

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
des Klinikums Ernst von Bergmann, Potsdam

DISSERTATION

**Eine prospektive klinische Studie zum Vergleich der
Anästhesietiefe, der Aufwachzeit und des Aufwachverhaltens bei
total intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Remifentanil und Propofol
zwischen zwei Anästhesieverfahren (TCI versus OTCI) bei Patienten
zur elektiven Vasovasostomie.**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Baschin
aus Königs Wusterhausen

Gutachter:

1. Priv. Doz. Dr. med. D. Pappert
2. Prof. Dr. med. Th. Volk
3. Prof. Dr. med. Dr. Th. Hachenberg

Datum der Promotion: 19. März 2010

Für Ellen, Richard, Julius
...und für mich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Totalintravenöse Anästhesieverfahren (TIVA)	6
1.2. Pharmakokinetik und Kompartimente	7
1.3. Modelbasierte Dosierungsarten	11
1.4. Das Marsh- Modell	14
1.5. Das Effekt- Kompartiment	14
1.6. Neuromonitoring	17
1.6.1. Awareness	18
1.6.2. Das Roh- EEG	20
1.6.3. Bispektraler Index - BIS®	22
1.7. Fragestellungen/ Hypothesen	24

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl	25
2.1.1. Einschlusskriterien	25
2.1.2. Ausschlusskriterien	25
2.1.3. Randomisierung	25
2.1.4. Stichprobenumfang	26
2.2. Patientenvorbereitung, Prämedikation	27
2.3. Vasovasostomie, Urologische Mikrochirurgie	27
2.4. OP- Vorbereitung	29
2.5. Medikamente	30
2.5.1. Propofol	30
2.5.2. Remifentanil	31
2.5.3. Weitere Medikamente	32
2.6. Studienablauf	32
2.6.1. Anästhesieeinleitung	32
2.6.2. Anästhesieverlauf	34
2.6.3. Anästhesieausleitung	35

2.6.4. Aufwachraum und postoperative Visiten	36
2.7. Statistik	37
3. <u>Ergebnisse</u>	
3.1. Gruppenvergleich	38
3.2. Präoperative Daten	41
3.3. Perioperative Daten	42
3.4. Postoperative Daten	45
4. <u>Diskussion</u>	51
5. <u>Zusammenfassung</u>	58
6. <u>Literatur</u>	60
7. <u>Abkürzungsverzeichnis</u>	71
8. <u>Danksagung</u>	73
9. <u>Curriculum Vitae</u>	74
10. <u>Eidesstattliche Erklärung</u>	75
11. <u>Anhang:</u>	76
Aufklärungs- und Messprotokoll	
Ethikkommissionsbestätigung	

1. Einleitung

1.1. Total Intravenöse Anästhesieverfahren (TIVA)

Die totale intravenöse Anästhesie ist seit Jahren ein vor allem in Europa etabliertes Anästhesieverfahren (49). Sie ist definiert als eine Narkosetechnik, bei der im Gegensatz zur balancierten Anästhesie ausschließlich intravenöse Substanzen verwendet werden. Sie ist in der Regel keine Monoanästhesie, sondern eine Kombination unterschiedlicher Substanzen (35). Sie wird als manuelle oder pumpengesteuerte intravenöse Applikation von Medikamenten durchgeführt.

Vorteile der TIVA gegenüber der Inhalationsanästhesie sind (35):

- weniger exzitatorische Phänomene und dadurch eine sichere Einleitung
- raschere Änderung der Anästhesietiefe
- schnelleres, relativ vorhersehbares Erwachen mit geringem Überhang
- besondere Eignung für neuro- und kardiochirurgische Eingriffe
- keine Organtoxizität
- umgeht die Nachteile von Lachgas
- geringere Häufigkeit von PONV (**p**ostoperative **n**ausea and **v**omiting)
- keine Belastung der Atmosphäre

Die verschiedenen intravenösen Anästhesieverfahren unterscheiden sich neben den verwendeten Medikamenten hauptsächlich durch den Grad der Automatisierung und der hinterlegten pharmakokinetischen Modelle. Von wirkdauer-gesteuerten Bolus-applikationen bis hin zu computergesteuerten Spritzenpumpensystemen finden sie in der täglichen Praxis Anwendung.

Die kontinuierlichen Applikationssysteme durch Spritzenpumpen oder Perfusoren unterscheiden sich heute hauptsächlich durch die zusätzlich angewandte Rechner-technik.

Auf der theoretischen Basis von pharmakokinetischen Modellen wurde die Applikation intravenöser Anästhetika durch computergesteuerte Infusionspumpen möglich. Dabei wird die Narkose entweder über manuell gesteuerte Perfusoren als „manually-controlled-infusion“ (MCI) oder als Ziel kontrollierte Infusion „target-controlled-infusion“ (TCI) durchgeführt (35).

In mehreren Studien wurde aber gezeigt, dass der Verbrauch des bei der TIVA hauptsächlich verwendeten Hypnotikums Propofol, im Vergleich zwischen MCI und TCI trotz der Zielwertberechnung bei der TCI signifikant höher war als bei der manuellen Applikation (6, 49, 57,)

Seit kurzer Zeit steht ein verbessertes computergesteuertes TCI-System zur Verfügung. Basierend auf dem Marsh-Model (s.u.) werden neben biometrischen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Körperoberfläche auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Medikamenteninformationen zur Berechnung eines genaueren Zielwertes herangezogen. Dieses Verfahren wird als „optimized-target-controlled-infusion“ (OTCI) bezeichnet.

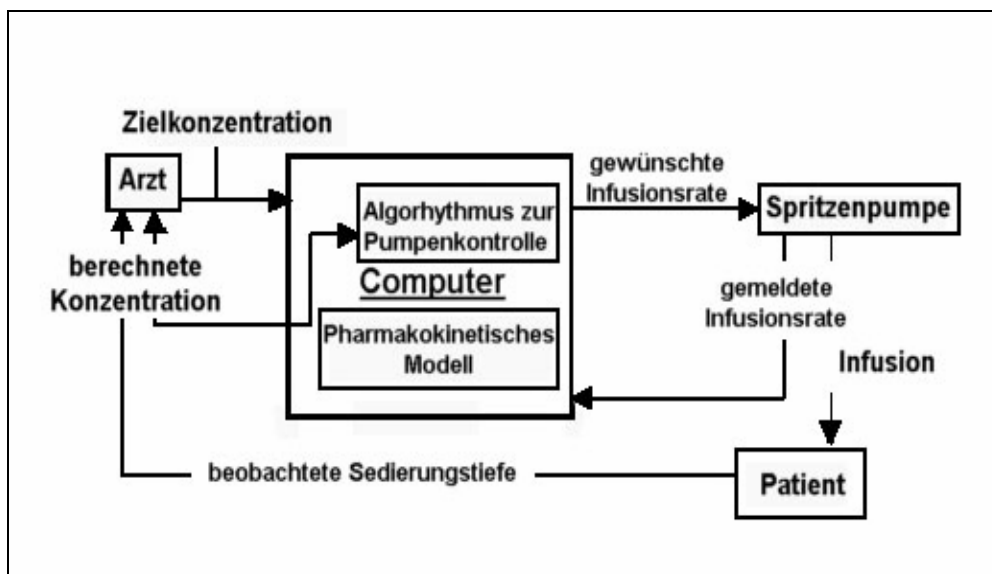


Abb.1: Funktionseinheit eines TCI-Systems

1.2. Pharmakokinetik und Kompartimente

Die Pharmakokinetik wird hauptsächlich durch zwei Grundprozesse bestimmt: Verteilung und Elimination.

Bei der Verteilung unterscheidet man zwischen konvektivem Transport durch das zirkulierende Blut zu den Geweben und den Transportprozessen durch Gewebegrenzen. Das sind die passive Diffusion und der aktive Transport über Transportsysteme. Die Geschwindigkeit ist Abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Durchblutung und dem Volumen des Gewebes, der Plasmaeiweißbindung, der Permeabilität der Membranen und der Arzneimittellöslichkeit für verschiedene Gewebesubstanzen.

Da eine Vielzahl der Anästhetika direkte Wirkungen auf die Zellmembranen besitzen und sie dort Veränderungen der Ionenkanäle und Rezeptoren hervorrufen, sind zum Teil keine Transportprozesse in die Zelle notwendig.

Unter Elimination werden die Mechanismen zusammengefasst, welche die Medikamentenmenge im Körper reduzieren. Das sind die Ausscheidung über Urin, Faeces und bei Inhalationsanästhetika hauptsächlich über die Atemluft sowie Metabolisierungsvorgänge in der Leber als wichtigstem Organ, aber auch durch extrahepatische enzymatische Eliminationswege z.B. durch Plasma- und Gewebs-esterasen. Daneben werden einige Substanzen durch chemische Reaktionen eliminiert, wie das Atracurium durch die Hofmann-Elimination (63).

Bei der speziellen Pharmakokinetik eines intravenösen Anästhetikums sind das Verteilungsvolumen und die Eliminationsrate des Medikaments von entscheidender Bedeutung.

Das Verteilungsvolumen ist eine schlecht einschätzbare Größe, da nach Applikation eines Medikamentes sowohl Verteilungsprozesse als auch Eliminationsprozesse beginnen und man nur zum Zeitpunkt $t=0$ davon ausgehen kann, dass die applizierte Dosis D auch der Konzentration c des Medikaments entspricht.

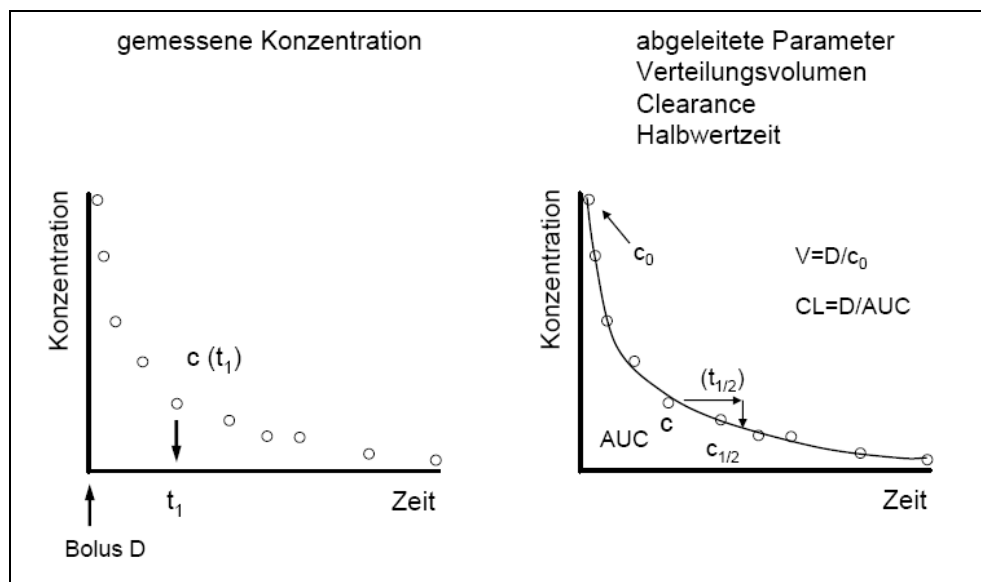


Abb.2: Medikamentenkonzentration im zeitlichen Verlauf nach intravenösem Bolus (63).

Als Clearance bezeichnet man das fiktive Blutvolumen, aus dem pro Zeiteinheit die Substanz vollständig eliminiert wird. Wenn die Infusionsrate die zum Erhalt der Konzentration notwendig ist, der Clearance entspricht erreicht man ein Steady-State.

Konzentration und Infusionsrate des Medikaments verhalten sich im Steady-State proportional.

Die Anwendung von i.v. Anästhetika erfolgt meist mit einer Einleitungs-dosis, um die wirksame Konzentration schnell zu erreichen und weiterhin mit Erhaltungsdosen zum Aufrechterhalten der gewünschten Anästhesietiefe.

Einleitungs-dosis = Verteilungsvolumen x gewünschter Konzentration

Erhaltungsdosis = Clearance x gewünschter Konzentration (im Steady-State)

Im Steady-State ist die Clearance die entscheidende Größe um die kontinuierliche Infusionsrate zu bestimmen, die zur Aufrechterhaltung der Wirkkonzentration des Anästhetikums notwendig ist.

Da man heute bei einer etwa 2stündigen Narkosedauer typischerweise noch keinen Steady-State erreicht und man die längste Aufwachzeit aus diesem Zustand hat, arbeiten die heutigen TCI-Systeme mit Dosierungen, die einen Steady-State vermeiden und trotzdem die Narkosetiefe gleichmäßig aufrecht erhalten (63).

Hinsichtlich der Pharmakokinetik der i.v. Anästhetika ist der Organismus als ein System mehrerer Kompartimente oder Volumina aufzufassen, in die sich ein Pharmakon nach Applikation verteilt. Da nach dem Massenverteilungsgesetz zu jedem Zeitpunkt die Gesamtdosis D gleich der Summe der Substanzen in den einzelnen Volumina plus der kumulativen eliminierten Menge ist, findet zwischen den Kompartimenten ein reger Stoffaustausch statt.

Als Standardmodell für die Pharmakokinetik von i.v. Anästhetika dient heute meist ein 3-Kompartimentmodell. Es besteht aus einem zentralen Kompartiment V_1 und zwei peripheren Kompartimenten V_2 und V_3 . V_2 ist üblicherweise kleiner als V_3 . Als Maß für die Geschwindigkeit des Stoffaustausches zwischen den Kompartimenten dient die Transferkonstante k

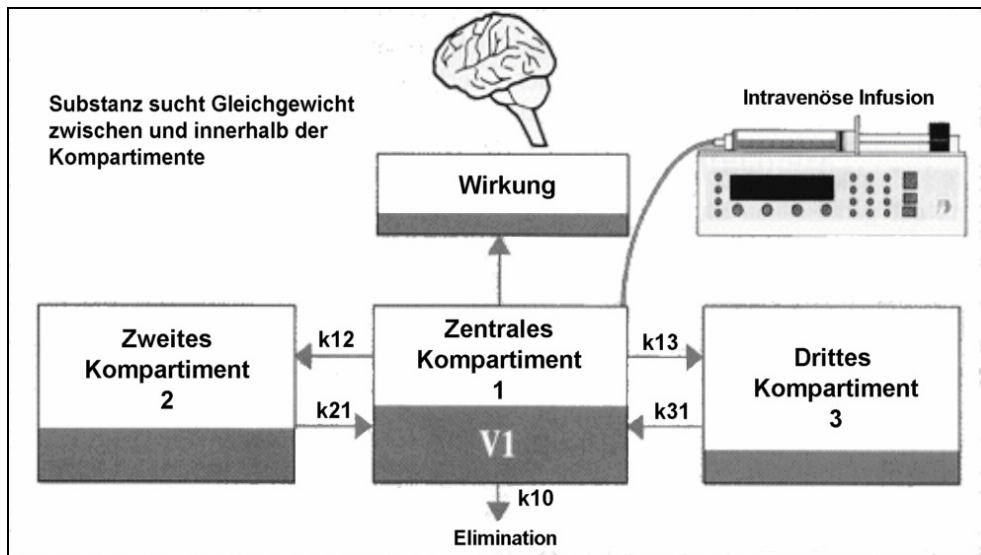


Abb.3: schematische Darstellung eines offenen 3-Kompartimentmodell (7); nach Coetzee et al. (11)

Da man die Größen der Kompartimente V_2 und V_3 nicht messen kann, nimmt man an, daß im Steady-State die Konzentrationen in allen Kompartimenten gleich sind und keine Änderungen der Medikamentenmengen in den Kompartimenten stattfinden.

Das Gesamtverteilungsvolumen im Steady-State V_{ss} ist die Summe der Einzelvolumina.

$$V_{ss} = V_1 + V_2 + V_3$$

Die Bestimmung der Verteilungsvolumina setzt darüber hinaus die Annahme einer homogenen Verteilung der Substanz voraus. Dies ist nur eine sehr grobe Einschätzung. Die anatomischen Korrelate können erheblich andere Größenordnungen aufweisen. Initiale Verteilungsvolumina von vielen i.v. Anästhetika liegen zwischen wenigen Litern bis zu mehreren hundert Litern. Im Steady-State hingegen entstehen aufgrund der unterschiedlichen Lipophilie der Substanzen erhebliche Unterschiede. Neuere Muskelrelaxantien wie das Atracurium weisen kleine V_{ss} von $\sim 8l$ auf. Remifentanil hat unter den Opiaten mit $\sim 20l$ das kleinste V_{ss} . Fentanyl liegt mit einem V_{ss} von $\sim 200l$ im Bereich von Propofol mit $\sim 240l$. Inhalationsanästhetika können theoretische Verteilungsvolumina von einigen tausend Litern erreichen (63).

1.3. Modellbasierte Dosierungsarten

Die einfachsten Dosierungsarten sind entweder die kontinuierliche Applikation eines i.v. Anästhetikums mit einer konstanten Infusionsrate oder Bolusgaben in einem der Halbwertszeit entsprechendem Zeitintervall. Zum Erreichen des therapeutischen Fensters benötigt man eine applikationsratenabhängige Zeit, die bei zu niedriger Rate sehr lang ist oder den notwendigen Wirkspiegel des Medikaments nicht erreicht. Bei sehr hoher Applikationsrate tritt die gewünschte Wirkung des Anästhetikums zwar schnell ein, führt dann aber zur Überdosierung mit entsprechenden Nebenwirkungen und gegebenenfalls verlängerter Aufwachzeit.

Die in Abbildung 3 unterlegten Daten entsprechen der Pharmakologie des Propofol.

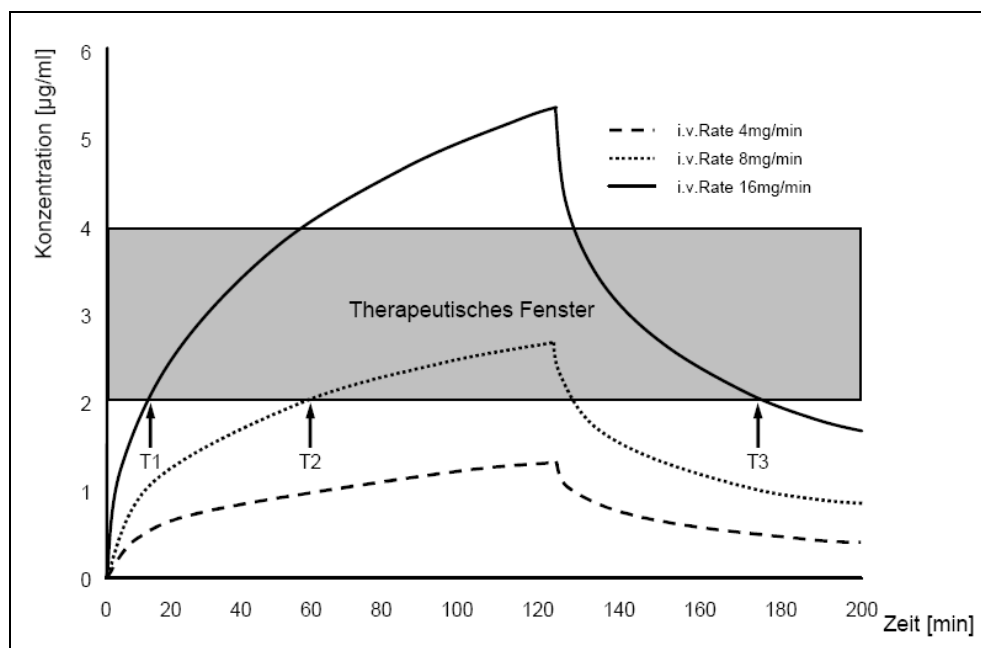


Abb.4: Konzentrationsverlauf bei kont. Applikation unterschiedlicher Dosierungen (63)

Eine weitere Möglichkeit ist die Applikation eines initialen Bolus und einer Erhaltungsdosis. Die Bolusmenge D_0 im Blutvolumen V_1 entspricht einer gewünschten Konzentration des Anästhetikums C_0 .

$$D_0 = V_1 \times C_0$$

Die Erhaltungsdosis entspricht einer konstanten Infusionsrate I_0 , die die Konzentration C_0 erhalten soll, indem sie die Clearance Cl des Anästhetikums ausgleicht.

$$I_0 = Cl \times C_0$$

Mit diesem pharmakokinetischen Modell kann man zwar initial die gewünschte Konzentration erreichen, ist aber nicht in der Lage mit der konstanten Infusionsrate diese Konzentration aufrecht zu halten. Ursache dafür sind die unmittelbar nach der Bolusapplikation einsetzenden schnellen Umverteilungsprozesse in die peripheren Kompartimente, die ein deutlich größeres Volumen haben, als das zentrale Kompartiment. Eine konstante Konzentration im zentralen Kompartiment wird erst erreicht, wenn die peripheren Volumina die gleiche Konzentration aufweisen.

Die Medikamentenmenge, die bis zu diesem Zustand (Steady-State) nötig ist, wird als loading dose bezeichnet. Will man diesen Gleichgewichtszustand schnell erreichen, muss die Anästhetikamenge der systemischen Zirkulation, also dem kleinsten zentralen Verteilungsvolumen schnell zugeführt werden. Die Maximalblutspiegel sind umso höher, je schneller dieser Ausgleich stattfinden soll.

Da es bei sehr hohen Maximalblutspiegeln zu einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen der Medikamente kommt, ist dieses Dosierungsmodell noch weiter zu optimieren.

Um die Blutkonzentration von Anfang an konstant zu halten wurde ein weiteres Dosierungsschema entwickelt. Man ging von folgenden Überlegungen aus:

Um eine Konzentration C_0 im Volumen V_1 konstant zu halten, muss wie oben gezeigt eine Substanzmenge D_0 zugeführt werden und es müssen alle Prozesse kompensiert werden die dazu führen, dass die Konzentration C_0 in V_1 wieder absinkt.

Zu kompensieren sind zum Einen die Elimination aus dem Körper und zum Anderen der Transfer aus dem zentralen Kompartiment in die peripheren Verteilungsvolumina. Die Applikationsmenge berechnet sich aus dem Bolus, der Elimination und dem Transfer. Dieses Dosierungsmodell wird danach auch als BET-Schema bezeichnet (53). Das BET-Schema ist der Ausgangspunkt für die Entwicklung der Target-Controlled-Infusions-Systeme.

Das Verständnis des 3- Kompartimentmodell ist aber nicht nur für die Erarbeitung von Dosierungsstrategien von entscheidender Bedeutung, sondern auch für das Verständnis von Konzentrationsverläufen nach Beendigung der Medikamenten-Zufuhr.

Nach einer Bolusapplikation folgt der Konzentrationsabfall einer Exponentialfunktion.

Durch Eliminierungs- und Transferprozesse kommt es schnell zum Abfall der Konzentration im zentralen Kompartiment und zum Wirkungsende. Verantwortlich für die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls ist die schnellste Transferkomponente. Aus dem Steady- State heraus kommt es zu einem deutlich langsameren Konzentrationsabfall des Medikaments und somit zu einer verlängerten Wirkung. Die Medikamentenkonzentrationen sind per definitionem im Steady- State in allen Kompartimenten gleich groß. Entscheidend für die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalls ist nun aber die langsamste Transferkomponente aus dem 3. Kompartiment in das zentrale Volumen aus dem die Elimination aus dem Körper stattfindet. Will man kurze Aufwachzeiten erzielen, sollte man wenn möglich das Erreichen des Steady- State vermeiden.

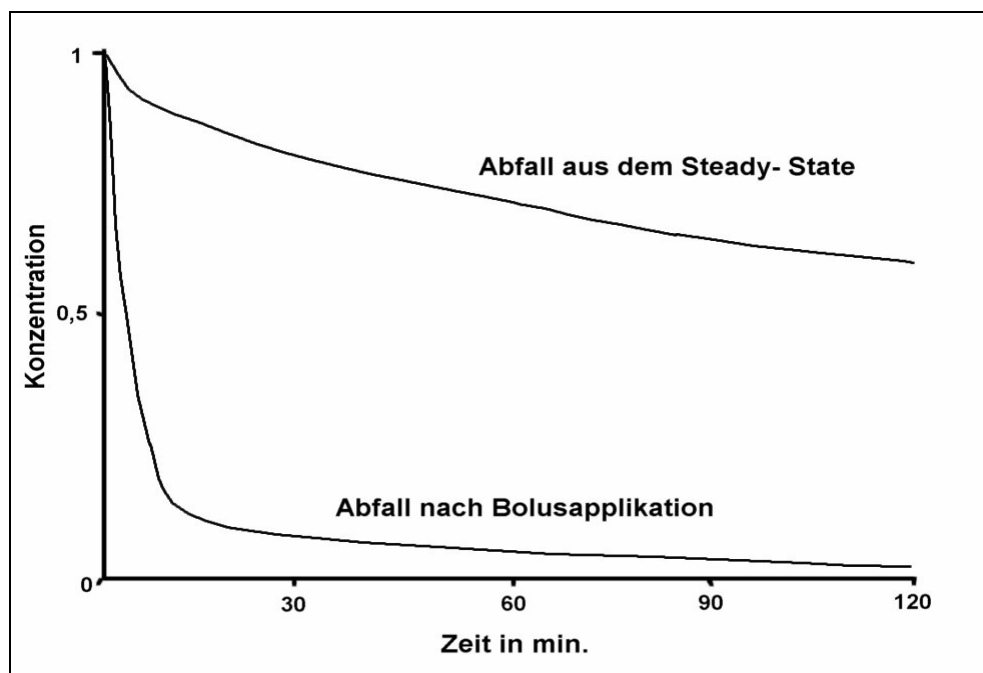


Abb.5: Konzentrationsverlauf nach Applikationsende (63)

Die Zeit in der die Konzentration auf 50% des Ausgangswertes nach Applikationsende sinkt, wird als kontext-sensitive Halbwertszeit bezeichnet. Da neben dem langsamen Konzentrationsabfall aus dem terminalen Kompartiment auch der initial rasche Abfall bei Dosisbeendigung mit einbezogen wird, ist die kontext-sensitive Halbwertszeit kürzer als die terminale Halbwertszeit.

1.4. Das Marsh-Modell

In den 80-ziger und 90-ziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden verschiedene Modelle mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Interpretationen vorgestellt und geprüft (43,73). Das in den TCI-/OTCI- Systemen eingesetzte Modell, wird als Marsh-Modell bezeichnet. Es zeichnet sich durch den geringsten systematischen Fehler und die beste Praktikabilität aus.

Die Arbeitsgruppe Marsh publizierte 1991 eine Arbeit, in der computerkalkulierte und im Blut gemessene Propofolkonzentrationen verglichen wurden. Diese Untersuchung wurde an pädiatrischen Patienten vorgenommen, die sich kleineren chirurgischen Eingriffen der Körperoberfläche unterziehen mussten.

In der ersten Gruppe wurden unter computerkalkulierter Propofolapplikation Blutspiegelbestimmungen durchgeführt. Die deutlich differierenden Ergebnisse wurden als prozentualer Fehler berechnet und flossen in ein verbessertes Modell zur computergestützten Propofolgabe ein.

In der zweiten Gruppe erfolgte die Propofolapplikation nach neu berechnetem Verfahren. Blutspiegelbestimmungen wurden entsprechend der Gruppe1 durchgeführt und gleichermaßen berechnet. Die Vergleichbarkeit der berechneten und gemessenen Blutspiegel war in Gruppe2 besser und der prozentuale Fehler war deutlich geringer ausgefallen als in Gruppe1 (43).

Dieses von Marsh et al. verbesserte Dosierungsmodell bildet die Grundlage der heute gebräuchlichen TCI- und OTCI- Systeme, auch des in unserer Arbeit genutzten Fm- Controllers der Firma B. Braun.

1.5. Das Effekt- Kompartiment

Bereits 1968 hatte der Pharmakologe Segré beobachtet, dass die Erhöhung des Blutdrucks dem Noradrenalinblutspiegel nur verzögert folgt (68). Andere Untersuchungen mit Pancuronium bestätigten diese Beobachtung (29,69).

Mit Einführung eines zusätzlichen Kompartiments, einer Biophase versuchte man diese Phänomene zu beschreiben. Die zeitliche Verzögerung der Biophase hinter den Blutspiegeln wird als Hysterese bezeichnet. Die Verzögerung der Medikamentenwirkung nach Bolusapplikation ist abhängig von der Geschwindigkeit (k_{e0}), mit der eine Substanz in das Wirkkompartiment eindringen kann.

Eine Art, den k_{e0} - Wert zu bestimmen, besteht darin, nach einer Bolusapplikation die Zeit bis zur maximalen Wirkung zu messen.

Das Wirkkompartiment wird als Effekt- Kompartiment bezeichnet und beschreibt bei den Anästhetika das Zentrale Nervensystem, das Gehirn.

Veränderungen der Funktion des Zentralen Nervensystems kann man bereits qualitativ durch einfache Patientenbeobachtung erfassen oder quantitativ durch die EEG- Ableitung messen.

Basierend auf einer Vielzahl von Studien konnten für die Anästhetika, Opiode und Muskelrelaxantien Hysteresezeiten gemessen und repräsentative k_{e0} -Werte bestimmt werden (9,13,14,18,36,42,45,52,54,56,65,70).

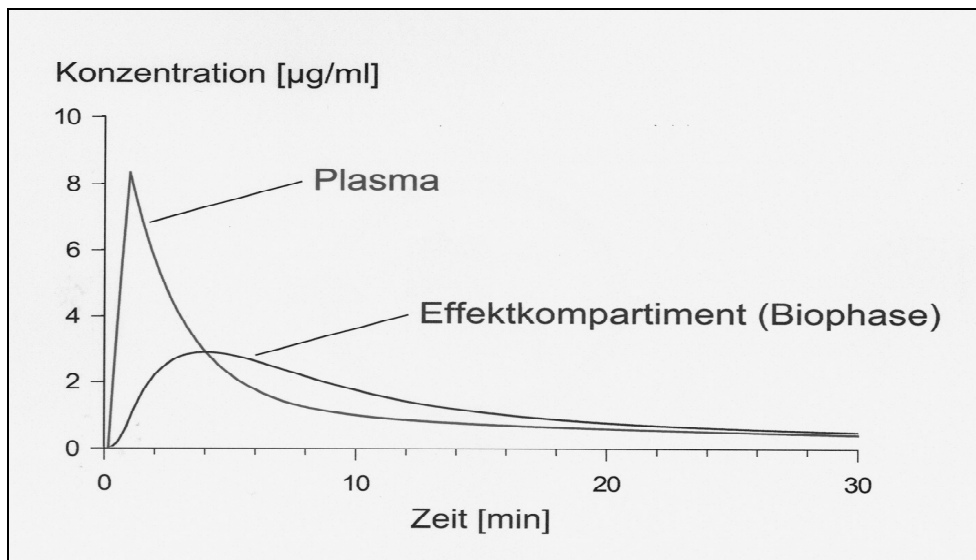


Abb.6: Pharmakokinetik eines Einzelbolus (78)

Die Verzögerung durch die Biophase stellt einen wesentlichen Mechanismus dar, um starke Blutspiegelschwankungen am Wirkort zu glätten.

Bei der repetitiven Bolusdosierung zur Aufrechterhaltung einer Medikamentenwirkung bestimmt die Hysterese maßgeblich die Praktikabilität der Dosierung und das Applikationsintervall. Medikamente mit längerer Transferzeit können Blutspiegelschwankungen im Effektkompartiment besser ausgleichen als solche mit schneller Übertragungszeit und sind dadurch besser für repetitive Bolusapplikationen geeignet. Eine schnelle Hysterese erfordert kurze Applikationsintervalle oder besser eine kontinuierliche Infusion des Medikaments um sehr hohe Blutspiegel, mit den daraus folgenden Nebenwirkungen zu vermeiden.

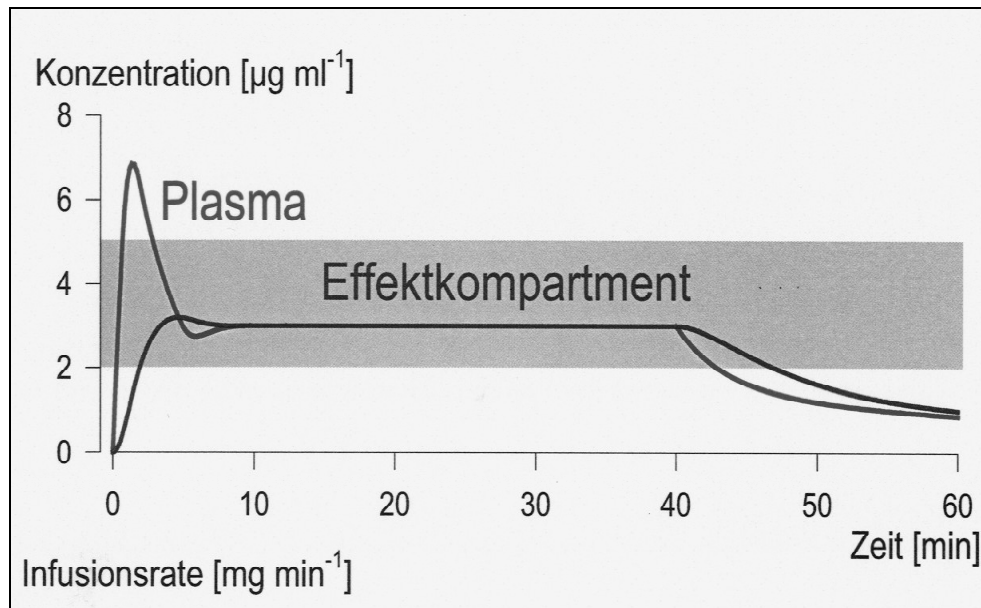


Abb.7: Effektkompartimentkontrollierte Infusion = OTCI (78)

Während man bei der Nutzung volatiler Anästhetika eine gute Steuerung der Anästhesietiefe unter Monitoring der endexpiratorischen Gaskonzentration erreichen kann, stellt die Narkoseführung bei der Total-Intravenösen Anästhesie (TIVA) vor Erreichen des Steady state erhebliche Anforderungen an den Anästhesisten.

Unter Verwendung des Marsh-Modells wurden Perfusorsysteme hergestellt bei denen man eine Ziel-Plasma-Konzentration eines Medikaments einstellen kann. Für diese Target-controlled-Infusionssysteme wurde bei Anästhesiezeiten von über 60 Minuten eine Überlegenheit im Medikamentenverbrauch und den Aufwachzeiten gegenüber manuell gesteuerten Perfusoren nachgewiesen. Bei Narkosezeiten von unter 60 Minuten war der Propofolverbrauch bei den TCI-Systemen erhöht (6,49,55)

Bei den OTCI- Modellen wird die Hysterese in die Steuerung der Anästhesietiefe mit einbezogen. Mit Hilfe der zuvor eingestellten biometrischer Patientendaten werden sowohl die Plasmakonzentration als auch die Konzentration im Effektkompartiment berechnet.

Während der Anästhesieeinleitung steigen dosisabhängig die Plasma- und transferkonstantenabhängig die Effektkompartimentkonzentration an. Mit Erreichen einer nötigen Anästhesietiefe wie zum Beispiel der Empfindungslosigkeit auf einen Reiz oder das Erlöschen des Lidrandreflexes kann man diese Effektkompartimentkonzentration als Plasmazielwert vorgeben (Lock-Funktion). Die Plasmakonzentration gleicht sich entsprechend des Konzentrationsausgleichs an. Die Applikationsmenge des Anästhetikums wird nun bei den OTCI- Modellen an

Hand der zuvor fixierten Effektkompartimentkonzentration gesteuert. Eine Vertiefung der Anästhesie erfolgt anschließend durch die Opiatgabe. Man erhält damit eine Optimierung in der Dosis- Wirkungsbeziehung und hofft, darüber eine bessere Anästhesieführung zu erreichen.

Insbesondere bei der Kombination von Propofol und Remifentanyl ist die Ermittlung der niedrigstmöglichen Propofolkonzentration von Vorteil, da die Aufwachzeiten von der Propofolexposition abhängig sind. Der Einspareffekt für Propofol wird im Vergleich TCI versus OTCI bei 20-30% vermutet (19).

Klinische Studien zum Vergleich TCI versus OTCI standen bisher noch aus.

Das Streben nach der niedrigstmöglichen Propofolkonzentration birgt bei interindividuellen Unterscheiden der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik die Gefahr von Awareness. Aus diesem Grund wurde bei den bisherigen Arbeiten mit OTCI- Systemen die Verwendung von EEG gestützten Überwachungssystemen oder eine Sicherheitsmarge empfohlen, die rund 25% oberhalb des optimierten Zielwertes lag (67,30).

1.6. Neuromonitoring

Das Wirk- oder Effektkompartiment für Anästhetika ist das Gehirn als Steuerorgan des Bewusstseins, der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung. Die genaue Größe dieses Kompartiments zur Berechnung von Wirkkonzentrationen kennen wir nicht. Für die exakte Pharmakodynamik im Erfolgsorgan Gehirn existieren verschiedene Modelle, von denen keines exakt in der Lage ist, Wirkmechanismen von Anästhetika zu erklären. Und trotzdem schlafen unsere Patienten. Zur Einschätzung der Narkosetiefe stehen neben der Überwachung von Herz-Kreislauffunktion, Schwitzen, Tränenfluss und der Patientenmotorik seit einigen Jahren auch EEG- basierte Narkosetiefenmonitore zur Verfügung. Alle Verfahren stützen sich auf die dosisabhängigen Veränderungen von Frequenz und Amplitude im Roh- EEG unter Anästhesie.

Anästhetika führen in erster Linie zu Veränderungen kortikaler und subkortikaler neuronaler Funktionen, die eine Veränderung der EEG- Aktivität nach sich ziehen.

Aus diesem Grund ist die Beurteilung der Gehirnfunktion zur Detektion intraoperativer Wachheitszustände (Awareness) und des impliziten und expliziten

Gedächtnisses von entscheidender Bedeutung, da Awareness während einer Operation bis zu einem posttraumatischen Stresssyndrom führen kann (61).

Außerdem sollte durch ein effizientes Neuromonitoring auch eine Verbesserung der kardiovaskulären Stabilität erreicht werden, da eine optimierte Anästhetikadosierung und damit eine Reduktion unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen möglich ist (60).

1.6.1. Awareness

Aufmerksame Wachheit oder wegen der unterschiedlichen Ausprägungsarten besser als unerwünschte Wachheit bezeichnet, stellt ein katastrophales Ereignis in der modernen Anästhesie dar.

- Bewusste Wachheit mit Schmerzwahrnehmung Inzidenz: <0,03%
- Bewusste Wachheit ohne Schmerzwahrnehmung Inzidenz: ~0,1-0,2%
- Bewusste Wachheit ohne bewusste Erinnerung und
- Unbewusste Wachheit mit implizierter Erinnerung Inzidenz: bis 70%

Awarenessformen und Inzidenzen (31,55)

Wegen der niedrigen Inzidenz sind zur weiteren Verbesserung dieser Daten klinische Studien mit sehr hohem Patientenzahlen nötig.

Die bewusste Wachheit wird postoperativ von den Patienten spontan erzählt oder lässt sich im Interview erfragen. Die Reaktion reicht von einer unangenehmen Erfahrung bis hin zur behandlungspflichtigen posttraumatischen Stressreaktion (61,79).

Die Awarenessformen mit unbewusster- und implizierter Erinnerung sind auf Grund der dafür notwendigen psychologischen Tests schlecht zu untersuchen und haben eher wissenschaftliche Bedeutung.

Die Inzidenz einer Awareness ist neben der Medikamentenauswahl auch abhängig von der Art des operativen Eingriffs. So sind Eingriffe von kardiovaskulär gefährdeten Patienten, die auf Grund der Kreislaufsuppression der Anästhetika eher Narkosen mit hohem Opiat- und geringerem Hypnotikaanteil erhalten, häufiger dem Risiko einer Wachheitsphase unter der Operation ausgesetzt (66). In der geburtshilflichen Anästhesie besteht ebenfalls ein höheres Awarenessrisiko für die Mutter, da bis zum

Zeitpunkt der kindlichen Entwicklung bei der Sectio cesarea die Gefahr der placentaren Medikamenten-Übertragung mit einer möglichen fetalen Depression und schlechteren APGAR- Werten besteht (12).

Interindividuelle Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bestehen und folgen der Gausschen - Normalverteilung, so dass daraus resultierend, ohne Neuromonitoring Unterdosierung mit der Gefahr einer unerwünschten Wachheit, wie auch die Gefahr einer Medikamentenüberdosierung mit der Möglichkeit einer sehr langen Aufwachzeit besteht.

Medikamente, die einzeln oder in Kombination mit einem erhöhten Awarenessrisiko einhergehen, sind Lachgas, Opiate und Benzodiazepine. Inzidenzen von bis zu 23% unter der Verwendung hochdosierter Opiate in der Kardiochirurgie sind beschrieben (21,60). Die bilanzierte Anästhesie und die TIVA haben mit 0,1-0,2% deutlich niedrigere Awarenessinzidenzen für die bewusste Wachheit ohne Schmerzerleben (45). Ketamin nimmt wegen der dissoziativen Anästhesie eine Sonderstellung ein.

Ohne Neuromonitoring kann der Anästhesist nur mit Hilfe indirekter Messparameter und einer genauen Patientenbeobachtung die Narkose steuern.

Bereits nach Einführung der Äthernarkose beschrieb Guedel am Anfang des 20. Jahrhundert 4 Narkosestadien nur durch Beobachtung der Pupillen, der Bulbi, der Spontanatmung, der Reflexe und durch Palpation des Pulses und der Muskelspannung. Bei der reinen Maskeneinleitung mit volatilen Anästhetika durchläuft der Patient diese Narkosestadien im gleichen zeitlichen Verlauf, wie sie bereits 1920 von Guedel beschrieben wurden.

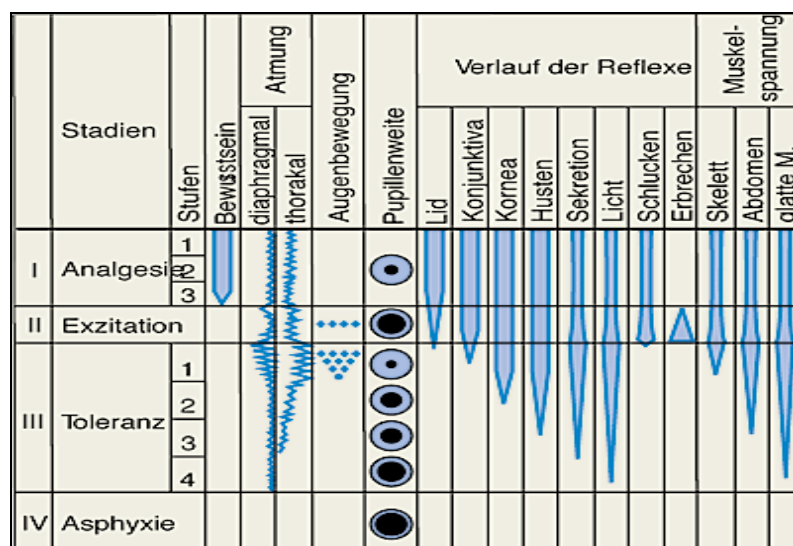


Abb.8: Narkosestadien nach Guedel (75)

Durch die Verwendung intravenöser Hypnotika erreicht man deutlich schneller das Toleranzstadium. Die Applikation von Opiaten führt neben einer Analgesie zur Reflexdämpfung und Verengung der Pupillen. Die von Guedel beschriebenen Veränderungen der muskulären Spannung sind nach dem Einsatz von Muskelrelaxantien nicht mehr beurteilbar.

Die Steuerung einer bilanzierten Anästhesie erfolgt unter Monitoring von Blutdruck und Herzfrequenz, der Beurteilung von Tränenproduktion und Schweißneigung und der Kenntnis der Pharmakokinetik und Dynamik der verwendeten Medikamente.

Die steigende Lebenserwartung und der zunehmende Anteil älterer Patienten, die im Rahmen kardiovaskulärer Nebenerkrankungen beispielsweise mit β -Blockern therapiert werden, haben bei einer unter oben genannten Kriterien gesteuerten Allgemeinanästhesie ein erhöhtes Awarenessrisiko (66).

Ein stressbedingter Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg im Falle einer zu geringen Anästhesietiefe ist unter einer altersbedingten chronischen Vormedikation mit β -Blockadern deutlich geringer ausgeprägt.

Das zentrale Nervensystem als Effektkompartiment und somit Wirkort der Anästhetika verändert konzentrationsabhängig die Aktivität.

Da Hirnaktivitäten über die Elektroencephalographie darstellbar sind, wird versucht ein optimiertes EEG- basiertes Monitoringverfahren zur Anästhesietiefenmessung zu etablieren.

1.6.2. Das Roh- EEG

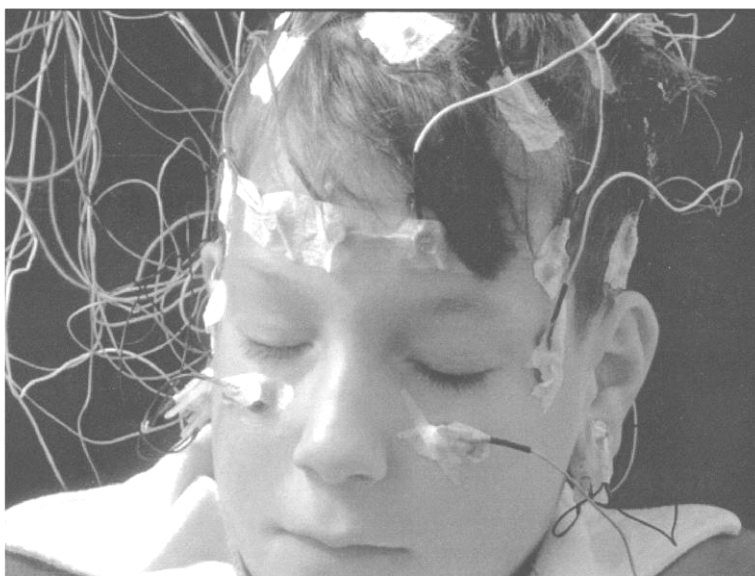


Abb.9: Roh- EEG- Ableitungen (Foto: Fa. Aspect Medical Systems USA)

Das EEG dient zur Aufzeichnung spontaner hirnelektrischer Aktivitäten. Die entscheidenden Determinanten für eine EEG - Auswertung sind die Frequenz, die Amplitude und die Form der EEG - Kurven.

EEG- Frequenzen reichen vom Nulllinien - EEG bei erloschener Hirnstromaktivität bis zu den Beta- Frequenzen von 13-30Hz bei aufmerksamer Wachheit.

Ein Zustand sehr geringer Hirnaktivität wird durch das Burst suppression- Muster charakterisiert. Dieser Wechsel zwischen langsamen Delta/Theta- Wellen und dazwischen liegenden kurzen Episoden eines fast isoelektrischen EEG können auch ein sehr tiefes Anästhesiestadium kennzeichnen. Eine Analgosedierung bzw. Narkose nahe dem Burst suppression- Bereich, versucht man in der Intensivmedizin, beim Barbituratcoma zur Hirnprotektion bei erhöhtem Hirndruck zu nutzen.

Die EEG- Amplituden liegen zwischen 10-100 Mikrovolt.

Die Form einer EEG- Kurve ist durch unterschiedliche Muster und Wellenformationen gekennzeichnet, wie z.B. Spikes, Waves oder Spindeln.

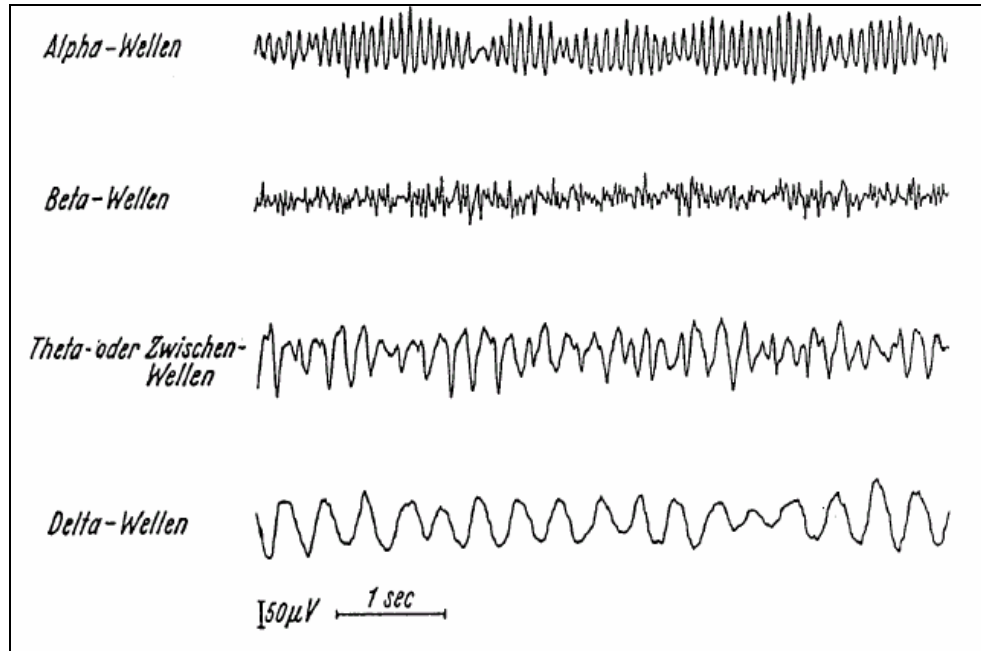


Abb.10: EEG-Frequenzbereiche (Wellen) nach Ebe M, Homma (16)

Die Aufbereitung in ein computerisiertes EEG erfolgt über die Differenzierung der Einzelkurven in die Grundbestandteile einer Sinuskurve.

Eine EEG- Ableitung ist unabhängig von der Anzahl der Elektroden immer nur ein Summationsbild der elektrischen Aktivität des Gehirns.

Das Roh- EEG zeichnet sich durch eine hohe Aussagekraft und durch die Lokalisierbarkeit von Gebieten gestörter oder supprimierter Hirnströme aus. Eine sehr aufwendige Patientenvorbereitung und ein hohes Maß an Erfahrung bei der komplizierten Auswertung des Roh- EEG machen es als Online- Verfahren während der Narkose unbrauchbar.

Durch den Einsatz der Computertechnologie sind heute mehrere bettseitige Onlineverfahren auf dem Markt. Diese sind unter anderen:

1. BIS® - Fa. Aspect
2. Narkotrend® - Monitor Technik, Bad Bramstedt
3. PSA 4000® - Fa. Physiometrix
4. AEP- Monitor® - Fa. Alaris

Der AEP- Monitor® wertet als einziger der oben genannten Verfahren evozierte Potentiale aus, die dem Patienten während der Anästhesie als definierte Klick- Laute über einen Kopfhörer dargeboten werden.

Die anderen Verfahren machen sich entsprechend der Fast- Fourier- Analyse Frequenz- und Powerspektren des Roh- EEG zunutze. Als Power wird die Fläche unter der Kurve bezeichnet.

Die hierzu verarbeiteten EEG- Daten sind die Spektrale Eckfrequenz, die Median- Frequenz und die Powervariable. Als Spektrale Eckfrequenz wird die Frequenz bezeichnet, unter der sich x % der Gesamtpower befinden z.B. x=50%, 85%, 95%.

Die Frequenz unter der sich 50% der Gesamtpower befinden ist die Median- Frequenz. Die Powervariable beschreibt die Kraft eines spezifischen Frequenzbandes.

1.6.3. Bispektraler Index - BIS®

Die Firma Aspect aus den USA machte sich bei der Entwicklung ihres Neuromonitoring- Verfahrens neben den oben genannten Frequenz- und Power- Spektren noch die dosierungsabhängige Synchronisation des EEG zu nutze.

Aus dem erhaltenen Power- und Bispektrum erhält man schließlich eine einzelne, dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, den BIS- Wert, der mit zunehmendem Bewusstseinsverlust gegen 0 geht (51).

Die gute Korrelation zwischen Hypnosetiefe und den BIS®- Werten ist in zahlreichen Studien belegt (2,5,7,24). Mit insgesamt rund 1700 Publikationen und dem Einsatz bei mehr als 10 Millionen Patienten in über 160 Ländern der Welt, ist der BIS®- Monitor der Fa. Aspect Medical Systems, das am besten untersuchte und gebräuchlichste Anästhesietiefenmessverfahren (50).

In zwei prospektiven klinischen Studien mit mehr als 15000 zum Teil Hochrisiko-Patienten konnte das Awarenessrisiko durch die Verwendung des BIS®- Monitoring signifikant gesenkt werden. Eine vollständige Vermeidung intraoperativer Wachheit war aber auch unter Verwendung des BIS®- Monitors nicht möglich (19,47).

Nach Platzierung der EEG- Elektroden entsprechend der Gebrauchsanweisung (s.u.) erfolgt die Aufzeichnung des Roh- EEG und bei dem BIS®-XP ebenfalls die Messung der Elektromyographie zwischen Elektrode 4 und der Referenzelektrode 3.



Abb.11: Platzierung der Elektroden an Stirn und lateralem Augenwinkel (Foto: privat)

Die Trägheit des Systems, von der Aufnahme des Roh- EEG bis zum angezeigten BIS®- Wert, beträgt 15 Sekunden und ist abhängig von der verwendeten Rechnertechnik und Software.

Neben der Darstellung des numerischen BIS®- Wertes wird des Roh- EEG, die Signalqualität, die Suppressionsrate, die Elektromyographie und eine Trendgraphik auf dem Bildschirm abgebildet. Die Datenaufzeichnung ist über eine Schnittstelle sowohl online als auch offline aus dem 400 Stunden umfassenden Speicher möglich und kann danach problemlos in Tabellenkalkulationsprogrammen ausgewertet und bearbeitet werden.

Die Trägheit des Systems mit einer Verzögerung von 15-30 sec. von der Signalaufnahme bis zur Anzeige des BIS®- Wertes stellt noch ein Problem dar. Gerade bei Veränderungen der Anästhesietiefe z.B. bei der Ein- oder Ausleitung und bei stärkeren Änderungen des operativen Reizes kann es zu Patientenreaktionen kommen bevor die Vigilanzänderung im BIS®- Monitor numerisch abgebildet wird. Hilfreich ist in diesen Situationen die Ableitung des EMG, da die Trägheit der EMG- Aufzeichnung geringer ist, gehen Veränderungen in der EMG- Darstellung häufig BIS®- Wertschwankungen voraus.

1.7. Fragestellungen / Hypothesen

Hypothese 1: Durch die Verwendung des OTCI-Verfahrens bei Operationen von über 2 Stunden Eingriffszeit ist Propofol einzusparen?

Hypothese 2: Hinsichtlich der Anästhesietiefe gibt es Unterschiede zwischen OTCI und TCI- Mode.

Hypothese 3: Das OTCI-Verfahren ist eine sichere Anästhesiemethode.

Hypothese 4: Die Aufwachzeiten sind durch die Verwendung des OTCI- Mode kürzer.

Hypothese 5: Die kognitiven Erholungszeiten sind durch die Verwendung des OTCI- Mode zu verkürzen.

Hypothese 6: Durch die Verwendung des OTCI- Mode ist ein betriebswirtschaftlicher Nutzen zu erzielen.

,

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Die optimalen Bedingungen zur Durchführung und Auswertung dieser Studie fanden wir bei Patienten, die sich einer Vasovasostomie zur Refertilisierung unterzogen.

Dieser Eingriff wird in unserem Hause vom gleichen Operateur circa 150mal pro Jahr durchgeführt. Der Operationsablauf ist standardisiert und zeichnet sich durch die Vergleichbarkeit der Operationsdauer und der Schmerzintensität aus.

Nach Bestätigung dieser Studie durch die zuständige Ethikkommission und Erarbeitung eines Patientenaufklärungsblattes und Messprotokolls (siehe Anhang) begannen wir mit der Patientenauswahl nach folgenden Kriterien.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Patienten zur Vasovasostomie
- >18 Jahre
- ASA- Status I und II
- Gültige Einwilligungserklärung

2.1.2. Ausschlusskriterien

- Ablehnung des Patienten
- <18 Jahre
- Anamnestisch allergische Reaktion auf ein zu verwendendes Medikament oder Elektrodenmaterial bzw. Pflaster
- Anamnestisch neurologisch/psychiatrische Erkrankungen

2.1.3. Randomisierung

Die Zuordnung der Patienten zur entsprechenden Untersuchungsgruppe erfolgte am Operationstag durch ein Losverfahren. Die Lose wurden von einer unabhängigen Anästhesiepflegekraft gezogen. Der Patient erhielt danach keine Information welches der zu vergleichenden Anästhesieverfahren bei ihm zur Anwendung kam.

2.1.4. Stichprobenumfang

Unter Berücksichtigung der oben genannten Ein- und Aufschluss-Kriterien untersuchen wir eine recht homogene Patientenpopulation. Unerwünschte Einflussgrößen wurden durch den standardisierten Studienaufbau kontrolliert.

Bei zu erwartendem großen Effekt ergab die Berechnung des Stichprobenumfangs bei einer Power von 0,8 und einem festgelegtem α -Fehler von 0,05 eine Stichprobengröße von 24 Patienten pro Gruppe.

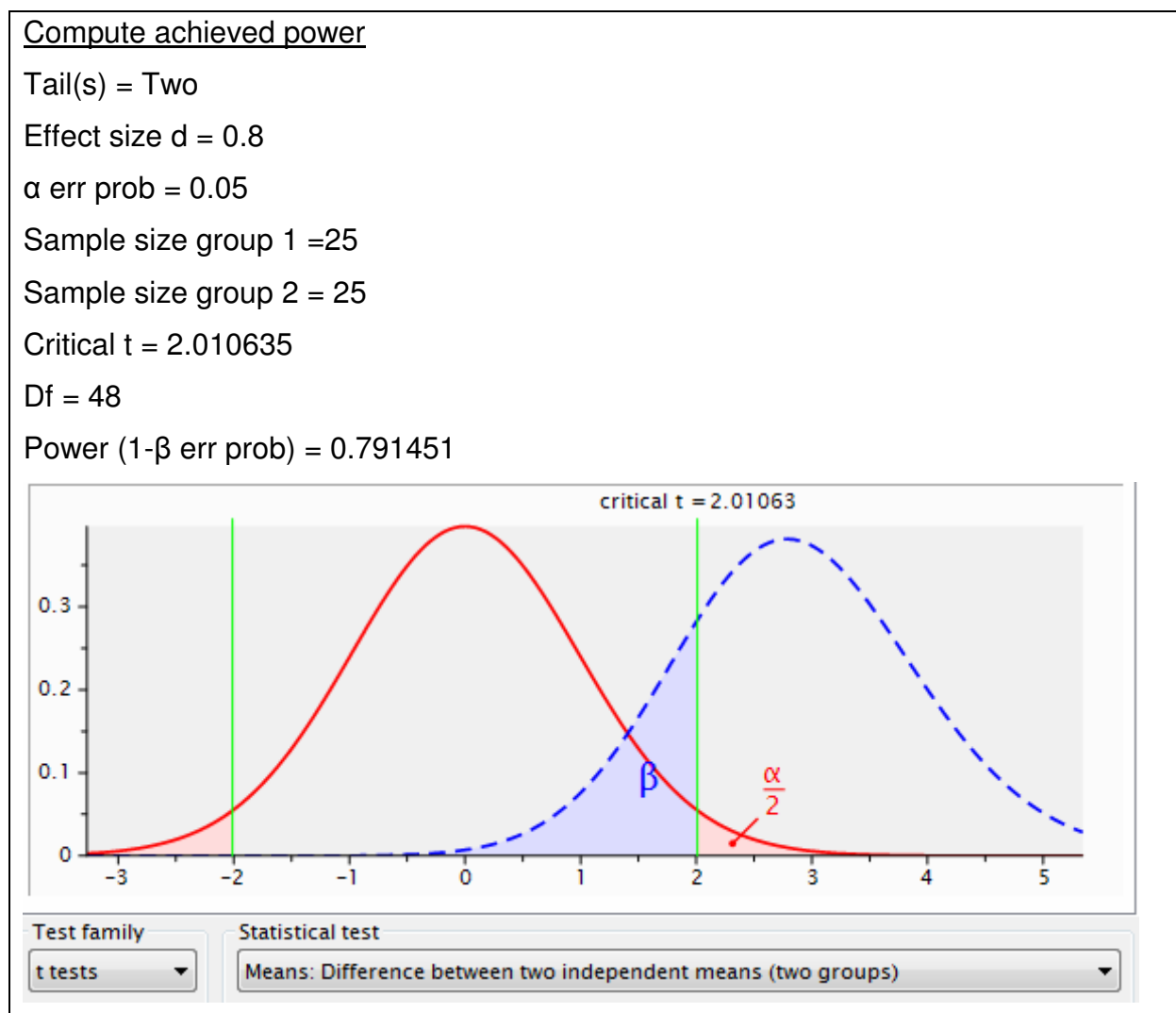


Abb.12: Auszug der Fallzahlberechnung aus SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) der SPSS Inc. Chicago, Illinois

Wir schlossen 50 Patienten in unsere Studie ein. Je 25 wurden der OTCI- und TCI-Gruppe zugeordnet.

2.2. Patientenvorbereitung und Prämedikation

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation auf die urologische Station aufgenommen und für einen operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie vorbereitet. Alle Patienten erhielten ein Routinelabor, ab dem 40. Lebensjahr ein EKG und wurden nach Erhebung der Anamnese körperlich untersucht.

Im Anschluss an das Aufklärungsgespräch mit dem Operateur erfolgte die Prämedikationsvisite durch den untersuchenden Anästhesisten. Nach Anamneseerhebung und symptombezogener körperlicher Untersuchung wurde die Allgemeinanästhesie besprochen und die Bitte zur Studienteilnahme geäußert.

Der Anästhesist erläuterte dem Patienten beide zu vergleichenden Anästhesieverfahren (TCI+OTCI). Die Zuordnung zu einer Untersuchungsgruppe wurde zu keinem Untersuchungszeitpunkt mitgeteilt. Nach Darstellung des Untersuchungsziels wurde auf die Widerspruchsmöglichkeit und auf die Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission hingewiesen, das Einverständnis schriftlich dokumentiert und ein Informationsblatt zur Studie ausgehändigt.

Eine Nachtmedikation war bei stabilen Patienten und Wunscheingriff nicht notwendig. Am OP- Tag erhielten alle Patienten 45 Minuten vor Anästhesiebeginn 7,5mg Midazolam per os. Die Einnahme der ambulanten Dauermedikation war möglich. Patienten mit sedierender oder neurologisch/psychiatrischer Medikation waren entsprechend den Ausschlusskriterien bereits selektiert.

Der Transport in den OP- Bereich erfolgte im Bett. Nach Umlagerung über ein erwärmtes Patiententransfersystem auf den OP- Tisch wurden alle Patienten mittels Wärmematte und erwärmten Decken kälteprotektiv behandelt.

2.3. Vasovasostomie, Urologische Mikrochirurgie

In dieser Studie geht es um den Vergleich zweier unterschiedlicher TIVA- Verfahren im Propofolverbrauch, der Anästhesiequalität, Patientensicherheit und des Patienten-Komforts. Zum Ausschluss verschiedener Fehlerquellen und Störgrößen haben wir versucht die Rahmenbedingungen soweit zu standardisieren, dass letztendlich als die einzigen Variablen, die zu untersuchenden Parameter übrig bleiben.

Wir haben uns bei der Wahl des operativen Eingriffs für eine urologische Operation, der Vasovasostomie (VVS) nach Silber entschieden. Diese Operation wird im

Klinikum Ernst von Bergmann ca.150x im Jahr ausschließlich von Herrn Prof. Dr. med. Horst Oesterwitz durchgeführt, der nach Angaben der Urologischen Fachgesellschaft ein ausgewiesener Spezialist auf dem Gebiet der operativen Refertilisierung des Mannes ist.

Vasektomierte Patienten haben nach Veränderung der Lebensumstände und erneutem Kinderwunsch durch die mikrochirurgische Vasovasostomie die Möglichkeit, die Fertilität zurückzuerlangen. Die Durchführung der ersten funktionell erfolgreichen Anastomosierung der Samenleiter wird Quinby im Jahre 1919 zugeschrieben (48).

Das Ziel der VVS besteht in der Herstellung einer flüssigkeitsdichten, durchgängigen und spannungsfreien Anastomose. Bis zur Einführung der mikrochirurgischen Operationstechniken Mitte der 70-iger Jahre durch Owen und Silber bestand eine funktionelle Erfolgsrate von nur 19,5%. Die Erfolgsrate ist neben der Operationstechnik und der Erfahrung des Operateurs auch von der Dauer des Samenleiterverschlusses abhängig. Bei Verschlusszeiten von bis zu 5 Jahren wird heute eine Permeabilität von über 90% und eine Schwangerschaftsinduktion bei der Partnerin von 60-70% erreicht (32).

Die in unserem Hause durchgeführte VVS nach Silber zeichnet sich nach Durchlässigkeitsprüfung und Spermogramm, durch eine mind. 2-schichtige Anastomosierung der Samenleiter aus (Siehe Abbildungen).

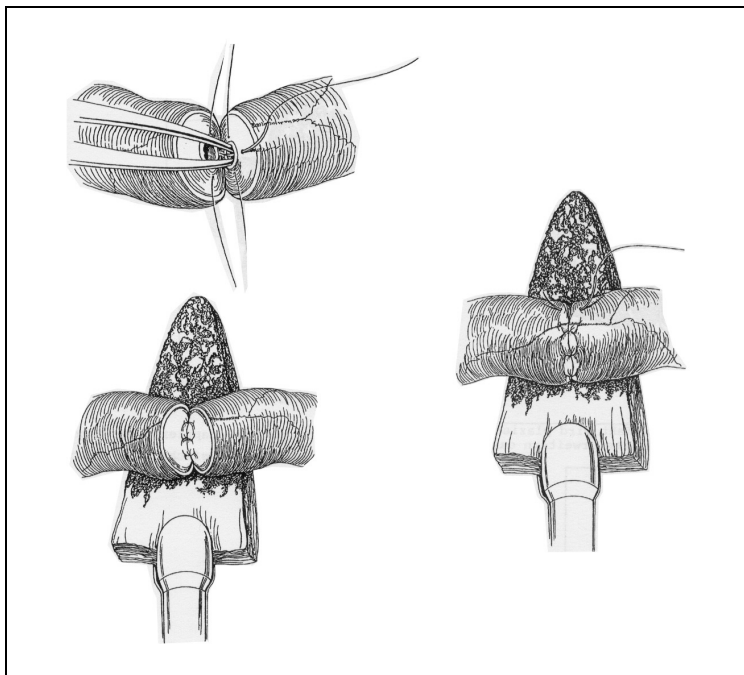


Abb.13: Vasovasostomietechnik nach Silber (32)

Diese mikrochirurgische Operationstechnik ist von einem definierten und von der Intensität geringem Schmerzreiz insbesondere durch die Eröffnung des linken Hodensacks zu Beginn und des rechten Hodensacks zur Hälfte der Operation gekennzeichnet.

Zur Optimierung der OP-Bedingungen und zur Verhinderung von Patienten-Bewegungen führen wir diesen Eingriff in Allgemeinanästhesie durch. Zum Op-Ende erhalten alle Patienten zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie eine Instillationsanästhesie des OP-Gebietes mit je 50mg Lidocain durch den Operateur.

2.4. OP- Vorbereitung

Die zu vergleichenden TIVA-Verfahren wurden mit dem Fm-Controller[®] der Firma B. Braun Hospital Care durchgeführt. Dieses computergesteuerte Perfusorsystem kann entsprechend der Profileinstellung die TIVA als OTCI oder TCI ausführen. Der TCI-Mode wird beim Fm- Controller[®] als TOI-Mode (Target-Orientated-Infusion) bezeichnet und unterscheidet sich vom TCI-Mode nur durch die veränderte Konzentrationseinstellung des Propofols. Bei der Zielorientierten Infusion stellt man eine Flussrate/Körpergewicht/Zeiteinheit ein und der Monitor zeigt eine dem Marsh-Modell entsprechend errechnete Plasmakonzentration als Zielorientierung an (21). Ein direkter Zugriff auf die Plasmakonzentrationseinstellung ist nicht möglich.

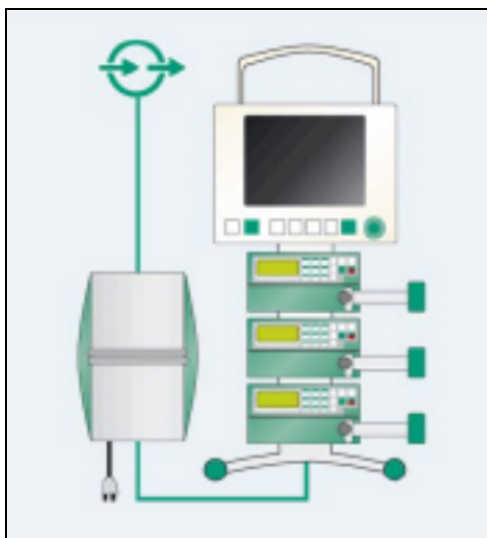


Abb.14: fm- controller (Fa. B. Braun)

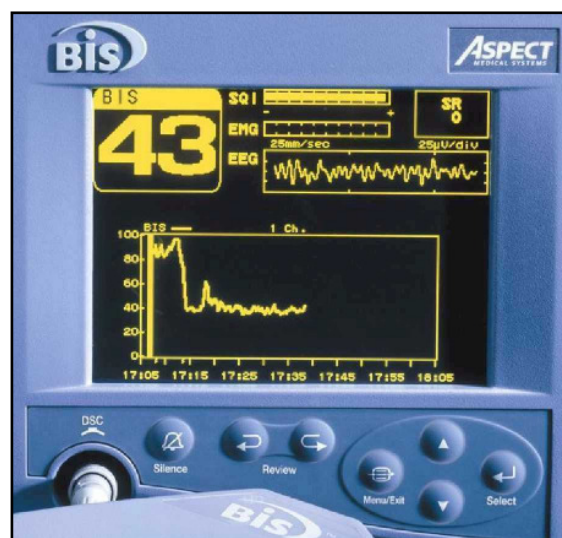


Abb.15: BIS- Monitor (Fa. Aspect Med. Systems)

Das Neuromonitoring wurde mit einem BIS- XP[®]- Gerät der Fa. Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA unter Verwendung der in Abb.12 dargestellten Elektroden durchgeführt.

2.5. Medikamente

2.5.1. Propofol

Propofol ist ein rasch und kurz wirkendes Hypnotikum ohne analgetische Wirkung. Propofol (2,6-Di-isopropylphenol) wurde in den frühen 70er Jahren entwickelt. 1977 wurde die Potenz als Anästhetikum zur Narkoseeinleitung in einer ersten klinischen Studie bestätigt (44).

Der Abbau von Propofol erfolgt in der Leber durch Glucuronidierung und Sulfatierung. Die dabei entstehenden wasserlöslichen Produkte sind selbst nicht mehr hypnotisch wirksam. Da eine konzentrationsabhängige Hemmung von Cytochrom P-450 besteht, kann die Pharmakokinetik anderer Medikamente beeinträchtigt werden.

Die endgültige Ausscheidung erfolgt über die Nieren, wobei < 1% unverändert bleibt. Nach Injektion tritt die Wirkung von Propofol nach 15-45 sec. ein. Die Wirkdauer ist auf Grund schneller Umverteilung in den Kompartimenten mit 5-10 min. relativ kurz (35,44).

Propofol ist im Blut zu 98% an Plasmaproteine gebunden und erreicht darüber ein hohes Verteilungsvolumen von 240l (63).

Die in einer Studie von Schüttler et al. (58) gemessene Equilibrierungshalbwertszeit $t_{1/2kE0}$, also die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung zwischen Wirkort und Plasma beträgt 2,9 min. Demgegenüber steht eine errechnete $t_{1/2 kE0}$ von 8.2 min. Das lässt darauf schließen, dass auch an Proteine und zelluläre Bestandteile gebundene Moleküle an der Diffusion, möglicherweise sogar ohne dazwischen liegende Lösung im Plasma teilnehmen (15). In der vorliegenden Studie wurden daher 8 min zwischen einer Erhöhung der Propofolkonzentration und der nächsten Messung gewartet, um sicher zu sein, dass sich ein Gleichgewicht zwischen Serum und Wirkort eingestellt hat. Aufgrund des lipophilen Charakters besteht eine geringe Kumulation. Diese spiegelt sich in den kontextsensitiven Halbwertszeiten wider. Nach einer

dreistündigen Infusion beträgt sie ca. 25 min, nach einer achtstündigen Infusion ca. 40 min (44,59).

Propofol wirkt einerseits unspezifisch über Membran-Interaktionen, andererseits werden auch spezielle Wechselwirkungen wie mit der $\beta 1$ -Untereinheit des GABA-Rezeptors oder mit der NMDA-Untereinheit des Glutamaterezeptors vermutet.

Im Zentralen Nervensystem führt Propofol dosisabhängig zu Sedierung und einem Bewusstseinsverlust und schon in geringerer Konzentration zu Amnesie. Eine analgetische oder relaxierende Komponente besteht nicht.

In Abhängigkeit der Konzentration und der Injektionsgeschwindigkeit treten Injektionsschmerzen auf, die je nach Venenart zwischen 6% in der Ellenbeuge und 30% an den Handrückenvenen liegen (35).

Propofol kann zu einem Blutdruckabfall bis 25-40% vom Ausgangsdruck führen. Dieser Abfall beruht auf Venenpooling und direkt negativ inotroper Wirkung am Herzen und ist bei geriatrischen oder kardiovaskulär erkrankten Patienten besonders ausgeprägt. Eine Dosiskorrektur wird bei dieser Patientengruppe empfohlen (35).

2.5.2. Remifentanil

Remifentanil ist ein intravenöses Opioid mit rein agonistischer Wirkung am μ - Opiat-Rezeptor. Gegenüber den anderen Opioiden weist Remifentanil eine strukturelle Besonderheit auf. Am Stickstoff des Piperidins hängt ein Propiosäure- Methyl ester. Diese Esterbindung ist für unspezifische Esterasen in Blut und Geweben zugänglich und erklärt den schnellen Abbau in inaktive Metabolite (35).

Die Verteilung von Remifentanil lässt sich für klinische Zwecke im 2- Kompartiment-Modell beschreiben. Das Verteilungsvolumen im Steady- State ist mit ~20l im Vergleich zum Fentanyl mit einem V_{ss} von ~200l sehr gering (63).

Bei geringer Fettlöslichkeit kommt es mit einer Halbwertszeit von 1-1,5 Minuten zur Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Gehirn. Durch die sehr kurzen Anschlags- und Eliminationshalbwertszeiten führen Änderungen der Infusionsrate rasch zu entsprechenden Änderungen der Remifentanilwirkung.

Bei einer Kontext- Sensitiven Halbwertszeit selbst nach 4-stündiger Infusion von 3-4 Minuten kommt es bei Remifentanil nicht zur applikationsdauerabhängigen Kumulation (Abb.18).

Die pharmakodynamischen Eigenschaften entsprechen der reinen μ -Opiatrezeptor-Wirkung. Neben der gewünschten Analgesie und Sedierung sind einige Nebenwirkungen bedeutsam. Remifentanil kann eine ausgeprägte Rigidität der Skelettmuskulatur hervorrufen, führt zur Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks und dosisabhängig zur Atemdepression.

Die Sedierung ist ebenfalls dosisabhängig. Eine vollständige Ausschaltung des Bewusstseins ist selbst durch sehr hohe Dosierungen nicht sicher möglich. Die Applikationsmengen der Hypnotika können bei Verwendung von Remifentanil entsprechend angepasst werden (20).

Remifentanil führt dosisabhängig zur Suppression der EEG- Frequenz ohne selbst unter Höchstdosierungen ein „burst suppression“ zu erreichen. Die Spektrale Eckfrequenz und die auditorische Antwort mittlerer Latenz nach akustisch evozierten Potentialen werden durch die Remifentanilanwendung ebenfalls verringert (22,26,41).

2.5.3. Weitere Medikamente

Folgende Medikamente wurden im Rahmen der Narkose eingesetzt.

Rocuronium

Paracetamol

Piritramid

Akrinor[®]- Bedarfsmedikation

Atropin- Bedarfsmedikation

2.6. Studienablauf

2.6.1. Anästhesieeinleitung

Alle Patienten erhielten 45 Minuten vor Anästhesiebeginn 7,5mg Midazolam p.o. zur Prämedikation. Keiner der Patienten war dadurch deutlich vigilanzgemindert. Nach Ankunft im OP und Lagerung auf dem OP- Tisch erfolgte der Anschluss an das Routinemonitoring (NIBP, EKG, Pulsoxymetrie) und das Aufkleben der BIS[®]- Elektrode entsprechend der Herstellerangaben. In eine periphere Vene wurde eine Verweilkanäle eingelegt und das TIVA- System (Fm- Controller[®], Fa. Braun) und eine Vollelektrolytlösung angeschlossen.

Während der 3- minütigen Präoxygenierung applizierten wir zur Verringerung des Injektionsschmerzes des Propofols und Rocuroniums nach venöser Stauung 20mg Lidocain in die Verweilkanüle.

Der Wach- BIS[®] und die Kreislaufparameter wurden notiert und die Anästhesieeinleitung begonnen.

Patienten der OTCI- Gruppe erhielten Propofol 1% mit einer Flussmenge von 1200ml/h bis zum Erlöschen des Lidrandreflexes und einer Plasmakonzentration von 6µg/ml. Die zu diesem Zeitpunkt erreichte Propofolkonzentration im Effektkompartiment wurde fixiert (Lock- Funktion).

Die Propofolkonzentrationen im Plasma und im Effektkompartiment wurden notiert.

Patienten der TCI- Gruppe erhielten zur Anästhesieeinleitung einen Fm- Controller[®]- gesteuerten Propofol Bolus von 2,5mg/kg KG mit einer Flussrate von 1200ml/h. Nach Abschluss der Bolusapplikation erfolgten die Lidrandreflextestung und die Dokumentation der erreichten Propofolplasmakonzentration.

Die Fortsetzung der Propofolapplikation erfolgte in der OTCI- Gruppe entsprechend der Lock- Konzentration, in der TCI- Gruppe wurde die Anästhesie mit einer zielorientierten Rate von 4mg/kg/h fortgeführt. Das entsprechend berechnete Plasma- Target wurde notiert und zur weiteren Narkosesteuerung genutzt.

Nach erfolgreicher Maskenbeatmung erhielten alle Patienten einen Remifentanil- Bolus von 1µg/kg KG und als Muskelrelaxans 0,6mg/kg KG Rocuronium i.v. Die Intubationsbedingungen waren nach o.g. Medikation bei allen Patienten gut bis sehr gut. Es erfolgten nun der Anschluss an das Narkosegerät (Primus, Fa. Dräger) und die druckkontrollierte Beatmung mit einem Sauerstoff/Luftgemisch und einem Frischgasfluss von 1l/min. Die kontinuierliche Remifentanilapplikation von 0,3µg/kg/min begannen wir bei beiden Patientengruppen erst unmittelbar nach der Intubation.

Die Dokumentation der Kreislaufparameter erfolgte im 5- minütigen Intervall, die BIS[®]- Werte wurden online alle 15 sec. aktualisiert und im Anschluss an die Untersuchung als gemittelte 1 Minutenwerte gespeichert.

Nach Dokumentation des Wach- BIS[®] und Einstellen einer oberen Alarmgrenze bei 60 wurde der BIS[®]- Monitor für den untersuchenden Anästhesisten verblindet.

Bei Überschreitung der vorgegebenen Alarmgrenze wurden die Propofolspiegel um je 0,2µg/ml erhöht.



Abb.16: Versuchsaufbau (Foto: privat)

2.6.2. Anästhesieverlauf

Mit Beginn des Hautschnittes wurde die Narkoseführung entsprechend den Erfahrungen des Anästhesisten fortgesetzt. Als Monitoring der Anästhesietiefe standen dem Untersucher jetzt nur die Kreislaufparameter (NIBP; Puls, EKG), das endexpiratorische CO₂ und allgemeine Reaktion, wie Tränensekretion oder Schwitzen des Patienten zur Verfügung. Aus Gründen der Patientensicherheit blieb die obere Alarmgrenze des verblindeten BIS[®]- Monitors bei 60 aktiv.

Bei klinischen Veränderungen der Anästhesietiefe konnte die Propofoldosierung in 0,2µg/ml- Schritten entsprechend verändert werden. Die Applikationsmenge des Remifentanil wurde mit 0,3µg/kg/min über den gesamten OP- Zeitraum beibehalten. Bei Spontanbewegungen wurde die Sedierung in o.g. Schritten vertieft. Eine Nachrelaxation erfolgte nicht. Zusätzliche Remifentanilboli wurden nicht verabreicht, da wir von einer sehr guten Analgesie bei zusätzlicher Lokalanästhesie mit je 50mg Lidocain pro OP- Seite durch den Operateur ausgingen.

Die fraktionierte Applikation von Akrinor[®] bei Blutdruckabfällen und nach klinischem Ermessen ausreichender Anästhesietiefe war möglich. Ein Volumenmangel wurde im Vorfeld ausgeglichen.

Die Dokumentation der Vitalparameter erfolgte im 5- minütigem Abstand. Die BIS[®]- Werte wurden online alle 15 sec. aktualisiert (verblindet) und im Anschluss an die Untersuchung als gemittelte 1 Minutenwerte ausgelesen.

Die intraoperative Datenerfassung erfolgte automatisch und war zu keiner Zeit für den Untersucher einsehbar. Die gewonnenen Daten wurden postoperativ mit Hilfe eines Computerprogramms (WinHist[®], Fa. Aspect Medical Systems Inc.) zur Bearbeitung heruntergeladen.

Die weitere Bearbeitung war problemlos mit Excel[®], Fa Microsoft möglich.

Mit Beginn des Wundverschlusses rund 20 Minuten vor OP- Ende erhielten alle Patienten 1g Paracetamol als Kurzinfusion innerhalb von 10 Minuten und 5mg Piritramid i.v. zur postoperativen Analgesie.

2.6.3. Anästhesieausleitung

Mit dem Vollenden der letzten Hautnaht wurden bei allen Patienten die Perfusoren gestoppt und die Aufwachzeit gemessen. Die vom Fm- Controller[®] zuvor berechnete Aufwachzeit, einer werksseitig eingestellten Propofol- Aufwachkonzentration von 1,4µg/ ml Plasma entsprechend, wurde zu Vergleichszwecken dokumentiert. Als Aufwachzeit legten wir den Zeitraum von der letzten Hautnaht (Perfusorstopp) bis zur Extubation des Patienten fest. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden retrospektiv zu einem definierten Zeitpunkt $x=7$ Minuten nach Perfusorstopp die BIS[®]- Werte dokumentiert. Zur Überprüfung der Vigilanz wurden alle Patienten im Abstand von 30 Sekunden laut angesprochen. Die Beatmung erfolgte manuell mit einer FiO₂ von 1,0. Nach erfolgreicher Extubation wurde der BIS[®]- Wert dokumentiert und die Verlegung in den Aufwachraum vorbereitet. Unmittelbar vor Verlassen des Operationsbereiches entfernten wir die BIS[®]- Elektrode.

Nach Wiedererlangung des Bewusstseins wurden allen Patienten zur Einschätzung der kognitiven Funktionen Fragen nach Ort, Zeit und Situation gestellt. Zur Einschätzung der motorischen Funktionen forderten wir alle Patienten 5 Minuten post extubationem auf, selbstständig vom OP- Tisch ins Bett zu rutschen.

Eine standardisierte Einschätzung wurde mit Hilfe des Aldrete- Score erhoben.

2.6.4. Aufwachraum und postoperative Visiten

Der Aufenthalt im Aufwachraum betrug ca. 1 Stunde. Zur Analgesie konnten alle Patienten 3-5mg Piritramidboli i.v. erhalten. Bei Übelkeit und Erbrechen konnte Metoclopramid oder Dimenhydrinat, bei postoperativem Shivering Clonidin i.v. verabreicht werden.

Vor Verlegung auf die urologische Station erfolgte eine Visite des untersuchenden Anästhesisten. Die Fragen nach Ort, Zeit und Situation wurden wiederholt. Zusätzlich fragten wir gezielt nach intraoperativer Awareness und nach der subjektiven Gesamteinschätzung der Narkose.

Eine Einschätzung des Aldrete- Scores erfolgte 5 Minuten nach Extubation und unmittelbar vor Verlegung auf die Normalstation.

Bewusstseinslage	Adäquat auf Ansprache	2 Punkte
	Erweckbar auf Ansprache	1 Punkt
	Keine Reaktion auf Ansp.	0 Punkte
Atmung	SpO ₂ >95% unter 21% O ₂	2 Punkte
	SaO ₂ 90-95% bei 21% O ₂	1 Punkt
	SaO ₂ < 90% bei 21% O ₂	0 Punkte
Kreislauf	RR- Abweichung <20%	2 Punkte
	20-50%	1 Punkt
	>50% vom Ausgangs-RR	0 Punkte
Motorik	4 Extr. zielgerichtet	2 Punkte
	2 Extr. zielgerichtet	1 Punkt
	0 Extr. zielgerichtet	0 Punkte
Hautfarbe- /Temperatur	Rosig und warm	2 Punkte
	Blass, marmoriert, kalt	1 Punkt
	Zyanotisch	0 Punkte

Tabelle 1: Postanaesthetic- Recovery- Score nach Aldrete (1)

Rund 6 Stunden nach dem Eingriff visitierte der Untersucher erneut alle an der Studie beteiligte Patienten und wiederholte die o.g. Fragen nach Ort, Zeit, Situation, Gesamteinschätzung und Awareness.

Einleitungszeit in Minuten (definiert als Zeit von Beginn der Einleitung bis zum Hautschnitt)	OP- Zeit in Minuten (definiert als Zeit zwischen Hautschnitt und letzter Naht)	Aufwachzeit in Minuten (definiert als Zeit zwischen Pumpenstopp am OP- Ende und der Extubation)
Anästhesiedauer in Minuten (definiert als Zeit zwischen Einleitungsbeginn und Pumpenstopp am Op- Ende = Applikationsdauer von Propofol und Remifentanyl)		Verlegungszeit in Minuten (definiert als Zeit zwischen Pumpenstopp und Verlegungszeitpunkt in den Aufwachraum)

Definition der Verwendeten Messzeiten

2.7. Statistik

Die Statistik wurde mit Hilfe der Diplom- Mathematikerin Frau Dr. Silva Fischer aus Potsdam und Frau Daniela Fuchs vom Institut für Arbeitswissenschaften der Technischen Universität Berlin erstellt. Die Berechnungen erfolgten mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) der SPSS Inc. Chicago, Illinois 60606.

Alle Parameter wurden als Mittelwerte, Minimum, Maximum und der Standardabweichung berechnet.

Der Nachweis der Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests.

Der Gruppenvergleich wurde bei Normalverteilung mittels T- Test durchgeführt.

Nicht normalverteilte Gruppen (Aufwachzeit) wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U- Testes verglichen.

Als Signifikanzparameter wurde $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich bestanden keine signifikanten Unterschiede in den biometrischen Daten wie Alter, Körpergröße, Gewicht und Körperoberfläche. Die Verteilung der Anästhesierisikoklassifizierung nach ASA war in beiden Gruppen vergleichbar. Patienten der ASA II Zuordnung hatten neben einer arteriellen Hypertonie meist einen Nikotinabusus.

Pat. Nr.	Alter	Größe(cm)	Gewicht(kg)	Oberfläche(qm)	ASA	Nikotin	Alkohol
1	43	184	84	2,07	2	+	-
2	52	178	82	2,02	2	-	-
3	47	178	75	1,93	1	-	-
4	55	175	78	1,93	1	-	-
5	37	187	98	2,24	1	-	-
6	43	187	110	2,35	1	-	-
7	51	178	73	1,9	1	-	-
8	40	184	105	2,28	2	+	-
9	48	173	75	1,89	1	-	-
10	36	190	92	2,2	1	-	-
11	31	172	100	2,12	1	-	-
12	39	183	81	2,03	1	-	-
13	34	196	91	2,24	2	+	-
14	34	174	102	2,16	2	+	-
15	48	186	87	2,12	1	-	-
16	38	184	83	2,06	1	-	-
17	41	188	102	2,28	1	-	-
18	38	186	70	1,93	1	-	-
19	31	176	73	1,89	1	-	-
20	41	191	102	2,31	2	+	-
21	35	183	78	2	1	-	-
22	47	173	126	2,35	2	-	-
23	43	182	73	1,94	1	-	-
24	34	173	76	1,9	2	+	-
25	41	180	80	2	2	+	-
Mittelwerte	41,08	181,64	87,84	2,08416667	1,36	7/25	0/25
Standartabw.	6,60126251	6,49923072	12,3827837	0,1787736	0,48989795		
Minimum	31	172	70	1,89	1		
Maximum	55	196	126	2,35	2		

Tabelle2: Biometrische Daten der OTCI- Gruppe

Pat. Nr.	Alter	Größe(cm)	Gewicht(kg)	Oberfläche(qm)	ASA	Nikotin	Alkohol
1	39	186	83	2,08	2	+	-
2	46	179	68	1,86	1	-	-
3	44	183	100	2,22	1	-	-
4	38	172	66	1,78	2	+	-
5	40	176	72	1,88	1	-	-
6	45	178	80	1,98	2	+	-
7	38	171	68	1,8	1	-	-
8	43	186	80	2,04	1	-	-
9	50	178	74	1,92	1	-	-
10	42	180	87	2,07	1	-	-
11	40	178	81	1,99	1	-	-
12	34	178	78	1,96	1	-	-
13	42	189	89	2,16	1	-	-
14	46	184	85	2,08	1	-	-
15	51	168	69	1,78	1	-	-
16	44	173	86	2	1	-	-
17	44	183	80	2,02	2	+	-
18	44	178	78	1,96	1	-	-
19	48	186	82	2,07	1	-	-
20	41	184	90	2,13	2	-	-
21	41	174	80	1,95	2	+	-
22	53	176	88	2,04	2	+	-
23	41	180	77	1,96	1	-	-
24	41	197	94	2,28	1	-	-
25	37	178	88	2,06	1	-	-
Mittelwerte	42,88	179,8	80,92	2,0028	1,28	6/25	0/25
Standartabw.	4,48441746	6,31796381	8,4897978	0,12647529	0,45825757		
Minimum	34	168	66	1,78	1		
Maximum	53	197	100	2,28	2		

Tabelle3: Biometrische Daten der TCI- Gruppe

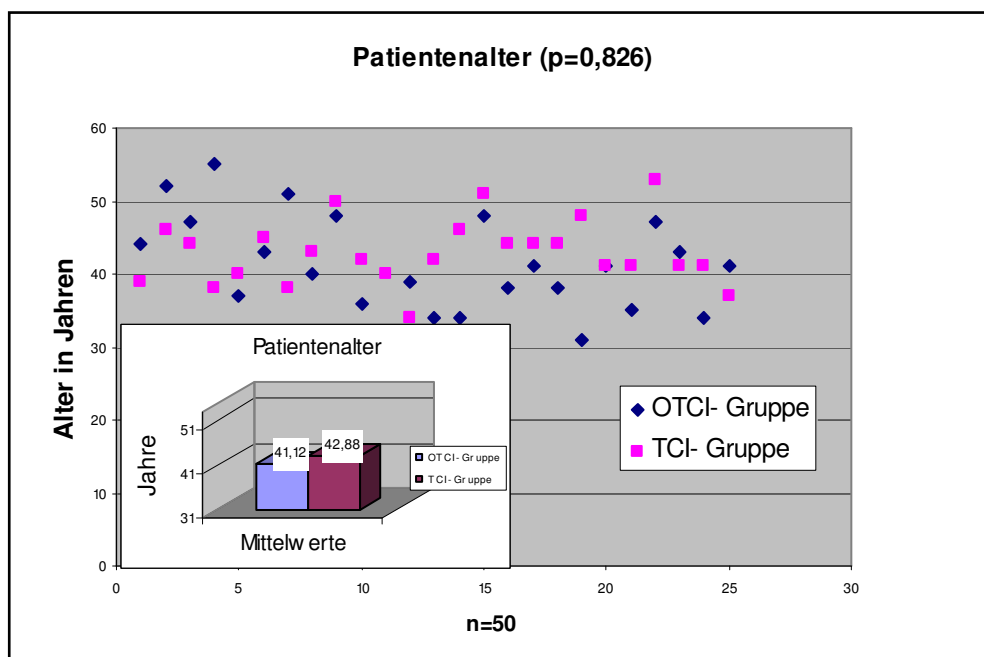


Abb.17: Patientenvergleich OTCI- vs. TCI- Gruppe

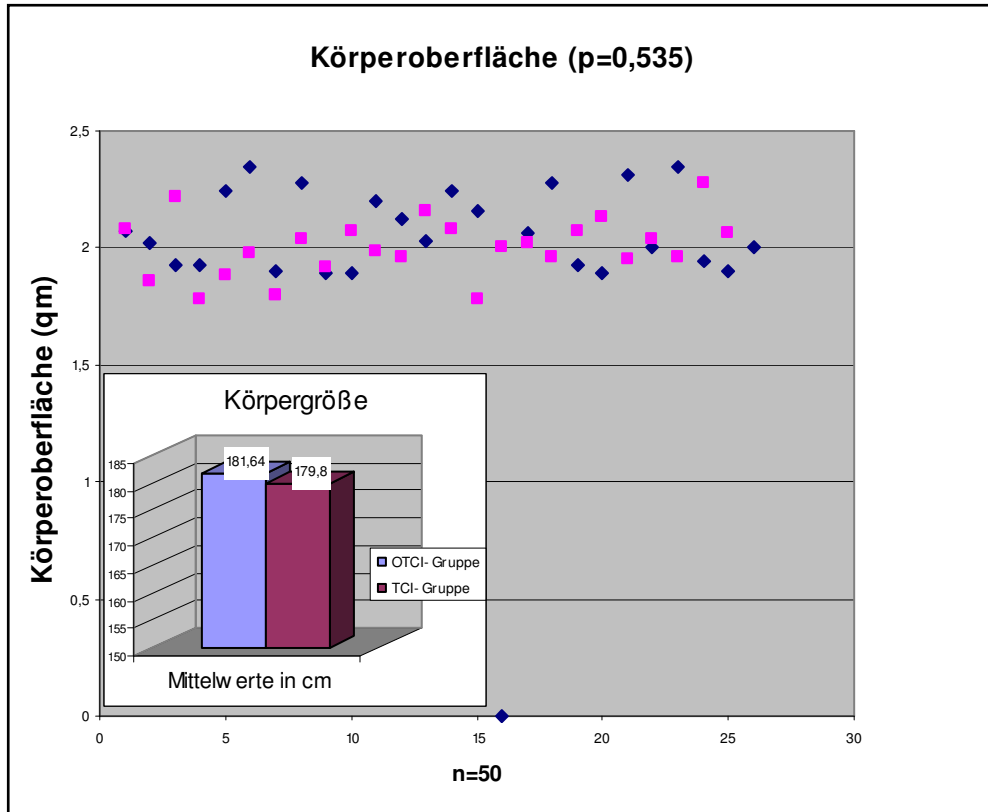


Abb.18: Patientenvergleich OTCI- vs. TCI- Gruppe

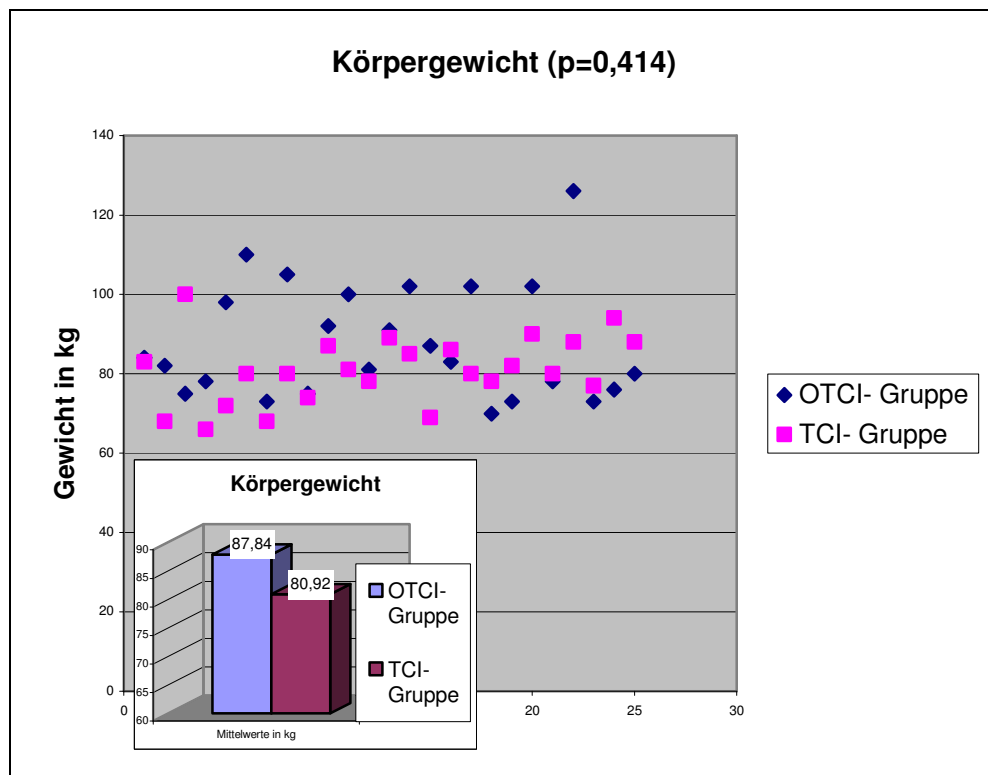


Abb.19: Patientenvergleich OTCI- vs. TCI- Gruppe

3.2. Präoperative Daten

Nach Randomisierung der Patienten in eine der beiden Untersuchungsgruppen (TCI- versus OTCI- Gruppe) und guter Vergleichbarkeit beider Gruppen ohne signifikante Unterschiede (siehe 2.1.4.) wurde nach Eintreffen im Anästhesievorbereitungsraum der BIS[®]- Wach ermittelt. Die Patienten waren entspannt und soweit beurteilbar stressfrei.

Die Einleitungszeit, definiert als Zeit zwischen Anästhesiebeginn und Hautschnitt war in beiden Gruppen gut vergleichbar. Der BIS[®]- Wach zeigte nur geringe nicht signifikante Unterschiede.

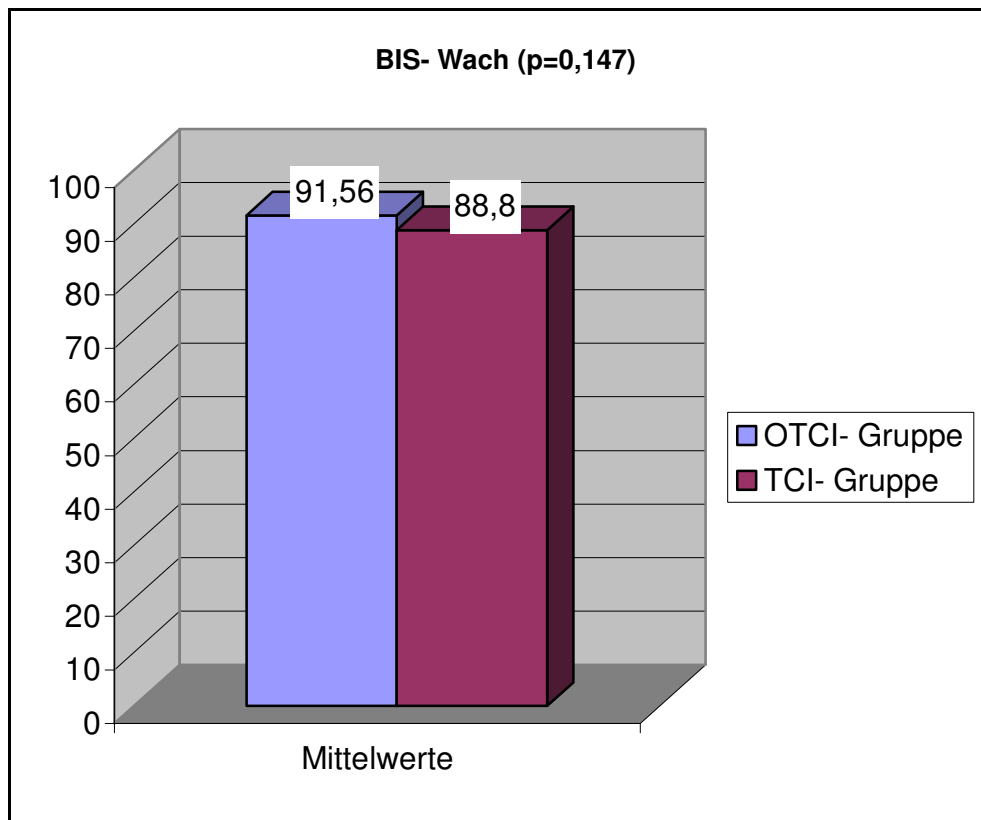


Abb.20: Vergleich der BIS- Werte vor Anästhesieeinleitung

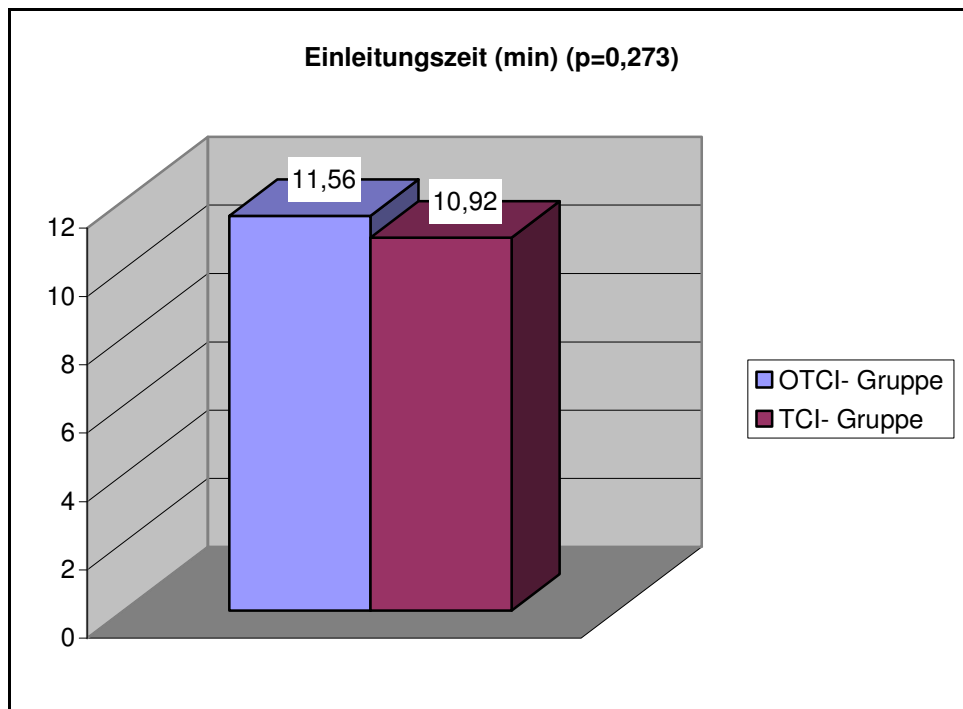


Abb.21: Vergleich der Einleitungszeit in Minuten (Zeit zwischen Anästhesieeinleitung und Hautschnitt)

3.3. Perioperative Daten

Ausgewertet wurden neben den BIS[®]- Werten, die OP-Zeiten von Hautschnitt bis zur letzten Hautnaht, die Anästhesiezeit vom Einleitungsbeginn bis zum Abstellen der Fm- Controller-Perfusoren und der Medikamentenverbrauch von Propofol.

	TCI	OTCI	
Ø OP- Dauer (min)	132,68	130,32	p=0,599
Ø Anästhesiezeit (min)	143,6	141,88	p=0,706
Ø Propofolverbrauch (mg)	1071,48	965,0	p=0,173
ØBIS [®] - Intraoperativ	33,2	38,5	p=0,0035 *

Tabelle4: Gruppenvergleich zwischen TCI- und OTCI Gruppe (Mittelwerte Ø); * signifikant)

Bei nichtsignifikanten Unterschieden der Zeiten, zeigen sich Unterschiede im Gruppenvergleich beim Propofolverbrauch. Die BIS[®]- Werte, die wir intraoperativ erfasst haben unterscheiden sich signifikant. Sie liegen in der OTCI- Gruppe mit 38,5 an der unteren Grenze, des vom Hersteller empfohlenen Bereichs für die Allgemeinanästhesie (BIS[®] 40-60). In der TCI- Gruppe unterschreiten sie diesen Bereich mit 33,2 deutlich.

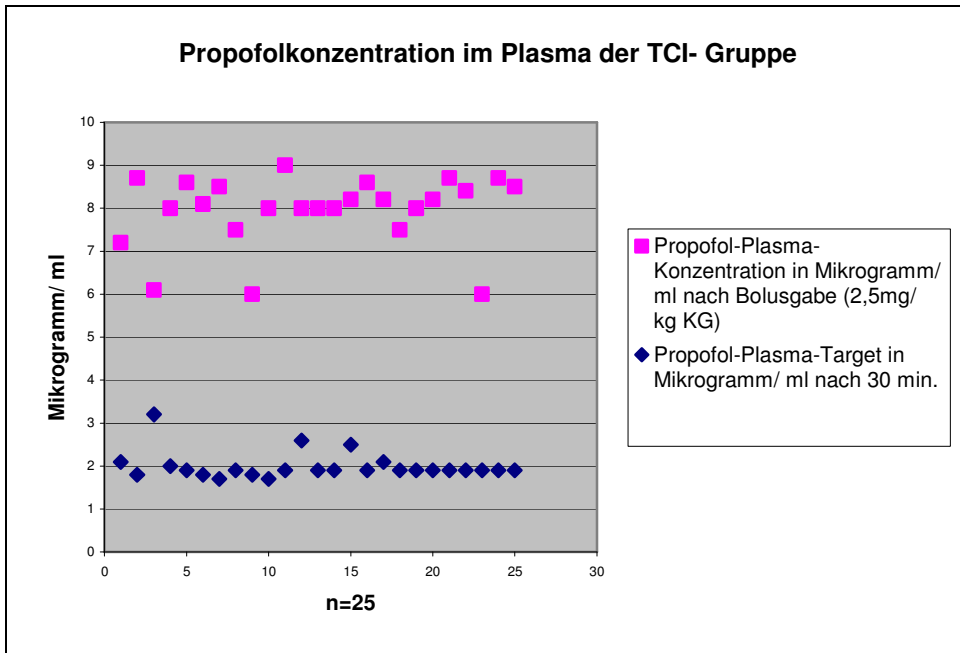


Abb.22: Propofolkonzentration der TCI- Gruppe im Plasma nach Bolusgabe und nach 30 min unter 4mg/kg KG (siehe Abb.:6)

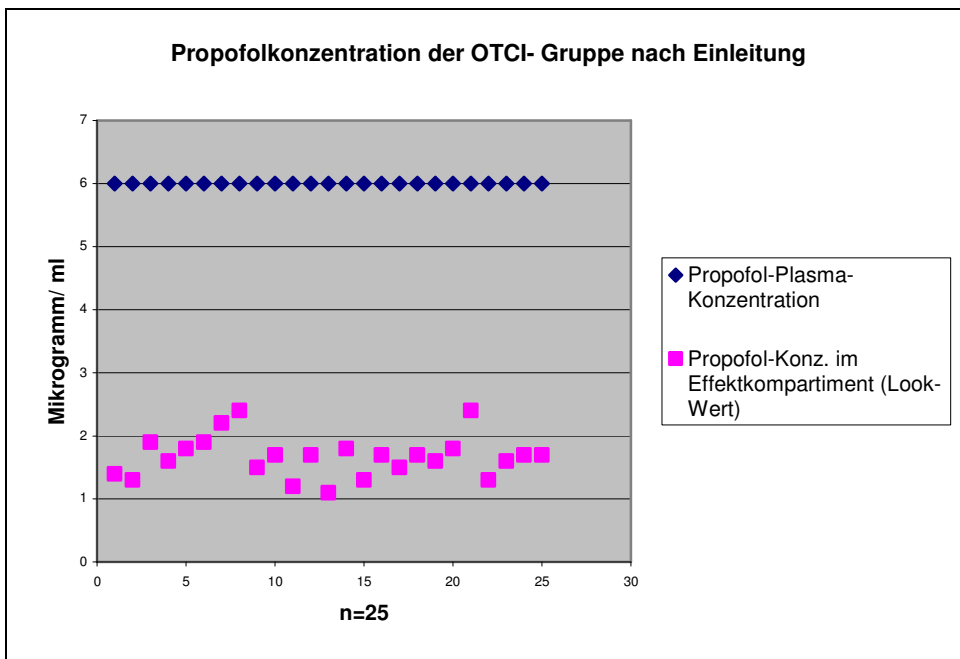


Abb.23: Propofolkonzentration der OTCI- Gruppe nach Einleitung (Plasma- Konz. vs. Look- Konz.)

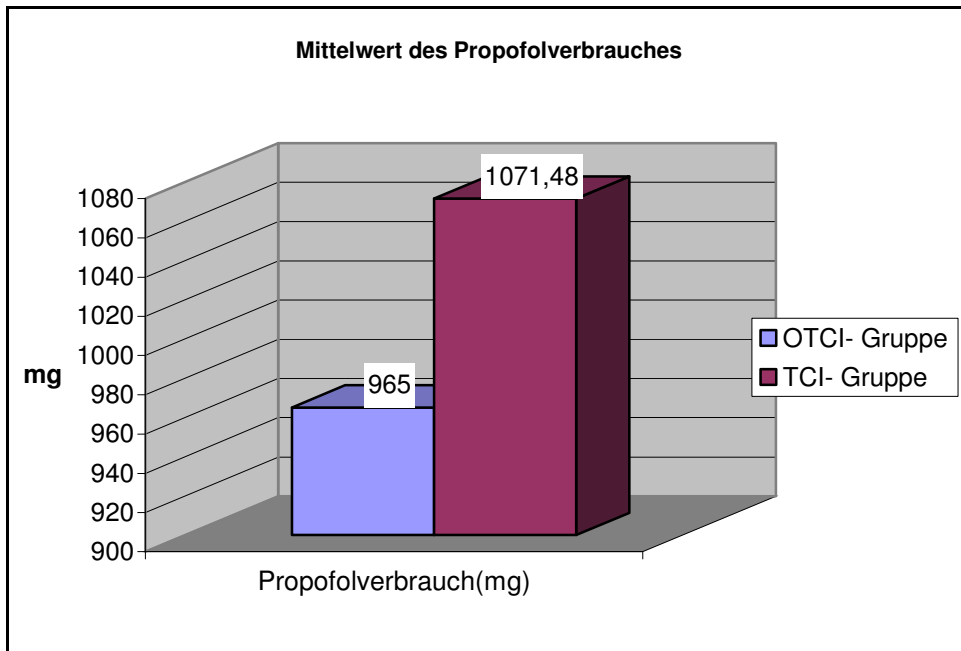


Abb.24: Vergleich des Propofolverbrauches zwischen OTCI- und TCI- Gruppe

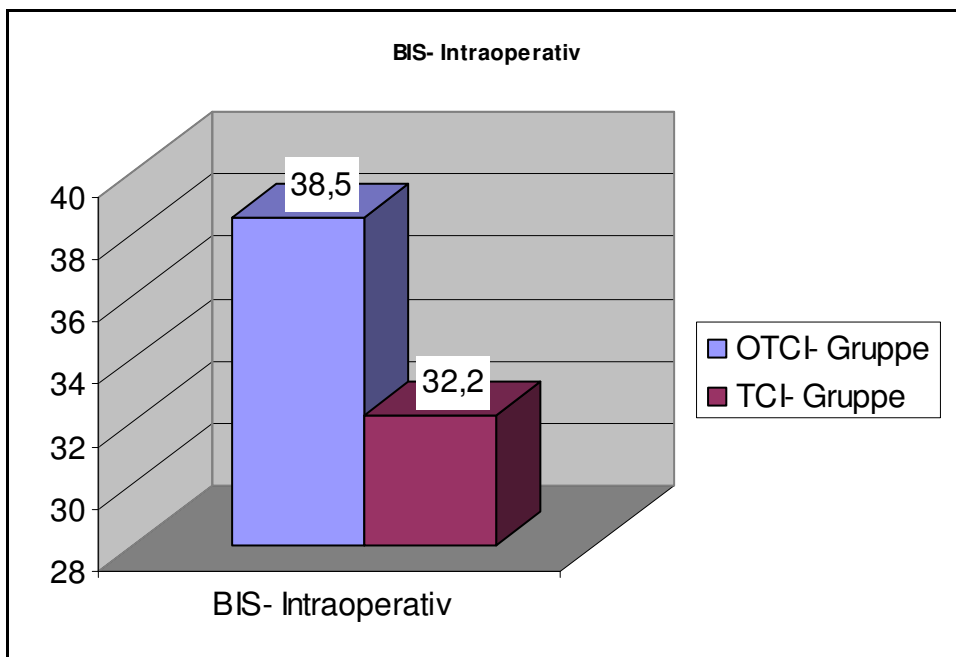


Abb.25: Vergleich der intraoperativen BIS-Mittelwerte zwischen OTCI- und TCI- Gruppe

Zur Patientensicherheit wurde beim verblindeten BIS[®]- Monitor eine obere Alarmgrenze bei 60 eingestellt.

	TCI	OTCI
BIS [®] >60 (Alarmgrenze)	1/25 Patienten	10/25 Patienten

Die Überschreitungen der oberen Alarmgrenze erfolgten ausnahmslos während der Anästhesieeinleitung zu Beginn der operativen Maßnahmen (Desinfektion, Palpation, Hautschnitt) und bereits ca. 2 Minuten postintubationem. Der BIS[®] erreichte als Maximum einen Wert von 67. Eine einmalige Vertiefung der Propofolplasma- bzw. Effektkompartimentdosierung um 0,2µg/ml war zur Unterschreitung der Alarmgrenze ausreichend.

3.4. Postoperative Daten

Die postoperativen Daten beziehen sich auf den Zeitabschnitt vom Abstellen des Fm-Controllers entsprechend dem Nahtende und der Beendigung des BIS[®]- Monitoring zum Verlegungszeitpunkt in den Aufwachraum.

Erfasst wurden die BIS[®]- Werte zum Extubationszeitpunkt, zum Verlegungszeitpunkt unmittelbar vor Verlassen des Anästhesieausleitungsraumes, die Aufwachzeit, definiert als Zeitraum zwischen Pumpenstopp und Extubation.

Zusätzlich erfolgte die Erfassung der BIS[®]- Werte zu einem definierten Zeitpunkt (7 Minuten nach Pumpenstopp) und die Verlegungszeit in den Aufwachraum, definiert als Zeitraum zwischen Pumpenstopp bis zur AWR- Verlegung.

Die Aufwachzeiten wurden manuell gemessen. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der errechneten Zeiten des Fm- Controllers basierend auf Halbwertzeitmodellen und einer vom Hersteller definierten Aufwachkonzentration von 1,4 µg/ ml Propofolplasmakonzentration.

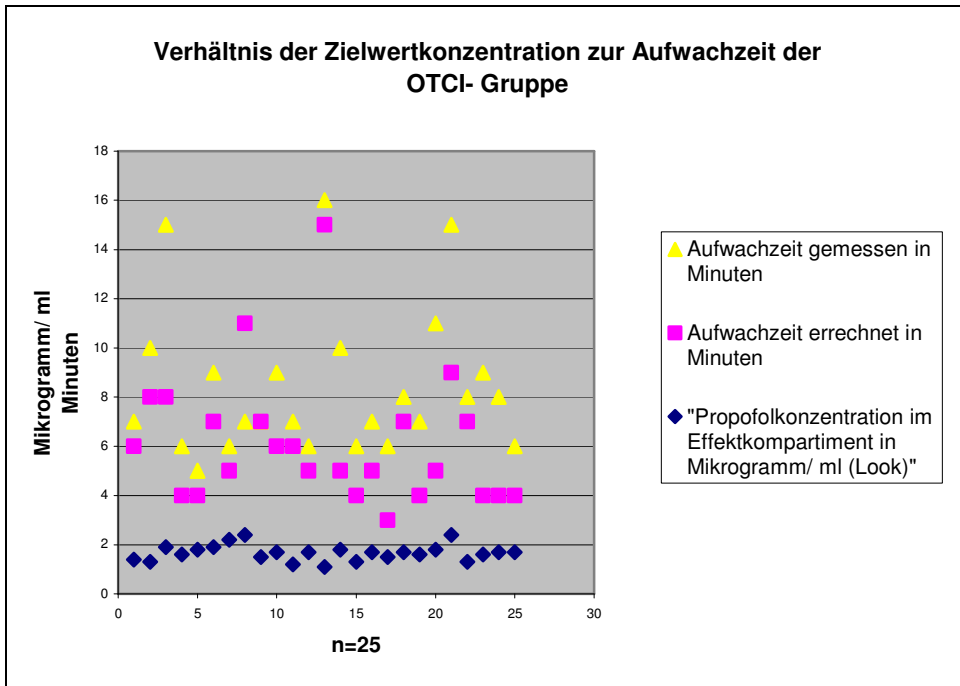


Abb.26: Vergleich der Aufwachzeiten (gemessen vs. errechnet) im Verhältnis zur Look- Konzentration

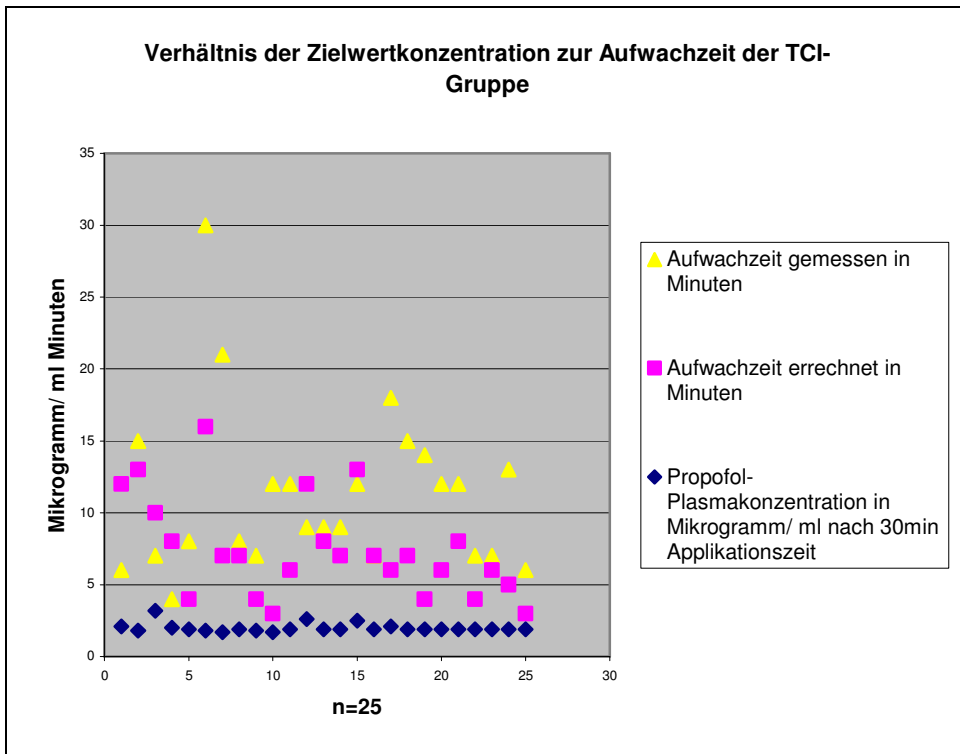


Abb.27: Vergleich der Aufwachzeiten (gemessen vs. errechnet) im Verhältnis zum Propofol-Plasma-Target

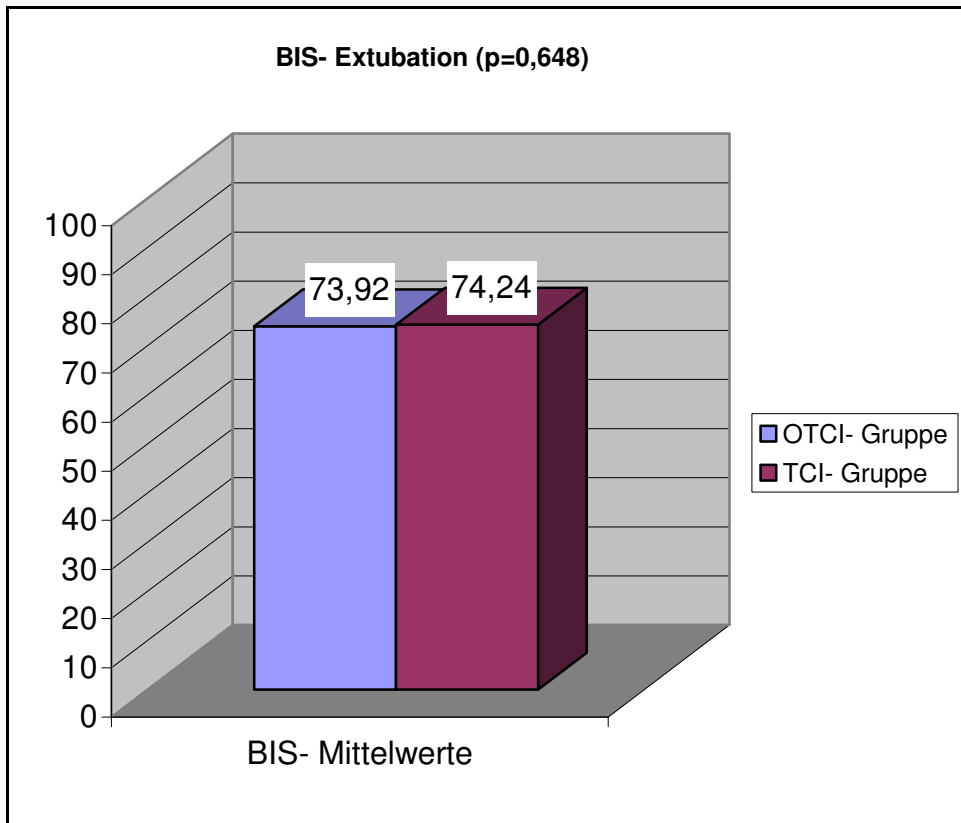


Abb.28: Vergleich der BIS-Werte (Mittelwerte) zum Extubationszeitpunkt (definiert als Aufwachzeitpunkt)

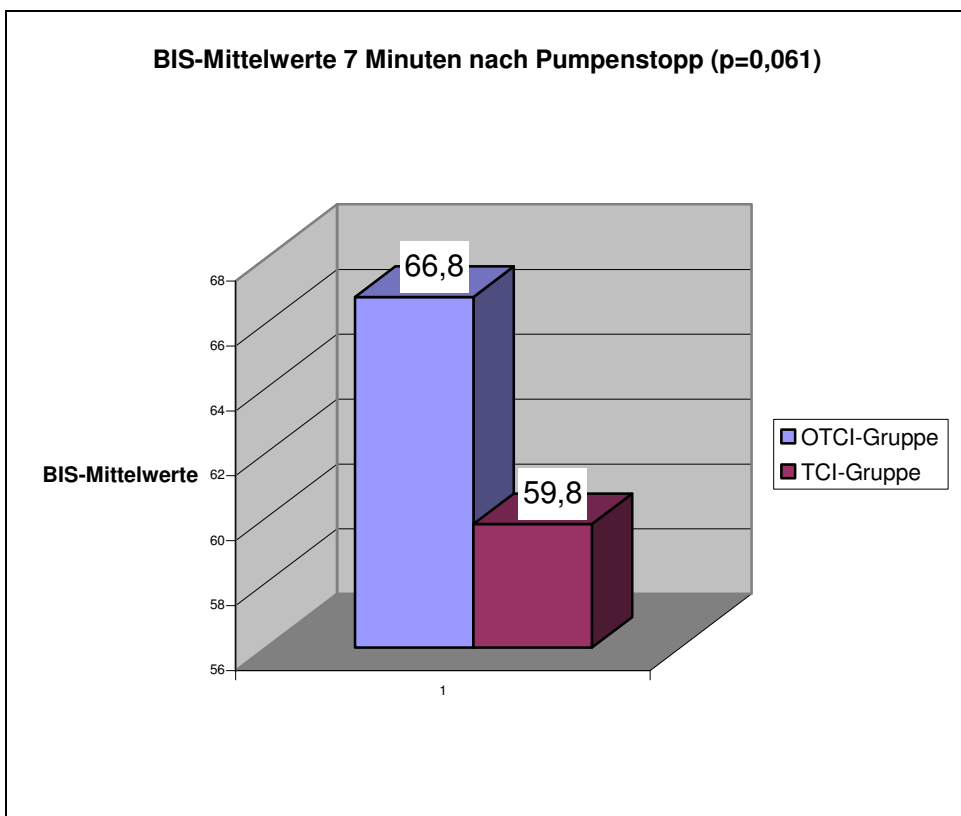


Abb.29: BIS-Mittelwerte 7 Minuten nach Perfusorstopp (definiert als OP- Ende)

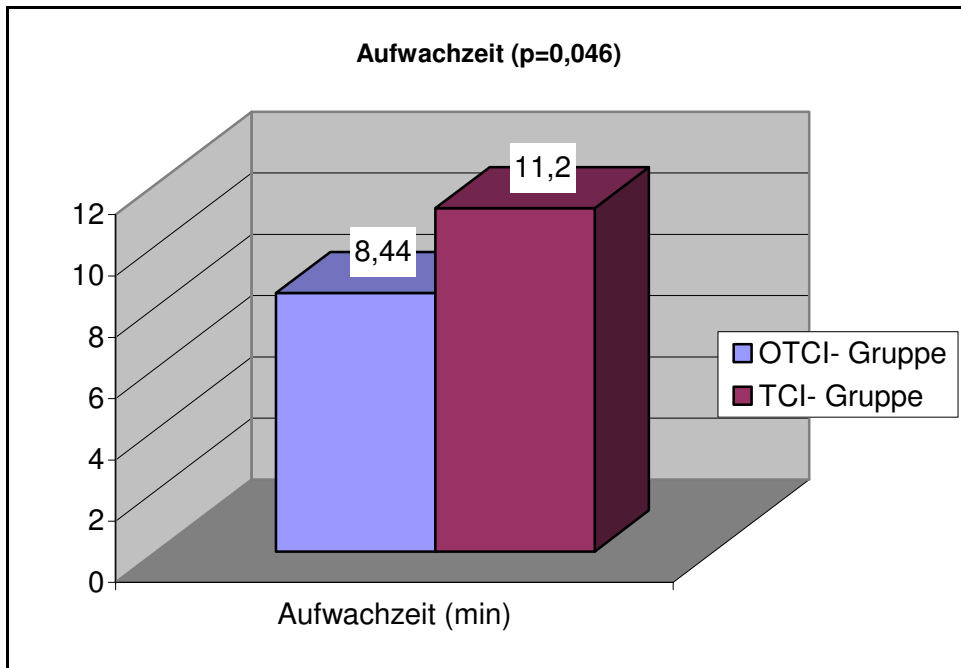


Abb.30: Vergleich der Aufwachzeiten (Mittelwerte) in Minuten (definiert als Extubationszeitpunkt)

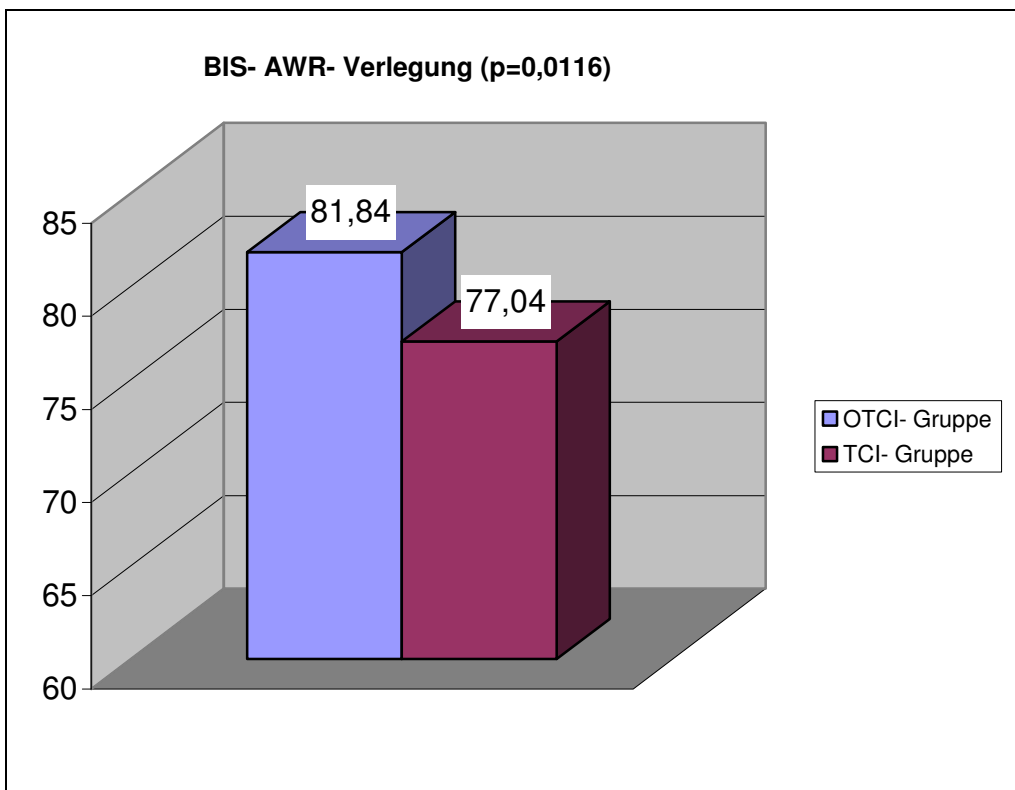


Abb.31: Vergleich der BIS-Werte (Mittelwerte) zum Verlegungszeitpunkt in den Aufwachraum

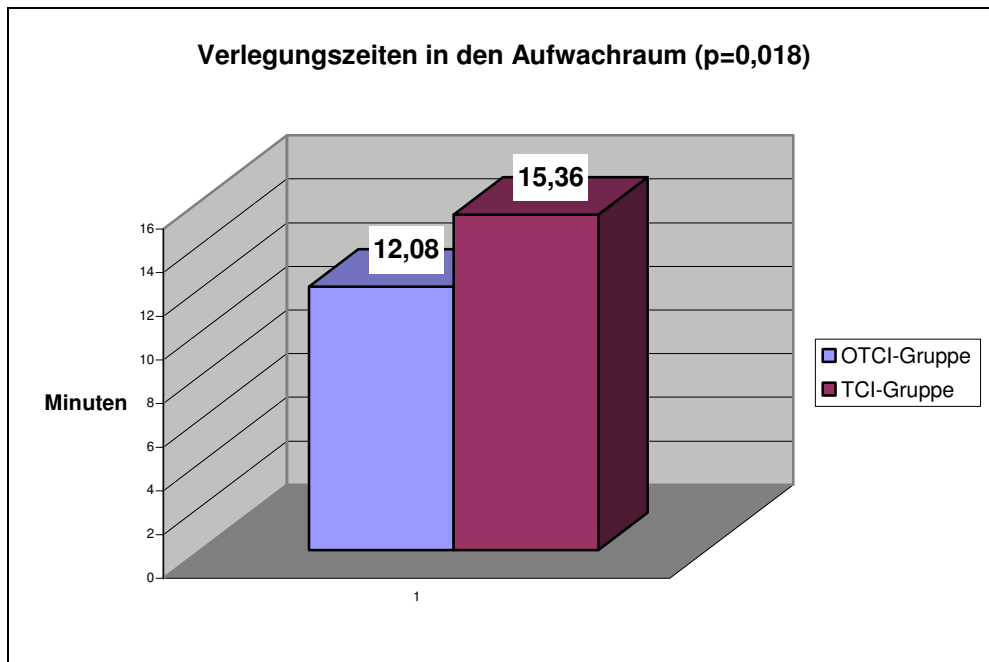


Abb.32: Vergleich der Verlegungszeiten (Mittelwerte) in Minuten nach Perfusorstopp

Die Vigilanz der Patienten zum Extubationszeitpunkt unterschied sich nicht wesentlich. Die Aufwachzeiten bis zur sicheren Extubation und die Verlegungszeiten zeigten signifikante Unterschiede. Die BIS[®]-Werte zum Verlegungszeitpunkt in den Aufwachraum, als Maß für die Erholung von der Allgemeinanästhesie waren auch signifikant verschieden. Zu einem definiertem Zeitpunkt (7 Minuten) nach Stopp der Perfusoren und OP- Ende konnten wir noch keine signifikanten Unterschiede der BIS[®]-Werte beobachten.

Bereits unmittelbar nach Extubation wurden alle Patienten zur persönlichen, zeitlichen, örtlichen und situativen Orientierung, sowie nach dem perioperativen Erinnerungsvermögen befragt. Diese Befragung wurde 1 und 6 Stunden postoperativ wiederholt.

Zur Einschätzung einer geordneten motorischen Aktivität und Erholung von der Anästhesie sollten alle Patienten ca. 5 Minuten postextubationem selbstständig ohne Unterstützung des Pflegepersonals vom OP- Tisch ins Bett rutschen.

Die Auswertung der postoperativen klinischen Parameter erfolgte mittels Aldrete-Score.

	TCI	OTCI
Orientierung postextub.	11/25 Patienten	17/25 Patienten
Orientierung nach 1h	25/25 Patienten	25/25 Patienten
Orientierung nach 6h	25/25 Patienten	25/25 Patienten
motorische Aktivität nach 5min.	11/25 Patienten	22/25 Patienten
Aldrete- Score nach 5min.	11x10Punkte 14x<8Punkte	17x10Punkte 8x<8Punkte
Aldrete- Score nach 1h	25x10Punkte	25x10Punkte

Tabelle5: Gruppenauswertung der postoperativen Daten zwischen OTCI- und TCI- Gruppe

Bereits nach 1 Stunde konnten wir keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Patientengruppen feststellen. Die Einschätzung der örtlichen Orientierung war als Maß für die Erholung von besonderer Bedeutung, da nur 1 Patient direkt aus Potsdam kam. Die anderen Patienten kamen überwiegend aus Deutschland, aber auch aus Mallorca, der Schweiz, aus Großbritannien, den USA und Australien.

	TCI	OTCI
Subjektive Anästhesiebewertung 1h und 6h postoperativ (1=sehr gut – 5=ungenügend)	1,29	1,16

Tabelle6: Mittelwerte der Patienteneinschätzung der Anästhesiequalität zwischen OTCI- und TCI- Gruppe

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich zwischen dem gut bewährten TCI-Verfahren und dem durch die mathematisch berechnete Zielkonzentration im Effektkompartiment verbesserten OTCI- Modus hinsichtlich des Propofolverbrauches, der Anästhesiesicherheit, des Aufwachverhaltens und somit des Anästhesiekomforts.

Es gibt Untersuchungen die im Vergleich zwischen manuell kontrollierter Infusion (MCI) und Ziel kontrollierter Infusion (TCI) bei der Anästhesieeinleitung und Eingriffen mit einer OP- Dauer von maximal 60 Minuten einen höheren Propofolverbrauch in der TCI- Gruppe nachwiesen (6,37,49).

Bei Eingriffen mit längeren OP- Zeiten >60 Minuten konnten Triem et al. einen Abfall des Propofolverbrauches mit zunehmender OP- Dauer nachweisen. Während der Einleitung kam es in dieser Untersuchung zu einem signifikant höheren Propofolverbrauch in der OTCI- Gruppe im Vergleich zur MCI- Kontrollgruppe. Nach 1 Stunde bestanden keine Unterschiede und nach durchschnittlich 123,5 Minuten Anästhesiedauer war der Propofolgesamtverbrauch in der OTCI- Gruppe signifikant geringer (74).

In unserer Arbeit sahen wir vergleichbare Ergebnisse. Nach durchschnittlich 142,77 Anästhesie Minuten war der Gesamtverbrauch in der OTCI- Gruppe um 106,48 mg geringer. Trotz gleicher Patientenanzahl konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($p=0,17329$). Die intraoperativen BIS[®]- Werte unterschieden sich mit 38,5 in der OTCI- Gruppe zu 33,2 in der TCI- Kontrolle allerdings signifikant ($p=0,0035$).

Bei einer BIS[®]- gesteuerten Anästhesieführung konnten mehrere Arbeiten keine signifikanten Unterschiede im Propofolverbrauch zwischen Zielkontrollierten- und manuell- kontrollierten Infusionssystemen nachweisen (4,53).

Im Verhältnis zwischen BIS[®]- gesteuerter- und klinischer Anästhesieführung konnten zahlreiche Studien Einsparungen im Propofolverbrauch zwischen 1,4 und 32.6% je nach Ziel- BIS[®]- Wert erreichen (3,33,40,72,81).

Die Reduktion des Anästhetikaverbrauches und somit die Kostensenkung sind grundsätzlich als positiv zu bewerten. Dem gegenüber stehen in den oben genannten Untersuchungen Kosten für das Neuromonitoring.

Im Jahr 1999 wiesen Yli- Hankala et al. in einer detaillierten Kostenanalyse trotz geringerem Anästhetikaverbrauch eine Erhöhung der direkten Anästhesiekosten

nach. Grund dafür waren die noch hohen Anschaffungs- und Verbrauchskosten des Neuromonitoring (81).

In unserer Studie konnten wir im Vergleich beider Verfahren (TCI vs. OTCI) unter Verwendung des OTCI- Modus bei klinischer Anästhesieführung und Eingriffen von mehr als 90 Minuten OP- Dauer Propofol einsparen.

Die Reduktion des Propofolverbrauches von durchschnittlich 106 mg zugunsten der OTCI- Gruppe ist, da sie noch unterhalb einer Packungsgröße von 50ml 1% Propofol liegt sicherlich wirtschaftlich irrelevant. Der durchschnittliche Propofolverbrauch lag in der OTCI- Gruppe mit 965 mg im Gegensatz zur TCI- Gruppe mit 1071 mg genau unterhalb eines Spritzenwechsels. Da Infusionsreste verworfen werden müssen, konnten wir in dieser Arbeit durchschnittlich eine 50ml Durchstechampulle Propofol 1% einsparen.

Da im verwendeten Fm- Controller der Fa. B. Braun als TCI- Verfahren nur ein Ziel-Orientierter Modus (TOI) zur Verfügung steht und die Plasmakonzentration nicht direkt angewählt werden kann, ist der Unterschied des Propofolverbrauches möglicherweise technisch erklärbar. Bei der Narkoseeinleitung bekamen die Patienten einen Propofolbolus von 2,5mg/ kg KG mit einer Flussrate von 1200ml/ h. Die Plasmakonzentrationswerte nach Bolusgabe waren mit durchschnittlich 8µg/ ml im Gegensatz zu 6µg/ ml in der OTCI- Gruppe deutlich höher. Im OTCI- Modus wurde die Plasmakonzentration bis zum Erlöschen des Lidrandreflexes bei gleicher Flussrate auf 6µg/ ml begrenzt.

Nach 30- minütiger Applikationszeit bestanden keine deutlichen Unterschiede der Plasmapropofolkonzentration zwischen beiden Untersuchungsgruppen mehr.

Die gute Korrelation zwischen Propofoldosierung und BIS[®]- Wert, wie bereits Kreuer et al. 2003 beschrieben, stellte sich auch in unserer Arbeit dar (34).

Die Propofolkonzentrationen im Plasma und die BIS[®]- Werte verhielten sich umgekehrt proportional.

Wegen der bereits in 2.5.2. beschriebenen sedierenden Effekte des Remifentanils mit Einfluss auf die EEG- Aktivitäten und somit auf den BIS[®]- Wert, blieb bei allen Patienten die Remifentanildosierung mit 0,3µg/kg KG/min. unangetastet.

Die Aufwachzeiten nach Beendigung der Anästhetikazufuhr unterschieden sich in dieser Arbeit signifikant. Patienten der OTCI- Gruppe erwachten durchschnittlich nach 8,44 Minuten versus 11,2 Minuten in der TCI- Gruppe. Triem et al. konnten trotz

signifikant geringerem Propofolverbrauch in der OTCI- Gruppe keinen Unterschied in den Aufwachzeiten feststellen (74). Andere Studien zeigten verlängerte Aufwachzeiten in den Patientengruppen, die mit optimierteren Anästhesieverfahren (TCI vs. MCI) behandelt wurden. Allerdings war in diesen Untersuchungen der Propofolverbrauch bei den Patienten der TCI- Gruppen erhöht (6,57).

Die Anästhesieführung nach klinischen Gesichtspunkten, das Verzichten einer „Sicherheitsdosierung“ nach Erlöschen des Lidrandreflexes und die optimale Feineinstellung im OTCI- Modus des Fm- Controllers könnten unsere Ergebnisse erklären.

Wir vermuten, dass unter BIS[®]- gesteuerter Anästhesieführung eine weitere Verkürzung der Aufwachzeiten zu erreichen wäre, da in der vorliegenden Arbeit die intraoperativen BIS[®]- Werte mit 38,5 vs. 33,2 in suboptimalen Bereichen lagen. Der von Aspect Medical Systems auf Grundlage ausführlicher Studienergebnisse empfohlene BIS[®]- Bereich für eine optimale Anästhesietiefe liegt zwischen 40-60 (50,79). Eine Sicherheitsmarge für Propofol ist unter Verwendung eines Neuromonitorings und Berücksichtigung der perioperativen Schmerzbelastung unseres Erachtens nicht notwendig.

Die Verkürzung der Aufwachzeit von durchschnittlich 2,5 Minuten durch eine Anästhesieführung mittels OTCI- Modus führt bei der hohen Prozessdichte im operativen Bereich sicherlich nicht zu einer Optimierung der OP- Auslastung durch die kürzeren Wechselzeiten.

Neben der kürzeren Aufwachzeit spielt die schnellere Erholung von der Anästhesie für die Patientenzufriedenheit und den OP- Ablauf eine entscheidende Rolle.

Die BIS[®]- Werte zum Zeitpunkt der Extubation unterschieden sich in unserer Arbeit nicht signifikant (73,92 vs. 74,24 $p=0,648$). Auch zu einem definierten Zeitpunkt (7 Minuten nach Abstellen der Perfusoren) konnten wir mit einem $p= 0,065$ noch keine signifikanten Unterschiede des BIS[®]- Verlaufs feststellen.

Bereits innerhalb von 5 Minuten post extubationem stiegen die BIS[®]- Werte bei den Patienten der OTCI- Gruppe als Maß für die bessere Erholung deutlicher an und erreichten unmittelbar vor Verlegung in den Aufwachraum mit 81,84 vs. 77,04 ein Signifikanzniveau von $p=0,0116$. Die höheren BIS[®]- Werte vor Verlegung in den Aufwachraum werden bei der OTCI- Gruppe bereits nach 12,08 Minuten erreicht. Patienten der TCI- Gruppe erreichten mit einem BIS[®]- Wert von 77,04 erst nach

15,36 Minuten. Sowohl die BIS[®]- Werte als auch die Verlegungszeiten in den Aufwachraum unterschieden sich mit $p=0,017$ signifikant.

In der OTCI- Gruppe waren 5 Minuten nach Extubation 17 von 25 Patienten vollständig orientiert dem gegenüber nur 11 von 25 Patienten in der TCI- Gruppe.

22 von 25 OTCI- Patienten waren ohne Hilfe in der Lage, vom OP- Tisch ins Bett zu rutschen. In der TCI- Gruppe schafften das nur 11 von 25 Patienten.

Neben einem suffizienten Gasaustausch, Kreislaufstabilität, optimaler Analgesie sind die Orientierung und die geordnete motorische Aktivität Faktoren, die über eine Verlegung in den Aufwachraum oder direkt auf die Station entscheiden.

Zur Einschätzung der Verlegungsfähigkeit auf die Normalstation wird in Deutschland der Post- Anaesthetic Recovery Score (PARS) nach Aldrete verwendet (1).

Im Idealfall sollten Patienten vor Verlegung auf die Normalstation 10 Punkte erreichen. Patienten mit einem Score von <8 Punkten benötigen eine engmaschige Kontrolle entweder im Aufwachraum oder einer entsprechenden Einheit (35,71).

Von den in dieser Studie untersuchten Patienten, erreichten in der OTCI- Gruppe 17 von 25 Patienten 5 Minuten nach Extubation einen PARS von 10 Punkten und hätten sofort auf die Normalstation verlegt werden können. In der TCI- Gruppe waren es nur 11 Patienten.

Der kostenrelevante Aspekt entsteht bei der Verwendung des OTCI- Mode durch die schnellere postoperative Erholung und die Umgehung einer rund einstündigen Aufwachraumbetreuung. Der personelle und technische Aufwand einer Überwachung im Aufwachraum wäre durch die Verwendung des OTCI- Modus im Vergleich zum TCI- Modus für mindestens 6 Patienten unserer Studie nicht notwendig. Die freien Ressourcen könnten anderweitig eingesetzt werden.

Durch die Reduktion einer personal- und gerätetechnisch aufwendigen Nachbetreuung können die Gesamtkosten unter Einsatz des Neuromonitorings oder der Nutzung optimierter Anästhesieverfahren (OTCI) weiter gesenkt werden (33).

Die vom Fm- Controller auf Grundlage einer eingestellten „Aufwachkonzentration“ des Propofols von $1,4\mu\text{g}/\text{ml}$ Plasma berechneten Aufwachzeiten korrelierten nur bei einem Patienten pro Untersuchungsgruppe mit den gemessenen Aufwachzeiten. Die Differenzen waren beträchtlich (siehe Abb. 26 und 27) Eine Planung der Anästhesieführung mit der Nutzung dieser berechneten Zeiten erscheint gefährlich,

da bei insgesamt 7 Patienten (1 Patient der OTCI- Gruppe und 6 Patienten der TCI- Gruppe) die gemessene deutlich kürzer war als die berechnete Aufwachzeit.

Die manuelle Einstellung der für die Berechnung notwendigen Aufwachkonzentration anhand der intraoperativ für eine suffiziente Narkoseführung notwendigen Propofolplasmakonzentration könnte wahrscheinlich die deutlichen Unterschiede verringern. Diese Feineinstellung war allerdings nicht Gegenstand dieser Studie.

Wegen des Studienablaufes wurden alle Patienten für 60 Minuten im Aufwachraum überwacht. Bei den Befragungen 1h postoperativ vor Verlegung auf die Normalstation und bei der postanästhesiologischen Visite 6h postoperativ konnten wir keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen. Die subjektive Bewertung erfolgte durch die Vergabe von Schulnoten (1= sehr gut bis 5 ungenügend) durch den Patienten bei den postanästhesiologischen Visiten. Die geringen Unterschiede zugunsten der OTCI- Gruppe (1,16 versus 1,29) sind irrelevant.

Die Bewertung der Anästhesiequalität war teils erschwert, da einige Patienten der Untersuchungsgruppen bisher keinerlei Vergleichsmöglichkeiten bei fehlenden Vornarkosen hatten. Die Vasektomie erfolgte meist in Lokalanästhesie.

Kritisch bemerkt werden muss, dass bei der Befragung des Patienten direkt durch den Untersucher ein systematischer Fehler entstehen kann. Eine anonyme Beurteilung der Anästhesiequalität oder die Befragung durch eine unabhängige Person würden eventuelle Einflüsse verringern.

Keiner unserer Patienten berichtete über intraoperative Wachheit. In der Anästhesiesicherheit gab es in allen bisherigen Untersuchungen keinen Unterschied zwischen den Anästhesieverfahren. Bei einer Inzidenz von 0,16% für Awareness mit bewusster Erinnerung ohne Schmerzwahrnehmung (55) und den geringen Patientenzahlen ($\emptyset n=50$) der bisher zitierten Arbeiten ist rein statistisch auch nicht damit zu rechnen.

Wir verzichteten in dieser Studie zur besseren Untersuchung des Handling und der Sicherheit des OTCI- Modus absichtlich auf eine Sicherheitsdosierung nach Erlöschen des Lidrandreflexes. Entsprechend der Studienlage ist eine Sicherheitsmarge für Propofol unter Verwendung eines Neuromonitorings nicht notwendig (2,5,7,24,50). Für die Patientensicherheit wurde beim verblindeten BIS[®]-Monitor eine obere Alarmgrenze bei 60 eingestellt. Die Überschreitung dieser Grenze

erforderte eine Vertiefung der Anästhesie in 0,2µg/ml Schritten bis zum Erlöschen des Alarms.

Bei 10/25 OTCI- Patienten versus 1/25 TCI- Patienten wurde die Alarmgrenze überschritten. Eine einmalige Anästhesievertiefung um 0,2µg/ml war ausreichend um die Grenze wieder zu unterschreiten. Der maximal gemessene BIS[®]- Wert lag bei 67 genau zwischen tiefer Sedierung und Anästhesie.

Der Zeitpunkt der Alarmüberschreitung lag in der OTCI- Gruppe regelmäßig rund 2 Minuten nach Intubation oder mit Beginn chirurgischer Stimuli wie z.B. Palpation oder Hautschnitt. Im weiteren Narkoseverlauf kam es zu keiner erneuten Alarmüberschreitung. In der TCI- Gruppe wurde bei einem Patienten die Alarmgrenze intraoperativ ohne für uns ersichtlichen Grund gering überschritten.

Als Maß für die Stabilität der Verfahren wurde in anderen Studien die Häufigkeit der Propofoldosierungsänderungen zum Erreichen eines entsprechenden BIS[®]-Bereiches untersucht. Triem et al. fanden keine Unterschiede zwischen OTCI und TCI- Modi. Bei beiden Verfahren musste in rund 57% der Fälle nachreguliert werden um den Zielbereich zwischen 40-55 zu erreichen (74).

Die Zeitpunkte der Alarmüberschreitung in unserer Arbeit deuten eher auf mäßige Reflex- bzw. Schmerzdämpfung hin. Wir vermuten, dass eine vorausschauende Vertiefung der Remifentanildosierung ausgereicht hätte, eine Alarmüberschreitung zu verhindern.

In unserer Studie erreichten wir intraoperativ zu keinem Zeitpunkt eine für den Patienten kritische Anästhesietiefe mit der Gefahr einer intraoperativen Wachheit. Der Beweis, dass der OTCI- im Gegensatz zum etablierten TCI- Modus im Hinblick auf Anästhesiesicherheit ein besseres Verfahren ist, muss auf Grund der zu geringen Fallzahl ausbleiben.

Da wir in diese Untersuchung nur männliche Patienten einschlossen, lassen sich die Ergebnisse nicht direkt auf weiblich Patienten übertragen, da es geschlechterabhängige Unterschiede im Propofolverbrauch und in den Aufwachzeiten, sowohl bei klinischer als auch bei EEG- gesteuerter Anästhesieführung gibt (80).

Daneben muss man die Selektion des Operativen Eingriffs in unserer Studie kritisch beurteilen. Nach Infiltrationsanästhesie durch den Operateur ist die Schmerzintensität bei der Vasovasostomie sicher sehr gering und wenigen Änderungen im operativen Ablauf ausgesetzt. Eine Operation nur in Lokalanästhesie

ist aber bei langer OP- Zeit und mikroskopischer Nahttechnik sowohl für den Patienten als auch für den Operateur nicht zumutbar.

Auf Grund der geringen Schmerzintensität des Operativen Eingriffs konnten wir uns nur auf die Sedierungsunterschiede beider Verfahren fokussieren und die Remifentanildosierung als Standardgröße fixieren.

Eine Aussage zum Vergleich beider Verfahren bei Operationen mit starken Schmerzintensitätsschwankungen lässt sich durch diese Studie sicher nicht treffen.

Weitere Untersuchungen stehen diesbezüglich noch aus.

5. Zusammenfassung

Hintergrund. Die Durchführung sicherer, komplikationsarmer Narkosen in Kombination mit schnellem Erwachen und zeitnaher Rückkehr kognitiver Funktionen nach Operationsende scheint nach Einführung kurzwirksamer und besser steuerbarer Medikamente wie Propofol und Remifentanyl, sowie der Verwendung computergesteuerter Applikationssysteme besser möglich zu sein. Basierend auf dem Marsh-Modell sind Zielkontrollierte Perfusionsysteme in der täglichen Praxis gebräuchlich. Die Zielwerte werden in den Target-controlled-Infusionssystemen (TCI) als Plasmakonzentration des Medikamentes angegeben. Unter Verwendung eines Mehrkompartimentmodell und der messbaren zeitlichen Verzögerung der Medikamentenwirkung (Hysterese) wurde ein optimiertes Infusionssystem (OTCI) entwickelt, in dem die Medikamentenkonzentration im Erfolgsorgan zur Steuerung der Anästhesietiefe genutzt wird.

Methoden. Es wurden 50 Patienten die sich einer elektiven Vasovasostomie unterzogen in zwei Gruppen randomisiert. 25 Patienten wurden unter Verwendung des TCI-Systems mit Propofol anästhesiert. Bei den anderen 25 Patienten setzten wir das OTCI-System mit Propofol ein. Alle Narkosen wurden mit einem für den Untersucher verblindeten BIS®-Monitor überwacht. Auf eine Propofol-Sicherheitsdosierung nach Einschlafen der Patienten verzichteten wir unter Aktivierung einer oberen Alarmgrenze (60) am verblindeten BIS®-Monitor. Alle Patienten erhielten bei diesem Eingriff eine Intubationsnarkose unter Verwendung von standardisierten Remifentanyl- und Rocuronium-Dosierungen.

Ergebnisse. Beide Gruppen (TCI vs. OTCI) unterschieden sich nicht in den demographischen Daten, der OP-Dauer (132,68min vs. 130,32min), der Einleitungszeit (10,92min vs. 11,56min), dem Wach-BIS-Wert (88,8 vs. 91,56), dem Remifentanylverbrauch (3,39mg vs. 3,57mg) und dem BIS-Wert zum Extubationszeitpunkt (74,24 vs. 73,92).

Die Propofoleinsparung war in der OTCI-Gruppe mit durchschnittlich 106,48mg (1071mg vs. 965mg) noch nicht signifikant.

Die Gruppen unterschieden sich signifikant in der Narkosetiefe (BIS intraop. 33,2 vs. 38,5 $p=0,0035$), der Aufwachzeit (11,2min vs. 8,44min $p=0,046$) und dem BIS-Wert

zum Verlegungszeitpunkt in den Aufwachraum 5 Minuten post extubationem, als Maß für die schnellere Erholung (77,04 vs. 81,84 $p=0,012$) zu Gunsten der OTCI-Gruppe.

Schlussfolgerung. Unter Verwendung des OTCI-Verfahrens ist eine Optimierung der Anästhesieleistung möglich. Kürzere Aufwachzeiten, eine raschere kognitive Erholung bei gleicher Anästhesiesicherheit und eine mögliche Einsparung von Medikamenten, sind neben dem hohen Maß an Patientenzufriedenheit auch von betriebswirtschaftlicher Bedeutung.

Unter offener Verwendung des BIS®-Monitorings scheint eine weitere Optimierung möglich.

Da in dieser Studie auf Grund des operativen Eingriffs nur männliche Patienten untersucht wurden und es geschlechtsabhängige Unterschiede im Propofolverbrauch und den Aufwachzeiten gibt, ist eine direkte Übertragung auf weibliche Patienten nicht möglich.

6. Literatur

- 1 Aldrete JA , Kroulik D
" A postanesthetic recovery score"
Anesth Analg 1970, 49 (6): 924-934
- 2 Alsina E
Ability of Bispectral Index and Entropy to Measure the Anaesthetic Depth during Midazolam and Fentanyl Anaesthesia.
Anesthesiology 2004; 101(3): A-335
- 3 Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuentes A, Rull M
The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery.
Rev Esp Anesthesiol Reanim 2001;48: 264-269
- 4 Bein B, Grünewald M, Buell O, Fudickar A, Scholz J
A Comparison of Target Controlled and Manually Controlled Propofol Infusion during Routine Surgery
Anaesthesiology 2007; 107; A1715
- 5 Bouillon TW, Krueger B, Hartwich V, Schumacher PM, Zbinden AM
Relationship between endtidal Sevoflurane Concentrations and Spectral Entropy/Bispectral Index.
Anesthesiology 2004; 101(3): A498
- 6 Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE
Manual versus Target- Controlled Infusion of Propofol.
Anaesthesia 2004; 59: 1059-1063
- 7 Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P
Bispectral Index and A-line AAI Index as Guidance for Desflurane- remifentanyl Anaesthesia Compared with a Standard Practice Group: A Multicentre Study.
Br J Anaesth 2005; 94: 63-69

- 8 Bruhn J, Schumacher PM, Bouillon TW
Effect compartment equilibration and time-to-peak effect. Importance of a pharmacokinetic-pharmacodynamic principle for the daily clinical practice.
Anaesthesist 2005; 54:1021-1031
- 9 Buhner M, Maitre PO, Crevoisier C et al.
Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam.
Clin Pharmacol Ther 1990; 48: 555-567
- 10 Chaudri S, White M, Kenny GN
Induction of anaesthesia with propofol using a target- controlled infusion system. Anaesthesia 1992; 47: 551- 553
- 11 Coetzee JF
Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol
Anaesthesiology 1995; 82: 1328-1345
- 12 Dauderer M, Schwender D
Unerwünschte Wachheit während Allgemeinanästhesie
Anästhesist 2004 ; 53 : 581-594
- 13 Donati F, Varin F, Ducharme J et al.
Pharmacokinetics and pharmacodynamikcs of atracurium obtained with arterial and veous blood samples.
Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 515-522
- 14 Dragne A, Varin F, Plaud B et al.
Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia.
Can J Anaesth 2002; 49: 353-360

- 15 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.
Br J Anaesth 1998; 81: 422-4
- 16 Ebe M, Homma I
Leitfaden für die EEG-Praxis. Ein Bildkompendium.
Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York, 1992
- 17 Egan TD
The pharmacokinetics of the new short-acting opioid Remifentanil in healthy
adult male volunteers
Anesthesiology, 1993; 79: 881-892
- 18 Egan TD, Minto CF et al.
Remifentanil versus Alfentanil: comparative pharmacokinetics and
pharmacodynamics in healthy adult male volunteers.
Anesthesiology 1996; 84: 821-833
- 19 Ekman A, Lindholm M-L, Lenmarken C, Sandin R
Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring
Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 20-26
- 20 Fachinformation Ultiva®1;2;5mg: Fa. GlaxoSmithKline
- 21 fm- controller- Gebrauchsanweisung
Fa. B. Braun Hospital Care, Version 12/01
- 22 Freye E
Opioide in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika
1999 Springer- Verlag, Berlin- Heidelberg

- 23 Gale T, Leslie K, Kluger M
Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth
Australian society of anaesthesia 2001; 29: 579-584
- 24 Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P
Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers.
Anesthesiology 1997; 86: 836-847
- 25 Goldmann L, Shah MV, Hebden MW
Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intra-operative suggestion and operating room conversation.
Anaesthesia 1987; 42: 596-603
- 26 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M
The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation
Anesthesia and Analgesia 2000; 90: 161-167
- 27 Hänel F, Werner C
Remifentanil
Anästhesist 1997 ; 46 (10) : 897-908
- 28 Holas A
TCI- eine neue Dimension in der totalen intravenösen Anästhesie
Thieme Verlag Stuttgart – New York 1997
- 29 Hull CJ
A pharmacodynamic model of pancuronium.
Br J Anaesth 1978; 50: 1113-1123

- 30 Ihmsen H, Jeleazcov C et al.
Pharmakodynamik zweier unterschiedlicher Propofolformulierungen.
Anaesthesist 2006; 55: 635-642
- 31 Jones JG
Perception and Memory during general anaesthesia.
Br J Anaesth 1994; 73: 31-37
- 32 Kaden C
Mikrochirurgische Vasovasostomie (VVS) nach Sterilisationsvasektomie
Eine retrospektive klinische Studie zu prognostischen Faktoren und
Ergebnisse dieser Refertilisierungsoperation. Dissertation 1999
- 33 Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W
Narcotrend monitoring allows faster emergence and reduction of drug
consumption in propofol-remifentanil anesthesia.
Anesthesiology 2003; 99: 34-41
- 34 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W
Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-
remifentanil anaesthesia
Br J Anaesth 2003; 91(3): 336-340
- 35 Larsen R, Anästhesie. Urban & Schwarzenberg. 6. Auflage; 1999
- 36 Laurin J, J, Donati F et al.
Peripheral link model as an alternative for pharmacokinetic-pharmacodynamic
modeling of drug having a very short elimination half-life.
J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001; 28: 7-25
- 37 Lehmann A, Boldt J, Thaler E
Bispectral index in Patients with Target- Controlled or Manually- Controlled
Infusion of Propofol.
Anesth Analg 2002; 95: 639-644

- 38 Leitlinien Anästhesie
- 39 Leslie K, Clavisi O, Hargrove J
Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. (Protocol)
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.:
CD006059. DOI: 10.1002/14651858.CD006059.
- 40 Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW
Different benefit of bispektral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia.
Acta Anaesthesiol Scand 2003;47: 165-173
- 41 Lysakowski C, Dumont L, Pellégrini M, Clergue F, Tassonyi E
Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia
Br J Anaesth. 2001; 86: 523-527
- 42 Maitre PO, Buhner M et al.
Estimating the rate of thiopental blood-brain equilibration using pseudo steady state serum concentrations.
J Pharmacokinet Biopharm 1990; 18:175-187
- 43 Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN
Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children
Br J Anaesth 1991; 67: 41-48
- 44 Miller RD: Anesthesia. 5th edition. 2000 Churchill Livingstone
- 45 Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al.
Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development.
Anesthesiology 1997; 86:10-23

- 46 Moerman N
Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings.
Anesthesiology 1993; 79: 454-464
- 47 Myles P, Leslie K, Forbes A, Chan MTV
Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomized controlled trial.
Lancet 2004; 363 (29): 1757 – 176
- 48 O`Conor VJ
Anastomosis of the vas deferens after puposeful division for sterility.
J. Urol 1948; 59: 229
- 49 Passot S, Servin F, Allary R
Target- Controlled versus Manually- Controlled Infusion of Propofol for Direkt Laryngoskopie and Bronchoskopy.
Anesth Analg 2002; 94: 1212-1216
- 50 Produktinformation und Literaturliste. Fa. Aspect Medical Systems, USA
- 51 Rampil IJ
A primer for EEG signal processing in anesthesia.
Anaesthesiology 1998; 89: 980-1002
- 52 Rehberg B, Bouillon T et al.
Comparativ pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowng effect of isoflurane, secoflurane and desflurane.
Anesthesiology 1999; 91:397-405
- 53 Rehberg B, Ryll C, Hadzidiakos D, Baars J
Use of a target- controlled infusion system for propofol does not improve subjektive assessment of anaesthetic depth by inexperienced anaesthesiologists (HAI Berlin 2006)
European Journal of Anaesthesiology 2007; 24: 920-926

- 54 Roy JJ; Donati F et al.
Concentration-effect relation of succinylcholine chloride during propofol anesthesia
Anesthesiology 2002; 97: 1082-1092
- 55 Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C
Awareness during anaesthesia: a prospective case study.
Lancet 2000; 355: 707-711
- 56 Schnider TW, Minto CF et al.
The influence of age on propofol pharmacodynamics.
Anesthesiology 1999; 90: 1502-1516
- 57 Schrag S, Flaschar J, Georgieff M
Target Controlled Infusion (TCI) – Stellenwert und klinische Perspektiven.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2000; 35: 12-20
- 58 Schüttler J, Schwilden H, Stoeckl H
Pharmakokinetik-Dynamic modeling of Diprivan.
Anaesthesiology 1986; 65: A549
- 59 Schulte am Esch J, Affeldt B
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie
1. Auflage 2002 Thieme Verlag
- 60 Schwarz G, Litscher G
Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin – Kompendium
Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden 1998
- 61 Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K
Monitoring intraoperativer Wachzustände.
Anästhesist 1996; 45: 708-721

- 62 Schwender D
Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions
Br J Anaesth 1998; 80: 133 - 139
- 63 Schwilden H,
A general method for calculating the dosage schema in linear pharmacokinetics.
Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 379-386
- 64 Schwilden H,
Dosierungsprinzipien intravenöser Anästhetika auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Grundlage.
Anästh Intensivmed 2006; 47: 77-93
- 65 Scott JC, Cooke JE et al.
Electroencephalographic quantitation of opioid effects : comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil.
Anesthesiology 1991; 74: 34-42
- 66 Sebel et al.
The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study, Anesth Analg 2004;99:833-839
- 67 Sebel PS, Lang E et al.
A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.
Anesth Analg 1997; 84: 891-899
- 68 Sergé G
Kinetics of interaction between drugs and biological system.
Farmaco 1968; 23: 907-918: 1183-1186

- 69 Sheiner LB, Lang E, Stanski DR, Vozech S et al.
Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics:
application to d- tubocurarine
Clin Pharmacol Ther 1979; 25:358-371
- 70 Sohn YL; Bencini AF et al.
Comparative pharmacokinetics and dynamics of vecuronium and pancuronium
in anesthetized patients.
Anesth Analg 1986; 65: 233-239
- 71 Striebel HW
Anästhesie und Intensivmedizin 1999; Schattauer 4. Auflage: S. 292
- 72 Struys M, De Smet T, Verschelen L, Van de Velde S, Van den Broecke R,
Mortier EP
Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using
Bispectral Index as the controlled variable versus “standard practice”
controlled administration.
Anesthesiology 2001;95: 6-17
- 73 Tackley RM et al.
Computer- controlled infusion of propofol.
Br J Anaesth 1989; 62: 46-53
- 74 Triem JG, Röhm KD, Boldt J, Piper SN
Propofol- Anästhesie mittels Target- Controlled- Infusion (TCI). Ein Vergleich
der Verfahren: OTCI und MCI
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006; 41: 150-155
- 75 Urban & Fischer 2003 – Roche Lexikon Medizin, 5. Aufl

- 76 Utting JE
Awareness: Clinical aspects, Consciousness, Awareness and Pain in General Anaesthesia.
Edited by Rosen M, Lunn JN. London, Butterworths, 1987; S. 171-179
- 77 Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT
Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery.
Anesthesiology 1993; 79: 893-903
- 78 Wietasch G.
Moderne Dosierungskonzepte zur TIVA.
Referat beim 8. Bad Nauheimer Workshop der intravenösen Anästhesie
- 79 Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S
Überwachung der Narkosetiefe.
Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2005; S.83-87
- 80 Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S Einfluss des Geschlechts auf Propofolverbrauch und Aufwachzeit bei standardisierter Anästhesietiefe
Anästhesist 2005; 54: 567-574
- 81 Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K
EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery.
Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 545-549

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	- Abbildung
AEP	- Akustisch Evozierte Potentiale
ASA	- American Society of Anaesthesia
AUC	- Area under Curve
AWR	- Aufwachraum
BET	- Bolus- Eliminations- Transfer
BIS	- Bispektraler Index
C	- Konzentration
Cl	- Clearance
D	- Dosierung/Dosis
EEG	- Elektroencephalographie
EKG	- Elektrokardiographie
Fa.	- Firma
Gew.	- Gewicht
h	- Stunde
Hz.	- Hertz
i.v.	- intravenös
l.	- Infusionsrate
k	- Transferkonstante
KG	- Körpergewicht
Kg	- Kilogramm
KO	- Körperoberfläche

MCI	- Manuell- Controlled Infusion
min.	- Minute
Ø	- Mittelwert
↔	- Minimum- Maximum
n	- Anzahl
NIBP	- Nichtinvasiver Blutdruck
o.g.	- oben genannt
OTCI	- Optimatet- Target- Controlled- Infusion
p	- Druck
p.o.	- per os
PONV	- Postoperative Übelkeit und Erbrechen
sec.	- Sekunde
s.u.	- siehe unten
t	- Zeit/Zeitpunkt
TCI	- Target- Controlled- Infusion
TIVA	- Total- Intravenöse- Anästhesie
t- Wert	- statistische Berechnungsgröße
u.g.	- unten genannt
V	- Volumen
vs.	- versus
V _{ss}	- Gesamtvolumen im Steady- State
VVS	- Vaso- Vasostomie
z.B.	- zum Beispiel

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Pappert für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. A. Jänisch für die regelmäßige Einteilung in den Urologischen OP.

Herrn Prof. Dr. med. H. Oesterwitz für die Unterstützung der Urologischen Klinik.

Frau Dr. S. Fischer und Frau Daniela Fuchs für die Unterstützung in statistischen Fragestellungen und bei der Erarbeitung der Graphiken.

Den Schwestern und Pflegern der Anästhesie für den reibungslosen Ablauf der Untersuchungen und den Aufbau der genutzten Medizintechnik.

Meiner Familie für die Rücksichtnahme und den nötigen Druck zur Erfüllung dieser Arbeit.

9. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10. Erklärung

„Ich, Alexander Baschin, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Eine prospektive klinische Studie zum Vergleich der Anästhesietiefe, der Aufwachzeit und des Aufwachverhaltens bei total intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Remifentanil und Propofol zwischen zwei Anästhesieverfahren (TCI versus OTCI) bei Patienten zur elektiven Vasovasostomie.“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Königs Wusterhausen, 10.11.2009

Unterschrift

11. Anhang

Patienteninformation

Sehr geehrter Herr

Patientenaufkleber

,

die Suche nach dem „optimalen Anästhesieverfahren“ ist Gegenstand intensiver Forschung in unserem Fachgebiet. Auch in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Klinikum „Ernst von Bergmann“ sind wir mit wissenschaftlichen Arbeiten daran beteiligt.

Wir vergleichen zurzeit unter Studienbedingungen, bei Patienten die sich einer Vasovasostomie unterziehen, zwei bereits längere Zeit gebräuchliche Anästhesieverfahren mit den Fragestellungen nach optimalem Patientenkomfort, kürzerer Aufwachzeit, Medikamentenverbrauch und nicht zuletzt der Patientensicherheit.

Die gewonnenen Ergebnisse und die Patientendaten werden selbstverständlich anonymisiert ausgewertet.

Wir bitten auch Sie an unserer Untersuchung teilzunehmen.

Bei den Anästhesieverfahren handelt es sich um seit längerem auch in unserer Klinik eingesetzte „Total Intravenöse Anästhesien – TIVA“, das heißt die Narkosemedikamente werden nicht als Narkosegas eingeatmet, sondern über Spritzenpumpen zielwertgesteuert in eine Vene injiziert. Der Unterschied der Verfahren besteht in einer optimierten Zielwertberechnung durch den Einfluss von Patientendaten (Größe, Alter, Gewicht) und einer optimierten Eingabe von Medikamentendaten (Verteilungs- und Abbauverhalten im Körper).

Zum besseren Patientenkomfort werden beide Verfahren mit einer Narkosetiefenmessung überwacht.

Bei der Teilnahme an unserer Untersuchung entstehen bis auf die allgemeinen Narkoserisiken, die Ihnen der Anästhesist bei dem Vorbereitungsgespräch erklärt, keine zusätzlichen Risiken.

Sie haben selbstverständlich die Möglichkeit die Teilnahme abzulehnen oder ihr zu widersprechen ohne dass Benachteiligungen für Sie entstehen.

Ja ich nehme an der o.g. Untersuchung teil. Über die Untersuchungsbedingungen und über die Narkoseverfahren bin ich ausreichend aufgeklärt worden und habe keine weiteren Fragen.

Potsdam, den

Unterschrift/ Patient

Unterschrift/ Anästhesist



03. März 2006

Erl.....



Landesärztekammer Brandenburg, Hauptgeschäftsstelle
Postfach 10 14 45, 03014 Cottbus

Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH
Klinik für Anaesthesiologie und
Intensivtherapie
Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dirk Pappert
Charlottenstraße 72
14467 Potsdam

Ihr Zeichen:
Ihre Nachricht vom:
Unser Zeichen: S 6/2006 br-ne
Unsere Nachricht vom:

Referat: Bearbeitung Ethikkommission
Bearbeiter: Anja Neumann
Telefon: 0355 78010-53
Telefax: 0355 78010-36
E-Mail: ethik@laekb.de

Datum: 22.02.2006

Studie zum Vergleich der Anästhesietiefe, der Aufwachzeit und des Aufwachverhaltens bei TIVA mit Remifentanyl und Propofol zwischen zwei total intravenösen Anästhesieverfahren (TCI versus OTCI) bei Patienten zur elektiven Vasovasostomie

unser Zeichen: S 6/2006

Sehr geehrter Herr Dr. Pappert,
sehr geehrte Damen und Herren,

die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg hat in der Sitzung am 22. Februar 2006 über die oben bezeichnete epidemiologische Untersuchung beraten.

Gegen den Beginn des Vorhabens in der vorliegenden Form bestehen

keine grundlegenden ethischen Bedenken.
Wir bewerten sie daher zustimmend. Wir bitten, die in der Anlage ggf. enthaltenen Anmerkungen zu beachten.

grundlegende ethische Bedenken (siehe Begründung).

Wir gehen davon aus, dass Sie den an der Studie beteiligten Prüffärzten unser Votum zur Kenntnis bringen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Prüfleiters bleibt durch die Stellungnahme der Ethik-Kommission unberührt.

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg orientiert sich an den ICH-GCP-Richtlinien.

Des weiteren bitten wir, über alle nachträglichen Änderungen des Prüfplans mit Ausnahme rein formaler Änderungen und seiner Anhänge sowie einen Abbruch der Untersuchung unterrichtet zu werden.

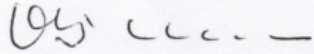
Hauptgeschäftsstelle
Dreifertstraße 12
03044 Cottbus

Telefon: 0355 78010-0
Telefax: 0355 78010-36
E-Mail: post@laekb.de
http://www.laekb.de

Bankverbindung:
Deutsche Apotheker- und Ärztebank e.G. Berlin
Konto-Nr. 0003048411
BLZ 100 906 03

Für einen Kurzbericht über das Ergebnis des Vorhabens wären wir Ihnen dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. F. v. Bruchhausen
Vors. d. Ethikkommission der LÄKB

Zur Begutachtung lagen folgende Unterlagen vor:

- Beschreibung des Vorhabens
- Patienteninformation und Einverständniserklärung

Mitglieder der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg

Sitzungstermin: 22.02.2006

Prof. Dr. med. Franz von Bruchhausen	Vorsitzender Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. med. habil. Michael Matthias	Facharzt für Innere Medizin
Prof. Dr. sc. med. Hans Löwe	Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. med. Bernd Findeis	Facharzt für Neurologie/Psychiatrie
Dr. med. Wölf-Dieter Pusinelli	Arzt für Urologie
Gaby Güttler	Pastorin
Ass. jur. Herbert Krahfors	Jurist der LÄKB

Einleitung:

TCI

Prämedikation: (7,5 mg Dormicum) umUhr
 Disoprivanstart: (2,5 mg/ kg KG)→ 2µg/ ml umUhr
 Remifentanilbolus (1µg/ Kg KG) umUhr
 Relaxierung (0,6mg Esmeron/ kg KG) umUhr
 Intubation: umUhr
 Remifentanilstart: (0,3 µg/ kg KG/ min) umUhr

BIS											
100	W	A	C	H	H	E	I	T			
98											
96											
94											
92											
90											
88											
86											
84	S	E	D	I	E	R	U	N	G		
82											
80											
78											
76											
74											
72											
70											
68											
66											
64	A	N	Ä	S	T	H	E	S	I	E	
62											
60											
58											
56											
54											
52											
50											
48											
46											
44											
42											
40											
38											
36											
34											
32											
30-0	ZUNEHMEND BURST- SUPPRESSION- EEG 000										
Propofol µg/ ml											
Zeit											

Ausleitung:

OP- Ende: umUhr

Remifentanil aus: umUhr Verbrauch: Σ mg

Propofol aus: umUhr Verbrauch: Σ mg

BIS											
100	W	A	C	H	H	E	I	T			
98											
96											
94											
92											
90											
88											
86											
84	S	E	D	I	E	R	U	N	G		
82											
80											
78											
76											
74											
72											
70											
68											
66											
64	A	N	Ä	S	T	H	E	S	I	E	
62											
60											
58											
56											
54											
52											
50											
48											
46											
44											
42											
40											
38											
36											
34											
32											
30-0	ZUNEHMEND BURST- SUPPRESSION- EEG 000										
Reaktion											
Zeit	0`	1`	2`	3`	4`	5`	6`	7`	8`	9`	10`

Extubation: umUhr BIS:

Verlegung in den AWR: umUhr BIS:

Vigilanz/ Orientierung bei Verlegung in den AWR?

Datum/ Uhrzeit

Unterschrift

Patienteneinschätzung 1h postoperativ:

Gesamtbewertung der Narkose

1 2 3 4 5

Patienteneinschätzung 6h postoperativ:

Gesamtbewertung der Narkose

1 2 3 4 5

Datum/ Uhrzeit

Unterschrift

Einleitung:

OTCI

Prämedikation (7,5mg Midazolam p.o.) umUhr
 Disoprivanstart: (6,0 µg/ ml bis Lock) umUhr
 Remifentanilbolus (1µg/ Kg KG) umUhr
 Relaxierung (0,6mg Rocuronium/ kg KG) umUhr
 Intubation: umUhr
 Remifentanilstart: (0,3 µg/ kg KG/ min) umUhr

BIS											
100	W	A	C	H	H	E	I	T			
98											
96											
94											
92											
90											
88											
86											
84	S	E	D	I	E	R	U	N	G		
82											
80											
78											
76											
74											
72											
70											
68											
66											
64	A	N	Ä	S	T	H	E	S	I	E	
62											
60											
58											
56											
54											
52											
50											
48											
46											
44											
42											
40											
38											
36											
34											
32											
30-0	ZUNEHMEND BURST- SUPPRESSION- EEG 000										
Propofol µg/ ml											
Zeit											

Ausleitung:

OP- Ende: umUhr

Remifentanil aus: umUhr Verbrauch: Σmg

Propofol aus: umUhr Verbrauch: Σmg

BIS											
100	W	A	C	H	H	E	I	T			
98											
96											
94											
92											
90											
88											
86											
84	S	E	D	I	E	R	U	N	G		
82											
80											
78											
76											
74											
72											
70											
68											
66											
64	A	N	Ä	S	T	H	E	S	I	E	
62											
60											
58											
56											
54											
52											
50											
48											
46											
44											
42											
40											
38											
36											
34											
32											
30-0	ZUNEHMEND BURST- SUPPRESSION- EEG 000										
Reaktion											
Zeit											

Extubation: umUhr BIS:

Verlegung in den AWR: umUhr BIS:

Vigilanz/ Orientierung bei Verlegung in den AWR?

Datum/ Uhrzeit

Unterschrift

Patienteneinschätzung 1h postoperativ: (1= sehr gut – 5 = unbefriedigend)

1 2 3 4 5

Patienteneinschätzung 6h postoperativ: (1= sehr gut – 5 = unbefriedigend)

1 2 3 4 5

Datum/ Uhrzeit

Unterschrift
