

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**VERGLEICH DER BERECHNETEN MIT DER GEMESSENEN PRO-
POFOL-PLASMA-KONZENTRATION BEI KARDIOCHIRURGISCHEN
PATIENTEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

RIKE LEWEKE

aus Wyk auf Föhr

KIEL 2011

Referent: Prof. Dr. med. B. Bein

Koreferent: Prof. Dr. G. Lutter

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2011

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ASA	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektaler Index
Cp	gemessene Konzentration von Propofol im Blutplasma
CpTCI	Von der TCI-Pumpe errechnete Propofolplasmakonzentration
CV	Coefficient of variation
EDTA	Ethylene-diamine tetraacetic acid
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
MCI	Manually Controlled Infusion
MDAPE	Median Absolute Performance Error
MDPE	Median Performance Error
PE	Prediction Error
RE	Response Entropy
SD	Standardabweichung
SE	State Entropy
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Fragestellung	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Narkose	10
2.2 TCI, Target controlled Infusion	11
2.3 BIS, Entropie	12
2.4 HPLC, High Performance Liquid Chromatographie	14
2.5 Statistische Analyse	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Demographische Daten, Kardioplegiemenge und Propofolverbrauch	18
3.2 Pharmakokinetik (PE, MDPE, MADPE)	19
3.3 Gemessene und berechnete Propofol-Plasma-Konzentration	20
3.4 BIS, SE und die gemessene/berechnete Propofol-Plasma-Konzentration	21
3.5 Einfluss der Kardioplegie auf BIS, SE und die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration	22
4. Diskussion	25
4.1 Vergleich der gemessenen mit der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration	26
4.2 Untersuchungen des Einflusses der Kardioplegie auf die gemessene/berechnete Propofol-Plasma-Konzentration	31
4.3 Korrelation von BIS und SE	32
4.4 Korrelation der EEG-Parameter mit der gemessenen/berechneten Propofol-Plasma-Konzentration	33
5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	38
7. Danksagung	42
8. Lebenslauf	43

1. Einleitung

Mit Einführung der Narkose vor über 150 Jahren ist es notwendig geworden, die Narkosetiefe zu überwachen (Lehmann et al., 2001b).

Eine ungenügende Anästhesie führt zu mangelnder Schmerzausschaltung, unzureichender Stressabschirmung oder auch zu intraoperativer Wachheit. Ist die Narkose zu tief, kann dies negative Auswirkungen auf die Hämodynamik mit unerwünschtem Blutdruckabfall haben. Zudem führt es zu verzögertem postoperativen Erwachen, verlängerten Überwachungszeiten und auch unnötig hohem Anästhetikaverbrauch. Eine individuelle Steuerung der Narkose ist wünschenswert. Dies erfolgt zum einen an Hand klinischer Variablen des Patienten: es wird auf vegetative Symptomatik wie Schwitzen, Tränenfluss und Pupillomotorik und auf die hämodynamischen Parameter geachtet. Bei der Hämodynamik stehen Herzfrequenz und Blutdruck im Vordergrund. Zum anderen spielt die Erfahrung des Anästhesisten eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Narkose. Jedoch sind die klinischen Zeichen nicht ausreichend verlässlich und der individuelle Anästhetikbedarf variiert erheblich (Wilhelm, 2005).

Vor allem wenn zusätzlich Opiate als Analgetikum verwendet werden, werden autonome Reflexantworten sehr gut unterdrückt. Dies führt dazu, dass man an Hand hämodynamischer Parameter die Narkosetiefe nur ungenügend einschätzen kann. Erschwert wird das Einschätzen der Narkosetiefe zusätzlich bei kardialer Vormedikation (z.B. Betablocker), bei relaxierten Patienten und bei extrakorporaler Zirkulation, da die Patienten hier häufig hämodynamische Schwankungen zeigen, die nicht auf die Narkosetiefe zurückzuführen sind (Lehmann et al., 2001b).

Das Nervensystem des Menschen besteht aus circa einhundert Milliarden Neuronen. Jedes Neuron verbindet sich mit bis zu zehntausend anderen Neuronen und bildet bis zu einhundertfünfzigtausend Synapsen. Durch diese vielen Verbindungen der Nervenzellen untereinander entsteht das so genannte neuronale Netzwerk. Die Übertragung von Signalen von einem Neuron zum anderen basiert auf komplizierten elektrochemischen Prozessen. Die elektrischen Signale werden über Axone zur nächsten Zelle weitergeleitet. Das Elektro-Enzephalogramm ist eine Methode zur Messung dieser elektrischen Gehirnströme. Mit zunehmendem Bewusstseinsverlust nehmen die Frequenzen der EEG-Wellen ab. Da bekannt ist, dass Allgemeinanästhesien zu einem Bewusstseinsverlust führen und somit die Aktivität des zentralen

Nervensystems dämpfen, kann man erwarten, dass EEG-Werte mit der Narkosetiefe korrelieren (Johansen and Sebel, 2000).

Die ersten EEG-Messungen beschrieb 1875 Richard Caton, ein Mediziner aus Liverpool. Er konnte elektrische Oszillationen von einer frei liegenden kortikalen Oberfläche eines Tieres ableiten (Caton, 1875). 1929 veröffentlichte Hans Berger, ein Psychiater aus Jena, zum ersten Mal mehrere Berichte über die ersten allgemein anerkannten Beschreibungen des EEGs beim Menschen (Berger, 1929). In den nächsten 50 Jahren entwickelte sich die Technik der EEG-Messungen beim Menschen weiter. Das EEG wird heute in der Neurologie zur Diagnostik und Überwachung verwendet. Da die Beurteilung des Roh-EEGs intraoperativ jedoch zu komplex und zeitaufwendig und damit auch nicht sinnvoll ist, wurden verschiedene mathematische Verfahren angewendet, um die Auswertung und Analyse zu vereinfachen. Diese mathematischen Verfahren ermöglichen es, dass eine große Menge an Informationen oftmals in nur einem Wert zusammengefasst ist (Tonner und Bein, 2006). Ein Beispiel dafür ist die Entwicklung des Bispectral-(BIS)-Index von Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA). Zunächst wurde eine Sammlung von artefaktfreien EEGs mit übereinstimmenden Verhaltensmustern gesammelt. Danach erfolgte die Fast-Fourier-Transformation und die Berechnung des bispektralen und des spektralen Subparameters. Eine Auswahl potenzieller Subparameter wurde bestimmt und ihre Korrelation mit dem klinischen Verhalten, wie Bewegung auf einen Schmerzreiz, getestet. Die Parameter mit den besten Ergebnissen wurden in eine multivariate Datenanalyse einbezogen, um einen optimal zusammengesetzten Parameter, den BIS, zu erhalten. Die Effizienz des BIS wurde durch einen sich wiederholenden Prozess verbessert, der zumindest drei wichtige Durchgänge enthält: erneute Datensammlung, Datenmodellierung und fortschreitende Verfeinerung (Rampil, 1998). Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Null bedeutet ein isoelektrisches EEG, 100 bedeutet, dass der Patient vollständig wach ist (Lehmann et al., 2001b).

Für den Begriff „Entropie“ gibt es unterschiedliche Definitionen. Zum einen wird er in der Physik als eine Rechengröße, die die Verlaufsrichtung eines Wärmeprozesses kennzeichnet, verwendet. Entropie beschreibt den Zustand von Gasen und Flüssigkeiten und die Verteilungswahrscheinlichkeit der Moleküle. Zum anderen beschreibt der Begriff in der Informationstheorie die Größe des Nachrichtengehaltes einer Nachrichtenquelle. Hier werden die Unvorhersagbarkeit, die Unregelmäßigkeit und die Komplexität eines Signals charakterisiert (Bein, 2006).

Das EEG zeigt im Wachzustand mehr Unordnung und Zufälligkeit als bei anästhesierten Patienten. Das Verfahren der spektralen Entropie macht sich dies zunutze. Das Konzept der Entropie geht davon aus, dass das EEG keine Summation von Sinusschwingungen darstellt, sondern dass das EEG ein nicht-lineares, chaotisches Verhalten aufweist (Lehmann et al., 2001b).

Der klinische Nutzen dieser intraoperativen EEG-Messungen (BIS und Entropie) wurde bereits im Rahmen vieler klinischer Studien untersucht. So hat die Arbeitsgruppe Anderson und Mitarbeiter in einer randomisierten klinischen Studie den Zusammenhang zwischen der Entropie und dem Bewusstseinsverlust während einer Lachgas-Narkose und während einer Propofol geführten Narkose geprüft. Dazu untersuchte er 20 Patienten, die kleine elektive operative Eingriffe erhielten. Diese Patienten wurden in 2 Gruppen randomisiert. Den Patienten der einen Gruppe wurde alle zwei Minuten sukzessive 30 mg Propofol bis zum Bewusstseinsverlust verabreicht. Der anderen Gruppe gab man einmalig 30 mg Propofol. Nach fünf Minuten gab man Lachgas. Dieses Narkosegas wurde dann langsam um 10% pro Minute erhöht, bis eine maximale Konzentration von 75% erreicht wurde. Bewusstseinsverlust definierte man als Antwortverlust auf einen verbalen Reiz. Die RE- und die SE-Werte der Entropie (Response und State Entropy) wurden während der Narkoseeinleitung erfasst. Eine Korrelation von Entropie und Bewusstseinsverlust bei Patienten, die eine Propofolnarkose erhielten war eindeutig zu erkennen. In der Lachgas-Gruppe hingegen kam es trotz Bewusstseinsverlustes zu keiner Abnahme der RE- und SE-Werte. Aufgrund dieser Ergebnisse sieht diese Arbeitsgruppe es als erforderlich an, weitere Untersuchungen durchzuführen, um den klinischen Stellenwert der Entropie-Messungen beurteilen zu können, wenn mehrere Narkosemittel miteinander interagieren und chirurgische Reize auftreten (Anderson und Jakobsson, 2004).

Um den Nutzen des BIS-Index hinsichtlich der Vorhersagbarkeit der Bewegung als Antwort auf einen Schmerzreiz (Hautschnitt während Operationen) hin besser beurteilen zu können, führten Sebel et al. eine große prospektive multizentrische Studie durch. Insgesamt konnte man 300 Patienten, die einer elektiven Operation mit nur einem Hautschnitt unterzogen wurden, in diese Studie einschließen. Es gab zwei Gruppen. In der Kontrollgruppe wurden BIS-Werte erhoben, wobei man die Narkose aber unabhängig von diesen Werten durchführte. In der anderen Gruppe wurde die Anästhetikakonzentration so gewählt, dass der BIS-Wert, soweit die Hämodynamik der Patienten es zuließ, unter 60 lag. Vor dem Hautschnitt wurde der Nervus ulnaris

stimuliert. Bewegte sich der Patient gezielt, so wurde eine zu flache Narkose vermutet und die Dosis der Anästhetika wurde erhöht. Kam es zu keiner Bewegung, wurde die Anästhetikamenge beibehalten. Innerhalb der nächsten zwei Minuten nach dem Hautschnitt achtete man auf Bewegungen. Kam es dazu, so wurde eine mangelnde Narkosetiefe vermutet. In der Gruppe mit der BIS-geführten Narkose wurden, verglichen mit der Kontrollgruppe, niedrigere BIS-Werte beobachtet. Wurde für die Aufrechterhaltung der Narkose Isofluran oder Isofluran in Kombination mit einem Opioid verwendet, so waren in der Kontrollgruppe die BIS-Werte ebenfalls höher als in der anderen Gruppe. In den Zentren, die Propofol und Alfentanil Infusionen verwendeten, konnten hinsichtlich der BIS-Werte in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand ein weiteres Zentrum, welches ebenfalls Propofol mit Opioiden kombinierte. Bewegungen während einer BIS-geführten Narkose traten deutlich seltener als Reaktion auf den Hautschnitt auf. Ebenso war zu beobachten, dass der Anästhetikaverbrauch hier höher als bei der BIS unabhängig geführten Narkose war. Die Autoren schlussfolgerten, dass der BIS-Wert eindeutig von der Anästhesietechnik abhängig. Der BIS-Index korrelierte am besten mit dem Grad der Narkosetiefe während einer auf intravenösen Hypnotika basierenden Narkoseführung (Sebel et al., 1997).

Neben einer adäquaten Kontrolle der Narkosetiefe ist eine individuell angepasste Anästhetikamenge für eine gute Narkose wünschenswert. Um einen hohen Patientenkomfort erreichen zu können, wird ein kurzwirksames Medikament mit flexibler Anwendbarkeit bevorzugt eingesetzt. Diese kurzwirksamen Anästhetika setzt man vor allem intravenös zum Beispiel im Rahmen einer TIVA (total intravenöse Anästhesie) ein. Propofol ist ein sehr gut geeignetes und gern verwendetes Medikament für die TIVA. Die Vorteile dieses in einer Öl-in-Wasser-Emulsion (10% Sojaöl) gelösten Medikaments sind ein angenehmes Einschlafen und Aufwachen sowie postanästhetisch eine geringe Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. Es wirkt hypnotisch aber nicht analgetisch. Propofol hat zudem eine kurze Halbwertszeit von fünf bis acht Minuten und kann somit gut kontrolliert und einfacher dosiert werden (Karow und Lang-Roth, 2007).

Ein Problem der TIVA jedoch ist die ungenügende individuelle Anpassung der Medikamentendosierung, da eine direkte Messung der Wirkstoffkonzentration wie bei der Narkosegasmessung bislang nicht möglich ist. Die Kenntnis der Pharmakokinetik

und der Pharmakodynamik ist für eine optimale Nutzung der intravenösen Anästhetika notwendig. Es wurden computergestützte Spritzenpumpen entwickelt, die diese komplexen pharmakologischen Zusammenhänge berücksichtigen. Sie sollen das Erreichen einer konstanten und damit gut steuerbaren Medikamentenkonzentration im Blut oder am Wirkort erzielen. Diese Technik nennt sich Target controlled infusion (TCI-System). Das Ziel dieses Systems ist ein optimaler Medikamentenverbrauch mit geringen hämodynamischen Nebenwirkungen und ohne erhöhte Inzidenz intraoperativer Wachheit (Wilhelm, 2005).

Die ersten TCI-Systeme beschrieben Schüttler und Schwilden in den achtziger Jahren (Schüttler und Schwilden, 1999, Schüttler et al., 1983). Im Jahre 1990 wurde dieses System von Kenny und White verfeinert (Kenny und White, 1990). Somit wurde die Computer gestützte intravenöse Anästhesie als genauer und sogar von einigen Arbeitsgruppen als geeigneter angesehen als die herkömmliche manuell gesteuerte Technik (Gepts, 1998, Hu et al., 2005, Russell et al., 1995).

Um den Nutzen der TCI besser beurteilen zu können, wurden Studien durchgeführt, in denen man Narkosen mit dem TCI-System mit der manuell gesteuerten Infusion verglich.

Passot et al. führten einen solchen Vergleich im Rahmen einer prospektiven randomisierten klinischen Studie durch. Es wurden 54 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren untersucht, bei denen eine elektive Laryngoskopie und eine starre Bronchoskopie durchgeführt wurde, 27 Patienten erhielten eine TCI, die anderen 27 Patienten eine manuell gesteuerte Narkose mit Propofol. Die Patienten der TCI-Gruppe zeigten weniger Bewegungen beim Einführen des Laryngoskopes, mehr hämodynamische Stabilität, weniger Episoden mit Apnoen und weniger respiratorische Azidosen nach der Endoskopie. Das Bewusstsein wurde ebenfalls schneller wiedererlangt. Der Propofolverbrauch war in beiden Gruppen ähnlich. Diese Arbeitsgruppe postulierte, dass die so genannte effect-site-controlled TCI die bisher beste Technik sei, Propofol zu applizieren (Passot et al., 2002).

Sowohl Tackley et al. als auch Newson et al. beschrieben einen Vorteil der TCI gegenüber einer manuell geführten Anästhesie (Newson et al., 1995, Tackley et al., 1989). Den Vorteil sahen die Autoren in einem zügigeren Erreichen der gewünschten Propofolplasmakonzentration und einer geringeren Schwankung der Konzentration im Blut während der Narkose.

Des Weiteren verglichen Russel et al. die TCI mit der manuell kontrollierten Anästhe-

sie. Zudem sollte in dieser Studie die Bedienung dieses Systems beurteilt werden. 160 ASA I-II Patienten, die sich unterschiedlichen Operationen unterziehen mussten, wurden in die Studie eingeschlossen. 80 Patienten wurden TCI gesteuert, die anderen 80 Patienten manuell kontrolliert anästhesiert. Acht Anästhesisten, die wenig bis gar nicht vertraut mit dem TCI-System waren, behandelten jeweils 10 Patienten je Gruppe. In der TCI-Gruppe konnte zu einem früheren Zeitpunkt die Larynxmaske eingeführt werden. Zudem fiel die Reaktion auf den Hautschnitt geringer aus. Während der Operation zeigten die Patienten weniger Bewegungen gegenüber der manuell kontrollierten Gruppe. In der TCI-Gruppe wurde signifikant mehr Propofol für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verbraucht. Das Wiedererlangen des Bewusstseins postoperativ war hier aber verglichen mit der manuell kontrollierten Gruppe nicht verlängert. Die Mehrheit der Anästhesisten empfand das TCI-System als leicht zu bedienen und würde dieses System bevorzugen. Die Ärzte ohne bisherige Erfahrungen lernten schnell, mit dem TCI-System umzugehen und äußerten ebenfalls eine eindeutige Bevorzugung des TCI-Systems gegenüber der manuell kontrollierten Infusion (Russell et al., 1995).

Lehmann et al. kamen zu der Annahme, dass beide Techniken, sowohl die TCI als auch die MCI mit Propofol in Kombination mit Remifentanyl, ähnlich gut kontrollierbar seien und während der Narkose ähnliche hämodynamische Parameter zeigten. Dazu untersuchte man 40 Patienten, die eine Schrittmacherimplantation erhielten. Bei beiden Narkoseverfahren konnte früh extubiert werden. Zusätzlich führte diese Arbeitsgruppe BIS-Messungen im Rahmen der Studie durch. Der BIS-Index erlaubte keine Vorhersage hinsichtlich einer adäquaten Anästhesie bezüglich des nächsten Schmerzreizes (Lehmann et al., 2002).

In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie verglichen Lehmann et al. die TCI mit der MCI bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (Ejektionsfraktion unter 30%). Als Narkosemittel wurde Propofol verwendet. Auch hier konnten keine Unterschiede bezüglich der Hämodynamik festgestellt werden. Patienten unter einer TCI gesteuerten Anästhesie zeigten einen höheren Propofolverbrauch. Zudem benötigte diese Gruppe mehr positiv inotrope Substanzen als die MCI-Gruppe und zeigte eine verlängerte Extubationszeit. Man kam zu der Annahme, dass aufgrund des erhöhten Propofolverbrauches die Patienten in der TCI-Gruppe vermehrt Dobutamin benötigten (Lehmann et al., 2001a).

Wünschenswert ist es, die Narkosetiefe mit hoher Sensitivität überwachen zu können bei gleichzeitig einfacher Handhabung und einfacher Auswertung der Messungen, um Fehlerquellen zu vermeiden. Ebenso sollte das Verfahren der Narkoseüberwachung vergleichbare Ergebnisse bei unterschiedlichen Narkosen zeigen. Bislang können aber weder BIS noch Entropie diese hohen Anforderungen erfüllen. Alle derzeit verfügbaren Geräte sind nicht in der Lage vorherzusagen, ob die derzeitige Narkosetiefe für den nächsten schmerzhaften Stimulus ausreicht. Sie können allenfalls eine Narkosetiefe zum Messzeitpunkt bestimmen (Lehmann et al., 2001b).

Ebenfalls noch nicht eindeutig ist, ob die TCI der MCI gegenüber von Vorteil ist oder nicht. Die Studien, die Vergleiche zwischen der MCI und der TCI durchgeführt haben, ergaben unterschiedliche und auch zum Teil gegensätzliche Resultate.

So ist es von großer Bedeutung, diese Systeme der Narkoseüberwachung bei unterschiedlichen Narkosen und Operationen im Rahmen klinischer Studien zu untersuchen, um ihre Effizienz besser beurteilen zu können. Außerdem ist es wichtig, weitere Erfahrungen bezüglich der von dem TCI-Gerät berechneten Propofolplasmakonzentrationen zu sammeln, um eventuell den pharmakokinetischen Datensatz des TCI-Systems zu optimieren und somit den entsprechenden Gegebenheiten besser anpassen zu können.

Im Jahre 2007 wurden 153.031 Herzoperationen auf Grund eines ischämischen Herzleidens und 1.221 Herzoperationen aufgrund von Herzklappenerkrankungen registriert (Bundesamt, 2007). Kardiochirurgische Operationen mit kardiopulmonalem Bypass in Hypothermie zeigen dabei eine Reihe von Besonderheiten. Die Kardioplegie verdünnt das Blut des Patienten, und der Stoffwechsel der Medikamente wird durch die Hypothermie beeinflusst.

Zudem wird bei kardiochirurgischen Eingriffen das Risiko intraoperativer Wachheit höher eingeschätzt als bei nichtkardiochirurgischen Eingriffen (Phillips et al., 1993).

In einer prospektiven klinischen Studie untersuchte die Arbeitsgruppe Phillips et al. das Erinnerungsvermögen an den intraoperativen Verlauf der Patienten, die einen kardiopulmonalen Bypass erhielten. In einem Zeitraum von 19 Monaten wurden 700 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Für die Narkose wurden Midazolam oder Diazepam, Fentanyl, Thiopental bei Bedarf, Pancuronium und das volatile Narkosemittel Halothan verwendet. Die Patienten wurden 50 Tage nach der Operation befragt. Insgesamt gaben 1,14% an, sich an intraoperative Ereignisse erinnern zu kön-

nen. Ein Zusammenhang mit dem Narkoseablauf war nicht ersichtlich. Der Anteil derer, die sich erinnern konnten, war höher als bei Patienten, die keine kardiale Operation erhielten. Hier lag der Anteil nur bei 0,2% (Phillips et al., 1993).

Auf Grund dieser Erkenntnisse ist es besonders interessant, die Narkosetiefe und das TCI-Verfahren bei kardiochirurgischen Patienten mit kardiopulmonalem Bypass weiter zu untersuchen.

1.1 Fragestellungen

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten wurde die vorliegende prospektive, klinische Studie entwickelt, um folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- 1) Weichen die gemessene und die berechnete Propofolplasmakonzentration vor allem während des kardiopulmonalen Bypasses signifikant voneinander ab?
- 2) Ist die gemessene Propofolplasmakonzentration nach Gabe der Kardioplegie aufgrund eines Verdünnungseffektes im Plasma niedriger als vor bzw. nach dem kardiopulmonalen Bypass?
- 3) Korrelieren EEG-Parameter mit der berechneten bzw. mit der gemessenen Propofolplasmakonzentration?

2. Material und Methoden

Nach Genehmigung der Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte die Datenerhebung bei insgesamt 59 kardiochirurgischen Patienten, bei denen Eingriffe in Hypothermie unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden.

Die Einschlusskriterien der Studie waren: Alter über 18 Jahre, elektive kardiochirurgische Eingriffe in Hypothermie, ASA Status II-IV (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists), schriftliche Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren: Neurologische Vorerkrankungen, gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, manifeste Linksherzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 40%, Notfalleingriffe, Unverträglichkeit gegen Propofol, Schwangerschaft, Herzrhythmusstörungen.

Wir untersuchten den Einfluss der Propofol-Plasma-Konzentration auf prozessierte EEG-Parameter (Bispectral-Index, spektrale Entropie). Zusätzlich wurde die tatsächliche Propofol-Plasma-Konzentration mit der durch pharmakokinetische Modellbildung (Target controlled infusion) berechneten Plasmakonzentration verglichen. Dazu wurde den Patienten zu vier festgelegten Zeitpunkten (T1-T4) Blut abgenommen (Tab. 1). Während dieser Blutentnahmen notierten wir sowohl die BIS- und Entropiewerte als auch die CpTCI-Werte, also die von dem TCI-Gerät berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen. Das gewonnene Blut wurde mittels HPLC (High-Performance-Liquid-Chromatographie) quantitativ auf Propofol untersucht.

T1	15 Minuten nach Narkoseeinleitung
T2	15 Minuten nach erster Kardioplegie
T3	30 Minuten nach erster Kardioplegie
T4	5 Minuten nach Protamingabe

Tab. 1: Messzeitpunkte T1-T4

2.1 Narkose

Am Morgen des Operationstages wurden die Patienten mit Midazolam® (7,5 mg per os) prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte intravenös mit 0,7 µg/kg Sufentanil (Sufenta® mite 10, Injektionslösung, ©JANNSEN-CILAG GmbH) und Propofol (Propofol-®Lipuro 1%; Braun; 10 mg/ml). Relaxiert wurde mit 0,6 mg/kg Rocuronium

(Esmeron® 10 mg/ml Injektionslösung, Organon).

Propofol wurde als zielgesteuerte Infusion (Target controlled infusion, TCI) verabreicht. Der initiale Propofolzielwert im Plasma betrug 4 µg/ml. Anschließend wurde die Propofolinfusion so titriert, dass zu Beginn der Studienperiode der BIS-Index zwischen 40 und 60 lag. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde der Propofolzielwert auf 2 µg/ml eingestellt.

Des Weiteren wurde Sufentanil in einer Erhaltungsdosis mit 1,5 µg/kg/h Körpergewicht appliziert.

Propofol, ein intravenös zu applizierendes Kurzanästhetikum (2,6-Diisopropylphenol), ist als alkyliertes Phenol in Wasser praktisch unlöslich und kommt in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion zur Anwendung. Der Ölanteil besteht aus einem Sojaöl. Propofol wird schnell im Körper verteilt und unterliegt einer raschen Plasmaclearance (1,5-2,1 L/min). Über 80% des lipophilen Medikaments werden an Plasmaeiweiße gebunden. Die metabolische Inaktivierung erfolgt in der Leber. Die Metaboliten werden über den Harn eliminiert. Nach einmaliger Injektion hat Propofol eine Wirkdauer von 5 bis 7 Minuten. Es kann auch zur Aufrechterhaltung einer Narkose kontinuierlich infundiert werden (Forth, 2005).

Aufgrund positiven Aufwachverhaltens und guter postoperativer Befindlichkeit ist Propofol ein in der Klinik gerne und häufig verwendetes Medikament (Schraag et al., 2000).

2.2 TCI, Target controlled infusion

Target controlled infusion bezeichnet eine automatisierte, computergesteuerte Applikationsform intravenöser Anästhetika. Das Prinzip basiert auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten der verwendeten Medikamente. Anhand pharmakokinetischer Kenngrößen kann das System die erforderliche Dosis oder Infusionsrate errechnen, die schnellstmöglich dazu führt, dass die gewünschte Plasmakonzentration erreicht wird (Schraag et al., 2000).

Das in dieser Studie verwendete TCI-System fußt auf dem Multikompartment-Modell nach Marsh (Marsh et al., 1991). Aus dem exponentiellen, zeitlichen Abfall der Plasmakonzentration nach einer Propofolbolusgabe in einen zentralen Verteilungsraum repräsentiert durch das zirkulierende Blutvolumen mit nachfolgender Diffusion in periphere Kompartimente wie Fettgewebe, Muskulatur und Effekt-Kompartiment (Ge-

hirn), kann die Konzentration im Plasma errechnet und somit gesteuert werden (Triem et al., 2006).

Ein Vorteil des TCI-Verfahrens gegenüber der konventionellen TIVA ist ein schnelleres und kontrollierteres Erreichen der konstanten Plasmakonzentration für Propofol. Es wird eine Zielkonzentration vorgegeben und das TCI-Gerät kalkuliert die entsprechende Infusionsrate. Diese wird ständig mit den tatsächlich applizierten Substanzmengen verglichen, um so Dosierungsfehler zu vermeiden bzw. auszugleichen. Die TCI-Pumpe infundiert immer genau so viel, wie für das Erreichen und Aufrechterhalten der Propofolplasmazielkonzentration erforderlich ist. Eine Dosierung innerhalb gewählter Plasmazielkonzentrationen ("Target") wird somit möglich (Schraag et al., 2008).

In dieser Studie wurde die Alaris Asena PK Spritzenpumpe (Alaris Medical Systems, Basingstoke, UK) verwendet. Hier wird neben der gewohnten Infusionsratensteuerung auch eine Zielsteuerung des Plasmakompartiments für Propofol ermöglicht. Die Darstellung der Infusionsdaten kann graphisch oder numerisch erfolgen (Wilhelm, 2005).

Wir wählten für den TCI-Algorithmus das so genannte Marsh-Modell (Marsh et al., 1991). Hier wird die Infusionsmenge abhängig vom Körpergewicht berechnet.

Für die Einleitung der Narkose wurde zunächst eine Zielkonzentration von 4 µg/ml eingestellt. Dieser Wert wurde einige Minuten nach Narkoseeinleitung auf 2 µg/ml reduziert. Mit Hilfe des EEG-Monitors BIS wurde die Narkosetiefe eingeschätzt. Der BIS-Zielwert sollte möglichst zwischen 40-60 betragen.

2.3 BIS, Entropie

Nach Reinigung der Haut mit einer alkoholischen Lösung wurden die BIS- (BIS™ Quatro, Aspect™ Medical Systems) und Entropieelektroden (Entropie-Sensor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) nach Anleitung des Herstellers auf die Stirn der Patienten geklebt. Die Werte wurden zunächst im Wachzustand der Patienten und dann zu den festgelegten Zeitpunkten der Blutentnahmen notiert (11-15 Minuten nach Einleitung, 15 und 30 Minuten nach erster Kardioplegiegabe und kurz nach Protaminapplikation).

Es wurde das Entropie-Modul, M-ENTROPY, der Firma GE Healthcare verwendet. In diesem Modul wird neben der EEG-Aktivität (State-Entropie; SE) auch die gemein-

same Aktivität von EEG+EMG (Elektromyogramm der Frontalmuskulatur (FEMG))-Aktivität als so genannte Response Entropie (RE) erfasst und analysiert. Die State-Entropie spiegelt recht gut die Wirkung der Anästhetika auf den Kortex wieder (Wilhelm, 2005).

Darum untersuchten wir in unserer Studie auch das Verhalten der SE-Werte der spektralen Entropie bezüglich der berechneten und der gemessenen Propofolplasmakonzentration.

Der Nutzen des RE-Wertes als Parameter für eine Reaktion auf Schmerzreize ist hingegen noch nicht eindeutig bewiesen (Bein, 2006).

Folgendes gilt für die RE- und SE-Werte, die jedoch zurzeit noch weiter validiert werden (Wilhelm, 2005):

	<i>RE</i>	<i>SE</i>
<i>Patient wach und ansprechbar</i>	<i>100</i>	<i>90</i>
<i>Allgemeinanästhesie</i>	<i>60-40</i>	<i>60-40</i>
<i>Suppression der kortikalen elektrischen Aktivität</i>	<i>0</i>	<i>0</i>

Tab. 2: RE- und SE-Werte

Die SE-Werte variieren zwischen 0 (totale Suppression der Hirnaktivität) und 90 (Patient ist wach). Die RE-Werte liegen zwischen 0 und 100. Die RE ist immer höher als die SE oder gleich der SE. Wenn keine EMG-Aktivität vorhanden ist, dann sind RE und SE gleich. Eine adäquate Anästhesie liegt vor, wenn die Entropie zwischen 40 und 60 liegt (Bein, 2006).

Der Bispektral-Index ist aus mehreren Subparametern zusammengesetzt zu einem Multiparameterindex. Er reflektiert sehr gut die hypnotische Komponente einer Narkose (Wilhelm, 2005).

Während der BIS-Analyse wird eine Serie von Artefakt-Algorithmen durchgeführt. EKG- Schrittmacher- und Augenbewegungsartefakte werden aufgrund ihrer spezifischen Form durch Kreuzkorrelation mit vorgegebenen Musterformen erkannt. Diese Artefakte werden entfernt und die fehlenden Datenpunkte durch Interpolation ersetzt. Epochen, die Augenbewegungen enthalten, werden hingegen vollständig aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (Rampil, 1998).

Der in unserer Studie verwendete BIS-Quatro-Sensor hat eine zusätzliche vierte

Elektrode, die speziell für die Registrierung von EMG-Signalen zuständig ist. Für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) wurde folgende Zuordnung der BIS-Werte empfohlen (Wilhelm, 2005):

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

Tab. 3: Zuordnung der BIS-Werte

Als adäquat wird eine Narkosetiefe mit einem BIS-Wert zwischen 40 und 65 angesehen (Johansen und Sebel, 2000).

Wir verwendeten für den BIS-Index die Software XP Version 3.1 (Aspect Medical Systems Inc.; Natick, MA, USA).

2.4 HPLC, High Performance Liquid Chromatographie

Die Blutentnahmen wurden mit EDTA-Röhrchen (EDTA KE/4,9 ml; SARSTEDT Monovette®) durchgeführt. Die erste Blutentnahme, 15 Minuten nach der Narkoseeinleitung, erfolgte aus dem ZVK oder der Arteria radialis, um eine Beeinflussung durch die laufende Propofolinfusion auszuschließen. Zu den anderen Zeitpunkten T2 bis T3 entnahmen wir das Blut direkt aus der HLM. Die gefüllten Monovetten wurden bis zum Eintreffen im Labor auf Eis gelagert. Nach Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten am selben Tag im Labor wurde das Plasma bis zur Analyse zunächst bei -20°C tiefgefroren aufbewahrt.

Die Analyse des Propofols erfolgte mittels HPLC (Pumpe: L-6200 Intelligent Pump, Merck Hitachi; Autosampler: AS 2000, Merck-Hitachi, Darmstadt, Deutschland; analytische Trennsäule: Li Chrospher 60 RP Select B, Merck; Vorsäule: Li Chrospher 100, RP 18 4-4, Merck; Computerprogramm: HPLC-Manager D-6000 A interface, Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland; Software: D-7000 HPLC-System-Manager) durch Frau Margret Betz. Die Injektion der Probe in die mobile Phase erfolgte bei uns automatisiert mit Hilfe des so genannten Autosamplers (Autosampler: AS 2000, Merck-Hitachi, Darmstadt, Deutschland). Pro Probenlauf wurden je 5 µl injiziert.

In unserer Studie war die mobile Phase eine biphasische Lösung, die sich aus 70%

Acetonitril und 30% Phosphatpuffer zusammensetzte. Das Mischen und Entgasen der Lösung erfolgte hier vor der Pumpe. Das Mischungsverhältnis der mobilen Phase während der Chromatographie änderte sich nicht.

Die Probenanalyse erfolgte dann mittels Verteilungschromatographie (Umkehrphasenchromatographie). Die Trennsäule (stationäre Phase; Li Chrospher 60 RP Select B, Merck, Vorsäule: Li Chrospher 100, RP 18 4-4, Merck) war ein Kieselgel-Trägermaterial (Siliciumdioxid). Die hydrophobe Gruppe des Siliciumdioxids stellte in unserer Analyse das Octyl dar.

Der Trennsäule war eine so genannte Vorsäule (Li Chrospher 100, RP 18 4-4, Merck), Extraktionssäule, vorgeschaltet, die das Plasma von störenden Bestandteilen reinigt.

Die Chromatographie erfolgte mit einem Flow von 0,8 ml/min. Das Injektionsvolumen betrug wie oben erwähnt 5µl. Die Laufzeit des Chromatogramms betrug 10 Minuten. Die Retentionszeit ergab für den internen Standard, für den eine Thymol - Stammlösung (Konzentration: 100 mg/ 10 ml) verwendet wurde, ca. 4 Minuten und 45 Sekunden und für das Propofol ca. 6 Minuten 18 Sekunden.

Als Detektor in unserer Studie diente ein Fluoreszenzdetektor, F-1050 Fluoreszenz-Spektrophotometer, Merck Hitachi. Dabei wird die Probe in der Durchflussmesszelle mit UV-Strahlung bestrahlt. Die Verbindungen absorbieren das eingestrahlte Licht und emittieren sofort ein längerwelliges Licht (Fluoreszenz). Die Emissionswellenlänge betrug 310 nm und die Wellenlänge für die Excitation 276 nm.

Die Methode verläuft ab der angegebenen unteren Bestimmungsgrenze (0,2 ng/ml) bis zur angegebenen Obergrenze von 3600 ng/ml linear ($1/\text{Slope}=0,9979$, $Y\text{-Intercept}= - 0,3332$, $\text{Korrelationskoeffizient}= 0,9999$, $\text{Präzision}=1,06\%$). Proben mit einem Propofolgehalt oberhalb des oberen Referenzbereichs wurden entsprechend verdünnt, um eine Konzentration im Bereich der Bestimmungsgrenzen zu gewährleisten. Der so ermittelte höchste Messwert in unserer Studie betrug 15672,8 ng/ml. Die analytische Wiederfindungsrate des Propofols von der niedrigsten bis zur höchsten Konzentration liegt bei 98-100% (n=8).

Die Bestimmung der Intraday – Varianz erfolgte durch mehrfache Aufarbeitung (n = 8) derselben Probe und der Messung der Analytenkonzentration je eines Plasma-pools über einen Tag verteilt (s. Tab. 4).

Die Bestimmung der Interday – Varianz erfolgte durch doppelte Aufarbeitung und Messung der Analytenkonzentration je eines Plasmapools in acht verschiedenen Se-

rien verteilt über eine Woche (s. Tab. 5).

Sollwert	Istwert 1	Istwert 2	Istwert 3	Mittelwert	SD	CV in %
179	183	172	176	177	5,57	3,1
536	551	539	526	538,7	12,5	2,3
893	901	888	895	894,7	6,51	0,73
1250	1232	1248	1266	1248,7	17,01	1,36
1607	1621	1613	1623	1619	5,29	0,33
1964	2001	1991	1949	1980,3	27,59	1,4
2679	2691	2685	2670	2682	10,82	0,4
3572	3600	3589	3581	3590	9,54	0,3

Tab. 4 Intra Assay Varianz, Angaben in ng/ml

Sollwert	Istwert 1	Istwert 2	Istwert 3	Mittelwert	SD	CV in %
179	180	178	181	179,7	1,53	0,85
538	533	541	529	534,3	6,11	1,14
893	900	878	905	894,3	14,36	1,61
1250	1270	1245	1249	1254,7	13,43	1,07
1607	1600	1599	1612	1603,7	7,23	0,45
1964	1959	1949	1982	1963,3	16,92	0,86
2679	2672	2680	2680	2677,3	4,62	0,17
3572	3586	3559	3566	3570,3	14,01	0,39

Tab. 5 Inter Assay Varianz, Angaben in ng/ml

Die Konditionierung erfolgte mit 2 x 1 ml Methanol und 2 x 1 ml HPLC-Wasser, 0,4 ml Plasma und 2 x 1 ml Pufferlösung mit einem pH von 10 (Borsäure/ Kaliumchlorid/ Natronlauge). Nach 2 Minuten trocken laufen lassen erfolgte die Eluierung. Das Eluat (2 x 0,200 ml) setzte sich aus Acetonitril und Methanol mit einem Mischungsverhältnis von 1:4 zusammen. Es erfolgte die Überführung in die Autosampler-Probengefäße (pro Probenlauf wurden ebenfalls je 5 µl injiziert).

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Prism (GraphPad PRISM®, Version 5.00, San Diego, CA, USA).

Die Korrelation der gemessenen (C_p) mit den von der TCI-Pumpe berechneten (C_{pTCI}) Propofol-Plasma-Konzentrationen, sowie zwischen den BIS- und Entropiewerten wurde mit der Spearman's rank correlation errechnet. Der Einfluss von Ge-

schlecht, Alter und BMI auf den Vorhersagefehler der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration wurde mit dem Mann-Whitney Test untersucht. Des Weiteren wurde die gemessene Konzentration von Propofol im Blut mit der berechneten Konzentration verglichen. Zur Abschätzung der Genauigkeit des TCI-Systems wurden für alle Propofolproben folgende Größen berechnet (Coetzee et al., 1995, Varvel et al., 1992):

Der Vorhersagefehler (Prediction Error, PE) in Prozent:

$$PE = (C_p - C_{pTCI} / C_{pTCI}) \times 100\%$$

als Maß für die Abweichung des jeweiligen Einzelwertes des entsprechenden Patienten.

Zusätzlich wurde der Median aller Vorhersagefehler berechnet als Maß für den mittleren Vorhersagefehler des TCI-Systems, der so genannte MDPE (Median Performance Error).

Die Präzision oder der Median aller Absolutwerte der Vorhersagefehler (Median Absolute Performance Error, MADPE) wurde als Maß für die Fehlerstreuung des TCI-Systems errechnet.

Wenn der PE positiv ist, dann bedeutet dies, dass die gemessene Propofolplasmakonzentration im Durchschnitt größer ist als die vom TCI-System errechnete Propofolplasmakonzentration (Marsh et al., 1991).

Unterschiede zwischen den BIS- und SE-Werten und den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen vor und nach Gabe der Kardioplegie, bzw. das Verhalten dieser Parameter in Abhängigkeit von der Kardioplegiemenge erfolgte mit der einseitigen Varianzanalyse, gefolgt von der Bonferroni Korrektur für multiples Testen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten, Kardioplegiemenge und Propofolverbrauch

Insgesamt wurden die Daten von 59 Patienten in die Ergebnisauswertung einbezogen.

Unter diesen 59 Patienten waren 11 Frauen und 48 Männer.

Die Mehrzahl der Patienten gehörte der ASA- (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists) Stufe III an. 2 Patienten wurden mit ASA IV und 5 Patienten mit ASA II eingestuft. 5 Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre. 36 Patienten waren unter 70 Jahre alt und 23 Patienten waren 70 Jahre oder älter. Das durchschnittliche Gewicht betrug 84 kg. Der durchschnittliche BMI betrug 28 kg/m². 41 Patienten hatten einen BMI von unter 30, 18 Patienten einen BMI über 30 kg/m². Die mittlere Körpergröße lag bei 173 cm. Der initiale Kardioplegiebolus lag durchschnittlich bei 1139 ml und die Gesamtmenge der Kardioplegie lag bei 2208 ml (siehe Tab. 6).

Tab. 6: allgemeine Daten; Mittelwert \pm SD

Parameter	Mittelwert \pm SD
Männer	48
Frauen	11
ASA II	5
ASA III	52
ASA IV	2
Niereninsuffizienz	5
Alter (Jahre)	67 \pm 9
Gewicht (kg)	84 \pm 15
Körpergröße (cm)	173 \pm 8
BMI (kg/m ²)	28 \pm 5
Initialer Kardioplegiebolus (ml)	1139 \pm 425
Gesamtkardioplegiemenge (ml)	2208 \pm 1161
Propofolverbrauch (mg)	1757 \pm 1026

3.2 Pharmakokinetik (PE, MDPE, MDAPE)

Der Prediction Error (PE, Vorhersagefehler) wurde für jeden Patienten zu jedem Messzeitpunkt T1 bis T4 errechnet und dann bezüglich der einzelnen Zeitpunkte mittels der nichtparametrischen Tests nach Wilcoxon und Mann-Whitney verglichen. Zwischen T1, T2 und T3 konnte kein signifikanter Unterschied der PE-Werte ermittelt werden. Der Zeitpunkt T4 allerdings ergab im Vergleich zu allen anderen Messzeitpunkten (T1 bis T3) einen signifikanten Unterschied.

58,9 % aller Vorhersagefehler (PE) der Einzelwerte (T1-T4, Gesamtkollektiv) waren positiv. Zum Messzeitpunkt T1 lagen 65% der Vorhersagefehler im positiven Bereich, zum Zeitpunkt T2 waren 66%, zu T3 71% und zu T4 34% positiv.

Der MDPE lag zum Messzeitpunkt T1 bei +10%, zu T2 bei +15%, zu T3 bei +15% und zu T4 bei -17% (siehe Tabelle 7).

Der MDAPE lag zu T1 bei 36%, zu T2 bei 10%, zu T3 bei 30% und zu T4 bei 26% (siehe Tab. 7).

Tab. 7: MDPE (%), MADPE (%) und Mittelwerte \pm SD von BIS, SE, Cp ($\mu\text{g/ml}$) und CpTCI ($\mu\text{g/ml}$)

	T1	T2	T3	T4
MDPE	10	15	15	-17
MDAPE	36	10	30	26
BIS	37 \pm 11	36 \pm 15	32 \pm 14	41 \pm 10
SE	32 \pm 11	23 \pm 16	23 \pm 16	30 \pm 14
Cp	3,1 \pm 1,0	3,0 \pm 1,0	2,6 \pm 1,0	2,0 \pm 1,0
CpTCI	2,0 \pm 2	2,0 \pm 2	2,0 \pm 2	2,0 \pm 2

3.3 Gemessene und berechnete Propofol-Plasma-Konzentration

Die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration zeigte eine Tendenz der Abnahme im Verlauf des kardiopulmonalen Bypasses (siehe Abb. 1). ANOVA ergab einen signifikanten Unterschied zwischen T1 und T4.

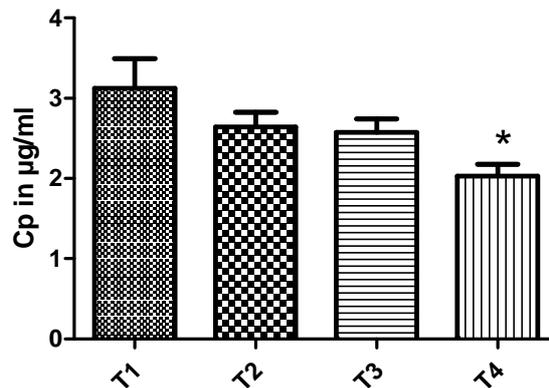


Abb. 1 Die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration
Zu den Messzeitpunkten T1-T4 . * $p < 0.05$ versus T1

Die gemessene (Cp) und die berechnete (CpTCI) Konzentration von Propofol im Blutplasma zeigte keine signifikante Korrelation (siehe Abb.2).

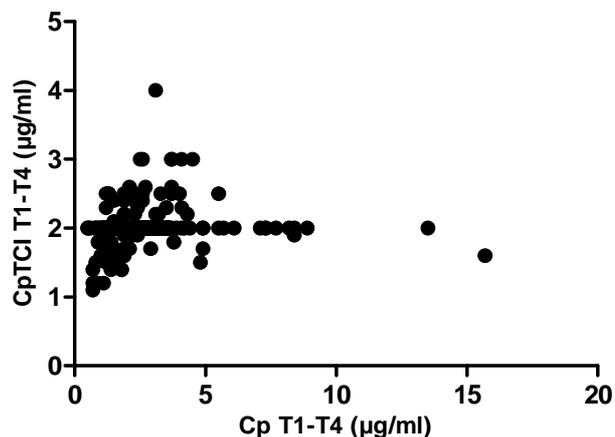


Abb. 2 Die gemessene und die berechnete
Propofol-Plasma-Konzentration zu T1-T4

Der MDPE jedes einzelnen Patienten wurde aus den PE-Werten der einzelnen Messzeitpunkte errechnet und dann mittels eines nichtparametrischen Tests, dem

Mann Whitney Test, in Bezug auf das Geschlecht, das Alter und den BMI untersucht. Zwischen Männern und Frauen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die MDPE-Werte der Patienten, die jünger als 70 Jahre alt waren, unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant von den Patienten ab dem 70. Lebensjahr. Zudem konnte bei Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m² kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu denen mit einem BMI unter 30 kg/m² festgestellt werden.

3.4 BIS, SE und die gemessene/berechnete Propofol-Plasma-Konzentration

Sowohl die BIS-Werte als auch die SE-Werte der Entropie zeigten sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei der Betrachtung jedes einzelnen Patienten zu keinem der vier Messzeitpunkte einen signifikanten Zusammenhang mit CpTCl und Cp (siehe Abb. 3 bis Abb. 6).

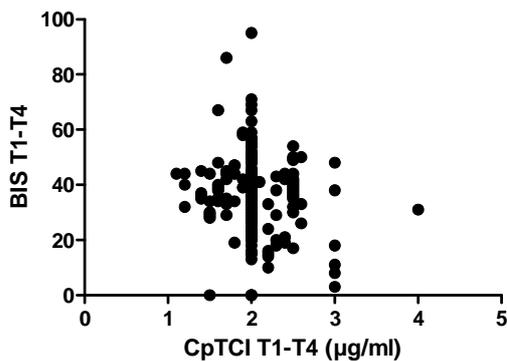


Abb. 3 BIS und berechnete Propofolplasmakonzentration (CpTCl)

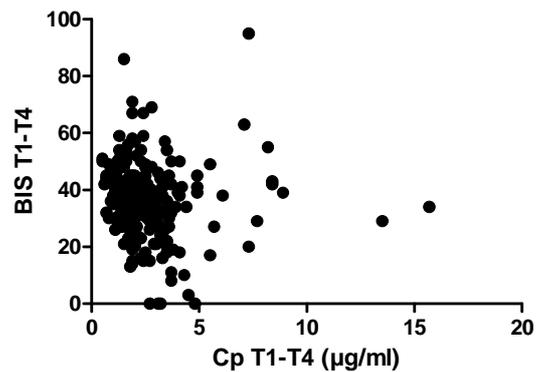


Abb. 4 BIS und Propofolkonzentration im Blut (Cp)

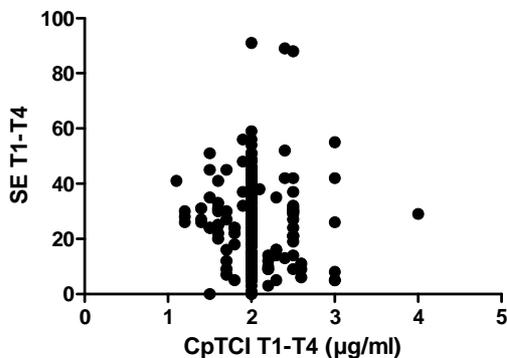


Abb. 5 SE und errechnete Propofolplasmakonzentration (CpTCl)

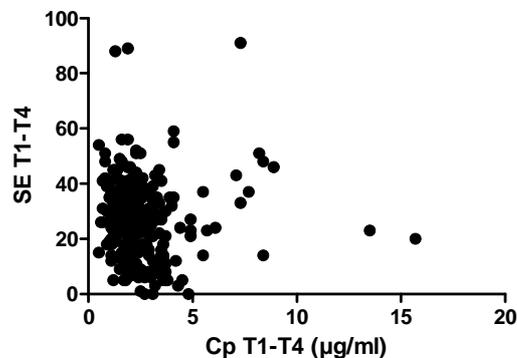


Abb. 6 SE und Propofolkonzentration im Blut (Cp)

Der BIS und die spektrale Entropie zeigten demgegenüber eine signifikante Korrelation (siehe Abb. 7) ($r=0,5373$; $p<0,0001$).

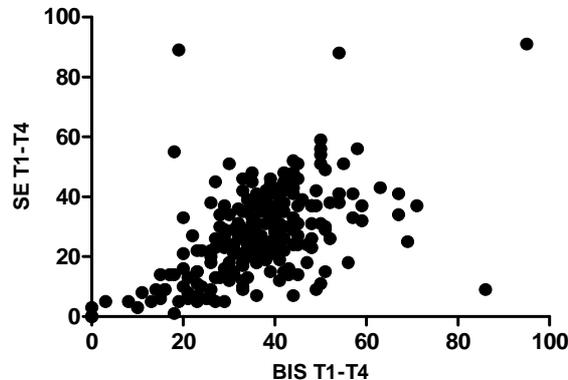


Abb. 7 BIS und SE

In der Zeit des kardiopulmonalen Bypasses nahm der BIS ab und erreichte zum Zeitpunkt T3 (30 Minuten nach erster Kardioplegie) in 2 Fällen den Wert Null. Die BIS-Werte lagen im Mittel zum Zeitpunkt T1 bei $37 (\pm 11)$, zu T2 bei $36 (\pm 15)$, zu T3 bei $32 (\pm 14)$ und nach Wiedererwärmen und Protamingabe zum Zeitpunkt T4 bei $41 (\pm 10)$ (siehe Tabelle 7).

Der SE-Wert der Entropie verhielt sich ähnlich. Zum Zeitpunkt T1 lag er bei 32 ± 11 . In Hypothermie lag er sowohl zu T2 als auch zu T3 bei 23 ± 16 und zum Zeitpunkt T4 nach Wiedererwärmen war er wieder etwas höher (30 ± 14) (siehe Tabelle 7). Bei zwei Patienten erreichte auch die spektrale Entropie zum Messzeitpunkt T3 den Wert Null.

3.5 Einfluss der Kardioplegie auf BIS, SE und die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration

Das Verhalten sowohl des BIS als auch der SE und der mittels HPLC gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration (C_p) vor und nach Kardioplegieapplikation wurde ebenfalls untersucht. Die Gesamtmenge der Kardioplegie wurde unterteilt in Patienten mit unter 1500 ml und Patienten mit über 1500 ml Kardioplegie. Die einzelnen Messzeitpunkte (T1 bis T4) wurden hinsichtlich des BIS-Index, der Spektralen Entropie und der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration miteinander verglichen.

Die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration zeigte bei einer Kardioplegie-

Gesamtmenge von bis zu 1500 ml einen signifikanten Unterschied zwischen T1 und T4. Ansonsten zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 8 und 9).

Die Spektrale Entropie zeigte bei einer Gesamtmenge von über 1500 ml einen signifikanten Unterschied zwischen T1 und beiden Zeitpunkten T2 und T3 (siehe Abb. 10).

Der Bispektral-Index ergab lediglich einen signifikanten Unterschied bei einer Kardioplegiegesamtmenge über 1500 ml zwischen T3 und T4 (siehe Abb. 11).

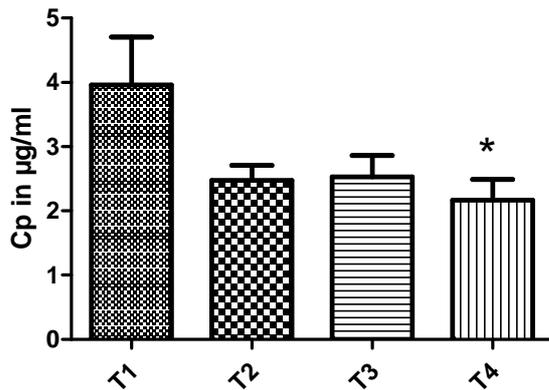


Abb. 8 Verhalten der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration (Cp) bei einer Kardioplegie-Gesamtmenge von bis zu 1500 ml zu den einzelnen Messzeitpunkten T1-T4

* $p < 0,05$ versus T1

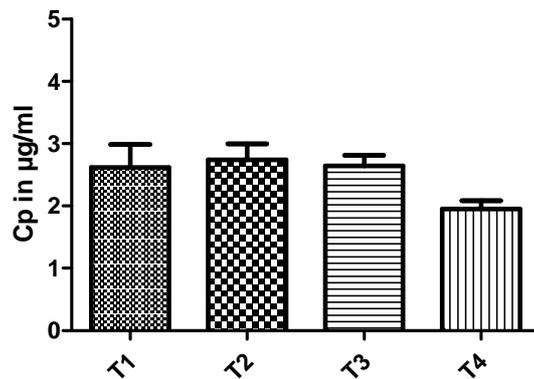


Abb. 9 Verhalten der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration (Cp) bei einer Kardioplegie-Gesamtmenge von über 1500 ml zu den einzelnen Messzeitpunkten T1-T4

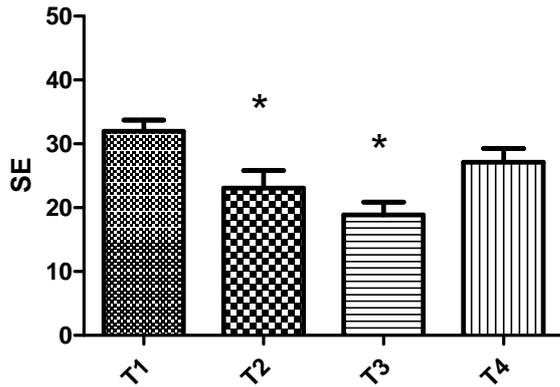


Abb. 10 Verhalten der Spektralen Entropie (SE) bei einer Kardioplegie-Gesamtmenge von über 1500 ml zu den einzelnen Messzeitpunkten T1-T4, * $p < 0,05$ versus T1

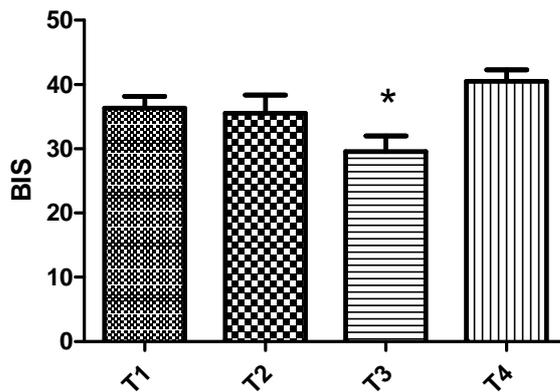


Abb. 11 Verhalten des Bispektral-Index (BIS) bei einer Kardioplegie-Gesamtmenge von über 1500 ml Zu den einzelnen Messzeitpunkten T1-T4 * $p < 0,05$ versus T4

4. Diskussion

In dieser prospektiven klinischen Studie bei 59 Patienten, die mittels kardiopulmonalem Bypass in Hypothermie operiert wurden, wurde die Übereinstimmung der vom TCI-System berechneten Propofol-Plasma-Konzentration in Bezug auf die gemessene tatsächliche Propofol-Plasma-Konzentration untersucht und somit die Genauigkeit des verwendeten pharmakokinetischen TCI-Datensatzes (Marsh et al., 1991) geprüft. Bei dieser Betrachtung wurde auch der Einfluss der im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses applizierten Kardioplegiemengen berücksichtigt. Durch die zeitgleiche Erfassung des BIS-Index, der spektralen Entropie, der berechneten und der mittels HPLC gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen wurden Zusammenhänge der Messwerte untereinander geprüft.

Als Narkosemittel wurde Propofol verwendet. Dies ist für eine TIVA aufgrund der kurzen Halbwertszeit ein sehr gut steuerbares und dosierbares Medikament (Forth, 2005).

Studien haben ergeben, dass es sinnvoll ist, die Einleitung mit 4 µg/ml Propofol durchzuführen. So erreichten Struys et al. im Rahmen einer klinischen Untersuchung mit dieser Dosis bei 87% der 90 Patienten eine erfolgreiche Einleitung (Struys et al., 1997). Wir wählten ebenfalls diese Dosierung für die Narkoseeinleitung. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit 2 µg/ml.

Für den pharmakokinetischen Datensatz wählten wir das Marsh-Modell (Marsh et al., 1991). Hier wird das Propofol in Abhängigkeit vom eingegebenen Körpergewicht infundiert. Die Arbeitsgruppe Albertin und Mitarbeiter untersuchte 20 adipöse (BMI > 35 kg/m²) Patienten mit einer bilio-digestiven Bypass-Operation. Albertin et al. korrigierten das Körpergewicht anhand einer Formel nach Servin et al. (Servin et al., 1993) und erzielten dadurch deutlich schlechtere Ergebnisse (MDPE -32,6%, MADPE 33,1%) als bei der Verwendung des unveränderten Marsh-Modells. Denn mittels eines Computers simulierte die Arbeitsgruppe Albertin und Mitarbeiter das Marsh-Modell für die Propofol-TCI und erzielte für den MDPE einen Wert von -6,21% und für den MDAPE einen Wert von 23,6%, also deutlich bessere Ergebnisse (Albertin et al., 2007). Da während einer Allgemeinanästhesie von den Herstellern ein BIS-Wert zwischen 40 und 60 empfohlen wird (Johansen und Sebel, 2000), wählten wir ebenfalls diesen Bereich für die Einleitung.

4.1 Vergleich der gemessenen mit der berechneten Propofol - Plasma - Konzentration

In der vorliegenden Studie variierte die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration innerhalb einer großen Spanne zwischen 0,5 und 15,7 µg/ml. Die von dem TCI-System errechnete Propofol-Plasma-Konzentration (C_{pTCI}) lag zwischen 1,1 und 4,0 µg/ml. Im Rahmen einer Untersuchung von Frolich und Mitarbeiter an 18 Freiwilligen differierte die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration ebenfalls innerhalb einer breiten Spanne zwischen 0,44 und 1,38 µg/ml, während der zu erzielende TCI-Wert bei 1 µg/ml lag. Es wurde wie in dieser Studie auch das Marsh-Modell verwendet. Man diskutierte eine ungenügende Präzision für das TCI-System und unterschiedliche Reaktionen der einzelnen Patienten auf vergleichbare Propofoldosierungen (Frolich et al., 2005).

Während bei Hoymork et al. der Propofol-TCI-Zielwert bei 2,5 µg/ml eingestellt wurde, lag der gemessene Propofolplasmawert zwischen 2,2 und 8,1 µg/ml. Zudem wurde die Propofolplasmakonzentration im Median um 60% von dem TCI-System unterschätzt (Hoymork et al., 2003).

Wie erwartet konnte auch in der aktuellen Studie keine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen und der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration festgestellt werden.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass 58,9% aller Vorhersagefehler (PE) der Einzelwerte (T1-T4, Gesamtkollektiv) positiv waren. Dementsprechend wurden die realen Propofolplasmakonzentrationen vom verwendeten pharmakokinetischen Datensatz in insgesamt 58,9% der Fälle unterschätzt. Allerdings waren zum Messzeitpunkt T4 nur 33,9% der Vorhersagefehler positiv, was bedeutet, dass vor allem hier die Propofolplasmakonzentrationen von dem TCI-System im Vergleich zu den gemessenen Konzentrationen zum größten Teil als zu hoch angegeben wurden. Zum Zeitpunkt T1 waren 64%, zum Zeitpunkt T2 66% und zu T3 71% positiv. Zu diesen Messzeitpunkten wurde die Propofolplasmakonzentration von dem TCI-System als zu niedrig angegeben. Am stärksten wurde sie zum Messzeitpunkt T3 unterschätzt.

In der vorliegenden Studie lag der MDPE (Median Performance Error) zum Messzeitpunkt T1 bei +10%, zu T2 bei +15%, zu T3 bei +15% und zu T4 bei -17% (siehe Tab. 7). Da der MDPE zum Zeitpunkt T4 negativ war, war hier die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration (C_p) im Durchschnitt kleiner als die berechnete Propofol-

Plasma-Konzentration (CpTCI), bzw. das TCI-System überschätzte die Propofolplasmakonzentration. Umgekehrt ergab die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration im Durchschnitt größere Werte als die berechnete zu den Messzeitpunkten T1, T2 und T3. Da der MDPE hier positive Werte ergab, wurden die Propofolplasmakonzentrationen von dem TCI-System unterschätzt.

Glass et al. kamen 1990 zu der Annahme, dass ein TCI-System klinisch akzeptabel ist, wenn der MDAPE nicht größer als 10 bis 20% ist (Glass et al., 1990).

In der vorliegenden Studie lag der MDAPE zum Messzeitpunkt T1 bei 36%, zu T2 bei 10%, zu T3 bei 30% und zu T4 bei 26% (siehe Tab. 5). Dies bedeutet, dass die Ungenauigkeit des verwendeten TCI-Systems mit 36% zum Messzeitpunkt T1, mit 10% zum Messzeitpunkt T2, mit 30% zu T3 und mit 26% zu T4 angegeben werden kann (Barvais et al., 1996). Laut Glass et al. (Glass et al., 1990) wäre dieses TCI-System für den klinischen Gebrauch allerdings nicht akzeptabel, da der MDAPE im Durchschnitt über 20% liegt.

Trotzdem sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen vieler anderer Studien vergleichbar. Bei der Untersuchung verschiedener pharmakokinetischer Datensätze von Gepts et al. (Gepts et al., 1987) erhielten Vuyk und Mitarbeiter einen MDPE von 26% und einen MDAPE von 27% (Vuyk et al., 1995).

Des Weiteren ergab die Studie von Coetzee et al. einen MDPE von -18% und einen MDAPE von 28% (Coetzee et al., 1995) und Glass und Mitarbeiter (Glass et al., 1989) publizierte einen MDPE von -26% und einen MADPE von 41%.

Fechner und Mitarbeiter untersuchten in einer multizentrischen Studie die Präzision und Prädiktivität eines kommerziell erhältlichen TCI-Systems (Disoprifusor-TCI ®). Dazu wurden 21 Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen untersucht. Aus den erhaltenen Daten ließ sich ein MDPE von 7% und ein MDAPE (Präzision) von 27% errechnen (Fechner et al., 1998). Auch mit Fechner et al. sind unsere Ergebnisse durchaus vergleichbar.

Beim Vergleich der gemessenen mit der errechneten Propofolplasmakonzentration bei 21 Patienten mit koronararteriellen Bypass-Operationen berichteten Barvais und Mitarbeiter einen MDAPE von 23%. Es wurden pro Patient 11 Messzeitpunkte festgelegt. Insgesamt wurden 212 Blutproben in diese Untersuchung mit einbezogen. In der Studie wurden die Propofolplasmakonzentrationen vom TCI-System ebenfalls wie in der vorliegenden aktuellen Studie unterschätzt. Die Autoren folgerten, dass unter Verwendung des pharmakokinetischen Datensatzes nach Marsh (Marsh et al.,

1991) die TCI mit einem MDAPE von 23% eine akzeptable Technik zur Durchführung einer Narkose während einer koronararteriellen Bypass-Operation bei Patienten mit einer guten linksventrikulären Funktion des Herzens ist, auch wenn die Propofolplasmakonzentration vom TCI-System als zu niedrig eingeschätzt wurde und der verwendete pharmakokinetische Datensatz von gesunden Patienten abgeleitet worden ist (Barvais et al., 1996).

Ein Aspekt der an dieser Stelle bereits diskutiert werden kann und der womöglich Ursache für die Ungenauigkeit der errechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen und für die Abweichung von der gemessenen Propofolplasmakonzentrationen sein kann, ist, dass jedes Individuum für das Narkosemittel Propofol unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Reaktionen aufzeigt. So stellten Shafer et al. bei der Untersuchung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Propofol bei 50 chirurgischen Patienten Unterschiede hinsichtlich einiger Parameter fest. Ältere Patienten (Lebensalter über 60 Jahre) zeigten eine signifikant niedrigere Clearance-Rate als Patienten unter 60 Jahren, wohingegen Frauen gegenüber Männern eine höhere Clearance (33 ± 8 vs. 26 ± 7 l/kg/min) und ein größeres Verteilungsvolumen ($2,50 \pm 0,81$ vs. $2,05 \pm 0,65$ l/kg) für Propofol aufwiesen. Die reduzierte Clearance für Propofol bei älteren Patienten könnte nach Meinung von Shafer et al. den Bedarf an Propofol während der Aufrechterhaltung der Narkose vermindern und eine verlängerte Aufwachzeit aus der Narkose zur Folge haben (Shafer et al., 1988).

Die Untersuchungen der Ergebnisse der vorliegenden Studie ergaben jedoch, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Differenzen zwischen den errechneten und den gemessenen Propofolplasmakonzentrationen hat. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Altersgruppe unter und der Altersgruppe über 70 Jahre in Bezug auf den MDPE jedes einzelnen Patienten.

Auch der BMI beeinflusste die Divergenz zwischen gemessener und berechneter Propofol-Plasma-Konzentration nicht. Eine Abhängigkeit vom Geschlecht konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Allerdings bestand in der vorliegenden Studie kein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern (48) und Frauen (11). Vuyk et al. konnten bei einer Untersuchung von 31 Patienten mit ausgeglichenem Geschlechtsverhältnis (16 Männer, 15 Frauen) einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes bei älteren Patienten (ab dem 65. Lebensjahr) auf die Pharmakokinetik von Propofol

feststellen. Sie fanden ein größeres Verteilungsvolumen, eine größere metabolische Clearance und eine reduzierte periphere Clearance für Propofol bei älteren Frauen gegenüber älteren Männern. Dies resultierte bei Verwendung des Marsh-Modells (Marsh et al., 1991) in einer geringeren Propofolplasmakonzentration bei älteren Frauen verglichen mit Männern, die das selbe Schema erhielten. Vuyk und Mitarbeiter sind der Meinung, dass das Marsh-Modell für ältere Patienten nicht sinnvoll sei, da das Alter und das Geschlecht nicht berücksichtigt würden. So würden ältere Frauen eine ungefähr 10% höhere Propofoldosis als Männer benötigen, um eine vergleichbare Propofolplasmakonzentration gewährleisten zu können (Vuyk et al., 2001).

In der aktuellen Studie lag nur zum Messzeitpunkt T4, also kurz nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses, ein negativer MDPE vor. Es ist bekannt, dass ein kardiopulmonaler Bypass eine inflammatorische Reaktion im Körper hervorruft (Ascione et al., 2000, Brix-Christensen, 2001, Raja and Dreyfus, 2005).

Man vermutet, dass ein direkter Kontakt des Blutes mit der großen Kunststoffoberfläche der Bypassschläuche eine Ursache für diese entzündliche Reaktion auf den kardiopulmonalen Bypass sein kann. Weitere Ursachen vermutet man darin, dass kein pulsatiler Blutfluss, sondern eine laminare Strömung während des Bypasses besteht, dass das Herz einer kalten Ischämie und einer Kardioplegie ausgesetzt und die Körpertemperatur herunterreguliert wird (Larmann und Theilmeier, 2004).

Im Rahmen einer solchen Inflammation wird die Gefäßpermeabilität erhöht und Flüssigkeit gelangt in das Interstitium, den so genannten dritten Raum. So kann es durchaus sein, dass mit der Flüssigkeit auch Medikamente und somit auch das Propofol das Gefäßsystem verlassen. Die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration nimmt ab und wird vom TCI-System nun als zu hoch eingeschätzt. In unserer Studie bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen zum Messzeitpunkt T1 und T4. Signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen zu den übrigen Messzeitpunkten konnten allerdings nicht festgestellt werden, eine abnehmende Tendenz war aber zu erkennen. Diese Beobachtung kann die Hypothese eines Verlustes des Propofols als Ursache für einen negativen MDPE zum Messzeitpunkt T4 unterstützen.

Der kardiopulmonale Bypass verursacht zudem weitere pharmakokinetische Veränderungen. Großen Einfluss auf die Pharmakologie hat unter anderem das Priming-

Volumen der Herz-Lungen-Maschine. Die Eigenschaften der Medikamente spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Medikamente mit lipophilen Eigenschaften werden eher vom Oxygenator adsorbiert als hydrophile und unterliegen somit einer größeren Veränderung während eines kardiopulmonalen Bypasses. Das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine führt zu einem Hämodilutionseffekt und damit zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens. Die Plasmakonzentration eines Medikamentes ist abhängig von dem Grad der Plasmaproteinbindung und vom initialen Verteilungsvolumen. Bei Medikamenten wie Propofol mit einer hohen Plasmaproteinbindung führt die Hämodilution zu einer relativen Zunahme der freien ungebundenen Fraktion. Da es auch aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften vom Oxygenator gebunden wird, nimmt zu Beginn des Bypasses die Konzentration des Propofols im Plasma ab (Rosen und Rosen, 1997). Dies soll im Verlauf jedoch weiter diskutiert werden.

Eine abnehmende Tendenz der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration war wie bereits erwähnt zu erkennen, allerdings ergab sich nur ein signifikanter Unterschied dieser Konzentrationen zwischen den Messzeitpunkten T1 und T4.

Auch das beste mathematische Modell kann die tatsächlichen physiologischen Vorgänge nicht exakt beschreiben. Verteilung, Elimination und Wirkung der Medikamente sind in jedem Individuum unterschiedlich und somit wird es wohl auch immer Abweichungen zwischen den von dem TCI-System errechneten und den tatsächlich im Blut vorhandenen Plasmakonzentrationen geben. Selbst wenn das System die Konzentration im Blut messen könnte, würden doch weitere Faktoren, wie zum Beispiel Interaktion mit gleichzeitig verabreichten Medikamenten, Einfluss auf die Pharmakokinetik und damit die Plasmakonzentration des Medikamentes haben. Jedoch helfen TCI-Systeme, die gewünschte Plasmakonzentration schneller zu erreichen, als dies mit den konventionellen Methoden möglich ist (Heidegger et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zu keiner signifikanten Korrelation zwischen der gemessenen und der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration kam, und die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer vergleichbar und somit repräsentativ sind. Im Verlauf der Narkose vor und während des kardiopulmonalen Bypasses wurde die Propofolkonzentration von dem TCI-System durchgehend unterschätzt. Die MDPE- und die MDAPE-Werte lagen jedoch im akzeptablen Bereich. Nach Beendigung des Bypasses allerdings überschätzte der TCI-Perfusor die Propo-

folkonzentration. Dies könnte eventuell an der inflammatorischen Antwort des Körpers auf den Bypass mit Verlust von Flüssigkeit und damit auch von Propofol in das Interstitium liegen.

4.2 Untersuchungen des Einflusses der Kardioplegie auf die gemessene/berechnete Propofol-Plasma-Konzentration

Entgegen unserer Hypothese konnte eine Abhängigkeit der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen von der applizierten Kardioplegiemenge nicht eindeutig festgestellt werden. Einen signifikanten Unterschied ergab zwar der Vergleich der gemessenen Propofolwerte zu den beiden Messzeitpunkten T1 und T4 bei einer Kardioplegiegesamtmenge von bis zu 1500 ml, der Vergleich der Konzentrationen zu den anderen Messzeitpunkten untereinander ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied. Bei einer Kardioplegiegesamtmenge von über 1500 ml war dieser signifikante Unterschied nicht zu erkennen. So konnte die Vermutung eines Verdünnungseffektes des Blutplasmas durch den initialen Kardioplegiebolus in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Allerdings schien die Spektrale Entropie (SE) auf eine Kardioplegiemenge von über 1500 ml als initialem Bolus mit einer signifikanten Abnahme zu reagieren. Es gab signifikante Unterschiede der SE zwischen den Messzeitpunkten T1 und jeweils T2 und T3. Dieses Verhalten der SE konnte auch ab einer Kardioplegiegesamtmenge über 1500 ml festgestellt werden. Beim BIS-Index bestand nur ein signifikanter Unterschied zwischen Zeitpunkt T3 und T1 bei Patienten, die insgesamt mehr als 1500 ml Kardioplegie erhalten hatten. Da eine Verdünnung des Blutplasmas durch die Kardioplegie eher zu einer geringeren Hypnosetiefe und zu höheren Werten von Entropie und BIS führen müsste, sprechen auch diese Befunde gegen einen relevanten Einfluss der applizierten Kardioplegiemenge auf die Propofol-Plasmakonzentration.

Wir fassen zusammen, dass es zu keinem relevanten Verdünnungseffekt des Plasmas durch die Kardioplegien gekommen ist. Eine signifikante Abnahme der Propofol-Plasma-Konzentrationen konnte nur bei Patienten mit einer Kardioplegiegesamtmenge von bis zu 1500 ml zwischen T1 und T4 festgestellt werden.

4.3 Korrelation von BIS und SE

In dieser Studie wurde nur der SE-Wert (Spektrale Entropie) der Entropiemessung in die Studie miteinbezogen, da man festgestellt hat, dass der BIS-Index (XP-Software Version 3.1) bei älteren Menschen über 65 Jahre besser mit der SE als mit der RE (Response Entropie) korreliert (Arnold et al., 2007).

In der vorliegenden Studie ergab die Korrelationsanalyse, dass die BIS-Werte signifikant mit den zum gleichen Zeitpunkt erfassten SE-Werten korrelierten. Dies war auch zu erwarten, da bereits mehrere andere Studien zu der gleichen Erkenntnis kamen. Die Arbeitsgruppe Schmidt et al. zum Beispiel untersuchte 25 Frauen, bei denen kleine gynäkologische Eingriffe durchgeführt wurden. Sie erhielten eine Narkose mit Propofol und Remifentanyl. Nach Narkoseeinleitung kam es zu einer Abnahme, bei Ausleitung der Narkose wieder zu einer Zunahme der BIS- und Entropiewerte. BIS und SE korrelierten signifikant miteinander. Zudem verglichen Schmidt et al. diese EEG-Parameter mit dem Reaktionsvermögen der Patienten, beurteilt anhand der so genannten Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAAS). Die Autoren folgerten, dass BIS und Entropie vergleichbar seien und die unterschiedlichen Schritte des Narkoseablaufes (Einleitung, Aufrechterhaltung, Wiedererlangen des Bewusstseins) gut und verlässlich wiedergäben. Allerdings könnten diese Werte nicht eindeutig zur Differenzierung unterschiedlicher Narkosetiefen während der Aufrechterhaltung der Narkose herangezogen werden (Schmidt et al., 2004).

Auch Martorano et al. konnten bei einer Untersuchung von 20 neurochirurgischen Patienten während einer Hirnoperation mit Kraniotomie eine signifikante Korrelation zwischen SE und BIS feststellen. Für die Narkose wurde Propofol über eine TCI-Pumpe appliziert (Martorano et al., 2006).

Obwohl andere Arbeitsgruppen Vorteile der einen EEG-Messung gegenüber der anderen vermuten (Ellerkmann et al., 2006), können wir trotzdem davon ausgehen, dass der BIS-Index und die spektrale Entropie ähnlich reagieren und die Narkosetiefe vergleichbar widerspiegeln können. Ellerkmann et al. sahen nur einen geringfügigen Vorteil des BIS-Index gegenüber der Entropie während einer Propofol-Narkose (Ellerkmann et al., 2006).

Zusammenfassend können wir feststellen, dass der BIS-Index und die Spektrale Entropie signifikant miteinander korrelieren und vergleichbar auf Änderungen während

der Narkose reagieren.

4.4 Korrelation der EEG-Parameter mit der gemessenen/berechneten Propofol-Plasma-Konzentration

Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für jeweils jeden einzelnen Patienten konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den BIS-/ SE-Werten und den von dem TCI-System kalkulierten bzw. den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen gezeigt werden, obwohl mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen diesen Daten belegen konnten (Doi et al., 1997, Iselin-Chaves et al., 1998). Auch Leslie et al. zeigten bei der Untersuchung von 14 gesunden männlichen Freiwilligen einen linearen Zusammenhang zwischen dem BIS-Index und der Propofol-Plasma-Konzentration (Leslie et al., 1995).

Fehlende Korrelationen des BIS mit den gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen lassen sich vielleicht dadurch erklären, dass Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkung von Anästhetika auf den BIS-Index Plateaus bei BIS-Werten im Bereich von 40 ergaben (Kreuer et al., 2004, Olofsen und Dahan, 1999).

In einer Studie von Hoymork et al. wurden unter BIS-Monitoring Propofol und Remifentanyl über ein TCI-System während laparoskopischer Cholezystektomien zugeführt. 20 Patienten wurden in diese klinische Studie eingeschlossen. Die mittleren BIS-Werte lagen hier während der Operation bei 42 ± 7 (also im Bereich des so genannten pharmakodynamischen Plateaus). Diese Arbeitsgruppe konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen dem BIS-Index und den Propofolplasmakonzentrationen feststellen. Man kam zu dem Schluss, dass der BIS-Index kein adäquates Maß für den aktuellen Propofolplasmaspiegel sei (Hoymork et al., 2000).

In einer anderen Studie konnten Hoymork et al. sogar bei BIS-Werten zwischen 45 und 60 (also außerhalb des Bereiches des pharmakodynamischen Plateaus) zeigen, dass der BIS-Index und die Propofolplasmakonzentrationen nicht miteinander korrelieren. Dazu untersuchte die Arbeitsgruppe 21 Patienten während einer laparoskopischen Cholezystektomie. Propofol wurde als TCI individuell so dosiert, dass der BIS-Index während der Narkose zwischen 45 und 60 lag (Hoymork et al., 2003).

Bruhn et al. kamen bei der Untersuchung von zwei gesunden freiwillig teilnehmenden jungen Frauen (28 und 31 Jahre alt) zu dem Ergebnis, dass Veränderungen der

Anästhetikakonzentrationen in einem BIS-Bereich von 30 bis 40 durch den BIS nur ungenügend widergespiegelt werden (Bruhn et al., 2001).

Johansen et al. konnten zeigen, dass eine BIS-gesteuerte Narkose bei Werten unter 50 keinen Vorteil gegenüber einer nicht EEG-überwachten Narkose hat (Johansen et al., 2000).

In der vorliegenden Studie lag der BIS-Index im Durchschnitt ebenfalls zwischen 30 und 40 (siehe Tab. 5), womit man sich dieser Annahme anschließen kann und davon ausgehen kann, dass der BIS-Index auch in dieser Studie in diesem Bereich nicht adäquat auf die Änderung der Propofolplasmakonzentrationen reagiert. In einigen Fällen, besonders zu Zeiten der Hypothermie kam es vor, dass der BIS die empfohlene untere Grenze von 40 unterschritten hat. Bei BIS-Werten unter 40 ist mit dem Auftreten von so genannten Burst-Suppression-Mustern im EEG zu rechnen. Dies entspricht nach allgemeiner Auffassung einer zu tiefen Narkose.

Kakinohana et al. sehen einen direkten Zusammenhang zwischen der Propofol-Plasma-Konzentration und dem BIS-Index. Der BIS-Index sei nützlich, um Informationen über den Propofolplasmaspiegel geliefert zu bekommen. Diese Arbeitsgruppe berichtet über einen Fall, in dem es während einer Operation an der thorakalen Aorta nach Abklemmen des Gefäßes zu einem raschen BIS-Abfall gekommen sei und der BIS-Index die Null erreichte. Nach Stoppen der Propofolinfusion sei es zu einem Wiederanstieg des BIS-Index gekommen. Ein neurologisches Defizit sei nach dem Aufwachen aus der Narkose nicht aufgetreten (Kakinohana et al., 2003).

In der aktuellen Studie kam es zum Messzeitpunkt T3 bei 4 Patienten ebenfalls zu einem BIS-Index mit dem Wert Null. Dies ließe sich dadurch erklären, dass die Hypothermie den BIS-Index sehr stark negativ beeinflusst. Zum Messzeitpunkt T3, also 30 Minuten nach erster Kardioplegiegabe, war der Körper bereits heruntergekühlt.

Wir konnten in unserer Studie keinen erhöhten Propofolplasmaspiegel gegenüber dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs in diesen vier Fällen feststellen. Die SE lag bei drei der vier Patienten zum selben Zeitpunkt ebenfalls bei Null. In dem vierten Fall lag die SE bei 3, was auch noch als sehr niedrig einzustufen ist.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass der BIS-Index und die Spektrale Entropie nicht mit der gemessenen und auch nicht mit der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration korrelieren. Andere Studien konnten bereits zeigen, dass der

BIS-Index ab Werten unter 40 nicht mehr adäquat auf Änderungen der Propofolkonzentration reagiert. In der aktuellen Studie lag der BIS ebenfalls in einigen Fällen in diesem Bereich.

5. Zusammenfassung

Thema: Vergleich der berechneten mit der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration bei kardiochirurgischen Patienten.

Material und Methoden: Es erfolgte im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie die Datenerhebung bei insgesamt 59 kardiochirurgischen Patienten, bei denen Eingriffe in Hypothermie unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden.

Die Einschlusskriterien der Studie waren: Alter über 18 Jahre, elektive kardiochirurgische Eingriffe in Hypothermie, Klassifikation der American Society of Anesthesiologists Status II-IV, schriftliche Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren: Neurologische Vorerkrankungen, gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, manifeste Linksherzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 40%, Notfalleingriffe, Unverträglichkeit gegen Propofol, Schwangerschaft, Herzrhythmusstörungen. Die Patienten erhielten eine total intravenöse Anästhesie mit Propofol welche als Target controlled Infusion durchgeführt wurde. Bei dem TCI-Verfahren wird die Plasmakonzentration von Propofol zu jedem Zeitpunkt während der Anästhesie berechnet.

In dieser Studie sollte der Einfluss der Propofol-Plasma-Konzentration auf prozessierte Parameter des Elektroenzephalogramms (Bispectral-Index, spektrale Entropie) untersucht werden. Zusätzlich wurde die tatsächliche Propofol-Plasma-Konzentration mit der durch pharmakokinetische Modellbildung (Target controlled Infusion) berechneten Plasmakonzentration verglichen. Dazu wurde den Patienten zu vier festgelegten Zeitpunkten Blut abgenommen: 15 Minuten nach Narkoseeinleitung, 15 und 30 Minuten nach erster Kardioplegiegabe und kurz nach Protamingabe. Während dieser Blutentnahmen wurden sowohl die Bispektral-Index- bzw. Entropiewerte als auch die berechneten Propofol-Plasma-Konzentrationen der TCI-Pumpe notiert. Das gewonnene Blut wurde mittels High-Performance-Liquid-Chromatographie quantitativ auf Propofol untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss der Kardioplegie auf die gemessenen Propofol-Plasma-Konzentrationen, den Bispektralen Index und die Spektrale Entropie untersucht.

Ergebnisse: Die Auswertung der gewonnenen Daten ergab keine signifikante Korrelation der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration weder mit dem Bispektralen Index noch mit der Spektralen Entropie. Die berechnete Propofol-Plasma-Konzentration zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation mit den Elektroenzepha-

logramm-Parametern. Die gemessene und die berechnete Propofol-Plasma-Konzentrationen korrelierten ebenfalls nicht signifikant miteinander. Ein Einfluss der Kardioplegie auf den Bispektral-Index und die Spektrale Entropie konnte nicht festgestellt werden. Allerdings war ein signifikanter Unterschied bezüglich der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration zwischen dem ersten und dem letzten Messzeitpunkt bei einer Kardioplegiemenge von bis zu 1500 ml zu erkennen. Die gemessene Propofol-Plasma-Konzentration zeigte im Verlauf eine abnehmende Tendenz und es konnte in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und dem vierten Messzeitpunkt festgestellt werden. Vor und während des Bypasses wurde die Propofolkonzentration vom TCI-System unterschätzt, während nach Beendigung des Bypasses die Konzentration überschätzt wurde.

Schlussfolgerung: Nach Kardioplegiegabe war bei Patienten mit einer Kardioplegiegesamtmenge von bis zu 1500 ml eine signifikante Abnahme der Propofol-Plasma-Konzentration zu beobachten. Ein Verdünnungseffekt ist jedoch als Ursache dafür eher unwahrscheinlich, da sich bei einer Kardioplegiemenge von über 1500 ml keine signifikante Abnahme der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration zeigte. Die Propofolkonzentration zeigte jedoch im Gesamtkollektiv eine abnehmende Tendenz im Verlauf der Narkose. Möglicherweise kommt es im Rahmen der inflammatorischen Reaktion auf den kardiopulmonalen Bypass und der damit einhergehenden Störung der vaskulären Barriereintegrität nicht nur zu einem Verlust von intravaskulärer Flüssigkeit, sondern auch von Propofol in das Interstitium. Ein Einfluss des Alters, des Geschlechtes und des Body Mass-Index auf die Divergenz der gemessenen und der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration konnte nicht festgestellt werden. Der Bispektral-Index und die Spektrale Entropie korrelierten nicht signifikant mit der gemessenen und der berechneten Propofol-Plasma-Konzentration. Die spektrale Entropie und der Bispektral-Index reagierten ähnlich und sind in ihrer Interpretation vergleichbar. Das Target-controlled-infusion-System unterschätzt die Propofol-Plasma-Konzentration vor und während des kardiopulmonalen Bypasses, während sie es die Propofol-Plasma-Konzentration nach dem Bypass überschätzt.

6. Literaturverzeichnis

- Albertin, A., Poli, D., La Colla, L., Gonfalini, M., Turi, S., Pasculli, N., La Colla, G., Bergonzi, P. C., Dedola, E. and Fermo, I. (2007) *Br J Anaesth*, **98**, 66-75.
- Anderson, R. E. and Jakobsson, J. G. (2004) *Br J Anaesth*, **92**, 167-70.
- Arnold, G., Kluger, M., Voss, L. and Sleight, J. (2007) *Anaesthesia*, **62**, 907-12.
- Ascione, R., Lloyd, C. T., Underwood, M. J., Lotto, A. A., Pitsis, A. A. and Angelini, G. D. (2000) *Ann Thorac Surg*, **69**, 1198-204.
- Barvais, L., Rausin, I., Glen, J. B., Hunter, S. C., D'Hulster, D., Cantraine, F. and d'Hollander, A. (1996) *J Cardiothorac Vasc Anesth*, **10**, 877-83.
- Bein, B. (2006) *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, **20**, 101-9.
- Berger, H. (1929) *European Archives of Psychiatry and clinical Neuroscience*, **87**, 527-570.
- Brix-Christensen, V. (2001) *Acta Anaesthesiol Scand*, **45**, 671-9.
- Bruhn, J., Bouillon, T. W. and Shafer, S. L. (2001) *Br J Anaesth*, **87**, 505-7.
- Bundesamt, S. (2007) *Reihe 6.2.1*.
- Caton, R. (1875) *British medical Journal*, **2**, 278.
- Coetzee, J. F., Glen, J. B., Wium, C. A. and Boshoff, L. (1995) *Anesthesiology*, **82**, 1328-45.
- Doi, M., Gajraj, R. J., Mantzaridis, H. and Kenny, G. N. (1997) *Br J Anaesth*, **78**, 180-4.
- Ellerkmann, R. K., Soehle, M., Alves, T. M., Liermann, V. M., Wenningmann, I., Roepcke, H., Kreuer, S., Hoeft, A. and Bruhn, J. (2006) *Anesth Analg*, **102**, 1456-62.
- Fechner, J., Albrecht, S., Ihmsen, H., Knoll, R., Schwilden, H. and Schuttler, J. (1998) *Anaesthesist*, **47**, 663-8.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. (2005) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier GmbH, München, Urban & Fischer Verlag.
- Frolich, M. A., Dennis, D. M., Shuster, J. A. and Melker, R. J. (2005) *Br J Anaesth*, **94**, 434-7.
- Gepts, E. (1998) *Anaesthesia*, **53 Suppl 1**, 4-12.
- Gepts, E., Camu, F., Cockshott, I. D. and Douglas, E. J. (1987) *Anesth Analg*, **66**, 1256-63.

- Glass, P. J., Jacobs, J. R. and Reeves, J. G. (1990) *Miller, R.D. (Ed.), Anesthesia, 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York, 367-388.*
- Glass, P. S., D.K., G., Ginsberg, B., Reves, J. G. and Jacobs, J. R. (1989) *Anesthesiology, 71, A277.*
- Heidegger, T., Minto, C. F. and Schnider, T. W. (2004) *Anaesthesist, 53, 95-110.*
- Hoymork, S. C., Raeder, J., Grimsmo, B. and Steen, P. A. (2000) *Acta Anaesthesiol Scand, 44, 1138-44.*
- Hoymork, S. C., Raeder, J., Grimsmo, B. and Steen, P. A. (2003) *Br J Anaesth, 91, 773-80.*
- Hu, C., Horstman, D. J. and Shafer, S. L. (2005) *Anesthesiology, 102, 639-45.*
- Iselin-Chaves, I. A., Flaishon, R., Sebel, P. S., Howell, S., Gan, T. J., Sigl, J., Ginsberg, B. and Glass, P. S. (1998) *Anesth Analg, 87, 949-55.*
- Johansen, J. W. and Sebel, P. S. (2000) *Anesthesiology, 93, 1336-44.*
- Johansen, J. W., Sebel, P. S. and Sigl, J. C. (2000) *J Clin Anesth, 12, 433-43.*
- Kakinohana, M., Miyata, Y., Kawabata, T., Kawashima, S., Tokumine, J. and Sugahara, K. (2003) *Anesthesiology, 99, 1223-5.*
- Karow, T. and Lang-Roth, R. (2007) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.*
- Kenny, G. N. and White, M. (1990) *Anaesthesia, 45, 692-3.*
- Kreuer, S., Wilhelm, W., Grundmann, U., Larsen, R. and Bruhn, J. (2004) *Anesth Analg, 98, 692-7, table of contents.*
- Larmann, J. and Theilmeier, G. (2004) *Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 18, 425-38.*
- Lehmann, A., Boldt, J., Rompert, R., Thaler, E., Kumle, B. and Weisse, U. (2001a) *J Cardiothorac Vasc Anesth, 15, 445-50.*
- Lehmann, A., Boldt, J., Thaler, E., Piper, S. and Weisse, U. (2002) *Anesth Analg, 95, 639-44, table of contents.*
- Lehmann, A., Thaler, E. and Boldt, J. (2001b) *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 36, 683-92.*
- Leslie, K., Sessler, D. I., Schroeder, M. and Walters, K. (1995) *Anesth Analg, 81, 1269-74.*
- Li, Y. H., Xu, J. H., Yang, J. J., Tian, J. and Xu, J. G. (2005) *J Zhejiang Univ Sci B, 6, 43-8.*
- Marsh, B., White, M., Morton, N. and Kenny, G. N. (1991) *Br J Anaesth, 67, 41-8.*

- Newson, C., Joshi, G. P., Victory, R. and White, P. F. (1995) *Anesth Analg*, **81**, 486-91.
- Olofsen, E. and Dahan, A. (1999) *Anesthesiology*, **90**, 1345-53.
- Martorano, P., Falzetti, G. and Pelaia, P. (2006) *J Neurosurg Anesthesiol*, **18**, 205-10.
- Passot, S., Servin, F., Allary, R., Pascal, J., Prades, J. M., Auboyer, C. and Molliex, S. (2002) *Anesth Analg*, **94**, 1212-6, table of contents.
- Phillips, A. A., McLean, R. F., Devitt, J. H. and Harrington, E. M. (1993) *Can J Anaesth*, **40**, 922-6.
- Raja, S. G. and Dreyfus, G. D. (2005) *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, **13**, 382-95.
- Rampil, I. J. (1998) *Anesthesiology*, **89**, 980-1002.
- Rosen, D. A. and Rosen, K. R. (1997) *J Cardiothorac Vasc Anesth*, **11**, 337-40.
- Russell, D., Wilkes, M. P., Hunter, S. C., Glen, J. B., Hutton, P. and Kenny, G. N. (1995) *Br J Anaesth*, **75**, 562-6.
- Schmidt, G. N., Bischoff, P., Standl, T., Hellstern, A., Teuber, O. and Schulte Esch, J. (2004) *Anesthesiology*, **101**, 1283-90.
- Schraag, S., Flaschar, J. and Georgieff, M. (2000) *Anesthesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther*, **35**, 12-20.
- Schraag, S., Kreuer, S., Bruhn, J., Frenkel, C. and Albrecht, S. (2008) *Anaesthesist*, **57**, 223-30.
- Schuttler, J. and Schwilden, H. (1999) *Acta Anaesthesiol Belg*, **50**, 187-91.
- Schuttler, J., Schwilden, H. and Stoekel, H. (1983) *Anaesthesia*, **38 Suppl**, 53-6.
- Sebel, P. S., Lang, E., Rampil, I. J., White, P. F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N. T., Glass, P. S. and Manberg, P. (1997) *Anesth Analg*, **84**, 891-9.
- Servin, F., Farinotti, R., Haberer, J. P. and Desmots, J. M. (1993) *Anesthesiology*, **78**, 657-65.
- Shafer, A., Doze, V. A., Shafer, S. L. and White, P. F. (1988) *Anesthesiology*, **69**, 348-56.
- Struys, M., Versichelen, L., Thas, O., Herregods, L. and Rolly, G. (1997) *Anaesthesia*, **52**, 41-50.
- Tackley, R. M., Lewis, G. T., Prys-Roberts, C., Boaden, R. W., Dixon, J. and Harvey, J. T. (1989) *Br J Anaesth*, **62**, 46-53.
- Tonner, P. H. and Bein, B. (2006) *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, **20**, 147-59.

- Triem, J. G., Rohm, K. D., Boldt, J. and Piper, S. N. (2006) *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, **41**, 150-5.
- Varvel, J. R., Donoho, D. L. and Shafer, S. L. (1992) *J Pharmacokinet Biopharm*, **20**, 63-94.
- Vuyk, J., Engbers, F. H., Burm, A. G., Vletter, A. A. and Bovill, J. G. (1995) *Anesth Analg*, **81**, 1275-82.
- Vuyk, J., Oostwouder, C. J., Vletter, A. A., Burm, A. G. and Bovill, J. G. (2001) *Br J Anaesth*, **86**, 183-8.
- Wilhelm, W., Bruhn, J., Kreuer, S. (2005) *Überwachung der Narkosetiefe; Grundlagen und klinische Praxis*, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Berthold Bein, der mich bei der Bearbeitung dieses Themas betreut hat.

Herrn Prof. Dr. med. J. Scholz danke ich für die Überlassung des Themas und dafür, dass ich an seiner Klinik alle Möglichkeiten zur Bearbeitung meiner Arbeit hatte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin und der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die mir immer hilfsbereit zur Seite gestanden haben, und ohne deren Hilfe die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren danke ich Frau Margret Betz für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Probenanalyse mit einer von ihr eigens entwickelten Bestimmungsmethode und Herrn Christian Casadio für seine Hilfe bei der EDV.

8. Lebenslauf

Personalien

Name: Leweke
 Vorname: Rike
 Geburtsdatum/Ort: 24.11.1982 Wyk auf Föhr
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Bildung

1989 - 1993 Grundschule Wyk auf Föhr
 1993 - 2002 Gymnasium Insel Föhr
 2002 Abitur

Medizinstudium

2002 - 2008 Christian-Albrecht-Universität Kiel
 August 2004 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach alter AO
 Dezember 2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach neuer AO

Praktisches Jahr

August - Dezember 2007 Innere Medizin, St. Franziskus Hospital und DIAKO Flensburg
 Dezember 2007- April 2008 Pädiatrie, Westküstenklinikum Heide
 April - Juli 2008 Chirurgie, Universitätsklinikum Kiel

Beruf

Mai 2009 - August 2010 Assistenzarztstelle im evangelischen Amalie-Sieveking-Krankenhaus Hamburg, Abteilung für Innere Medizin

Seit August 2010

Assistenzarztstelle im Elbeklinikum Stade,
Pädiatrie

Dissertation

2006 - 2011

Vergleich der berechneten mit der gemessenen Propofol-Plasma-Konzentration bei kardiochirurgischen Patienten