 (\pm 14 SD)) kg, der Körperfettanteil betrug durchschnittlich 26 (\pm 6,4 SD) % und der BMI lag bei 26 (\pm 3,7 SD) kg/m². Somit konnte vermutlich weder der Einfluss des Körpergewichts, noch des BMI oder Körperfettanteils auf die Pharmakokinetik von Propofol und Sufentanil suffizient abgeschätzt werden.

5.2.2 Datenaufzeichnung

Im Rahmen pharmakokinetischer Studien wird der Präzision von Zeitangaben eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Die intraoperative Datenaufzeichnung des Narkoseverlaufs mit einer minütlichen Dokumentation bei einer Gesamtdauer von 146 Stunden kann in dieser Arbeit als präzise bewertet werden. Die softwarebasierte Übertragung der Perfusordaten ermöglichte zusätzlich eine exakte und valide Dokumentation der tatsächlich verabreichten Menge von Propofol und Sufentanil. Außerdem wurde dadurch die Gefahr von Ungenauigkeiten bei der Erfassung von Konzentrationsänderungen im Vergleich zur handschriftlichen Aufzeichnung minimiert.

Bei 19 Patienten (54%) kam es zu geringfügigen Störungen der Aufzeichnung von Hämodynamik, EEG oder Beatmung durch technische Fehler. Die meisten fehlenden Daten konnten durch die Entnahme von Daten aus handschriftlichen Protokollen vervollständigt werden. Nur 1,2% aller minütlich aufgezeichneten Datensätze blieben bis zuletzt unvollständig.

Abweichungen vom Studienprotokoll traten bei 5 Patienten (14%) auf, die jedoch nicht zu einem Ausschluss der Patienten führten. In einem Fall kam es akzidentell zur Perfusordiskonnektion, wodurch etwa 40 mg Propofol nicht infundiert wurden. Bezogen auf die

Gesamtmenge von 2060 mg Propofol im Rahmen der fast 5-stündigen OP erschien diese Menge vernachlässigbar.

Insgesamt können die Protokollverletzungen dieser Arbeit als geringfügig eingestuft werden.

5.2.3 Medikamentenapplikation, -dosierung und Plasmakonzentrationen

Die Verabreichung von Propofol und Sufentanil erfolgte bei allen Patienten jeweils über Perfusoren, um eine größtmögliche Applikationsgenauigkeit erreichen und Fehlerquellen im Rahmen manueller Gaben reduzieren zu können. Um eine gleichbleibende mechanische Förderratengenauigkeit gewährleisten zu können, wurden bei allen Patienten die gleichen Perfusoren angewendet.

Propofol wurde als TCI im Plasma-Modus mit dem Datensatz des Marsh-Modell verabreicht (76). Die von den Anästhesisten gewählten Target-Konzentrationen reichten von minimal 2 µg/ml bis maximal 9 µg/ml, lagen aber größtenteils im Bereich von Dosierempfehlungen (3,2 – 4,4 µg/ml) für die kombinierte Gabe mit Sufentanil (106,143). Die gemessenen Propofol-Plasmakonzentrationen von 3,92 (\pm 1,28 SD) µ/ml innerhalb einer Spanne von 2,46 µg/ml und 10,13 µg/ml sind vergleichbar mit denen anderer pharmakokinetischer Studien zu Propofol (25,103,115,124,134). Marsh et al. (76) wählten in ihrer Arbeit höhere Target-Konzentrationen (15 µg/ml Propofol). Sie untersuchten allerdings Kinder und verwendeten zur Analgesie kein Opioid, sondern kombinierten zur TCI-Propofol ein Regionalanästhesieverfahren.

Sufentanil wurde bolusweise appliziert, wobei sich die Dosis nach Empfehlungen von Fachinformation bzw. Literatur richtete und in Abhängigkeit vom Bedarf des Patienten erfolgte (27,143). Die Größe der Boli variierte von 5 - 30 µg Sufentanil, pro Patient wurde im Schnitt 96,55 (\pm 45,93 SD) µg Sufentanil verabreicht. Die durchschnittlich gemessenen Plasmakonzentrationen von Sufentanil reichten von 42,95 – 421,84 pg/ml, der Mittelwert aller 35 Patienten lag bei 155,02 (\pm 74,59 SD) pg/ml. In der Literatur wird für Sufentanil ein therapeutischer Bereich mit größeren Werten zwischen 500 und 2000 pg/ml angegeben (143). Vuyk et al. (137) formulierten für die Kombination von TCI-Propofol und TCI-Sufentanil mit unterschiedlich langer Infusionsdauer optimale Effect-site-Konzentration für Propofol (µg/ml) und Sufentanil (pg/ml), bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% (EC50) bzw. 95% (EC95) keine Reaktion auf einen abdominalen chirurgischen Reiz erfolgte und ein schnelles Aufwachverhalten gewährleistet war: Infusionsdauer 300 Minuten EC50 (3,37 µg/ml/140 pg/ml) bzw. EC95 (4,18 µg/ml/200 pg/ml), 600 Minuten EC 50 (3,33 µg/ml/140 pg/ml) bzw. EC95 (4,10 µg/ml/200 pg/ml). Zwar wurde Sufentanil in dieser Arbeit nicht als TCI, sondern bolusweise appliziert und Plasmakonzentrationen gemessen, dennoch zeigen sich Übereinstimmungen zu den Konzentrationsangaben von Vuyk et al. (137).

Im Vergleich zu anderen pharmakokinetischen Untersuchungen zu Sufentanil fiel die verabreichte Gesamtdosis Sufentanil in dieser Arbeit deutlich niedriger aus (12,32,49,50,151).

Zu berücksichtigen ist, dass die Kollegen, ausgenommen Zhao et al. (151) und Hudson et al. (50), Sufentanil einmalig als Bolus in Kombination mit anderen Anästhetika als Propofol verabreichten. Außerdem wurden teilweise Daten von Patienten erhoben, bei denen eine hochdosierte Opioid-geführte Narkose in einem kränkeren Patientenkollektiv durchgeführt wurde.

In dieser Studie wurde bei 16 Patienten zusätzlich zur Narkose ein Regionalanästhesieverfahren (13 thorakale Periduralanästhesien, 3 periphere Nervenblockaden) angewendet, wodurch die etwas niedrigeren durchschnittlichen Sufentanil-Konzentrationen ebenfalls erklärbar sein könnten. Bezogen auf eine Messzeit von ca. 4 Stunden zeigte sich bei den Patienten mit Regionalanästhesieverfahren ein etwas geringerer Verbrauch an Propofol (2386 mg vs. 3047 mg) und Sufentanil (92 µg vs. 101 µg) als bei den Patienten ohne Regionalanästhesieverfahren. Auch Li et al. konnten nachweisen, dass epidurales Ropivacain 0,375 % den Bedarf an Sufentanil, verabreicht in Kombination mit einer Propofol-TCI, reduziert (72).

Ein pharmakokinetischer Datensatz sollte eigentlich nicht abhängig von der Applikationsart der Medikamente sein. Die Art und Weise der Verabreichung scheint für die Analyse der Daten jedoch eine große Rolle zu spielen. Vuyk et al. (134) untersuchten die Performance von TCI anhand von 5 pharmakokinetischen Parametersätzen, deren Messungen auf einem verabreichten Bolus oder auf Kurzinfusionen von Propofol basierten, an 19 weiblichen Patienten. Sie stellten eine schwache Vorhersagemöglichkeit der Propofolkonzentrationen fest, vor allem aber für die Studie, die Propofol als Bolus verabreicht hatte. Auch Schüttler et al. (108) und Schnider et al. (103) beschrieben Unterschiede pharmakokinetischer Messungen in Abhängigkeit von Bolus- oder Infusionsgabe von Propofol. Sie begründeten ihre Beobachtungen durch Modellmisspezifikationen nach Bolusgabe. Zum einen führten sie an, dass – anders als angenommen - keine sofortige Durchmischung des Medikaments im zentralen Kompartiment stattfindet. Zusätzlich erschien es durch die unmittelbar stattfindende Wirkstoffverteilung und Metabolisierung nahezu unmöglich, die Pharmakokinetik, vor allem aber das zentrale Verteilungsvolumen, in der initialen Phase richtig abzuschätzen. Außerdem wurden nach Bolusgaben von Propofol sehr hohe Plasmakonzentrationen beobachtet, die wiederum zu Veränderungen der Hämodynamik mit Reduktion des HZV und hepatischen Blutflusses führen konnten, wodurch die Elimination von Propofol wiederum beeinflusst wurde. In dieser Arbeit wurden die im Rahmen von Bolusstudien auftretenden Probleme durch eine kontinuierliche Verabreichung von Propofol umgangen. Es ist jedoch anzunehmen, dass es durch das Blutprobenentnahme-Schema dennoch zu Modellmisspezifikationen gekommen ist (siehe 5.2.4).

Man kann darauf schließen, dass das Abschätzen der Verteilung von Sufentanil aufgrund der repetitiven Bolusgaben erschwert war. Allerdings findet sich in der Literatur keine vergleichbare Studie mit ähnlichem Studiendesign. Eine weitere Besonderheit sind die vergleichsweise geringen Bolusgrößen. Gepts et al. (32) stellten in ihrer Arbeit fest, dass Verteilungsvolumen und Elimination abhängig waren von der applizierten Bolusgröße. Bei konstanter Infusion von Sufentanil wird die Wirkstoffkonzentration steigen, bis ein Steady-State erreicht ist und die Infusionsrate der Eliminationsrate entspricht. Das heißt, je länger die Zufuhr ist, umso größer ist die gespeicherte Menge und dementsprechend auch die kontextsensitive Halbwertszeit (116). Die pharmakokinetischen Parameter sind demnach abhängig von Infusionsmenge und -dauer. Auch durch wiederholte Bolusgaben von Sufentanil kann ein Steady-State erreicht werden. Diese wird in Abhängigkeit von der Bolusgröße und der Eliminationshalbwertszeit des Medikaments erreicht. Je größer der Bolus, je kleiner die Eliminationshalbwertszeit und je kleiner das Intervall zwischen den Bolusgaben, umso größer ist die kumulierte Gesamtmenge Sufentanil im Körper (127). Durch die in dieser Arbeit also insgesamt deutlich geringeren Mengen verabreichten Sufentanils ergeben sich Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu anderen Studien.

5.2.4 Blutentnahmen und Blutprobenverarbeitung

Die Art und Weise sowie Zeitpunkte und Dauer der Blutentnahmen sind ebenfalls entscheidend zur Beschreibung der Verteilung und Elimination der zu untersuchenden Arzneimittel. In dieser Arbeit wurden arterielle Blutentnahmen durchgeführt. Für pharmakokinetische Fragestellungen stellt die Arteria radialis die erste Wahl zur arteriellen Probenentnahme dar (96). Im Gegensatz zu venösen Blutproben liefern arterielle Blutproben aussagekräftigere Konzentrationsmessungen für die Beschreibung der Umverteilung und Elimination von Medikamenten, vor allem nach Konzentrationsänderungen (Bsp. Start TCI oder Bolus) und außerhalb eines Steady-States. Daher sind arterielle Blutentnahmen für pharmakokinetische Studien besser geeignet als venöse (19,96,138).

Die arteriellen Katheter wurden nach Narkoseeinleitung gelegt, so dass die ersten Blutentnahmen im Schnitt erst nach circa 26 Minuten nach Propofol-Gabe und 27 Minuten nach Sufentanil-Gabe abgenommen wurden. Weitere Blutentnahmen wurden im halbstündlichen Intervall und zuletzt kurz vor Extubation durchgeführt. Auffällig waren in dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Untersuchungen vor allem Unterschiede der abgeschätzten Größe des zentralen Verteilungsvolumens sowohl für Propofol, als auch für Sufentanil (siehe 5.1.1 und 5.1.2). Schnider et al. (103) und Schüttler et al. (108) sahen in ihren Arbeiten vor allem eine Beeinflussung bei der Berechnung pharmakokinetischer Parameter durch zeitliche Abweichungen bei der Blutentnahme. Sie empfahlen daher engmaschige Blutentnahmen nach Konzentrationsänderungen, um eine bessere Abschätzung des Verteilungsvolumens zu

erzielen. In Bezug auf diese Studie wäre zu Beginn und Ende der TCI-Propofol und jeweils nach einer Bolusgabe von Sufentanil ein engmaschigeres Probeentnahme-Schema sinnvoll gewesen, um den initialen Verteilungsprozess beider Medikamente besser abschätzen zu können. Es ist jedoch zu bedenken, dass sich dadurch aufgrund der repetitiven Sufentanil-Gaben eine ethisch nicht vertretbare Anzahl an Blutentnahmen für jeden einzelnen Patienten ergeben hätte.

Ebenfalls abhängig vom Blutentnahme-Schema zeigt sich die Abschätzung der terminalen Elimination $t_{1/2\gamma}$, die wiederum abhängig von Clearance und Verteilungsvolumen ist (siehe 2.3.1). Je länger die Abnahmezeit und damit die Beobachtung des Konzentrationsverlauf der Medikamente ist, desto genauer können vor allem die peripheren Kompartimente und die Eliminationsclearance berechnet werden (41). Morgan et al. (88) und Campbell et al. (15) konnten dies für die Pharmakokinetik von Propofol sowohl nach Bolusgabe, als auch nach langer Infusion aufzeigen. Auch für Sufentanil wurden diese Zusammenhänge in pharmakokinetischen Studien nachgewiesen (siehe 5.1.2). Da der Beobachtungszeitraum nach Beendigung der TCI-Propofol bzw. nach letzter Sufentanil-Gabe bis zur Extubation sehr kurz gewählt war, fielen die Schätzungen für die peripheren Kompartimente kleiner und die Eliminationsclearances größer aus.

In dieser Arbeit wurde Plasma zur Konzentrationsmessung von Propofol und Sufentanil weiterverarbeitet. Propofol bindet nicht nur an Plasmaproteine, sondern auch an Erythrozyten. Daher ist anzunehmen, dass die Gesamtkonzentration von Propofol im Plasma durch Zentrifugation der Blutprobe und Abtrennung der zellulären Blutbestandteilen nicht genau widerspiegelt werden kann. Coetzee et al. (19) bestätigten diese Annahme, indem sie im Vollblut größere Propofolkonzentrationen maßen als im Plasma. Aufgrund des geringen Unterschieds nahmen sie allerdings an, dass dadurch die Interpretation der gemessenen Konzentrationen nicht beeinflusst werden konnte, so dass sie die Verwendung von Plasma zur Konzentrationsbestimmung empfahlen. Auch aus analytischer Sicht wird zu Plasma für die Analyse von Propofol geraten (36).

Für die Messung der Plasmakonzentrationen wurde das Verfahren der HPLC/MS genutzt, das bereits in pharmakokinetischen Studien zu Propofol und Sufentanil angewendet wurde und sich aufgrund seiner Nachweisempfindlichkeit bewährt hat (59,78,99). Möglicherweise hätte der Einsatz von HPLC mit spektroskopischen Detektoren (UV/VIS-Detektor, Fluoreszenz-Detektor) zu anderen Messergebnissen geführt.

Pro Blutprobe wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt, die anschließend gemittelt wurden. Von insgesamt 341 abgenommenen Blutproben erfolgten 341 Propofol- und 337 Sufentanilmessungen. Aufgrund von Probenfehlern konnten 4 Sufentanilmessungen nicht mit in das Modell einfließen.

In dieser Arbeit fielen bei 5 Patienten in der letzten abgenommenen Blutprobe höhere Sufentanilkonzentrationen auf als in der Blutprobe davor, obwohl zwischen den Blutentnahmen kein Bolus Sufentanil verabreicht worden war. Auch Hudson et al. (49) beobachteten in ihrer Arbeit „Peaks“ von Sufentanil in der Eliminationsphase. Die Autoren führten diese auf eine zusätzliche Freisetzung von Sufentanil aus der Muskulatur während des Erwachens durch erste Bewegungen und einem dadurch gesteigerten Blutfluss in der Muskulatur zurück. Darin könnte eine mögliche Erklärung für das Auftreten sekundärer Atemdepressionen nach Sufentanil-Gabe liegen.

5.2.5 Analytische Methode

Populationspharmakokinetische Modellbildungen erfolgen auf der Grundlage erhobener Datensätze einer Patientenpopulation. Es wird davon ausgegangen, dass ein Modellparameter ein für alle Patienten geltenden typischen Wert annimmt und sich die individuelle Streuung um diesen Wert durch die interindividuelle und intraindividuelle Variabilität erklären lässt. Zusätzlich können Covariaten Einflussfaktoren auf Modellparameter darstellen und deren Einschluss im Modell dazu beitragen, die interindividuelle Variabilität zu erklären und zu reduzieren. Ebenso können Interaktionen zwischen Medikamenten beschrieben werden. Ziel ist eine möglichst gute Annäherung der gemessenen Konzentrationen mit der Vorhersage des Modells und damit ein besseres Verständnis des Zusammenhangs von Dosierung und Konzentration. Insgesamt erscheint es sinnvoll pharmakokinetische Untersuchungen zu Medikamenten in einer heterogenen Patientenpopulation statt an einem individuellen Patienten („naïve pooled data“) durchzuführen, da die ausgeprägte Variabilität der Pharmakokinetik von Medikamenten nur so berücksichtigt werden kann.

Aktuell gilt NONMEM als Goldstandard für PK/PD-Modellbildungen und wird im Rahmen von Zulassungsstudien von Medikamenten sogar empfohlen (18,21,28). Daher wurden die Modellbildungen in der vorliegenden Arbeit mittels NONMEM-Analyse durchgeführt. Der große Vorteil ist, dass für die Analyse nur wenige Daten, d.h. auch wenige Blutproben, pro Patienten notwendig sind und es keines strengen Schemas der Blutproben-Entnahme bedarf. Allerdings spielt die genaue Dokumentation der Entnahmezeitpunkte eine entscheidende Rolle.

5.3 Limitationen

Die Arbeit weist zahlreiche Limitationen auf. Die wohl größte Einschränkung ist dem gewählten Studiendesign zuzuschreiben. Die Medikamentenapplikation, die Zeitpunkte der Blutentnahmen und die Dauer der Messzeit haben große Auswirkungen auf die Berechnung der Verteilung und Elimination von Propofol und Sufentanil. Das Probeentnahme-Schema war vermutlich nicht dafür ausgelegt diese präzise abzuschätzen. Die gewonnenen Ergebnisse

sind vor diesem Hintergrund einzuordnen und kritisch zu bewerten. Sinnvoll erscheint in zukünftigen pharmakokinetischen Studien die Applikation von Sufentanil als kontinuierliche Infusion, um Konzentrationsänderungen besser erfassen zu können als bei Bolusgaben.

Pharmakokinetische Variabilität geht auch mit Veränderungen der Pharmakodynamik einher. Pharmakodynamische Endpunkte wurden in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt. Eine Erweiterung beider Modelle um die Pharmakodynamik von Propofol und Sufentanil ist aufgrund der vorhandenen BIS-Aufzeichnung aber möglich. Hierdurch könnten weiterführende Aussagen zu pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Zusammenhängen beider Medikamente getroffen und die Modelle noch weiter verbessert werden.

Covariaten sollten wissenschaftlich plausibel und klinisch relevant sein. Die Covariate Quotient aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck findet in der klinischen Praxis keine Anwendung. Besser scheint es den Einfluss des Herzzeitvolumen auf die Metabolisierung von Propofol und Sufentanil weiter zu untersuchen. In nachfolgenden Studien könnten kardiovaskuläre Komorbiditäten erfasst und ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Messung des HZV durchgeführt werden.

Allgemeinanästhesien in Kombination mit Regionalanästhesieverfahren reduzieren den Narkosebedarf. Die häufigste Nebenwirkung thorakaler Periduralanästhesie ist eine Sympathikolyse mit Hypotonie, Abnahme der Herzfrequenz und funktioneller Hypovolämie, die zu Flüssigkeitssubstitution oder Verabreichung von Vasopressoren führt (45). Es wird angenommen, dass mit diesen Folgen auch eine Reduktion der Leberdurchblutung assoziiert ist (83). Somit ist durch die gleichzeitige Durchführung einer Regionalanästhesie ebenfalls ein Einfluss auf die Verteilung und Metabolisierung von Propofol und Sufentanil denkbar, der in dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht worden ist.

Der Einfluss von Prämedikation mit Benzodiazepinen (6 von 35 Patienten) oder Opioiden (12 von 35 Patienten) sowie intraoperativer Comedikation mit z.B. Clonidin ist in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt worden. Die möglichen Interaktionen sind aber von Interesse, da beispielsweise Propofol und Midazolam sich gegenseitig negativ in ihrer Clearance zu beeinflussen scheinen (73,136). Dafür werden durch Midazolam und Propofol bedingte hämodynamische Effekte (73,136), aber auch eine kompetitive Hemmung der CYP3A4-Aktivität durch Propofol verantwortlich gemacht (38,73). Für Opioiden und Midazolam sowie Clonidin und Propofol wurden ebenfalls Wechselwirkungen beschrieben (siehe 2.2.4). Unklar ist auch, inwieweit eine präoperative Opioid-Gabe Einfluss auf die Pharmakokinetik von Propofol und Sufentanil hatte.

Generell können durch die gleichzeitige Gabe mehrerer Medikamente weitere pharmakokinetische Interaktionen, vor allem auf Ebene der Metabolisierung durch das Cytochrom P450-System, entstanden sein. Darin könnte eine der Ursachen für die in beiden Modellen restliche, nicht erklärbare interindividuelle Variabilität liegen.

Bei großen chirurgischen Eingriffen ist zu berücksichtigen, dass es zu Störungen der Homöostase kommen kann. Dabei spielen bei dieser pharmakokinetischen Studie Blutverlust und der Einsatz maschineller Autotransfusion, Volumenverschiebungen und Volumentherapie mit kristalloider Flüssigkeit, endogene Katecholaminfreisetzung und Katecholamintherapie sowie chirurgische Manipulationen vor allem bei Oberbaucheingriffen mit potentiell Einfluss auf die hepatische Perfusion eine Bedeutung. Ebenso können Überdruckbeatmung und potentielle pH-Veränderungen im Rahmen der Ventilation mit Veränderungen der Pharmakokinetik von Propofol und Sufentanil assoziiert sein. Diese Einflussfaktoren sind bei der Berechnung der Modelle nicht miteingeflossen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellt die bisher nicht erfolgte externe Validierung beider pharmakokinetischer Modelle an einem unabhängigen Datensatz dar. Eine endgültige Bewertung ist nur möglich, wenn der Datensatz an einem anderen Patientenkollektiv getestet wird.

5.4 Schlussfolgerung

Sowohl für Propofol, als auch für Sufentanil konnte ein pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell entwickelt werden. Es zeigte sich jeweils eine gute Korrelation der gemessenen und der durch das Modell vorhergesagten Plasmakonzentrationen mit einer Präzision von 15,9% für das Propofol-Modell und 18,9% für das Sufentanil-Modell. Es wurden relevante Covariaten identifiziert, die Einfluss auf die Pharmakokinetik beider Medikamente nehmen. Besonders herauszustellen ist, dass Patienten mit einem Alter > 60 Jahren eine geringere Eliminationsclearance für Sufentanil und für Propofol aufweisen. Außerdem konnten erstmals Wechselwirkungen von Propofol und Sufentanil auf pharmakokinetischer Ebene beschrieben werden. Am ehesten scheint bei der Komedikation der beiden Medikamente eine eingeschränkte Metabolisierung von Sufentanil durch eine Propofol-induzierte Reduktion des hepatischen Blutflusses hervorgerufen zu werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen durch das bessere pharmakokinetische Verständnis zu einem sichereren und effektiveren Umgang mit den Medikamenten Propofol und Sufentanil während einer Allgemeinanästhesie bei. Gerade für ältere Patienten sollten Dosisoptimierungen vorgenommen werden, da dieses Patientenkollektiv besonders durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen und eine zu tiefe Narkose gefährdet ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal A, Pandey R, Dhiraaj S, Singh PK, Raza M, Pandey CK, et al. The effect of epidural bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol (evaluated by bispectral index) and maintenance doses of fentanyl and vecuronium. *Anesthesia and Analgesia*. 2004;99:1684–8.
2. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*. 2016;16:92–7.
3. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiology Clinics*. 2015;33:447–56.
4. Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S, Brandt A, Adams HA, et al. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2004;101:1096–104.
5. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. 2019;8:525–37.
6. Ben-shlomo I, Abd-el-khalim H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1990;64:45–7.
7. Bentley JB, Borel JD, Nedad RE, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesthesia and Analgesia*. 1982;61:968–71.
8. Van Den Berg JP, Vereecke HEM, Proost JH, Eleveld DJ, Wietasch JKG, Absalom AR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118:44–57.
9. Bienert A, Sobczyński P, Młodawska K, Hartmann-Sobczyńska R, Grześkowiak E, Wiczling P. The influence of cardiac output on propofol and fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020;47:583–96.
10. Birkholz T, Leuthold C, Schmidt J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. Influence of Cardiac Output on the Pharmacokinetics of Sufentanil in Anesthetized Pigs. *Anesthesiology*. 2018;128:912–20.
11. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*. 2002;97:1350–62.
12. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Oei-Lim V, Heykants JJ. The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. *Anesthesiology*. 1984;61:502–6.

13. Brandt L, Krauskopf KH. "Eine Entdeckung in der Chirurgie": 150 Jahre Anästhesie. *Anaesthesist*. 1996;45:970–5.
14. Bruhn J, Röpcke H, Bouillon T. Target-Controlled Infusion (TCI): Die Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerten Spritzenpumpen (CME 9/02). *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. 2002;43:547–57.
15. Campbell G, Morgan D, Kumar K, Crankshaw D. Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988;26:187–90.
16. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat: A dose-response study. *Anesthesiology*. 1993;79:1051–60.
17. Chauvin M, Ferrier C, Haberer JP, Spielvogel C, Lebrault C, Levron JC, et al. Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesia and Analgesia*. 1989;68:1–4.
18. CHMP. Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. Accessed EMEA website. 2007.
19. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology*. 1995;82:1328–45.
20. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*. 2001;94:110–9.
21. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002-2004 Literature survey. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64:603–12.
22. Davis PJ, Stiller RL, Cook DR, Bandom BW, Davin-Robinson KA. Pharmacokinetics of sufentanil in adolescent patients with chronic renal failure. *Anesthesia and Analgesia*. 1988;67:268–71.
23. Dawidowicz AL, Kalitynski R, Fijalkowska A. Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;56:545–50.
24. Dutta S, Matsumoto Y, Muramatsu A, Matsumoto M, Fukuoka M, Ebling WF. Steady-state propofol brain:plasma and brain:blood partition coefficients and the effect-site equilibration paradox. *British journal of anaesthesia*. 1998;81:422–4.
25. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120:942–59.
26. Fachinformation. Propofol 1% (10mg/1ml) Fresenius, Emulsion zur Injektion oder Emulsion. Fresenius Kabi, Bad Homburg; 2015.

27. Fachinformation. Sufentanil-Hameln 5µg/ml Injektionslösung. hameln pharma plus gmbh, Hameln; 2016.
28. FDA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. FDA Guidance. 2022.
29. Filip KB. Kostengünstige Alternative: Totale intravenöse Anästhesie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2003;44:562.
30. Fyman PN, Reynolds JR, Moser F, Avitable M, Casthely PA, Butt K. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing renal transplantation. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1988;35:312–5.
31. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1987;66:1256–63.
32. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology*. 1995;83:1194–204.
33. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102:626–32.
34. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Ist Anästhesie gefährlich? *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;469–74.
35. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs. Implications for therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000;38:271–90.
36. Grossherr M, Spies E, Schell A, Hengstenberg A, Gehring H, Dibbelt L. Differences of propofol concentrations in mammalian whole blood and in corresponding plasma samples analyzed by high performance liquid chromatography. *Clinical Laboratory*. 2007;53:315–9.
37. Guay J, Gaudreault P, Tang A, Goulet B, Varin F. Pharmacokinetics of sufentanil in normal children. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1992;39:14–20.
38. Hamaoka N, Oda Y, Hase I, Mizutani K, Nakamoto T, Ishizaki T, et al. Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: An in vivo and in vitro study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1999;66:110–7.
39. Harrison GR, Critchley ADJ, Mayhew CA, Thompson JM. Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: A feasibility study. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91:797–9.
40. He YL, Seno H, Sasaki K, Tashiro C. The influences of maternal albumin concentrations on the placental transfer of propofol in human dually perfused cotyledon in vitro. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;94:1312–4.
41. Heidegger T, Minto CF, Schnider TW. Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Anaesthesist*. 2004;53:95–110.

42. Helmers H, Van Peer A, Woestenborghs R, Noorduyn H, Heykants J. Alfentanil kinetics in the elderly. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1984;36:239–43.
43. Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? a review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;107:494–506.
44. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A, Olofsen E, Arimura S, Mori T, et al. The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;94:886–91.
45. Holte K, Foss NB, Svensén C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural Anesthesia, Hypotension, and Changes in Intravascular Volume. *Anesthesiology*. 2004;100:281–6.
46. Hötzel A. Clinical significance of total intravenous anaesthesia (TIVA) and inhalation anaesthesia. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2019;60:174–89.
47. Howie MB, McSweeney TD, Lingam RP, Maschke SP. A comparison of fentanyl-O₂ and sufentanil-O₂ for cardiac anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1985;64:877–87.
48. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91:773–80.
49. Hudson RJ, Bergstrom RG, Thomson IR, Sabourin MA, Rosenbloom M, Strunin L. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 1989;70:426–31.
50. Hudson RJ, Henderson BT, Thomson IR, Moon M, Peterson MD. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2001;15:693–9.
51. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochemical Pharmacology*. 1992;44:275–83.
52. Hüppe T. Intraoperative und postoperative Pharmakokinetik von Desfluran und Sevofluran. Habilitationsschrift, Hohe Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar). 2021;1–134.
53. Hüppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124:e22–4.
54. Ihmsen H, Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Albrecht S. „Target-controlled infusion“. *Der Anaesthesist*. 2009;58:708–15.
55. Irwin MG, Wong GTC. Taking on TIVA. Why we need guidelines on total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019;74:140–2.
56. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men.

- British Journal of Nutrition. 1978;40:497–504.
57. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1980;12:175–81.
 58. Janicki PK, James MFM, Erskine WAR. Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;68:311–2.
 59. Jeleazcov C, Saari TI, Ihmsen H, Schü J, Fechner J. Changes in total and unbound concentrations of sufentanil during target controlled infusion for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. 2012;109:698–706.
 60. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17:250–2.
 61. Kanata K, Sakura S, Kushizaki H, Nakatani T, Saito Y. Effects of epidural anesthesia with 0.2% and 1% ropivacaine on predicted propofol concentrations and bispectral index values at three clinical end points. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2006;18:409–14.
 62. Kenny GN, White M. A portable target controlled propofol infusion system. *International Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1992;9:179–82.
 63. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1988;60:146–50.
 64. Kirvelä M, Ali-melkkilä T, Kaila T, Iisalo E, Lindgren L. Pharmacokinetics of glycopyrronium in uraemic patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;71:437–9.
 65. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41:67–76.
 66. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99:34–41.
 67. Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1990;64:563–70.
 68. Lange H, Stephan H, Zielmann S, Sonntag H. Hepatic disposition of sufentanil in patients undergoing coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993;37:154–8.
 69. Lehmann KA, Sipakis K, Gasparini R, Peer A. Pharmacokinetics of sufentanil in general surgical patients under different conditions of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993;37:176–80.
 70. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol

- pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;80:1007–14.
71. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the united states, 1999-2005. *Anesthesiology*. 2009;110:759–65.
 72. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;106:1562–5.
 73. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, Van Kleef JW, Struys MM, Vuyk J. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;110:1597–606.
 74. Maitre PO, Vozech S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: The average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology*. 1987;66:3–12.
 75. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57:6–14.
 76. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*. 1991;67:41–8.
 77. Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, Young WL, Chang W. Pharmacokinetics of Sufentanil in the Elderly Surgical Patient. *Survey of Anesthesiology*. 1990;37:852–6.
 78. Maurer F, Shopova T, Wolf B, Kiefer D, Hüppe T, Volk T, et al. Design and validation of an automated solid phase extraction liquid chromatography coupled mass spectrometry method for the quantification of propofol in plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018;150:341–6.
 79. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: Implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47:35–42.
 80. McClune S, McKay AC, Wright PMC, Patterson CC, Clarke RSJ. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69:240–5.
 81. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CMJ, Green B. The relationship between drug clearance and body size: Systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51:319–30.
 82. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M, et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: A pilot study. *Anaesthesia*. 2010;65:1085–93.
 83. Meierhenrich R, Wagner F, Schütz W, Rockemann M, Steffen P, Senftleben U, et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic blood flow in patients under

- general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;108:1331–7.
84. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AGL. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2001;94:949–57.
 85. Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Mixed-effects Modeling of the Influence of Alfentanil on Propofol Pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2004;100:795–805.
 86. Meuldermans WEG, Hurkmans RMA, Heykants JJP. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1982;257:4–19.
 87. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86:10–23.
 88. Morgan D, Campbell G, Crankshaw D. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;30:144–8.
 89. Ngamprasertwong P, Dong M, Niu J, Venkatasubramanian R, Vinks AA, Sadhasivam S. Propofol pharmacokinetics and estimation of fetal propofol exposure during mid-gestational fetal surgery: A maternal-fetal sheep model. *PLoS ONE*. 2016;11:e0146563.
 90. Owen JS, Fiedler-Kelly J (eds). *Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey; 2014.
 91. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1993;78:100–8.
 92. Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Coussaert E, D'Hollander AA. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. *Anesthesiology*. 2000;93:653–61.
 93. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: Summary of main findings and risk factors. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113:549–59.
 94. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R, et al. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology*. 1996;84:23–37.
 95. Puccini M, Nöldge-Schomburg G. Anästhesie und Leber (CME 8/01). *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. 2001;42:895–907.
 96. Rangaraj N, Vaghasiya K, Jaiswal S, Sharma A, Shukla M, Lal J. Do Blood Sampling Sites Affect Pharmacokinetics? *Chemistry & Biology Interface*. 2014;4:176–91.

97. Raucoules-Aimé M, Kaidomar M, Levron JC, Le Moing JP, Goubaux B, Gugenheim J, et al. Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia*. 1997;84:1019–24.
98. Ribbing J (ed). *Covariate Model Building in Nonlinear Mixed Effects Models*. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy. 2007;1–77.
99. Saari TI, Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. Determination of total and unbound sufentanil in human plasma by ultrafiltration and LC-MS/MS: Application to clinical pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012;66:306–13.
100. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018;57:1539–58.
101. Schiff JH, Welker A, Fohr B, Henn-Beilharz A, Bothner U, Van Aken H, et al. Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: Results based on 1.37 million anaesthetic procedures. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113:109–21.
102. Schmucker DL. Liver Function and Phase I Drug - A Paradox. *Drugs Aging*. 2001;18:837–51.
103. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:1170–82.
104. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90:1502–16.
105. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;31:275–92.
106. Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C, S A. „Target controlled infusion“ (TCI) – ein Konzept mit Zukunft ? *Der Anaesthesist*. 2008;57:223–30.
107. Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M. Interaction modeling of propofol and sufentanil on loss of consciousness. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999;11:391–6.
108. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: A multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92:727–38.
109. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesthesia and Analgesia*. 1991;73:790–3.
110. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Thornhill M. Pharmacokinetics of sufentanil in neurosurgical patients undergoing hyperventilation. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;63:385–8.
111. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear

- pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1981;20:379–86.
112. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *British Journal of Anaesthesia*. 1990;65:177–83.
113. Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology*. 1988;69:887–91.
114. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a triple low of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116:1195–203.
115. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1988;69:348–56.
116. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology*. 1991;74:53–63.
117. Shafer SL. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis with NONMEM Basic Concepts. 2005;1–76.
118. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1977;5:445–79.
119. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *British Journal of Anaesthesia*. 1991;67:539–45.
120. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology*. 2003;98:65–73.
121. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84:613–24.
122. Srimurugan S, Murugan K, Chen C. A facile method for preparation of [2H3]-sufentanil and its metabolites. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;57:1421–4.
123. Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation*. 1971;43:205–11.
124. Tackley RM, Lewis GTR, Prys-roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;62:46–53.
125. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesthesia and Analgesia*. 1996;82:167–72.
126. Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J. Therapy with opioids in liver or renal failure. *Schmerz*. 1999;13:183–95.

127. Tonner PH. Pharmacology in anaesthesia. *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. 2021;62:173–82.
128. Valaer AK, Huber T, Andurkar S V., Clark CR, DeRuiter J. Development of a Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Drug Screening Method for the N-Dealkylated Metabolites of Fentanyl, Sufentanil, and Alfentanil. *Journal of Chromatographic Science*. 1997;35:461–6.
129. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1992;20:63–94.
130. Veering BT, Cousins MJ. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2000;28:620–35.
131. Veering B, Burm A, Souverijn J, Serree J, Spierdijk J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;29:201–6.
132. Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, et al. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;126:386–94.
133. Vuyk J. TCI: Supplementation and drug interactions. *Anaesthesia, Supplement*. 1998;53:35–41.
134. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: An evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;81:1275–82.
135. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AGL, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;86:183–8.
136. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Van Kleef JW, Dahan A. Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;108:1522–30.
137. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: DETERMINATION of optimal EC50-EC95 propofol- opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*. 1997;87:1549–62.
138. Wang YP, Cheng YJ, Fan SZ, Liu CC. Arteriovenous concentration differences of propofol during and after a stepdown infusion. *Anesthesia and Analgesia*. 1994;79:1148–50.
139. Weldon ST, Perry DF, Cork RC, Gandolfi AJ. Detection of picogram levels of sufentanil

- by capillary gas chromatography. *Anesthesiology*. 1985;63:684–7.
140. Wietasch JKG, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knüfermann P, et al. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: A clinical investigation with two propofol formulations. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;102:430–7.
141. Wilhelm, W; Bruhn, J; Kreuer S (eds). *Überwachung der Narkosetiefe*. 2. überarb. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2006.
142. Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S. Einfluss des Geschlechts auf Propofolverbrauch und Aufwachzeiten bei standardisierter Anästhesietiefe. *Anaesthesist*. 2005;54:567–74.
143. Wilhelm W (ed). *Praxis der Anästhesiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2018.
144. World Health Organization. *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee*. World Health Organization - Technical Report Series. 2021.
145. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OFW. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989;9:297–301.
146. Yang LQ, Yu WF, Cao YF, Gong B, Chang Q, Yang GS. Potential inhibition of cytochrome P450 3A4 by propofol in human primary hepatocytes. *World Journal of Gastroenterology*. 2003;9:1959–62.
147. Yip GMS, Chen ZW, Edge CJ, Smith EH, Dickinson R, Hohenester E, et al. A propofol binding site on mammalian GABA A receptors identified by photolabeling. *Nature Chemical Biology*. 2013;9:715–20.
148. Yufune S, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of remifentanyl on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106:208–14.
149. Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, Cao SJ, Zhu SN, Li HJ, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121:595–604.
150. Zhao Y, Duan JL, Wu XM, Jiang JY, Lu W, Zhang LP, et al. Two-stage analysis of pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese patients. *Chinese Medical Journal*. 2009;122:1979–84.
151. Zhao Y, Wu XM, Duan JL, Sheng XY, Liu W, Lu W, et al. Pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese surgical patients. *Chinese Medical Journal*. 2009;122:291–5.
152. Zhao Y, Zhang LP, Wu XM, Jiang JY, Duan JL, Hu YF, et al. Clinical evaluation of target controlled infusion system for sufentanil administration. *Chinese Medical Journal*. 2009;122:2503–8.

153. Zhu T, Pang Q, McCluskey SA, Luo C. Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2008;55:364–70.

7 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Tobias Hüppe und Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk) für die Möglichkeit der Durchführung meiner wissenschaftlichen Forschungsarbeit im Center of Breath Research und des mir überlassenen Themas. Vielen Dank für die Ermutigungen zu dieser Arbeit, die vertrauensvolle und freundschaftliche Zusammenarbeit und die hervorragende Unterstützung!

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. med. Wolfram Wilhelm, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Lünen, der mir neben meiner klinischen Tätigkeit die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in Homburg gegeben und diese stets gefördert hat.

Ein herzliches Dankeschön gilt dem gesamten Team des Center of Breath Research, das mich von Beginn an herzlich aufgenommen und während meiner Arbeit begleitet hat. Namentlich möchte ich Herr Dr. rer. nat. Felix Maurer und Frau Beate Wolf nennen, die mir im Labor bei der Verarbeitung der Blutproben geholfen haben und stets bei allen Fragen und Problemen zur Seite standen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke auch an Frau Pia Zürn für ihren Einsatz und ihre organisatorische Arbeit im Labor. Außerdem vielen Dank an Herrn Dr. med. Lukas Müller-Wirtz, Herrn Dr. med. Timo Brausch, Frau Dr. med. Christine Godsch und Herrn Laurent Genoux für die stets freundschaftliche Zusammenarbeit während meiner Zeit in Homburg, die mir sehr viel Freude bereitet hat.

Vielen Dank auch der gesamten ärztlichen und pflegerischen Abteilung der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung im OP.

Weiterhin möchte ich Frau Christiane Dings und Herrn Prof. Dr. Thorsten Lehr für die Hilfestellungen bei der Ausarbeitung meiner Daten danken.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinem Ehemann Simon, der immer für mich da ist, sowie meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 3-Kompartiment-Modell mit den 3 Kompartimenten V_{zentral} , V_2 und V_3 , der jeweiligen Clearance Cl_{elim} , Cl_2 und Cl_3 , den Transferkonstanten k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} und der Eliminationskonstanten k_{elim} (...)	23
Abbildung 2: Kontextsensitive Halbwertszeit bekannter Anästhetika und Opiode, definiert als der jeweilige Zeitbedarf für eine Halbierung der Plasmakonzentration nach Infusionsstopp in Abhängigkeit von der vorangegangenen Infusionsdauer (...)	24
Abbildung 3: Populationspharmakokinetische Mixed Effekt Modelle setzen sich zusammen aus Fixed Effects und Random Effects (...)	28
Abbildung 4: Schematische Darstellung eine HPLC (...)	40
Abbildung 5: Pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell für Propofol	49
Abbildung 6: Goodness-of-fit-Abbildungen für die gemessenen Werte DV (= Dependent Value, in $[\mu\text{mol/l}]$) links aufgetragen gegen die Vorhersage des Modells, basierend auf den populations-bezogenen PRED (= Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) und rechts aufgetragen gegen die Modellvorhersage auf Grundlage der IPRED (= Individual Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) für das 3-Kompartiment-Modell von Propofol. Angegeben ist zusätzlich das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression (blaue Linie), zur Line of Identity (rote Linie) sowie der MDAPE und MDPE.	52
Abbildung 7: Weighted Residuals für das 3-Kompartiment Modell von Propofol.	52
Abbildung 8: Pharmakokinetisches Modell für Sufentanil (rechts) und Interaktion von Propofol und Sufentanil durch den Einfluss der Propofolkonzentration in V_1 auf $Cl_{\text{elim(Sufentanil)}}$	54
Abbildung 9: Goodness-of-fit-Abbildungen für die gemessenen Werte DV (= Dependent Value, in $[\mu\text{mol/l}]$) links aufgetragen gegen die Vorhersage des Modells, basierend auf den populations-bezogenen PRED (= Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) und rechts aufgetragen gegen die Modellvorhersage auf Grundlage der IPRED (= Individual Predicted, in $[\mu\text{mol/l}]$) für das 3-Kompartiment-Modell von Sufentanil. Angegeben ist zusätzlich das Bestimmtheitsmaß zur linearen Regression (blaue Linie), zur Line of Identity (rote Linie) sowie der MDAPE und MDPE.	57
Abbildung 10: Weighted Residuals für das 3-Kompartiment Modell von Sufentanil	57

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Veränderungen des Roh-EEG durch den Einfluss von Anästhetika, modifiziert nach (141).....	19
Tabelle 2: Übersicht über die erhobenen Daten während der Durchführung der Allgemeinanästhesie.....	38
Tabelle 3: NONMEM Data Input File.....	43
Tabelle 4: Verwendete Records im Control File für die Modellberechnung mittels NONMEM.....	45
Tabelle 5: Parametrisierung des 3-Kompartiment-Modells für Propofol mit Fixed Effect Parametern (θ , Theta) und Random Effect Parametern (η , Eta).....	49
Tabelle 6: Transferkonstanten [min^{-1}] des 3-Kompartiment-Modells für Propofol und zugehörige Quotienten aus Q ($[\text{l}/\text{min}]$) und V ($[\text{l}]$). Dargestellt sind die Transferkonstanten für einen Patienten mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Wert von 1 für den Quotienten HR/DIA (Bsp.: Herzfrequenz 80/Minute, Blutdruck 120/80 mmHg) sowie einem Alter ≤ 60 Jahren und 80 Jahren.....	50
Tabelle 7: Pharmakokinetische Modell-Parameter mit geschätzten Fixed-Effect- und Random-Effect-Parametern. Zusätzlich zum abgeschätzten Wert ist der Relative Standard Error RSE (%) angegeben.....	50
Tabelle 8: Änderungsrate der Konzentration in den Kompartimenten 1,2 und 3, ausgedrückt durch die Gleichungen DADT(1), DADT(2) und DADT(3), in Abhängigkeit von der entsprechenden Masse A [mg] und der Transferkonstanten k [min^{-1}].....	51
Tabelle 9: Durch den Einschluss von Kovariaten konnte die Objective Function um mindestens 3.84 Punkte gesenkt werden. Angegeben sind die Differenz der OFV (ΔOFV) zum Grundmodell mit zugehörigem Signifikanzniveau für die entsprechenden Parameter des Propofol-Modells.....	51
Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter des Propofol-Modells für einen Patienten mit einer Körpergröße von 1,72 m, einem Alter < 60 Jahren, einer Herzfrequenz von 80 und einem Blutdruck von 120/80 mmHg.....	53
Tabelle 11: Parametrisierung des 3-Kompartiment-Modells für Sufentanil mit Fixed Effect Parametern (θ , Theta) und Random Effect Parametern (η , Eta).....	54
Tabelle 12: Transferkonstanten [min^{-1}] des 3-Kompartiment-Modells für Sufentanil und zugehörige Quotienten aus Q ($[\text{l}/\text{min}]$) und V ($[\text{l}]$). Dargestellt sind die Transferkonstanten für einen Patienten mit einem Alter ≤ 60 Jahren mit C_{Propofol} 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (22,4 $\mu\text{mol}/\text{l}$) und für einen 80-jährigen Patienten mit C_{Propofol} 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (22,4 $\mu\text{mol}/\text{l}$).....	55
Tabelle 13: Pharmakokinetische Modell-Parameter mit geschätzten Fixed-Effect- und Random-Effect-Parametern für das Sufentanil-Modell. Zusätzlich zum abgeschätzten Wert ist der Relative Standard Error RSE (%) angegeben.....	55
Tabelle 14: Änderungsrate der Konzentration in den Kompartimenten 4, 5 und 6 des Sufentanil-Modells, beschrieben durch die Gleichungen DADT(4), DADT(5) und DADT(6),	

jeweils in Abhängigkeit von der entsprechenden Masse A [mg] und der Transferkonstanten k [min^{-1}]. Durch die Gleichung DADT(4) wird die Interaktion von Propofol und Sufentanil deutlich durch die zusätzliche Abhängigkeit der Änderungsrate der Konzentration von Sufentanil in V_4 von der Propofolkonzentration in V_1**56**

Tabelle 15: Angegeben sind die Differenz der OFV (ΔOFV) zum Grundmodell mit zugehörigem Signifikanzniveau für die entsprechenden Parameter des Sufentanil-Modells...**56**

Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter des Sufentanil-Modells für einen Patienten mit einem Alter ≤ 60 Jahren und einer Propofolkonzentration in V_1 von $0 \mu\text{g/ml}$**58**

Tabelle 17: Vergleich pharmakokinetischer Parameter der 3-Kompartiment-Modelle von Marsh (76), Schnider (103) und Eleveld (25) mit dem Modell dieser Arbeit für einen männlichen Patienten mit 70 kg Körpergewicht, einer Größe von 170 cm, einem Alter von 35 Jahren, einem Blutdruck von 120/80 mmHg und einer Herzfrequenz von 60/Minute.....**60**

Tabelle 18: Vergleich pharmakokinetischer Parameter der 3-Kompartiment-Modelle für Sufentanil von Gepts (32), Hudson-1 (50), Hudson-2 (49) und Zhao (151) mit dem Modell dieser Arbeit für einen männlichen Patienten mit 70 kg Körpergewicht und einem Alter von 35 Jahren Für das aktuelle Modell wurde eine Propofolkonzentration von $0 \mu\text{g/ml}$ angenommen.....**66**

11 Anhang

Abbildung 1: Patienteninformation, Datenschutz- und Einwilligungserklärung

<p>Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie</p> <p>Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk</p> <hr/> <p><small>Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, D-66421 Homburg</small></p> <p>Patienteninformation</p> <p>„Pharmakokinetisches Modell einer Allgemeinanästhesie für Propofol, Sufentanil und Atracurium unter Berücksichtigung der Propofol Ausatemluftkonzentration“</p>	 <p>Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes</p>  <p>Center of Breath Research</p> <p>Leitung: Prof. Dr. med. Sascha Kreuer</p> <p><small>Gebäude 56, Erdgeschoss links D-66421 Homburg Telefon 0 68 41 / 16 – 22721 Fax 0 68 41 / 16 – 22791 Web www.uks.eu/anaesthesiologie</small></p>
---	--

— Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

Sie müssen sich in den nächsten Tagen einer Operation unterziehen. Das dazu erforderliche Narkoseverfahren wird Ihnen von einer Narkoseärztin bzw. einem Narkosearzt genau erklärt. In diesem Zusammenhang möchten wir Sie um Ihre Unterstützung und die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung bitten und Sie mit diesem Schreiben über die oben genannte Untersuchung informieren. Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Fragen oder Unklarheiten an den Narkosearzt bzw. die Narkoseärztin, der/die mit Ihnen ein ausführliches Gespräch führen wird.

Das Ziel einer Allgemeinanästhesie ist die Ausschaltung von Bewusstsein und Schmerzempfinden, um eine Operation durchführen zu können. Dazu werden üblicherweise die Medikamente Propofol (Ausschaltung des Bewusstseins) und Sufentanil (Ausschaltung des Schmerzempfindens) verabreicht. Abhängig vom operativen Eingriff werden auch Medikamente zur Entspannung der Muskulatur (Atracurium) eingesetzt.

Die zur Narkose verwendeten Medikamente werden in die Vene (intravenös) verabreicht. Die Menge dieser Medikamente ist dabei abhängig vom Körpergewicht des Patienten, dessen Vorerkrankungen sowie von der gewünschten Narkosetiefe, die anhand indirekter Zeichen wie Blutdruck und Herzschlag sowie einer Hirnstrommessung (EEG) bestimmt werden. Eine direkte Messung der Narkosemedikamente im Patientenblut ist während des Eingriffes dagegen nicht möglich.

Seit 2017 kann Propofol mit dem sogenannten Propofol-Monitor EDMON in sehr niedrigeren Konzentrationen in der Ausatemluft gemessen werden. Dazu werden während der Narkose wenige Milliliter ausgeatmete Luft des Patienten auf die Menge an Propofol untersucht. Daraus kann indirekt auf die Konzentration im Blut geschlossen werden. Bei allen anderen Narkosemedikamenten (z.B. Sufentanil oder Atracurium) ist dies bislang nicht möglich.

Bei der geplanten Untersuchung sollen Ihnen während der Vollnarkose wenige Milliliter Blut (etwa 2 Esslöffel) entnommen und diese auf die Konzentration der Narkosemedikamente untersucht werden. Das Blut wird über einen arteriellen Zugang, welcher bei Ihnen - unabhängig von dieser Studie - zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung notwendig ist, gewonnen. Es finden somit keine zusätzlichen

Punktionen zur Blutgewinnung statt. Zusätzlich soll die Ausatemluft mit dem o.g. Propofol-Monitor EDMON auf die Menge des ausgeatmeten Propofols untersucht werden. Sowohl die Untersuchung der Atemluft als auch die Entnahme der Blutproben haben für Sie keine Risiken und beeinflussen auch nicht die weitere Therapie.

Ziel der Studie ist die Berechnung sog. pharmakokinetischer (d.h. mathematischer) Modelle einer Vollnarkose. Damit sollen die Blutkonzentrationen der verschiedenen Medikamente selbst sowie deren Wechselwirkungen besser vorhergesagt werden. Dadurch könnte zukünftig eine noch präzisere Narkosemittelzufuhr möglich werden und versehentliche Über- oder Unterdosierungen vermieden werden.

Alle erhobenen Daten werden auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt und ohne Namensnennung ausgewertet.

Wenn Sie an dieser Studie nicht teilnehmen wollen, entstehen Ihnen dadurch selbstverständlich keine Nachteile. Auch können Sie jederzeit Ihre zuvor erteilte Einwilligung ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Untersuchung ablehnen.

Falls Sie mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden sind, bestätigen Sie bitte Ihre Einwilligung mit Ihrer Unterschrift in der nachfolgenden Einwilligungserklärung.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

Dr. med. Tobias Hüppe

**Klinik für
Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk



Center of Breath Research

Leitung: Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

Gebäude 56, Erdgeschoss links
D-66421 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 22721

Fax 0 68 41 / 16 – 22791

Web www.uks.eu/anaesthesiologie

Datenschutzerklärung

„Pharmakokinetisches Modell einer Allgemeinanästhesie für Propofol, Sufentanil und Atracurium unter Berücksichtigung der Propofol Ausatemluftkonzentration“

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung gesammelt und ausgewertet. Das bedeutet, dass Identifikationsmerkmale wie Name und Anschrift durch eine Codenummer ersetzt werden. Die Auswertung und Weitergabe an Dritte erfolgt nur mit dieser Codenummer. Eine Zuordnung ist nur mittels einer Referenzliste möglich. Diese wird getrennt von den Studiendaten aufbewahrt. Der Zugriff ist dabei auf Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie beschränkt. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind jederzeit gewährleistet.

Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an Dritte oder die Öffentlichkeit gelangen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in anonymisierter und zusammengefasster Form veröffentlicht, diese erlauben keinerlei Rückschlüsse auf einzelne Personen.

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Homburg/Saar aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.
- 2) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, kann ich die Löschung der bis dahin erhobenen Daten verlangen.
- 3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Wir danken für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Ihr

Prof. Dr. med. Sascha Kreuer
Leiter des Center of Breath Research,

In die oben genannte Datenschutzerklärung der Studie

„Pharmakokinetisches Modell einer Allgemeinanästhesie für Propofol, Sufentanil und Atracurium unter Berücksichtigung der Propofol Ausatemluftkonzentration“

willige ich ein.

Homburg, den _____

Unterschrift der Patientin / des Patienten

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Name der Patientin / des Patienten
in Druckbuchstaben

Name der Ärztin / des Arztes
in Druckbuchstaben

**Klinik für
Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk



Center of Breath Research

Leitung: Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

Gebäude 56, Erdgeschoss links
D-66421 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 22721

Fax 0 68 41 / 16 – 22791

Web www.uks.eu/anaesthesiologie

**„Pharmakokinetisches Modell einer Allgemeinanästhesie für Propofol,
Sufentanil und Atracurium unter Berücksichtigung der Propofol
Ausatemluftkonzentration“**

**Einwilligungserklärung zur Analyse von Blutproben, der Ausatemluft und
Auswertung der Patientendokumentation zur Beantwortung von
wissenschaftlichen Fragestellungen**

Ich wurde von Herrn / Frau Dr. _____ ausführlich über Inhalt und Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Untersuchung aufgeklärt. Die schriftliche Information über diese Studie habe ich erhalten. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich habe die Aufklärung verstanden und willige in die Teilnahme an der Auswertung ein.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus möglich Nachteile entstehen.

Homburg, den _____

Unterschrift der Patientin / des Patienten

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Name der Patientin / des Patienten

Name der Ärztin / des Arztes

in Druckbuchstaben

in Druckbuchstaben

Tabelle 1: Demographische Daten

Nr.	Operation	Alter [Jahren]	Größe [m]	Gewicht [kg]	Geschlecht	BMI [kg/m ²]	Fett [%]
1	Osteosynthese Becken#	65	1,88	76	m	21,50	21
2	Osteosynthese Becken#	40	1,78	86	m	27,14	36,52
3	Osteosynthese Becken#	56	1,83	107	m	31,96	25,33
4	Osteosynthese Becken#	52	1,70	70	w	24,22	30,58
5	Osteosynthese Humerus#	79	1,72	60	m	20,28	14,17
6	Femoro-poplitealer-Bypass	64	1,78	84	m	26,51	28,37
7	Femoro-poplitealer-Bypass	52	1,76	100	m	32,28	34,086
8	Reanastomosierung	53	1,87	88	m	25,20	17,39
9	Osteosynthese Becken#	63	1,89	77	m	21,56	17,03
10	Y-Prothese bei BAA	61	1,80	104	m	32,10	29,54
11	Hüft-TEP	74	1,56	59	w	24,24	20,77
12	Sigmaresektion	68	1,70	77	m	26,60	21,74
13	Whipple	82	1,76	59	w	19,05	19,82
14	Leberzystendeckelung	52	1,62	73	w	27,82	31,18
15	Resektion postpylorische Stenose	76	1,65	80	m	29,38	28,76
16	Pankreaslinksresektion	63	1,60	53	w	20,70	16,07
17	Osteosynthese Becken#	66	1,76	78	m	25,18	22,65
18	Knie-TEP	65	1,73	74	m	24,73	24,77
19	Dünndarmresektion	76	1,57	72	w	29,21	33,92
20	Thrombendarteriektomie ACI	58	1,54	67	w	28,25	24,28
21	Whipple	65	1,63	76	m	28,605	23,66
22	Rektumresektion	72	1,62	68	w	25,91	29,10
23	Rektumresektion	60	1,70	64	w	22,49	29,26
24	Gastrektomie	77	1,67	63	w	22,59	24,46
25	Whipple	55	1,80	76	m	23,46	17,91
26	Osteosynthese Humerus#	61	1,75	88	w	28,73	25,47
27	Osteosynthese Humerus#	63	1,63	78	w	29,36	34,22
28	Whipple	54	1,79	105	w	32,77	40,08
29	Retroperit. Liposarkomentfernung	35	1,81	86	w	26,25	28,88
30	Stoma-Wiederanschluss	58	1,76	98	m	31,64	34,15
31	Pankrealinksresektion	52	1,67	70	w	25,10	35,42
32	Cholezystektomie	88	1,65	66	m	24,24	18,65
33	Biliodigestive Anastomose	66	1,83	80	m	23,89	21,51
34	TAPP	57	1,70	83	m	28,72	29,06
35	Refundoplikatio	67	1,60	52	w	20,31	22,48

Tabelle 2: Messdaten

Messdaten										
Nr.	Messdauer [min]	Anzahl Blutproben	Anzahl Propofol-messungen	Anzahl Sufentanil-messungen	Gesamtmenge Propofol [mg]	Gesamtmenge Sufentanil [µg]	MW Konz. Propofol [µg/ml]	Median Konz. Propofol [µg/ml]	MW Konz. Sufentanil [pg/ml]	Median Konz. Sufentanil [pg/ml]
1	352	14	14	14	3493,60	84,85	4,03	4,25	92,76	72,69
2	307	12	12	12	3883,80	143,40	4,33	4,27	234,02	183,61
3	296	12	12	12	4569,20	101,55	4,21	4,24	104,26	101,27
4	291	11	11	11	3298,20	121,70	3,53	3,82	142,19	79,43
5	264	10	10	10	2279,40	34,20	3,53	3,71	42,95	32,34
6	231	10	10	10	1876,60	70,00	3,20	3,38	123,00	72,99
7	314	11	11	11	6113,60	111,25	10,13	10,03	165,53	132,04
8	211	12	12	12	5598,00	172,45	5,20	5,85	165,44	136,99
9	322	12	12	12	4717,40	133,85	4,61	5,09	313,31	111,67
10	241	10	10	10	2966,20	62,05	4,86	5,44	77,92	59,90
11	187	8	8	8	1512,40	97,70	3,39	3,69	198,61	116,91
12	224	9	9	9	2544,20	61,85	4,34	4,4	126,47	61,74
13	224	9	9	9	1682,60	56,95	4,43	5,05	134,05	14,33
14	110	7	7	5	1167,60	51,05	4,38	5,25	421,84	129,99
15	420	16	16	15	3069,00	163,40	3,91	3,76	320,80	163,31
16	194	8	8	7	1526,80	104,70	2,90	3,18	141,56	134,66
17	278	10	10	10	4207,40	163,00	3,98	4,03	156,85	129,4
18	359	13	13	13	4186,20	118,40	3,99	4,22	131,26	126,17
19	181	7	7	7	1825,00	86,90	3,30	3,73	198,65	130,43
20	134	6	6	6	1084,60	66,05	3,20	2,83	162,51	142,05
21	240	9	9	9	3012,60	135,65	4,42	4,83	171,82	158,69
22	262	8	8	8	2608,00	107,75	5,05	4,80	185,97	162,4
23	442	14	14	14	3319,80	113,25	3,51	3,43	88,27	76,29
24	180	7	7	7	1451,80	61,50	2,58	3,29	105,91	99,44
25	398	14	14	14	4775,60	260	3,40	3,45	186,16	137,2
26	267	9	9	9	2060,80	82,35	3,15	3,58	127,50	104,54
27	101	6	6	6	886,20	41,05	2,46	2,42	109,78	85,79
28	238	9	9	9	3025,40	92,20	4,05	4,02	126,32	78,03
29	225	8	8	8	2318,80	82,15	3,02	2,76	146,68	99,80
30	183	8	8	8	2009,00	41,70	4,20	3,83	98,68	58,50
31	167	7	7	7	1688,60	82,50	2,73	2,77	121,43	97,11
32	180	7	7	7	1143,80	51,50	4,06	4,21	208,66	146,20
33	323	11	11	11	2501,00	52,90	2,47	2,55	54,76	47,82
34	184	7	7	7	1839,40	56,65	3,31	3,03	113,36	99,25
35	241	10	10	10	1823,20	112,85	3,44	3,19	126,62	102,24

Tabelle 3: Medikamenteneinnahme und Regionalanästhesieverfahren

Nr.	Präoperative Opioid-Einnahme	Präoperative Benzodiazepin-Einnahme	Intraoperative Comedikation	Regionalanästhesie
1	Oxycodon/Naloxon	-	Novalgin	-
2	Oxycodon/Naloxon	Midazolam	Clonidin, Novalgin	-
3	Hydromorphon-PCA	-	Novalgin	-
4	Hydromorphon-PCA	-	Novalgin	-
5	Oxycodon/Naloxon	-		ISK
6	Hydromorphon	-		-
7	Oxycodon/Naloxon	-		-
8	-	-	Clonidin	-
9	-	-	Novalgin	-
10	-	-	Novalgin	PDK
11	Hydromorphon	-	Ibuprofen	-
12	-	-	Novalgin	PDK
13	-	-		PDK
14	-	-		-
15	-	-		PDK
16	Oxycodon/Naloxon, Oxycodon	Midazolam		PDK
17	Oxycodon/Naloxon	-		-
18	-	-	Ibuprofen	-
19	-	-	Novalgin	-
20	-	-	Novalgin	-
21	-	-		PDK
22	-	-		-
23	-	-	Dipidolor	-
24	-	-	Clonidin, Novalgin	-
25	-	Midazolam	Novalgin	PDK
26	Hydromorphon	-		ISK
27	-	Midazolam		ISB
28	-	-	Novalgin	PDK
29	-	Midazolam	Novalgin	PDK
30	-	-		PDK
31	-	Midazolam	Novalgin	PDK
32	Tilidin	-	Novalgin	-
33	-	-		PDK
34	-	-	Novalgin	-
35	-	-	Novalgin	PDK

Tabelle 4: NONMEM-Control File für das Propofol-Modell

```

;; 1. Based on: run0107f
;; 2. Description: 3-CMT PK Propofol, IIV CL+V2, HGT CL, HGT V2, HR/DIA(time/median) CL, AGE>60 CL
exp
;; x1. Author: dings

;; 3. Label:

$SIZES NO=5000 PD=-100 LVR=50

$PROBLEM Propofol

$INPUT ID TIME CMT AMT RATE DV MDV EVID FLAG SEX HR HR_first SYS SYS_first DIA DIA_first MAD
MAD_first AGE HGT WGT BMI BFP variable=DROP
$DATA ..\DATASET\Pumpkin_Nonmem_Dataset_V3.csv IGNORE=@ IGNORE(CMT.NE.1)

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=6
$MODEL NCOMPS=3
;1 = Central CMT Propofol

$PK
CL1 = THETA(1)*EXP(ETA(1))*(HGT/1.72)**THETA(7)*(HR/DIA)**THETA(9)
IF(AGE.GT.60) CL1 =
THETA(1)*EXP(ETA(1))*(HGT/1.72)**THETA(7)*(HR/DIA)**THETA(9)*(AGE/60)**THETA(10)
V1 = THETA(2)*EXP(ETA(2))*(HGT/1.72)**THETA(8)
Q2 = THETA(3)*EXP(ETA(3))
V2 = THETA(4)*EXP(ETA(4))
Q3 = THETA(5)*EXP(ETA(5))
V3 = THETA(6)*EXP(ETA(6))

ke1=CL1/V1
k12 = Q2/V1
k21 = Q2/V2
k13 = Q3/V1
k31 = Q3/V3

A_0(1) = 0
A_0(2) = 0

$DES
DADT(1) = -ke1*A(1) - k12*A(1) + k21*A(2) - k13*A(1) + k31*A(3)
DADT(2) = k12*A(1) - k21*A(2)
DADT(3) = k13*A(1) - k31*A(3)

$ERROR

```

```
IPRED = A(1)/V1 ;Propofol
W = IPRED
DEL = 0
IF(IPRED.EQ.0) DEL = 0.001
IRES      = DV - IPRED
IWRES    = IRES/(W+DEL)
Y = IPRED *(1+EPS(1)) + EPS(2)
```

```
$THETA
(0, 2) ;1 CL
(0, 7) ;2 V1
(0, 1) ;3 Q2
(0, 10) ;4 V2
(0, 1) ;5 Q3
(0, 200) ;6 V3
(-10, 1, 100);7 HGT CL
(-10, 1, 100);8 HGT V2
(-1, 0.4, 100);9 HR/DIA CL
(-10, -0.2, 1);10 AGE CL (>60)
```

```
$OMEGA
0.1 ;1 CL
0 FIX ;2 V1
0 FIX ;3 Q2
0.1 ;4 V2
0 FIX ;5 Q3
0 FIX ;5 V3
```

```
$$SIGMA
0.02 ;1 P_R
0 FIX ;2 A_R
```

```
$EST METHOD=1 INTER MAXEVAL=99999 NOABORT NSIG=3 SIGL=6 PRINT=1 POSTHOC
$COV UNCONDITIONAL
```

```
$TABLE ID TIME CWRES CMT EVID MDV IPRED ETAS(1:LAST) ONEHEADER NOPRINT FILE=sdtab0107g
```

Tabelle 5: NONMEM-Control File für das Sufentanil-Modell

```

;; 1. Based on: run0500
;; 2. Description: 3-CMT COV PK Sufentanil+Propofol, ki P on S, Propofol fix
;; x1. Author: dings

;; 3. Label:

$SIZES NO=5000 PD=-100 LVR=50

$PROBLEM Propofol+Sufentanil

$INPUT ID TIME CMT AMT RATE DV MDV EVID FLAG SEX HR HR_first SYS SYS_first DIA DIA_first MAD
MAD_first AGE HGT WGT BMI BFP TV_CL1 TV_V1 Q2 V2 Q3 V3 TV_CL4a V4a Q5a V5a Q6a V6a
variable=DROP
$DATA ..\DATASET\Pumpkin_Nonmem_Dataset_V4_1000.csv IGNORE=@ IGNORE(CMT.GT.4)

$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=6
$MODEL NCOMPS=6
;CMT 1 = Central cmt Propofol
;CMT 4 = Central cmt Sufentanil

$PK
;Propofol PK parameters:
;influence of covariates added for CL1 and V1
;Q2, V2, Q3 and V3 (parameters without covariate effects) extracted from the dataset
CL1 = TV_CL1*(HGT/1.72)**THETA(14)*(HR/DIA)**THETA(15)
IF(AGE.GT.60) CL1 = TV_CL1*(HGT/1.72)**THETA(14)*(HR/DIA)**THETA(15)*(AGE/60)**THETA(16)
V1 = TV_V1*(HGT/1.72)**THETA(13)

;Sufentanil PK parameters
TV_CL4 = THETA(7)*EXP(ETA(7))
CL4 = TV_CL4
IF(AGE.GT.60) CL4 = TV_CL4*(AGE/60)**THETA(17)
V4 = THETA(8)*EXP(ETA(8))
Q5 = THETA(9)*EXP(ETA(9))
V5 = THETA(10)*EXP(ETA(10))
Q6 = THETA(11)*EXP(ETA(11))
V6 = THETA(12)

ki = THETA(18)

$DES
;Propofol PK
DADT(1) = -CL1/V1*A(1) - Q2/V1*A(1) + Q2/V2*A(2) - Q3/V1*A(1) + Q3/V3*A(3)
DADT(2) = Q2/V1*A(1) - Q2/V2*A(2)
DADT(3) = Q3/V1*A(1) - Q3/V3*A(3)

```

;Sufentanil PK

$$\text{DADT}(4) = -\text{CL}4/\text{V}4 / (1 + \text{A}(1)/\text{V}1/\text{ki}) * \text{A}(4) - \text{Q}5/\text{V}4 * \text{A}(4) + \text{Q}5/\text{V}5 * \text{A}(5) - \text{Q}6/\text{V}4 * \text{A}(4) + \text{Q}6/\text{V}6 * \text{A}(6)$$

$$\text{DADT}(5) = \text{Q}5/\text{V}4 * \text{A}(4) - \text{Q}5/\text{V}5 * \text{A}(5)$$

$$\text{DADT}(6) = \text{Q}6/\text{V}4 * \text{A}(4) - \text{Q}6/\text{V}6 * \text{A}(6)$$

\$ERROR

IPRED = A(1)/V1 ;Propofol

IF(CMT.EQ.4) IPRED = A(4)/V4

W = IPRED

DEL = 0

IF(IPRED.EQ.0) DEL = 0.001

IRES = DV - IPRED

IWRES = IRES/(W+DEL)

Y = IPRED *(1+EPS(1))+ EPS(2)

IF(CMT.EQ.4) Y = IPRED *(1+EPS(3))+ EPS(4)/1000

\$THETA

(0, 2.15) FIX;1 CL1

(1, 11.2) FIX;2 V1

(0, 1.14) FIX;3 Q2

(0, 13.7) FIX;4 V2

(0, 0.542) FIX;5 Q3

(0, 116) FIX;6 V3

(0, 3) ;7 CL4 = CL1 Sufenta

(2, 5) ;8 V4 = V1 Sufenta

(0, 1) ;9 Q5 = Q2 Sufenta

(0, 10) ;10 V5 = V2 Sufenta

(0, 1) ;11 Q6 = Q3 Sufenta

(0, 50) ;12 V6 = V3 Sufenta

(-10, 10.7, 100) FIX;13 HGT VC

(-10, 2.34, 100) FIX;14 HGT CL P

(-10, 0.374, 100) FIX;15 HR/DIA CL P

(-10, -0.768, 100) FIX;16 AGE CL P

(-10, 0.7, 10);17 AGE CL S

(0, 70);18 ki

\$OMEGA

0 FIX ;1 CL1

0 FIX ;2 V1

0 FIX ;3 Q2

0 FIX ;4 V2

0 FIX ;5 Q3

0 FIX ;6 V3

0.1;7 CL4

0 FIX;8 V4

0 FIX ;9 Q5

0 FIX ;10 V5

0.1 ;11 Q6

\$SIGMA

0.1 ;1 P_R

0 FIX ;2 A_R

0.1 ;1 P_R

0 FIX ;2 A_R

\$EST METHOD=1 INTER MAXEVAL=99999 NOABORT NSIG=3 SIGL=6 PRINT=1 POSTHOC

\$COV UNCONDITIONAL

\$TABLE ID TIME CWRES CMT EVID MDV IPRED ETAS(1:LAST) TV_CL1 TV_V1 Q2 V2 Q3 V3 TV_CL4 V4

Q5 V5 Q6 V6 ONEHEADER NOPRINT FILE=sdtab2000

Tag der Promotion: 07. September 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter/-in: PD Dr. med. Tobias Hüppe
Prof. Dr. med. Daniela Yildiz