

4 Diskussion

Mit dieser Studie konnten wir demonstrieren, dass Anästhesisten am Beginn ihrer klinischen Ausbildung sowohl mit manuellen Infusionsschemata als auch bei Verwendung eines computerassistierten Infusionssystems ähnliche Propofol-Konzentrations-Profile erreichen.

Der Propofolverbrauch und die zeitlich korrespondierenden EEG-Parameter unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Zudem ergaben sich in beiden Gruppen aus den ähnlichen Propofolprofilen eine identische Aufwachzeit mit der gleichen Altersabhängigkeit.

Viele Studien beschrieben einen höheren Propofolverbrauch bei der Verwendung von TCI-Pumpen.^{16;88-91} Hunt-Smith et al beobachtete keinen Unterschied im Propofolverbrauch.⁹² Dies konnten wir durch unsere Studie bestätigen. Die Unterschiede zu den Ergebnissen anderer Studien sind möglicherweise durch die Verwendung verschiedener pharmakokinetischer Modelle und die Narkoseführung durch relativ unerfahrene Anästhesisten bedingt. Wir können nicht ausschließen, dass die teilnehmenden Anästhesisten die Propofoldosierung unbewusst nach der auf dem TCI-Infusionssystem angezeigten Infusionsrate steuerten, auch wenn sie vor Studienbeginn auf die Verwendung der angezeigten Blut- und Effektkompartiment-Konzentrationen zur Propofoltitrierung hingewiesen wurden. Trotz dieser Tatsache verzichteten wir zur Kontrolle der eingestellten Infusionsraten bewusst auf ein Verblinden der Infusionsraten auf der TCI-Infusionspumpe.

Eine Hypothese vor Studienbeginn lautete, dass bei Verwendung von TCI- Infusionssystemen die angezeigten berechneten Propofolkonzentrationen die Anästhesieführung erleichtern und dadurch die subjektive Einschätzung der Narkosetiefe und die Korrelation zwischen Narkosetiefe-Einschätzung und den EEG-Parametern verbessern könnte. In einer vorhergehenden Studie zeigten Hadizidiakos et al.⁶⁷, dass diese Korrelation in der Gruppe der erfahrenen Anästhesisten besser ist als bei unerfahrenen Anästhesisten. Wir folgerten, dass besonders Anästhesisten zu Beginn ihrer Ausbildung von dem zusätzlichen Parameter auf dem TCI-Infusionssystem profitieren könnten. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen differierte die Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe und der Messung über EEG-Parameter nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es ist möglich, dass die teilnehmenden Anästhesisten nicht genug Erfahrung bei der Verwendung von TCI-Systemen hatten oder dass sie zu unerfahren waren, um sich während der Narkose auf die Einschätzung der Narkosetiefe zu konzentrieren. Wie schon Ecoffey¹³ erwähnte, ist ein Training zur adäquaten

Verwendung von TCI-Systemen nötig. Zudem könnte die pharmakodynamische Interaktion zwischen Propofol und Opioiden viel bedeutender für die Einschätzung der Narkosetiefe sein als die Pharmakokinetik von Propofol allein, welche durch Verwendung von TCI-Pumpen transparenter werden sollte. Es ist ebenso hervorzuheben, dass wir den Begriff der „Narkosetiefe“ nicht spezifizierten. Während der BIS gut mit Blutkonzentrationen von Propofol korreliert und der AAI gut zwischen den Bewusstseinszuständen „wach“ und „bewusstlos“ unterscheiden kann und beide wahrscheinlich ein gutes Maß für die Tiefe der Hypnose sind, ist die subjektive Einschätzung der Narkosetiefe anhand hämodynamischer und vegetativer Parameter vermutlich eher an hypnotische und analgetische Komponenten der Anästhesie gebunden.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass bei Verwendung eines computerassistierten Infusionssystems auch mit einem alterskorrigierten pharmakokinetischen Modell die Aufwachkonzentrationen von Propofol (wahrscheinlich aufgrund der altersabhängigen Sensibilität des Gehirns auf Propofol) mit dem Patientenalter negativ korrelieren.

Die Verwendung von TCI-Systemen reduziert die Anzahl der inadäquaten Narkosestadien mit $BIS > 60$, sie erleichtert aber nicht die Einschätzung der Narkosetiefe oder verbessert die Aufwachzeiten. Zukünftige Adjustierungen der mathematischen Modelle könnten zu einem größeren Vorteil bei der klinischen Nutzung von TCI-Systemen führen.

4.1 Einschätzung der Narkosetiefe

Die Hypothese, dass die Verwendung von computergestützten Infusionssystemen besonders unerfahrenen Anästhesisten die subjektive Einschätzung der Narkosetiefe erleichtern und die Korrelation zwischen subjektiver Einschätzung und einem objektiven EEG-Parameter als Surrogatparameter der zugrunde liegenden tatsächlichen Narkosetiefe verbessern kann, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Die in Anlehnung an Hadizidiakos et al.⁶⁷ erhobene Befragung der Anästhesisten ergab eine gute durchschnittliche Korrelation zwischen der Einschätzung der Narkosetiefe und den korrespondierenden EEG-Parametern BIS und AAI, die wir als Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k berechnet haben. Diese P_k -Werte sind als Schätzung der Assoziation zwischen EEG-Parameter und Einschätzung der Narkosetiefe zu werten, 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. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns sind die absoluten P_k -Werte nicht mit der Studie von Hadzidiakos et al.⁶⁷ vergleichbar. Der in der vorliegenden Studie durchschnittliche P_k BIS-Wert von 0,81 in der TCI- bzw. 0,80 in der MCI- Gruppe ist jedoch als absoluter Wert gesehen ein gutes Ergebnis, auch wenn wie in Abbildung 10 ersichtlich wird, dass an manchen Datenpunkten die Assoziation nur sehr gering ist. Diese geringe Assoziation könnte zum einen durch die Fehleinschätzung der Narkosetiefe oder aufgrund von Messfehlern und den zeitlich verzögert errechneten Indizes entstanden sein.⁹³ Abbildung 11 zeigt auch, dass die P_k -Werte in beiden Gruppen sehr ähnlich verteilt sind und über die gesamte Zeit der Studie konstant blieben. Dies könnte ein Zeichen dafür sein, dass eine TCI-gesteuerte Narkose den Anästhesisten nicht zu einer Verbesserung der Narkosetiefe-Einschätzung verhilft. Andererseits ist nicht auszuschließen, dass die Anästhesisten sich unbewusst analog zu den manuell gesteuerten Infusionen an den Infusionsraten der TCI-Pumpe orientierten oder ihre Erfahrungen im Umgang mit der TCI-Pumpe auf die Narkoseführung in der Vergleichsgruppe übertrugen.

Die Fehleinschätzung der Narkosetiefe während einer Operation kann hämodynamische Instabilitäten, lange Aufwachzeiten sowie unerwünschte Bewegungen und Awareness des Patienten zur Folge haben.⁶ Daher analysierten wir die intraoperativen Datenpunkte besonders im Hinblick auf die Einschätzung der adäquaten Narkosetiefe. Interessanterweise lagen in beiden Gruppen mehr als zwei Drittel aller Datenpunkte unterhalb der von den Herstellern empfohlenen Narkosetiefe (BIS < 40, AAI < 15), die jedoch zu über 80 % als tief *und* adäquat bezeichnet wurde. In der TCI-Gruppe befanden sich geringfügig mehr Datenpunkte (BIS: 28,4 % bzw. AAI: 34,1 %) in der vom Hersteller empfohlenen Narkosetiefe als in der MCI-Gruppe (BIS: 20,7 % bzw. AAI: 36,9 %), die in über 90 % als „adäquat“ eingestuft wurden. In der MCI-Gruppe wurden im Vergleich dazu 82 % dieser Datenpunkte als „adäquat“ bezeichnet.

Es ist möglich, dass die teilnehmenden Anästhesisten in Sorge vor einer verblindet detektierten inadäquat flachen Narkose die Narkose unbewusst tief steuerten und die aktuelle Narkosetiefe trotzdem als „adäquat“ einstufen. Die mögliche implizite Gedächtnisbildung bei BIS-Werten innerhalb des vom Hersteller als adäquat betrachteten Bereichs könnte aber auch ein Hinweis darauf geben, dass BIS-Werte von 40 und niedriger eher die adäquate Narkosetiefe darstellen könnten.³

4.2 Narkoseführung

Für die beiden verschiedenen TIVA-Verfahren kamen das Hypnotikum Propofol, die Opiode Fentanyl und Remifentanyl und Alfentanil zum Einsatz. Für alle der von uns eingesetzten Substanzen sind Effekte auf das EEG beschrieben. Dabei muss erwähnt werden, dass es sich hauptsächlich um Untersuchungen handelt, die den isolierten Einfluss der Medikamente auf neurophysiologische Veränderungen hin betrachteten.

In der klinischen Praxis werden die Substanzen jedoch meistens in Kombination verabreicht und unterliegen daher teilweise unbekanntem, additiven Effekten bezüglich des EEGs bzw. der Hypnosetiefe. Nachfolgend sind zusammenfassend die modulierenden Eigenschaften der von uns eingesetzten Substanzen auf Variablen des EEG anhand ausgewählter Studienergebnisse skizziert.

Propofol ist heute das meistverwendete Hypnotikum im Rahmen von total intravenösen Anästhesien. In sehr geringer Dosierung besteht der hauptsächliche Effekt in einer milden Sedierung, was sich im EEG in einer zunehmenden Beta-Aktivität zeigt.⁹⁴

Der Effekt von $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Propofol i. v. auf das EEG besteht in einer anfänglichen Zunahme des Alpha-Rhythmus, gefolgt von einer Verschiebung der Frequenzen in den Gamma- und Thetabereich. Sehr hohe Dosierungen führen zur einer weiteren Aktivitätsabnahme des Großhirns.^{95;96} Propofol führt zu einem konzentrationsabhängigen Abfall des Bispektralindex, 50% bzw. 95% aller Patienten reagieren nicht mehr auf verbale Kommandos bei BIS-Werten von 63 bzw. 51. Die Propofolkonzentration, bei der 50 % freiwilliger Probanden nicht mehr auf Kommandos reagierten liegt bei $2,35 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. Fehlende Erinnerung wurde dabei bei 95 % der Probanden ab einem BIS unterhalb von 77 gefunden.⁹⁷

Die neurophysiologischen Veränderungen, die durch Opiode hervorgerufen werden unterscheiden sich wesentlich von anderen Anästhetika. Ansteigende Konzentrationen von Propofol oder von volatilen Anästhetika verursachen kontinuierliche EEG-Veränderungen bis hin zur „Burst-Suppression“. Opiode dagegen haben einen „Ceiling-Effekt“ bezüglich der EEG-Veränderungen. Die Effekte sind dabei für Fentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl sehr ähnlich.⁹⁸ Opiode induzieren generell eine dosisabhängige Dominanz langsamer Frequenzen im Delta-Bereich. Erklärt werden kann dieser Effekt durch eine Blockade aller mesenzephaler Strukturen und die dadurch bedingte Unterbrechung thalamischer Schrittmacherzellen zum Kortex. Die Verlangsamung des EEG-Grundrhythmus ist vor allem bei hohen Opioiddosierungen

(z.B. Alfentanil $50 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1}$) sehr ausgeprägt und erklärt die nach Injektion sofort einsetzende hypnotische Wirkung, die dann abhängig von der Konzentration nach einigen Minuten in eine rein analgetische Wirkung übergeht.⁹⁹ Strachan und Edwards¹⁰⁰ fanden bei konstanter Propofol-Konzentration von $2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ und steigenden Remifentanil-Konzentrationen eine kontinuierliche Abnahme des Bispektralindex und zeigten damit den sedativ-hypnotischen Effekt des additiven Remifentanils. Lysakowski et al.¹⁰¹ untersuchten die Effekte von Propofol in Kombination mit Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil oder Placebo auf den bispektralen Index. Sie zeigten, dass der Bewusstseinsverlust bei allen Opioiden im Vergleich zu Placebo früher eintrat und die Korrelation zwischen der errechneten Propofolkonzentration und der Abnahme der BIS-Wertes in allen Gruppen ähnlich war. Wuesten et al.¹⁰² verglichen Alfentanil und Remifentanil im Rahmen von TIVAs mit Propofol als Anästhetikum während mikrolaryngoskopischer Eingriffe hinsichtlich der Narkosetiefe und der postoperativen Erholung der Atemfunktion. Sie konnten zeigen, dass bei gleichem Propofolverbrauch kein Unterschied im intraoperativen BIS, sich jedoch die postoperative Erholung in der Alfentanilgruppe wahrscheinlich durch den kumulativen Effekt nach konstanter Infusion verzögerte.

Die die Anästhesie wesentlich betreffende Interaktion zwischen Hypnotika und Analgetika ist in Studienpopulationen vielfach untersucht worden und beziffert die mittlere Fehleinschätzung zwischen der mit TCI-Infusionssystemen berechneten und der tatsächlichen Propofolkonzentration in Kombination mit Fentanyl, Alfentanil oder Remifentanil in dem Rahmen von 0 bis + 60 %.¹⁰³⁻¹¹⁰ Die kombinierte Applikation von Opioiden mit Propofol erlaubt wegen der synergistischen pharmakodynamischen Effekte eine Dosisreduktion beider Komponenten, deren optimales Dosierungsverhältnis, das bei adäquater Anästhesieführung eine minimale Aufwachzeit garantiert, theoretisch berechnet werden kann.^{103;111}

Vuyk et al. publizierten 1997 optimale Propofol/Opioid-Dosierungskonzepte unter Berücksichtigung von pharmakodynamischen Interaktionen.⁸⁴

Tabelle 10. Dosierung für Propofol in Kombination mit Opioiden nach Vuyk et al.

Opioid	Propofol-Einleitungs-dosis über 30 s in mg*kg ⁻¹	Propofolerhaltungs-dosis in mg*kgKG ⁻¹ h ⁻¹	Propofol-Zielspiegel im Plasma in µg*ml ⁻¹
Fentanyl	2 – 3	7 – 12	3 – 5,5
Remifentanyl	1 – 2	6 – 8	2,5 – 3
Alfentanyl	2 – 3	7 – 15	3 – 4,5
Sufentanyl	2 – 3	7 – 12	3 – 4,5

Das zentrale Problem bei der Anwendung dieser wissenschaftlichen Daten ist die Übertragung der pharmakokinetischen und –dynamischen Parameter in die klinische Praxis, in der nicht nur gesunde, sondern häufig alte, kranke oder sehr junge Patienten anästhesiert werden. Ältere und kranke Patienten mit limitierten kardiovaskulären Reserven besitzen häufig kleinere Verteilungsvolumina und reduzierte Metabolisierungs- und Eliminierungsraten, die eine Anpassung der Dosierung über die Altersabhängigkeit hinausgehend erfordert. Zudem ist eine Anästhesie in der klinischen Praxis auch bei jungen, gesunden Patienten kein stabiler, sondern ein zumeist sehr dynamischer Vorgang, der von intraoperativen Ereignissen, hämodynamischen Veränderungen und schwankenden Organfunktionen beeinflusst wird.^{77;107;112;113}

Nicht prämedizierte Patienten verlieren laut Studien nach alleiniger Propofolapplikation bei einer Blutkonzentration von 5 – 6 µg*ml⁻¹ das Bewusstsein.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Die erforderliche Blutkonzentration bis zum Verlust des Bewusstseins reduziert sich bei älteren und kranken Patienten und nach zusätzlicher Applikation der Prämedikation, Opioiden oder Lachgas auf 4 – 5 µg*ml⁻¹.^{115;116} Struys et al. zeigten, dass 50 % der Studienpatienten nach Propofolapplikation bei einer Effektkompartiment-Konzentration von 2,9 µg*ml⁻¹ den Lidreflex als Zeichen des Bewusstseins verloren. Er benutzte für diese Kalkulation eine TCI-Pumpe und den Schnider-Parametersatz. Diese Konzentration verminderte sich bei der zusätzlichen Zufuhr von Remifentanyl auf bis zu C_e 1,7 µg*ml⁻¹.¹¹⁷

In unserer Studie wurde nach der Empfehlung von Vuyk et al.⁸⁴ (siehe Tabelle 10) die Narkoseeinleitung mit einer Kombination aus Opioid- und Propofol-Boli durchgeführt. Bolusgaben führen zu raschen Konzentrationsänderungen im Blut und im Effektkompartiment,

die eine sehr ungenaue Rekonstruktion der tatsächlichen Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt erlauben (s. Abbildung 7). Daher waren Aussagen über die aktuelle Effektkompartiment-Konzentration von Propofol zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts nur sehr begrenzt möglich. Die Sicherung der Atemwege erfolgte in ausreichender Narkosetiefe durchschnittlich 4 – 5 Minuten nach Beginn der Propofolzufuhr. Die berechnete Effektkompartiment-Konzentration (C_e) von Propofol betrug zu diesem Zeitpunkt (den nicht signifikanten Unterschied) von 7,8 bzw. 6,0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (TCI bzw. MCI). Die Subgruppenanalyse endotracheale Intubation versus Larynxmaske ergab eine $C_{e\text{ ITN}}$ von 6,7 bzw. 4,3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ und $C_{e\text{ LM}}$ von 8,8 bzw. 7,7 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (TCI versus MCI). Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Richebe et al.¹¹⁸, deren Studie eine mittlere Effektivkonzentration von $C_{e\text{ ITN}}$ 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ und eine $C_{e\text{ LM}}$ von 7,3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ergab.

Zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie und zur Vorbeugung von ungewünschten Bewegungen nach schmerzhaften Stimuli (zum Beispiel dem Hautschnitt) wurden verschiedene Angaben zu den erforderlichen Propofolkonzentrationen publiziert. Studien von Stuart und Davidson ergaben eine erforderliche Propofol-Blutkonzentration von 6 – 7 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ohne Lachgas und von 4 – 5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in Kombination mit Lachgas.^{35;119} Struys et al. berichtete von einer in 50 % der Fälle adäquaten Propofolkonzentration im Effektkompartiment von 4,1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ nach Propofolmononarkose und von C_e 1,7 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in Verbindung mit hochdosiertem Remifentanyl.¹¹⁷ Die Rekonstruktion der intraoperativen Effektkompartiment-Konzentrationen von Propofol mittels der STANPUMP-Software ergab in der Kontrollgruppe (MCI) eine C_e Propofol von 3,1 (2,3 – 3,5) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Die mittlere intraoperative Effektkompartiment-Konzentration von Propofol in der TCI-Gruppe betrug 3,2 (2,9 – 3,5) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten von Struys eher als die von Stuart und Davidson.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass trotz Verwendung verschiedener Dosierungsschemata eine vergleichbare, stabile Propofol-Konzentration erreicht wurde, die nach den bisherigen Empfehlungen für eine ausreichende Narkosetiefe anzustreben ist.^{84;120} Zudem liegen unsere intraoperativ berechneten Konzentrationsangaben für Propofol insgesamt gesehen weit oberhalb der Konzentration von 0,66 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, die für die Lernhemmung und Gedächtnisbildung publiziert wurde.⁴⁶

4.3 Hämodynamik

Die Optimierung der Anästhesieführung sollte gerade bei der Anästhesie älterer oder kranker Patienten zu einer Verbesserung der hämodynamischen Stabilität führen, welche das postoperative Outcome dieser Patienten verbessert.⁶⁸ Mit den Ergebnissen unserer Studie konnte unsere Hypothese, dass die Verwendung von computergestützten Infusionssystemen zur Narkoseführung total intravenöser Anästhesien die hämodynamische Stabilität nach Narkoseeinleitung verbessert, nicht bestätigt werden. Unsere Daten zeigten in der TCI-Gruppe eine geringere Propofolkonzentration in den ersten Minuten nach Einleitung (siehe Abbildung 5) und auch der mittlere Blutdruckabfall war - wie schon in anderen Studien^{14;15} - in der TCI-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe (15,35 versus 19,31 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Reich et al. untersuchten die prädiktiven Parameter der Hypotension zehn Minuten nach Einleitung, welche ein schlechtes postoperatives Outcome vorhersagt.⁶⁸ Das Alter über 50 Jahren, ASA III-V, mittlerer Ausgangsblutdruck < 70 mmHg und die Verwendung von Propofol zur Einleitung, besonders in Kombination mit hochdosierten Opioiden stellen nach dieser Studie ein Risiko für die postinduktionale Hypotension dar. Der kritische Blutdruckabfall nach 10 Minuten ist nach Reich et al. wie folgt definiert: mittlerer Blutdruckabfall > 40 % und MAP < 70 mmHg oder MAP < 60 mmHg. Retrospektiv gesehen befand sich keiner der Studienpatienten 10 Minuten nach Einleitungsbeginn in einem nach Reich definierten kritischen Bereich, so dass keine verlässliche Aussage über den Vor- oder Nachteile der Verwendung eines computerassistierten Infusionssystem zur Prävention kritischer Blutdruckabfälle getroffen werden kann. Die primäre Ansteuerung des Effektkompartiments zur Narkoseeinleitung mit einer gewünschten Effektkompartiment-Konzentration von 7 – 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ führt zu einer überschießenden Konzentrationsänderung im Plasma. Es konnte gezeigt werden, dass für junge Patienten kein erhöhtes Risiko für Hypotension besteht, der Bewusstseinsverlust jedoch deutlich schneller eintritt als bei Anzielung der Plasmakonzentration.^{121;122} Aus diesem Grund wurde in unserer klinischen Studie eine Effektkompartiment-Konzentration zur Narkoseeinleitung zwischen 7 und 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ angezielt. Zur Verwendung von TCI-Systemen bei älteren und kranken Menschen gibt es jedoch kaum Veröffentlichungen, die meisten TCI-Studien verwenden Daten gesunder Studienteilnehmer und keine Patienten. Daher können vergleichende Aussagen nur bedingt getroffen werden.

4.4 Intraoperative Aufzeichnung des BIS als Surrogatparameter der Narkosetiefe

Unsere Hypothese, dass die Verwendung von computergestützten Infusionssystemen die Anzahl der intraoperativ inadäquaten Narkosestadien reduziert, wurde in unserer Studie bestätigt: Die kritische obere Grenze von $BIS > 60$ wurde in der MCI- Gruppe signifikant häufiger überschritten als in der TCI-Gruppe (5,06 % versus 2,05 %, χ^2 -test).

In unserer Studie wurde der BIS verblindet aufgezeichnet, die Anästhesisten hatten in beiden Gruppen nur die Möglichkeit der Narkoseführung nach klinischen Kriterien. Die Propofoldosierung in den beiden Gruppen war sehr ähnlich, die mittlere intraoperative Effektkompartiment-Konzentration von Propofol war sogar fast identisch ($3,2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der TCI- und $3,1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der MCI-Gruppe). Ebenso wenig unterschied sich der mittlere intraoperative BIS-Wert ($BIS_{\text{intraoperativ (TCI)}}$: 31 und $BIS_{\text{intraoperativ (MCI)}}$: 31). Da die Aussagekraft von Mittelwerten hinsichtlich der Phasen inadäquater Narkosetiefe sehr eingeschränkt ist, analysierten wir alle intraoperativ aufgezeichneten Datenpunkte. Die Auswertung aller intraoperativ aufgezeichneten Datenpunkte ergab eine signifikant geringere Anzahl an Episoden von $BIS > 60$ in der TCI-Gruppe und bestätigt Erkenntnisse aus früheren Studien, dass die Verwendung von TCI-Systemen das Vorkommen potentieller flacher Narkosen vermindert.^{88;123} Die bisherige Literatur beschreibt eine mögliche Gedächtnisbildung unter Propofol sedierung bei BIS-Werten über 70, gemessen wird.^{46;49}

Der Zielbereich des bispektralen Index für eine minimale Wahrscheinlichkeit für explizite und implizite Erinnerung liegt zwischen 40 und 70.⁵¹ Die Analyse der aufgezeichneten BIS-Werte ergab außerdem, dass in beiden Gruppen nahezu alle BIS-Werte unterhalb der empfohlenen Grenze von 40 lagen. Obwohl dies möglicherweise auf einen Mangel an klinischer Erfahrung der teilnehmenden Anästhesisten zurückzuführen ist, gibt es neue Hinweise von Iselin-Chaves et al., dass die implizite Gedächtnisbildung während adäquater (BIS 40 – 60) aber nicht in tiefer (BIS < 40) Narkose persistiert.³ Ob die implizite Gedächtnisbildung unter Narkose Konsequenzen auf das postoperative Outcome hat, wird gegenwärtig in einer Folgestudie untersucht. Die tiefe Narkose könnte in dieser Hinsicht aber von Vorteil sein.

4.5 Aufwachzeit

Die Hypothese, dass die Verwendung von computergestützten Infusionssystemen zur Narkoseführung total intravenöser Anästhesien die Ausleitungszeit verkürzt, konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden: Die Auswertung der Aufwachzeiten vom Stopp der Propofolinfusion bis zum Erlangen des Bewusstseins (return of consciousness, ROC) ergab, entgegen der Ergebnisse von Passot et al.¹⁴, keinen signifikanten Unterschied zwischen der TCI-gestützten TIVA und der Kontrollgruppe (15,5 versus 12,5 Minuten).

Eine Multicenterstudie, in der das Aufwachverhalten von 4630 Patienten getrennt für die Opioide Fentanyl und Remifentanyl untersucht wurde, ergab eine signifikant längere Aufwachzeit bei der Verwendung von Fentanyl.¹²⁴ Die Aufwachzeit der im Rahmen in einer Multicenterstudie⁴⁵ ausgewerteten klinisch gesteuerten Propofol-Alfentanil-N₂O-Narkosen betrug 11,2 Minuten. Yli-Hankala et al.⁵⁰ untersuchten die Aufwachzeiten von 20 Patienten mit einer Propofol-N₂O-Fentanyl-Narkose; die Aufwachzeit betrug hier in der Standardgruppe 9 Minuten. Die Verwendung von Remifentanyl verkürzte in einer Studie von Kreuer et al. die Aufwachzeit auf 9 bis 10 Minuten, allerdings betrug die mittlere Extubationsdauer vom Stopp der Propofolzufuhr bis zur Extubation in der klinisch gesteuerten Gruppe hier 17 Minuten.⁴⁷ Die in dieser Studie bewusst getroffene Auswahl von Berufsanfängern und ihrer begrenzten Erfahrung in anästhesiologischer Praxis und pharmakologischen Kenntnis der eingesetzten Substanzen ist möglicherweise ein Grund für die Aufwachzeit von durchschnittlich 12 - 15 Minuten. Andererseits zeigen andere Studien nur unwesentlich kürzere Aufwachzeiten in vergleichbar klinisch kontrollierten TIVA (s.o.). Diese Studien belegen vielmehr eine signifikante Reduktion der Aufwachzeiten um 10 – 65 % bei Verwendung eines Neuromonitorings, das in unserer Studie den Anästhesisten nicht zur Verfügung stand. BIS und AAI wurden bewusst nur verblindet aufgezeichnet. Die Aufwachzeit könnte durch eine präzisere Einschätzung der pharmakodynamischen Wirkung der verwendeten Anästhetika und der daraus resultierenden Narkosetiefe bei Operationsende verkürzt werden. Schuttler zeigte, dass die tatsächlich gemessenen Blutkonzentrationen von Propofol beim Aufwachen aus einer Vollnarkose sich im Rahmen von 1 – 2,19 µg*ml⁻¹ bewegen.¹²⁵ Unsere Studienergebnisse liegen in dem von Schuttler publizierten Rahmen, die Effektkompartiment-Konzentration von Propofol zum Zeitpunkt des Aufwachens sind jedoch deutlich altersabhängig (siehe Abbildung 6). Die Altersabhängigkeit der Aufwachzeit in beiden Gruppen war ähnlich dem von Kreuer et al.¹²⁶ publizierten Wert von 0,08 Minuten*Jahr⁻¹. Die Berechnung der altersabhängigen Effektkompartiment-Konzentrationen von Propofol zum Zeitpunkt des Aufwachens ergab in

unserer Studie die Propofol Effektkompartiment-Konzentration $C_{e\text{ ROC}}$ für einen 25-jährigen Patienten von $1,3\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, für einen 50-jährigen Patienten $0,9\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ und für einen 75-jährigen $0,5\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Wieder könnte dieses Ergebnis ein Hinweis auf die fehlende klinische Erfahrung der teilnehmenden Anästhesisten oder die ungenügende Erfahrung im Umgang mit TCI-System sein. Zudem könnten die Anästhesisten von dem auf dem Display angezeigten Konzentrationsverlauf bis zum Wiedererlangen des Bewusstseins (ROC) fehlgeleitet worden sein, solange die altersunabhängige Konzentration von $C_{e\text{ ROC}}\ 1,5\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ nicht auf die individuelle Aufwachkonzentration korrigiert wurde. Schnider et al.²³ untersuchten den Einfluss des Alters auf die Pharmakodynamik des Propofols. Dabei wurde der Effekt anhand des EEG ermittelt. Es wurde eine höhere Sensitivität auf Propofoleffekte für ältere Personen festgestellt. Die mittlere Effektkompartiment-Konzentration von Propofol bei Bewusstseinsverlust (loss of consciousness, LOC) war 2.35 , 1.8 und $1.25\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ für 25-, 50- und 75-jährige Personen. Unter alleiniger Sedierung mit Propofol sind die Propofolkonzentrationen bei LOC identisch mit der Konzentration bei ROC.¹²⁷ Die Konzentration zum Zeitpunkt LOC wurde in unserer Studie wegen der ungenauen Bestimmung nach Bolusgabe nicht ermittelt. Schätzungen der teilnehmenden Anästhesisten ergaben $C_{e\text{ LOC}}\ 3\text{-}5\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der TCI-Gruppe, viel höher als die Konzentration zum Zeitpunkt ROC. Diese Differenz könnte auf die unterschiedlichen Konzentrationen von Opioiden zum Zeitpunkt des Verlustes und des Wiedererlangens des Bewusstseins zurückzuführen sein, obwohl die Opiode zeitlich vor dem Propofolbolus gegeben wurden und zu einer ausreichenden Opioidkonzentration im Gehirn zum Zeitpunkt LOC hätten. Schnider beobachtete bereits in der Originalstudie³⁷, dass das mathematische Modell die Propofolkonzentration nach Bolusgabe signifikant überschätzt. Die pulmonale Sequestration von Propofol, die kürzlich in das physiologische Modell der Pharmakokinetik von Propofol eingearbeitet wurde¹²⁸, könnte ein Grund für diesen Unterschied sein und könnte auch zur Unterschätzung der Propofolkonzentration zum Zeitpunkt ROC beitragen. Auch die Kombination mit Opioiden^{84;129;130} und auch mit Midazolam¹³¹ verringern die für den Bewusstseinsverlust erforderliche Propofolkonzentration. Dieses könnte ein entscheidender Faktor für die niedrigere Aufwachkonzentration und die stets erforderliche Adaptation der Propofoldosierung auch bei Verwendung eines bereits alterskorrigierten Modells in TCI-Systemen sein.

Iwakiri et al.¹³² zeigten in einer Studie mit 50 gynäkologischen Laparotomien, dass bei verschiedenen Aufwachkonzentrationen von $C_{e\text{ Fentanyl}}\ (0,8 - 3,0\ \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1})$, die Effektkompartiment-Konzentration von Propofol zwischen $1,9\ +/-\ 0,5$ und $1,6\ +/-\ 0,34\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ lag und schlugen die Fentanylkonzentration von $C_{e\text{ Fentanyl}}\ 1,4 - 2,0\ \text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ als adäquate

Schmerztherapie nach gynäkologischer Laparotomie vor. In unserer Studie lagen die berechneten durchschnittlichen Aufwachkonzentrationen von Propofol zwischen 0,8 und 0,9 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Auch die Fentanylkonzentrationen zum Zeitpunkt ROC betrug in unserer Studie nur etwa die Hälfte der von Iwakiri et al. als ausreichend postulierte Schmerztherapie. Diese Differenz könnte auf die unterschiedliche Auswahl der Operationen zurückzuführen sein. Patienten mit einer bevorstehenden Laparotomie werden präoperativ nach Klinikstandard der Universitätsmedizin Berlin – Charité⁷⁰ mit einem zusätzlichen Periduralkatheter zur Schmerztherapie versorgt und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem erhielten unsere Patienten vor Ausleitung Metamizol als Kurzinfusion, welches den Schmerz reduziert haben und somit zu niedrigeren Aufwachkonzentrationen von Fentanyl und Propofol geführt haben könnte.

4.6 Intraoperative Wachheit (engl. awareness)

Der Begriff der intraoperativen Wachheit (engl. awareness) wird heute für die (un-)bewusste Erinnerungsleistung während einer Allgemeinanästhesie verwendet. Intraoperative Awareness kann beispielsweise durch Unterbrechung der Hypnotikazufuhr, durch eine ungenügende Narkosetiefe für die chirurgischen Stimuli oder durch einen ungewöhnlich hohen individuellen Narkosemittelbedarf entstehen.^{133;134} Da eine intraoperative Wachheit nicht zwingend an bewusste Erinnerung gebunden und nur in großen Kohorten zu erfassen ist, gestaltet sich die Suche nach Ursachen und Folgen der intraoperativen Wachheit als sehr schwierig. Studien belegen, dass die Inzidenz der Wachheit unter Narkose derzeit bei etwa 0,2 % liegt¹³⁵⁻¹³⁷, wobei davon auszugehen ist, dass die Inzidenz bei einmaligen postoperativen Befragungen der explizit (bewusst) erinnerten Gedächtnisinhalte eher unterschätzt wird.¹³⁸ Zudem ist bekannt, dass nur ein Drittel aller Patienten mit expliziter Erinnerung spontan dem Anästhesisten im postoperativen Gespräch von den Erinnerungen berichten.⁵ Für die totale intravenöse Anästhesie konnte bisher kein erhöhtes Risiko für intraoperative explizite Erinnerungen nachgewiesen werden, auch wenn die Studienpatienten intermittierend geweckt wurden und „wach“ waren.^{139;140}

In dem halbstandardisierten postoperativen Interview innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ konnte sich keiner unserer einhundert Studienpatienten bewusst an die Zeit der Allgemeinanästhesie erinnern, die Möglichkeit einer späten oder verzögerten expliziten oder impliziten Erinnerung wurde nicht untersucht.

4.7 Korrelation zwischen BIS und AAI

Beide Neuromonitoring-Verfahren verfolgen mit unterschiedlichen technischen und mathematischen Methoden das Ziel, die Sedierungs- bzw. Narkosetiefe zu quantifizieren. Im Optimalfall stimmen beide Indizes mit dem gemessenen Zustand zu 100 % überein und liefern auch bei wiederholter Messung die gleiche Aussage. Dabei wäre es möglich, von einem Index auf den anderen zu schließen. Wir fanden in unserer Studie eine mäßige positive lineare Korrelation zwischen den beiden Indices ($r = 0,6957$). Dieses Ergebnis bestätigt Resultate von Barr et al.¹³⁹ und Kreuer et al.¹⁴¹. Barr et al.¹³⁹ untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Freiwilligen, die mit Propofol in Narkosen ohne chirurgische Stimulation versetzt wurden. Sie fanden dabei eine mäßige lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Indizes mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,71$. Kreuer et al.¹⁴¹ untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Propofol/Remifentanyl-Narkosen bei Frauen. Sie fanden dabei ebenfalls eine mäßige lineare Korrelation zwischen AAI und BIS mit der Regressionsgleichung $AAI = 0,82 * BIS - 11,1$ ($r = 0,63$). Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse der Studien von Anderson et al.: Sie untersuchten die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index bei Patienten bei Propofol-Anästhesien ohne chirurgische Stimulation. Anderson et al. fanden zunächst eine gute lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Indizes mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,91$.¹⁴² In einer späteren Studie prüfte diese Arbeitsgruppe die Korrelation zwischen AAI- und BIS-Index während Einleitung und Ausleitung von Sevofluran-Narkosen.¹⁴³ Dabei fanden sie keine lineare Korrelation zwischen den beiden Indices. Sowohl Anderson et al.¹⁴² auch als Kreuer et al.¹⁴¹ legen nahe, dass der Zusammenhang eher sigmoidal als linear ist. Kreuer et al. haben gezeigt, dass eine sigmoidale Funktion die Beziehung zwischen AAI und BIS besser beschreibt als eine lineare Funktion ($r = 0,92$ versus $r = 0,63$).¹⁴¹

Da unsere Studie nicht primär auf die Beantwortung dieser Frage ausgerichtet war, liegen nicht genügend Datenpunkte außerhalb des Bereiches der chirurgischen Narkosetiefe vor, um diesen Sachverhalt anhand unserer Daten klären zu können. Letztendlich bleibt unklar, ob mögliche unterschiedliche Dosiswirkungskurven für AAI und BIS Folgen des unterschiedlichen elektrophysiologischen Prozesses (EEG versus AEP) oder Folgen ihrer unterschiedlichen Auswertungsalgorithmen sind.

4.8 Ausblick

In den letzten Jahren konnten durch die Entwicklung von Propofolgenerika und Generika anderer Opioide die Kosten dieser Substanzen vermindert werden. Je mehr Anästhesisten Zugang zu den neuen TCI-Systemen haben werden, umso mehr wird die Popularität und die Häufigkeit der total intravenös geführten Anästhesien zunehmen. Die TIVA ist zur Zeit für Erwachsene etabliert und könnte sich auch in der Kinderanästhesie verbreiten. Die bisherigen mathematischen Modelle sind auf der Grundlage einer gesunden Erwachsenen-Population entstanden und sind weniger für junge, ältere oder kranke Patienten geeignet. Neuere Modelle könnten für diese speziellen Gruppen entwickelt werden und durch Berücksichtigung mehrerer Kovariablen wie das Patientenalter die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität besser abbilden, um eine präzise Kontrolle der angestrebten Blut- und Effektkompartiment-Konzentrationen zu ermöglichen. Auch dem zunehmenden Anteil an übergewichtigen Patienten muss in den neueren Modellen Rechnung getragen werden. Neue Erkenntnisse in der Pharmakokinetik von Anästhetika bei übergewichtigen Patienten werden hoffentlich zu einer besseren Formel für das tatsächliche pharmakokinetisch wirksame Körpergewicht (Lean body mass) führen, um die gegenwärtigen Modelle, die den Lean body mass nutzen, revidieren zu können.

Akustisch evozierte Potentiale und der BIS sind bereits in mehreren Studien von computerisierten closed-loop Infusionssystemen für Propofol in der Sedierung und während der Vollnarkose untersucht worden. Closed-loop beschreibt (im Gegensatz zu open-loop) die Adjustierung über Spritzenpumpen, die anhand von übertragenen EEG-Daten automatisch die Narkosezufuhr erhöhen oder reduzieren. Diese Closed-loop-Systeme sind in der Lage eine präzise Kontrolle der Anästhesie zu erreichen, sie erfordern jedoch Kontrollvariablen über den aktuellen Prozess, um optimal funktionieren zu können.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Zudem sind weitere Studien nötig, um die niedrige Korrelation zwischen BIS und AAI 1.6 zu erklären und zu verbessern. Um die hypnotische Komponente in Allgemeinanästhesie verlässlich darstellen und zur Narkoseführung im klinischen Alltag auch verwenden zu können, bedarf es eines Monitors, der in jeder Situation glaubwürdige Werte liefert. Eine angemessene Beurteilung und Bewertung der EEG-Parameter wird erst möglich sein, wenn die Berechnungsalgorithmen bekannt sind und somit eine Bewertung der Ursachen unerklärbar hoher oder niedriger Werte möglich ist.

Zusammen mit dem Fortschritt in der Messung der Narkosetiefe und unserem Verständnis über Narkose könnte die computerisierte Kontrolle der Narkosetiefe in Zukunft an Bedeutung gewinnen.