

2 Material und Methoden

Der vorliegenden Arbeit liegt eine klinische Studie zugrunde, die nach Prüfung und Zustimmung durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Juni bis November 2005 in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte durchgeführt wurde.

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierter Vergleich zwischen Target controlled infusion (TCI)-System gestützten und konventionell geführten totalen intravenösen Anästhesien (TIVA) konzipiert. Die Randomisierung erfolgte präoperativ durch eine Zuordnung in verschlossenen Umschlägen. Insgesamt wurden 106 total intravenöse Anästhesien aufgezeichnet: 53 Anästhesien wurden als manuell gesteuerte Infusion (engl. manually controlled infusion, MCI) mit konventionellen Spritzenpumpen (Alaris Asena[®]) und 53 Anästhesien mit Hilfe einer computergestützten TCI-Pumpe (Base Primea[®], Fresenius Medical Care, Brezins, Frankreich) durchgeführt. Sechs Anästhesisten mit weniger als 2 Jahren praktischer anästhesiologischer Erfahrung nahmen an der Studie teil. Vor der Studie hatte keiner der Anästhesisten Erfahrung mit TCI-Systemen, aber sie wurden alle in das Konzept der TCI eingewiesen. Die Anästhesisten waren ebenso darüber informiert, dass die kalkulierte Aufwachzeit ab dem Stopp der Propofol-Infusion abhängig von der eingeschätzten individuellen Sensitivität auf Propofol auf der TCI-Pumpe angezeigt wird. Außerdem erhielten die teilnehmenden Anästhesisten vor Beginn der Studie eine Einweisung in das Studienprotokoll und in die Skalen zur subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe. Es wurden keine Vorgaben hinsichtlich der Einordnung der subjektiven Narkosetiefe auf der numerischen Skala (modifiziert nach Hadzidiakos et al.)⁶⁷ gemacht.

Tabelle 4. Die Skalen zur subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe (modifiziert nach Hadzidiakos et al.)⁶⁷

Numerische Skala	Verbale Skala	Narkosetiefe
10 = wach	wach	Narkose zu flach
↓	fast wach	Narkose adäquat
1 = sehr tiefe Narkose	flache Narkose tiefe Narkose sehr tiefe Narkose	Narkose zu tief

Das Studienprotokoll sah eine Abfrage der subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe in den folgenden zeitlichen Abständen vor:

1. vor der Gabe des Hypnotikums Propofol
2. im Abstand von 2 Minuten von Beginn der Propofolgabe bis zur Sicherung der Atemwege (Einlegen der Larynxmaske oder endotracheale Intubation)
3. im Abstand von 5 Minuten zwischen der Sicherung der Atemwege bis zum Operationsbeginn (Hautschnitt)
4. im Abstand von 10 Minuten von Operationsbeginn bis Operationsende
5. im Abstand von 2 Minuten von Operationsende bis zum Erlangen des Bewusstseins

Die Aufzeichnung der EEG/AEP-Ableitungen und der Indizes BIS und AAI zur Objektivierung der aktuellen Narkosetiefe erfolgte im OP-Saal verblindet zum eigentlichen Arbeitsplatz des Anästhesisten.

Die Daten des BIS-Monitors wurden simultan mithilfe des Hyperterminal-Programms auf den Forschungs-Laptop der Arbeitsgruppe Neuromonitoring des Charité Campus Mitte übertragen, die Übertragung der AEP-Daten erfolgte postoperativ aus dem Speicher des AEP-Monitors.

Aus der protokollierten Narkoseführung und den Aufzeichnungen aus der TCI-Pumpe über BASE DUMP software (Fresenius, Brezins, France) konnte postoperativ in beiden Gruppen der Konzentrationszeitverlauf von Propofol und Fentanyl mit Hilfe des von S. Shafer veröffentlichten STANPUMP Programms (erhältlich unter <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd>) rekonstruiert und berechnet werden.⁶⁹

Das Studienprotokoll erlaubte den teilnehmenden Anästhesisten die Narkoseführung nach dem Klinikstandard der Charité – Universitätsmedizin⁷⁰ als TIVA mit Propofol-Opioid-Kombination ohne den Einsatz von Lachgas. Es wurden keine weiteren Restriktionen zu anderen Medikamenten wie Antiemetika, Katecholaminen oder Antihypertensiva auferlegt. Sobald es das Wohl des Patienten erforderte, intraoperativ von dem vorgegebenen Protokoll abzuweichen, wurden die Aufzeichnungen weitergeführt, aber die Daten aus der abschließenden Auswertung ausgeschlossen.

2.1.1 Patientenkollektiv

In die randomisierte Studie wurden 106 einwilligungsfähige, volljährige Patienten der Gynäkologischen und Urologischen Klinik der Charité Campus Mitte Berlin eingeschlossen, die sich einem elektiven operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten.

In der präoperativen Risikoeinschätzung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) entsprachen alle Patienten der ASA-Klasse I bis III (Tabelle 5).

Tabelle 5. Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists ⁷¹

ASA	Klassifizierung des körperlichen Status
I	normaler, gesunder Patient
II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
IV	schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten dauerhaft bedroht
V	Moribunder Patient, dessen Tod mit oder ohne OP innerhalb von 24 Stunden zu erwarten ist
VI	Ein für hirntot erklärter Patient, dessen Organe zur Organspende freigegeben werden.

Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligungsfähigkeit, schwerwiegende kardiale, pulmonale, neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, Schwerhörigkeit, die Notwendigkeit einer Ileuseinleitung, eine voraussichtliche postoperative intensivmedizinische Versorgung und Operationen, die die Funktionsfähigkeit des ZNS beeinträchtigen (kardiopulmonaler Bypass, neurochirurgische Eingriffe, Carotis-Desobliteration).

Die Prämedikationsvisite erfolgte gemäß der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und dem Klinikstandard der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Auswahl der Studienteilnehmer wurde entsprechend der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Den Patienten wurde ein Informationsblatt über die Studie ausgehändigt, außerdem erhielten sie eine ausführliche Information über den Ablauf der Studie und die Messverfahren. Die freiwillige Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme erfolgte in schriftlicher Form, ein Widerruf war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

2.1.2 Monitoring

Nach Legen einer Venenverweilkanüle (BD Venflon[®] Pro), die auch als Zugang für die Injektion der Narkosemittel diente, wurde eine Infusion physiologischer Elektrolytlösung (Jonosteril Infusionslösung, Fresenius Kabi DTL) angeschlossen. Zur Überwachung der Vitalfunktionen nach den DGAI-Leitlinien⁷² dienten das Elektrokardiogramm, die nicht-invasive Blutdruckmessung, die Pulsoxymetrie und das Atemgasmonitoring. Die zusätzliche Datenableitung erfolgte ausschließlich nicht-invasiv, so dass für den Patienten keine unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten waren.

Die Ableitung des Frontalhirn-EEGs mittels des BIS-Monitors A-2000 XP[™] der Firma Aspect Medical Systems, USA, erfolgte über die integrierten Elektroden eines speziellen BIS-Sensors (Quattro sensor, Aspect Medical System, Newton, MA), der nach Entfettung und Vorbereitung der Haut mit „Trace Prep Hautvorbereitung“ (3 M[™] Red Dot[™]) auf die Stirn des Patienten geklebt wurde.

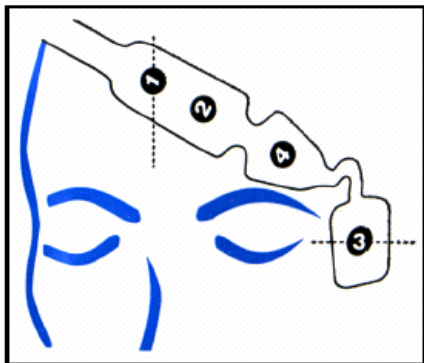


Abbildung 3. Position des BIS-Sensors

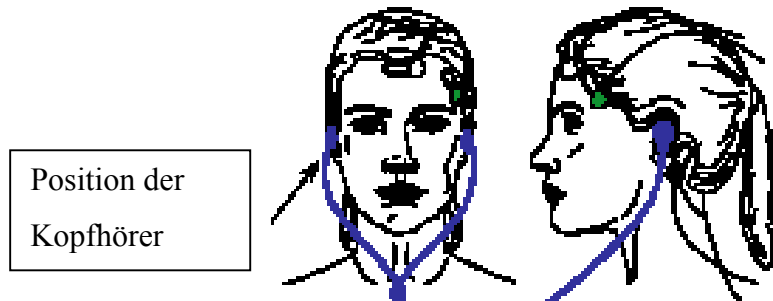
Die vom Hersteller empfohlene Position des BIS-Sensors, um eine optimale Signalqualität und eine korrekte Ableitung zu gewährleisten. Die Elektrode Nr. 4 dient der Registrierung des Elektromyographie (EMG) und einer besseren Artefaktanalyse. Ausschnitt aus der Originalverpackung des BIS-Sensors.

Der AAI 1.6 wurde mittels des A-line AEP Monitors der Firma Danmeter, DK, bestimmt.

Selbstklebende Elektroden (Medicotest „blue point“, Istrykke, Dänemark) wurden oberhalb des BIS-Klebers auf die präparierte Stirnhaut und auf das linke Mastoid geklebt. Zusätzlich wurden dem Patienten bilateral Kopfhörer aufgesetzt. Die über den Kopfhörer applizierten Klicklaute haben eine Dauer von 2 ms und Lautstärke von 70 dB. Die Impedanz beider Elektrodenarten wurde auf unter 5 kOhm gehalten

Abbildung 4. Position der Elektroden zur Ableitung von AEP

Weiße Elektrode in der Stirnmitte, grüne Elektrode temporal und die schwarze Elektrode auf dem linken Mastoid. Der Pfeil deutet auf die Position der Kopfhörer. (Aus: AEP Monitor/2 Directions for use ⁶⁶)



2.1.3 Infusionssysteme und das „Schnider-Modell“

Für die manuell kontrolliert geführte TIVA wurden Spritzenpumpen der Firma Alaris (Alaris Asena PK) und der Firma B. Braun eingesetzt. Für die computergesteuerte Propofol-Infusion wurde in dieser Studie die von Fresenius entworfene Fresenius Base Primea TCI-Pumpe verwendet. Das System besteht aus einer zentralen Steuereinheit, die unter konventionellen Spritzenpumpen befestigt ist und aus einem kleinen Bildschirm. Es erlaubt die Auswahl zwischen verschiedenen Parametersätzen für Propofol und die Ansteuerung der Plasma- oder Effektkompartiment-Konzentration. Zudem berechnet die TCI-Pumpe den voraussichtlichen Konzentrations-Zeit-Verlauf und die voraussichtliche Dauer bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins nach Unterbrechung der Propofolzufuhr.

In unserer Studie verwendeten wir den alterskorrigierten, pharmakokinetischen Parametersatz nach Schnider et al.³⁷, die nach Erhebung empirischer Daten ein pharmakokinetisches Modell für Propofol berechneten, welches ein fixiertes V_1 , die alterskorrigierte Kalkulation von V_2 und Clearance 2 und einen Index aus Geschlecht, Größe und Gewicht, den sogenannten Lean Body Mass, als Kovariablen für die Elimination von Propofol enthält. Dieses Modell dient als Rechengrundlage vieler computergesteuerter Spritzenpumpen. Die Parameter sind im einzelnen in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Die pharmakokinetischen Parameter des Schnider-Modells

Parameter	Allgemeines Modell nach Schnider
V_1 (L)	4,27
V_2 (L)	$18,9 - 0,391 * (\text{Alter} - 53)$
V_3 (L)	238
K_{10} (min^{-1})	$\text{Clearance}_1 * V_1^{-1} = (1,89 + 0,0456 * (\text{Gewicht} - 77) - 0,068 * (\text{LBM} - 59) + 0,0264 * (\text{Größe} - 177)) * V_1^{-1}$
K_{12} (min^{-1})	$\text{Clearance}_2 * V_1^{-1} = 1,29 - 0,024 * (\text{Alter} - 53) * V_1^{-1}$
K_{13} (min^{-1})	$\text{Clearance}_3 * V_1^{-1} = 0,836 * V_1^{-1} = 0,196$
K_{21} (min^{-1})	$\text{Clearance}_2 * V_2^{-1}$
K_{31} (min^{-1})	$\text{Clearance}_3 * V_3^{-1} = 0,0035$
K_{e0} (min^{-1})	0,456

Der Lean Body Mass (LBM) des Schnider Modells wird nach der folgenden Formel berechnet:

Für Männer: $\text{LBM} = 1,1 * \text{Gewicht} - 128 * (\text{Gewicht} * \text{Größe}^{-1})^2$

Für Frauen: $\text{LBM} = 1,07 * \text{Gewicht} - 148 * (\text{Gewicht} * \text{Größe}^{-1})^2$

Problematisch wird diese Berechnung des Lean Body Mass für extrem Übergewichtige, deren Lean Body Mass theoretisch negativ werden könnte. Hier stößt dieses pharmakokinetische Modell an seine Grenzen. Neben patientenspezifischen Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Größe und Geschlecht lässt sich die vielfach in der klinischen Praxis beobachtete individuelle Variabilität der Reaktion auf ein Medikament zum Beispiel durch die Komedikation, Organinsuffizienzen oder hämodynamische Instabilitäten erklären.^{33;73-86}

Diese Kofaktoren werden in den bisherigen Modellen nicht abgebildet und müssen daher auch bei Verwendung einer üblichen TCI-Pumpe bei der Narkoseführung berücksichtigt werden.

2.1.4 Narkoseführung

Midazolam ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$) wurde als anxiolytische, orale Prämedikation durchschnittlich dreißig Minuten vor Einleitung gegeben. Nach ausreichender Präoxygenierung erfolgte die Einleitung der Anästhesie im Operationssaal nach Klinikstandard durch Gabe von Fentanyl (Fentanyl[®] Janssen; $1 - 4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1}$) und das Generikum Propofol (Propofol MCT Fresenius, Deutschland) in 1 %- oder 2 %- Lösung über die TCI-Pumpe oder als Bolus in der manuell kontrollierten (MCI-)Kontrollgruppe. Die Wahl und Dosierung der zusätzlich applizierten Substanzen richtete sich nach dem geschätzten perioperativen Bedarf des Patienten. Nach Aussetzen der Spontanatmung wurde entweder die Larynxmaske eingesetzt oder mit reinem Sauerstoff über eine Beatmungsmaske kontrolliert beatmet und nach Relaxierung mit Cisatracurium (Nimbex[®], GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$) anschließend endotracheal intubiert.

Zur Berechnung der individuellen Propofolkonzentration im Plasma und im Effektkompartiment wurde in der TCI-Gruppe vor Einleitung das Geschlecht, Alter und Körpergewicht des Patienten in die nach dem Schnider-Parametersatz programmierte TCI-Pumpe eingegeben. Dann wurde die angesteuerte Effektkompartiment-Konzentration zur Hypnose-Einleitung gewählt und das Pumpensystem über eine Zuleitung an die venöse Verweilkanüle angeschlossen. Die Wahl der angezielten Effektkompartiment-Konzentration richtete sich hierbei nach der Art der Sicherung der Atemwege per Tubus oder Larynxmaske. Die Konzentrationsberechnungen der TCI-Pumpe basierte auf dem von Schnider veröffentlichten pharmakokinetischen Modell. Dieses mathematische Modell kalkuliert sowohl die individuelle Propofolkonzentration im Blutplasma als auch im sogenannten Effektkompartiment (dem Gehirn). Die Anästhesisten wurden instruiert, die Effektkompartiment anzielende Konzentration (C_e) von $7 - 10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ zur Einleitung zu wählen und die Konzentration nach der Intubation oder nach Einlage der Larynxmaske auf die dem jeweiligen Level des chirurgischen Stimulus angemessene Dosierung zwischen $2,5 - 4,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ zu reduzieren. Außerdem wurden sie dazu angeleitet, die auf dem Display der TCI-Pumpe angezeigte „Aufwach- Konzentration“ in die Spanne von $0,8 - 1,5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ einzustellen, je nach der eingeschätzten individuellen Sensitivität auf Propofol.

Die MCI-Gruppe erhielt nach Klinikstandard zur Einleitung einen Propofolbolus von $1-3 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$ und zur Aufrechterhaltung der Narkose eine Propofolinfusion in der Dosierung von $6 - 10 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Die Reduktion der Einleitungskonzentration auf eine dem

chirurgischen Stimulus angemessene Effektkompartiment-Konzentration erfolgte nach der Sicherung der Atemwege und wurde nach klinischen Zeichen titriert. Zwanzig Minuten vor Ausleitung erhielten alle Patienten ohne Kontraindikationen 2 g Metamizol (Novalgine[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH) als Kurzinfusion. Zum Ende der Hautnaht wurde die Propofolinfusion beendet. In der TCI-Gruppe wurde die angesteuerte Effektkompartiment-Konzentration auf $0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ gestellt. Die Pumpe berechnete daraufhin den voraussichtlichen Abfall der Propofolkonzentration und die Zeit bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins (engl. return of consciousness, ROC). Das Wiedererlangen des Bewusstseins wurde definiert als eindeutige Antwort auf einfache Aufforderungen (Augen-Öffnen oder Handdrücken auf laute Ansprache) gefolgt von der Extubation oder dem Herausziehen der Larynxmaske.

Postoperativ wurden alle Patienten in den Aufwachraum verlegt und dort 30 Minuten nach OP-Ende in einem halbstandardisierten Interview zu Orientierung, Awareness-Erlebnissen, der letzten Erinnerung vor Einleitung und der ersten Erinnerung nach Ausleitung befragt.

In einer Visite 24 Stunden nach Operationsende wurde dieses Interview wiederholt und anschließend ausgewertet.

2.2 Datenauswertung

In die anonymisierte Datenauswertung wurden Alter, ASA-Klassifizierung, Körpergewicht, Körpergröße und die hämodynamischen Ausgangsparameter Blutdruck und Herzfrequenz einbezogen. Zudem wurden die Codes der jeweiligen Anästhesisten und im Studienverlauf ihre Erfahrung in Anzahl der Narkoseführungen mit der TCI-Pumpe dokumentiert. Als präoperativ wurde die Zeitspanne bis zur Einleitung, als postoperativ die Phase ab Verlegung in den Aufwachraum bezeichnet. Die Einleitung der Anästhesie begann mit der Fentanylinjektion und endete mit der Sicherung der Atemwege entweder per Larynxmaske oder mittels endotrachealer Intubation. Als Anästhesiedauer (gemessen in Minuten) wurde die Zeit von Beginn der Propofolinfusion bis zum Stopp der Propofolinfusion definiert, die Operationsdauer (in Minuten) vom Hautschnitt bis zum Ende der Hautnaht. Die Aufwachzeit begann mit dem Stopp der Propofolinfusion und endete mit dem Wiedererlangen des Bewusstseins.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Dosierung von Propofol wurde aus den Daten der TCI-Pumpe und den protokollierten Dosierungen in der Vergleichsgruppe der Konzentrations-Zeit-Verlauf für Propofol mit Hilfe des STANPUMP-Programms simuliert und für jede einzelne Narkose

ausgewertet. Die Sekundengenaue Berechnung erlaubte einen Rückschluss auf die aktuelle Propofolkonzentration im Plasma- und im Effektkompartiment und den Propofolverbrauch. Wir verglichen in beiden Gruppen den gesamten Verbrauch des Propofols pro Anästhesieminute, die Effektkompartiment-Konzentration von Propofol (C_e Propofol) bei der Intubation bzw. Einlegen der Larynxmaske, bei OP-Beginn, OP-Ende, Wiedererlangung des Bewusstseins und Extubation. Außerdem berechneten wir die Korrelation zwischen der Effektkompartiment-Konzentration von Propofol bei Wiedererlangendes Bewusstseins und dem Alter der Patienten. Die in regelmäßigen Intervallen erfragte subjektive Einschätzung der Narkosetiefe auf den drei verschiedenen Skalen wurde zur Auswertung numerisch dokumentiert und mit den zeitlich entsprechenden EEG-Parametern BIS und AAI korreliert und die P_k -Werte (siehe Kapitel 2.3.) für jede einzelne Narkose ermittelt. Zur Objektivierung der Narkosetiefe wurden die vom Hersteller empfohlenen Richtwerte angenommen^{51;66}:

Tabelle 7. Die empfohlenen Richtwerte für BIS und AAI

Parameter	BIS	AAI
flache Narkose	BIS > 60	AAI > 25
adäquate Narkose	40 < BIS < 60	15 < AAI < 25
tiefe Narkose	BIS < 40	AAI < 15

Die Analyse der intraoperativen EEG-Parameter erfolgte zudem aus den gespeicherten Daten beider Monitore. Die Qualität einer ausreichenden Narkose wurde durch den Anteil der BIS-Werte zwischen 40 und 60 beziffert und in Prozent an allen gemessenen intraoperativen BIS Werten ausgedrückt.

Die hämodynamische Stabilität nach Einleitung der Anästhesie wurde in Anlehnung an Reich et al.⁶⁸ durch die Auswertung der protokollierten Blutdrücke und deren Abweichung zum Ausgangsblutdruck quantifiziert.

Der mittlere arterielle Blutdruck (engl. mean arterial pressure, MAP) wurde nach der Formel $MAP = \text{diastolischer Druck} + 1/3 (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$ in der Zeit 0 bis 10 Minuten nach dem Start der Infusion berechnet und in Bezug zum präoperativen Blutdruck gesetzt. Blutdruckabfälle > 40 % und $MAP < 70 \text{ mmHg}$ oder $MAP < 60 \text{ mmHg}$ korrelieren nach Reich et al.⁶⁸ mit einem schlechteren postoperativen Outcome.

2.3. Statistik

Die Assoziation zwischen der subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe auf der numerischen Skala und den EEG-Parametern BIS und AAI wurde mit der Kalkulation der Vorhersagewahrscheinlichkeit "prediction probability" P_k , einem Parameter, eingeführt durch Smith⁸⁷, erfasst. Dazu verwendeten wir ein Makro für Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA), das uns freundlicherweise von dem Autor zur Verfügung gestellt wurde. Die „prediction probability“ (deutsch: Vorhersagewahrscheinlichkeit) ist ein Verfahren zur Berechnung einer nicht parametrischen Korrelation und sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmter Parameter (hier die subjektive Einschätzung der Narkosetiefe) die korrekte Narkosetiefe (hier gemessen durch BIS oder AAI) vorhersagt. Ein P_k -Wert von 1,0 zeigt eine perfekte Vorhersagewahrscheinlichkeit an, während der Wert von 0,5 besagt, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit nicht größer als der Zufall ist. Die P_k -Werte wurden durch die Jackknife Analyse verglichen, Differenzen von $p < 0,05$ waren statistisch signifikant. P_k -Werte wurden für jede einzelne Narkose berechnet und dann gemittelt.

Alle anderen Kalkulation wurden mit einer Standardsoftware für Statistik berechnet (Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA). Werte von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.