

Anaesthesist 2005 · 54:1021–1031
 DOI 10.1007/s00101-005-0864-8
 Online publiziert: 24. Juni 2005
 © Springer Medizin Verlag 2005

Redaktion

T. Fuchs-Buder, Nancy
 J. Schüttler, Erlangen

J. Bruhn¹ · P. M. Schumacher² · T. W. Bouillon²

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Bonn

² Department Anästhesiologie, Universitätsspital, Bern, Schweiz

Wirkortäquilibration, Anschlagzeit, „time to peak effect“

Bedeutung pharmakokinetisch-dynamischer Prinzipien für die tägliche klinische Praxis

In kaum einem anderen klinischen Fach ist die exakte Dosierung von Medikamenten so entscheidend wie in der Anästhesie. Unmittelbar anästhesierelevante Medikamente (volatile Anästhetika, Hypnotika, Opiate und Muskelrelaxanzien) führen entweder schon bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu einer erheblichen Patientengefährdung (Muskelrelaxanzien) oder führen bei Überdosierungen zu unmittelbar interventionsbedürftigen Situationen (Kreislauf und/oder Atemdepression). Unterdosierungen werden ebenfalls schlecht toleriert; der Begriff „awareness“ wird inzwischen auch von der Laienpresse verwendet. Erhebliche Herzfrequenz- und Blutdruckanstiege nach Reizen, wie Intubation oder Hautschnitt, gefährden insbesondere kardial vorbelastete Patienten. Erschwerend kommt hinzu, dass in Abhängigkeit vom Stimulationsniveau die Dosierung von Anästhetika während der Narkose angepasst werden muss und die Verabreichungsdauer von anästhesierelevanten Medikamenten oft erheblich geringer ist als ihre Eliminationshalbwertszeit, sich das System also praktisch nie im Fließgleichgewicht („steady state“) befindet. Daraus folgt, dass das Verständnis von „Non-steady-state-Phänomenen“ dem Anästhesisten eine Hilfestellung bei der rationalen Auswahl und Dosierung von Anästhetika bietet.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Aspekt der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Non-steady state, den unterschiedlichen Zeitverlauf von Plasma- und Effektkompartimentkonzentration (synonym zu „Konzentration am Wirkort“ und „Konzentration in der Biophase“) zu erläutern und die Rolle der Wirkortäquilibrationskonstanten k_{e0} mit direktem Bezug zur täglichen klinischen Praxis zu verdeutlichen. Folgende Fragestellungen dienen als Anwendungsbeispiele:

- Warum hat Succinylcholin eine sehr kurze Anschlagzeit?
- „Rapid sequence induction“ von niereninsuffizienten Patienten mit Atracurium,
- Handhabung der TCI (Plasma- vs. Effektkompartimentkonzentrationen, Rapid sequence induction mit TCI),
- optimaler Zeitpunkt der Gabe eines lang wirkenden Opiates vor dem Ende einer remifentanilbasierten Narkose,
- Vermeidung von Atemdepression bei der Analgosedierung mit Opiaten.

Grundlagen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, wie sie in der hervorragenden Übersichtsarbeit von Heidegger et al. [16] in dieser Zeitschrift beschrieben

wurden, werden vorausgesetzt; eine gewisse Redundanz mit dem Abschnitt „Konzept des Wirkortkompartiments“ und „Prädiktoren für die Geschwindigkeit des Wirkeintritts“ wird in Kauf genommen.

Konzept der Wirkortkonzentration, Äquilibration zwischen Wirkort und Plasmakonzentration

Obwohl nach Beginn der intravenösen oder inhalativen Verabreichung eines Medikaments unmittelbar ein Konzentrationsanstieg im Blut messbar ist, lässt sich eine zeitliche Verzögerung bis zum Eintritt der Medikamentenwirkung beobachten. Dies erklärt man sich durch die Zeit, die das Medikament benötigt, um den eigentlichen Wirkort, z. B. für Muskelrelaxanzien die motorische Endplatte oder für Hypnotika Strukturen im Gehirn, zu erreichen. Das Medikament muss auf dem Blutweg nahe an den Wirkort transportiert werden, zusätzlich Gewebe durchdringen, sich evtl. an einen Rezeptor binden und einen intrazellulären Prozess auslösen. Dies führt dazu, dass im Non-steady state die Plasmakonzentration nicht mit dem Effekt korreliert, auf den ersten Blick eine Widerlegung der deterministischen und kausalen Dosis-Konzentration-Effektbeziehung. Selbstverständlich kann

Tabelle 1

Repräsentative k_{e0} -Werte und $t_{1/2} k_{e0}$ für volatile Anästhetika, Hypnotika, Opiode und Muskelrelaxanzien mit entsprechenden Literaturangaben

Medikament	k_{e0} [min ⁻¹]	$t_{1/2} k_{e0}$ [min ⁻¹]	Endpunkt; Literatur
<i>Narkosegase</i>			
• Desfluran	0,61	1,1	EEG [31]
• Sevofluran	0,29	2,4	EEG [31]
• Isofluran	0,29	2,4	EEG [31]
<i>i.v.-Hypnotika</i>			
• Propofol	0,46	1,5	EEG [35]
• Thiopental	0,51	1,4	EEG [26]
• Midazolam	0,14	5,0	EEG [7]
• Etomidat	0,22	3,2	EEG (Schwein) [19]
<i>Opiode</i>			
• Remifentanil	0,57	1,2	EEG [29]
• Alfentanil	0,77	0,9	EEG [12, 36]
• Sufentanil	0,11	6,3	EEG [37]
• Fentanyl	0,11	6,3	EEG [37]
• Piritramid	0,041	16,8	Postop. Analg. [20]
<i>Relaxanzien</i>			
• Succinylcholin	0,06	11,6	Muskelkraft [33]
• Succinylcholin	0,10	6,9	Muskelkraft [23]
• Mivacurium	0,07; 0,09	9,9; 7,7	Muskelkraft [9, 27]
• Atracurium	0,11	6,3	Muskelkraft [40]
• Vecuronium	0,13	5,3	Muskelkraft [11]
• Rocuronium	0,15	4,6	Muskelkraft [40]
• Pancuronium			

EEG Elektroenzephalogramm.

im Gegensatz zur Plasmakonzentration die Wirkortkonzentration nicht direkt gemessen werden. Dagegen ist der Zeitverlauf der Wirkung von Hypnotika (Elektroenzephalogramm, EEG), Opioiden (EEG und Atemminutenvolumen bei konstantem p_aCO_2) und Muskelrelaxanzien (Kontraktionskraft) relativ einfach quantifizierbar. Aus der Verschiebung zwischen Konzentrationszeitverlauf im Plasma und dem Zeitverlauf des klinischen Effekts (Hysterese) kann mithilfe von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modellen die Wirkortäquilibriumskonstante k_{e0} [1/min] ermittelt werden [17, 39]. Konzeptionell beschreibt k_{e0} einen Transportprozess erster Ordnung entlang des Konzentrationsgefälles zwischen Plasma und Wirkort.

$$dC_e/dt = k_{e0} * (C_p(t) - C_e(t)) \quad (1)$$

C_e : Effektkompartimentkonzentration
 C_p : Plasmakonzentration.
 k_{e0} : Transferkonstante zwischen Plasma und Effektkompartiment.

Je kleiner k_{e0} ist, desto größer ist die zeitliche Verschiebung zwischen der Plasma- und Wirkortkonzentration des Pharmakons. Je größer k_{e0} ist, desto kleiner ist die zeitliche Verschiebung zwischen Plasma- und Wirkortkonzentration des Pharmakons. Es ist anschaulicher, die korrespondierende Äquilibriumshalbwertszeit zu betrachten.

$$t_{1/2k_{e0}} = \ln 2/k_{e0} [\text{min}] \quad (2)$$

In **Abb. 1a, b** ist dieser Sachverhalt für die endexpiratorische Desflurankonzentration und die „approximate entropy“, einen univariaten Deskriptor des EEGs, dargestellt. In **Tabelle 1** sind die repräsentativen k_{e0} Werte und $t_{1/2} k_{e0}$ für volatile Anästhetika, Hypnotika, Opiode und Muskelrelaxanzien mit den entsprechenden Literaturstellen aufgeführt.

Aus den angegebenen k_{e0} -Werten ergibt sich unmittelbar, warum Thiopental Standardmedikament für die „rapid sequence induction“ ist, nicht jedoch, warum Succinylcholin mit einer erstaunlich

langsamen Wirkortäquilibrium, die der klinischen Erfahrung zu widersprechen scheint, für diese Indikation verwendet wird (Erläuterung folgt). Auf die Bedeutung der k_{e0} -Werte der verschiedenen Opiate für die Atemdepression wird später eingegangen.

Bei konstanter Plasmakonzentration (z. B. Verwendung einer TCI mit Ansteuerung des zentralen Kompartiments) gleichen sich Plasmakonzentration und Wirkortkonzentration in Abhängigkeit von der Äquilibriumshalbwertszeit an. Bei konstanter Plasmakonzentration beträgt die Konzentration am Wirkort nach 4 Äquilibriumshalbwertszeiten ($t_{1/2} k_{e0}$) mehr als 90% der Plasmakonzentration und kann als äquivalent zur Plasmakonzentration angesehen werden. Die Bedeutung dieses Prinzips für die praktische Anwendung wird im Abschn. „ k_{e0} und Target controlled infusion“ erläutert.

Bei Bolusdosierung ist das Konzept der „Anschlagzeit“, also der Geschwindigkeit des Wirkeintritts nach Injektion, bedeutsam. Wie aus Gleichung 1 ersichtlich wird, hängt die Geschwindigkeit des Wirkeintritts (i.e. die Geschwindigkeit des Konzentrationsanstiegs im Effektkompartiment) nicht nur von k_{e0} , sondern auch von der Konzentrationsdifferenz zwischen Plasma und Effektkompartiment ab. Man kann den Wirkeintritt jedes beliebigen Medikaments beschleunigen, indem man „hohe“ Dosen verabreicht, nimmt dann jedoch eine überschießende Wirkung in Kauf. Jeder kennt den klinischen „Eindruck“, dass 0,3 mg Fentanyl „rascher anschlagen“ als 0,1 mg Fentanyl. Ein objektives und dosisunabhängiges Maß der Geschwindigkeit des Wirkeintritts ist der Zeitpunkt der höchsten Konzentration im Effektkompartiment nach Bolusgabe („tpeak“), der *nur* bei Dosen mit submaximaler Wirkung dem Zeitpunkt des Maximaleffektes entspricht. Dieser Zeitpunkt wird nicht nur durch k_{e0} , sondern auch durch pharmakokinetische Eigenschaften des Medikaments bestimmt [16, 30]. Unserer Meinung nach ist tpeak weitaus besser als $t_{1/2} k_{e0}$ zur Klassifikation von Medikamenten bezüglich ihrer Anschlagzeit geeignet. In **Abb. 2** sind zur Erläuterung dieses Prinzips die Zeitverläufe der Plasmakonzentration und der Wirkortkonzentration nach Propofolbolusgabe aufgetragen.

In **Abb. 3a–c** sind die Zeitverläufe der Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen von Fentanyl, Remifentanyl und Alfentanil aufgetragen. An diesen Kurven möchten wir t_{peak} , das Verhältnis der maximalen Effektkompartimentkonzentration zur Spitzenkonzentration im Plasma ($C_e/C_p \max$) und eine zusätzliche Größe, die „Abklingzeit“ der verschiedenen Opiate, miteinander vergleichen. Unter „Abklingzeit“ verstehen wir die Zeit vom Erreichen der maximalen Effektkompartimentkonzentration bis zur ihrer Abnahme um 50% bzw. 75% nach *einem* Bolus (A_{50} , A_{75}). In **Tabelle 2** sind die korrespondierenden Werte aufgetragen. Es ist zu beachten, dass keine dieser Größen dosisabhängig ist.

Dies veranschaulicht, dass

- der Zusammenhang zwischen $t_{1/2 k_{e0}}$ und t_{peak} nicht intuitiv ableitbar ist (t_{peak} kann je nach Parameterkonstellation größer oder kleiner sein als $t_{1/2 k_{e0}}$);
- ein großes k_{e0} bzw. kleine $t_{1/2 k_{e0}}$ immer dazu führen, dass die maximale Effektkompartimentkonzentration als Fraktion der maximalen Plasmakonzentration nach Bolusgabe im Vergleich höher ist und
- der k_{e0} nicht nur das Einsetzen, sondern auch das Abklingen der Wirkung beeinflusst; hierbei dominieren mit größerem Ausmaß der Konzentrationsänderung pharmakokinetische Elemente (vgl. A_{50} vs. A_{75} von Remifentanyl und Alfentanil).

Dies entspricht den klinischen Beobachtungen, dass Remifentanyl und Alfentanil rascher „anschlagen“ als Fentanyl, und dass es sich bei Alfentanil *bei Einmalgabe* um ein extrem kurz wirksames Medikament handelt.

Für manche anästhesierelevante Medikamente sind mehrere k_{e0} -Werte beschrieben; hierbei bestehen z. T. große Unterschiede (**Tabelle 3**). Ausschließlich als Abstract veröffentlichte Daten oder „educated guesses“ („was fixed to“, „based on preliminary studies, data not shown“) wurden nicht berücksichtigt.

In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass der k_{e0} -Wert zum einen für verschiedene phar-

Anaesthesist 2005 · 54:1021–1031
DOI 10.1007/s00101-005-0864-8
© Springer Medizin Verlag 2005

J. Bruhn · P. M. Schumacher · T. W. Bouillon

Wirkortäquilibration, Anschlagzeit, „time to peak effect“. Bedeutung pharmakokinetisch-dynamischer Prinzipien für die tägliche klinische Praxis

Zusammenfassung

In der anästhesiologischen Pharmakologie spielen im Gegensatz zur internistischen Pharmakologie „Non-steady-state-Phänomene“ eine herausragende Rolle. Ihr Verständnis ist eine *conditio sine qua non* für die sichere und effiziente Applikation von anästhesierelevanten Medikamenten. Insbesondere die Verfügbarkeit der „optimierten target controlled infusion“ („optimized TCI“), von TCI-Systemen mit Ansteuerung des Effektkompartiments und dem relativ geringen Dosierungsspielraum bei „conscious sedation“ unter erhaltener Spontanatmung verlangen von Anästhesisten, sich

mit dem Konzept des Konzentrationsverlaufes am Wirkort auseinander zu setzen. Der Leser wird in die grundlegende Problematik eingeführt. Anwendungen der Prinzipien bei der Applikation von Muskelrelaxanzien, Propofol mit TCI-Systemen, volatilen Anästhetika und Opiaten werden erläutert.

Schlüsselwörter

Pharmakokinetik · Wirkortkompartiment · Wirkortäquilibration · Anschlagzeit · „Target-controlled-infusion- (TCI-)Systeme“ · Atemdepression

Effect compartment equilibration and time-to-peak effect. Importance of a pharmacokinetic-pharmacodynamic principle for the daily clinical practice

Abstract

Contrary to the situation in “classical” clinical pharmacology, non-steady state phenomena play a fundamental role for clinical pharmacology in anesthesia. Their understanding is of tantamount importance for the safe and efficient application of drugs relevant to anesthesia. Concepts like optimised target-controlled infusion (TCI), effect compartment targeting and the small margin of error tolerable during maintained spontaneous ventilation, force the anesthesiologist to acquire a firm understanding of the difference between the

concentration time course at the effect site vs. time course of the plasma concentration. The underlying concepts, their application for the rational use of muscle relaxants, propofol with TCI systems, volatile anaesthetics and opioids will be discussed.

Keywords

Pharmacokinetics · Effect site compartment · Effect compartment equilibration · Time-to-peak effect · Target-controlled infusion (TCI) systems · Respiratory depression

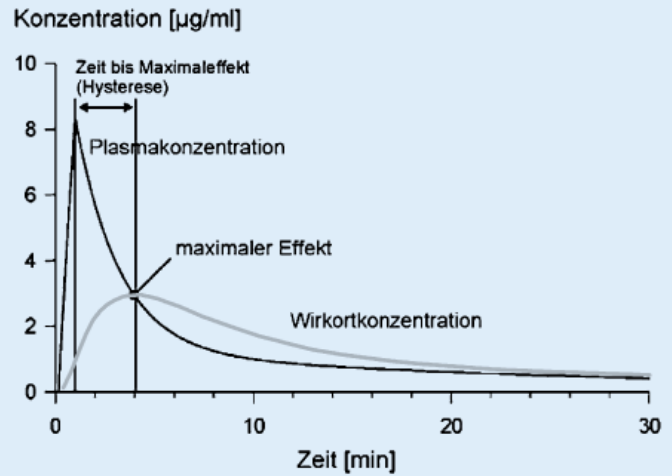
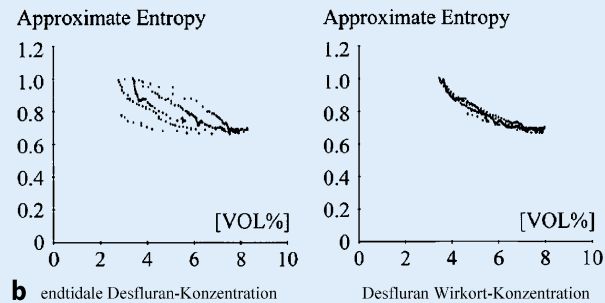
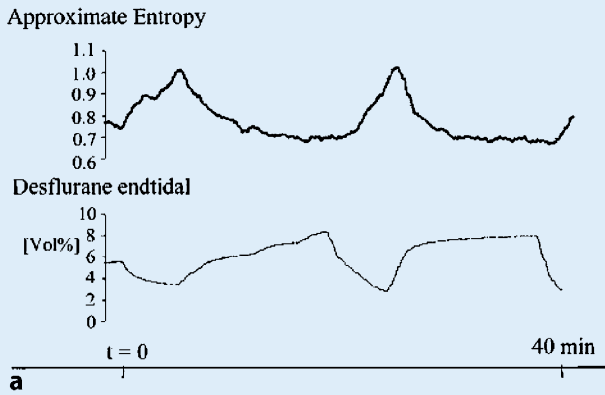


Abb. 2 ▲ Zeitverläufe der Plasmakonzentration und der Wirkortkonzentration nach Propofolbolusgabe. (Mod. nach Wietasch [44])

Abb. 1 ◀ a Endtidale Desflurankonzentration und approximate Entropie des EEG vs. Zeit ; b Beziehung zwischen approximativer Entropie des EEG und endtidaler Desflurankonzentration sowie zwischen approximativer Entropie des EEG und Desfluran-Wirkort-Konzentration. (Mod. nach Bruhn et al. [6])

makodynamische Endpunkte differieren kann und zum anderen nicht unabhängig von pharmakokinetischen Parametern betrachtet werden darf. Die Zeit des Auftretens der Spitzenkonzentration am Wirkort nach Bolusgabe ist die korrektere Messgröße zur Ermittlung der Anschlagzeit, da sie sowohl pharmakokinetische Faktoren als auch die Effektkompartimentäquilibration berücksichtigt [30]. Der k_{eo} von $1,21 \cdot 1/\text{min}$ wurde unter der Annahme des pharmakokinetischen Parametersatzes von Marsh unter der von Schnider ermittelten tpeak errechnet.

Wirkortäquilibration und Narkoseeinleitung

Für die Narkoseeinleitung wünschen wir uns in der klinischen Praxis Medikamente mit einer möglichst schnellen Anschlagzeit. Diese kann auf 2 Arten erzielt werden: Eine nur sehr kleine Verschiebung der Plasmakonzentrations- und Effekzeitverläufe (kleine $t_{1/2} k_{eo}$) oder eine hohe therapeutische Breite (i.e. Toleranz von Plasmakonzentrationen, die um ein Vielfaches über der EC_{50} für den erwünschten Effekt liegen). Ein Beispiel für die erste Konstellation sind Thiopental und Alfentanil, ein Beispiel für die zweite Konstellati-

on das klinisch am raschesten anschlagende anästhesierelevante Medikament, Succinylcholin. Wie oben schon erwähnt, zeichnet sich Succinylcholin erstaunlicherweise keineswegs durch eine rasche Äquilibration mit dem Effektkompartiment aus ($t_{1/2} k_{eo} = 11,5 \text{ min}$). Die einzige Möglichkeit, die klinisch beobachtbaren Anschlagzeiten zu erzielen, besteht also in der Erzeugung eines hohen Konzentrationsgefälles zwischen Plasma und Wirkort. Die maximalen Plasmakonzentrationen, die 0,5 min nach Injektion von 1 mg/kgKG erzielt wurden, entsprechen dem 70(!)-fachen der EC_{50} für die Abschwächung der Muskelkontraktion (50 µg/ml vs. 0,73 µg/ml). Allerdings erkaufte man sich mit dieser Strategie auch Wirkzeiten, die weit über den mit den kinetischen Eigenschaften des Medikaments erzielbaren liegen (die β -Eliminationshalbwertszeit von Succinylcholin beträgt 0,7 min, die Zeit bis zur 50%igen Erholung der Muskelkraft nach 1 mg/kgKG Bolus 10,2 min) [33]. Aus der relativen Überdosierung von Succinylcholin ergibt sich zusammen mit dem kleinen Verteilungsvolumen (keine nennenswerte Umverteilung möglich) auch der profunde wirkungsverlängernde Effekt von vererblichem/erworbenem Mangel an Pseudocholinesterase. Interessanterwei-

se entspricht die erfahrungsbasierte klinische Dosierung von Succinylcholin (1 mg/kgKG Bolus) fast exakt der zur Erzielung von 96% des Maximaleffektes zu applizierenden „optimalen“ Bolusdosis (0,92 mg/kgKG, Parametersatz aus Roy et al. [33]). Tpeak der Substanz ist 2,43 min; dies verdeutlicht wiederum, dass es keinen einfachen Zusammenhang zwischen $t_{1/2} k_{eo}$ (hier 11,5 min) und tpeak gibt.

Bei niereninsuffizienten Patienten ist Atracurium ein häufig verwendetes Relaxans. Es weist eine organunabhängige Elimination auf und hat keine aktiven Metabolite. Falls eine Rapid sequence induction angestrebt wird, hat es jedoch in Standarddosis und bei Verabreichung nach Gabe des Hypnotikums einen zu langsamen Wirkeintritt (tpeak=11,3 min, beim Zielwert einer 96%igen Blockade errechnete Bolusdosis 0,33 mg/kgKG, Dauer bis zur 50%igen Erholung 37 min). Dennoch wird es für diese Indikation mit Erfolg verwendet. Neben der Erhöhung der Bolusdosis auf bis zu 1 mg/kgKG, wird das „timing principle“ angewendet [21]. Atracurium wird 30 s vor dem Hypnotikum (Thiopental) verabreicht. In der Simulation führt 1 mg/kgKG zu einem 50%igen Block nach 1 min, zu einem 92%igen Block nach 1,5 min. Die Dauer bis zur 50%igen

Erholung verlängert sich von 37 min bei Gabe von 0,33 mg/kgKG auf 69 min bei Gabe von 1 mg/kgKG. Koh et al. fanden in einer 80 Patienten umfassenden Studie bei Anwendung des Timing principles vergleichbare Intubationsbedingungen nach Gabe von 0,75 oder 1 mg/kg KG Atracurium wie bei der Standardtechnik (Thiopental unmittelbar gefolgt von Succinylcholin 1,5 mg/kgKG) [21].

Das Timing principle entspricht auch der Praxis, Fentanyl zur Unterdrückung des Intubationsreizes sehr frühzeitig zu applizieren (üblicherweise als erstes Medikament zur Einleitung); dagegen können Alfentanil und Remifentanil auch unmittelbar vor der Intubation (ca. 1 min) verabreicht werden und ihre Wirkung noch rechtzeitig entfalten.

k_{e0} und „target controlled infusion“

Die Dosierung von intravenösen Pharmaka bei kontinuierlicher Gabe vor Erreichen des Steady states stellt erheblich höhere Anforderungen an den Anästhesisten als die Steuerung einer Gasnarkose, die durch das Monitoring der endexpiratorischen Konzentration volatiler Anästhetika vereinfacht wird. Computergesteuerte Spritzenpumpen können die total intravenöse Anästhesie erheblich vereinfachen. Target controlled infusion beschreibt eine Applikationsart für intravenös zu verabreichende Pharmaka, bei der die Infusionsrate so gesteuert wird, dass eine erwünschte prädiizierte Konzentration im Blut/am Wirkort rasch erreicht und beliebig lange aufrechterhalten werden kann. Das bedeutet, dass bei einer TCI-Infusionspumpe nicht die Infusionsrate sondern direkt die anzustrebende Blut-/Plasma- oder Wirkortkonzentration durch den Benutzer vorgegeben wird. Einige der derzeit zur Anwendung am Patienten zugelassenen Versionen von TCI-Infusionspumpen ermöglichen nur die Ansteuerung von Plasmakonzentrationen. Da jedoch, wie oben ausgeführt, nicht der Zeitverlauf der Plasmakonzentration, sondern der Zeitverlauf der Konzentration am Wirkort den Zeitverlauf und die Intensität der Wirkung bestimmt und dieser zeitverschieben zum Verlauf der Plasmakonzentration ist, wäre die Erzielung einer konstanten Konzentration am Wirkort der Erzielung

einer konstanten Plasmakonzentration vorzuziehen. ■ **Abbildung 4** verdeutlicht den Unterschied zwischen Ansteuerung der Plasmakonzentration und Ansteuerung der Wirkortkonzentration. Bei Ansteuerung der Plasmakonzentration fällt die Trägheit der Wirkortkonzentration im Vergleich zur Plasmakonzentration auf. Die Zeit bis zum weit gehenden Angleichen der Effektkompartimentkonzentration an die gewählte Plasmakonzentration im Effektkompartiment kann direkt aus $4 \cdot t_{1/2} k_{e0}$ berechnet werden (für $k_{e0}=0,459$, $t_{1/2} k_{e0}=1,5$ min, $4 \cdot t_{1/2} k_{e0}=6$ min). Bei Ansteuerung der Effektkompartimentkonzentration fallen die potenziell gefährlichen transient überschießenden Plasmakonzentrationen auf.

Insbesondere nach einer großen Konzentrationsänderung weichen Plasma- und Wirkortkonzentration erheblich voneinander ab. Die größte Abweichung existiert zweifellos bei der Applikation des Initialbolus. Struys et al. [41] unterzogen eine TCI-Applikation von Propofol (Marsh Parametersatz [28]) unter Ansteuerung des Plasmakompartiments (Gruppe A) und eine Applikation unter Ansteuerung des Effektkompartiments mit verschiedenen k_{e0} -Werten (Gruppe B mit $k_{e0}=0,2 \text{ min}^{-1}$ aus und Gruppe C mit $k_{e0}=1,21 \text{ min}^{-1}$ korrigiert auf Time to peak effect=1,6 min) einem direkten Vergleich zur Narkoseeinleitung (Zielkonzentration: 5,4 µg/ml).

Wie zu erwarten, trat nach Ansteuerung des Effektkompartiments die Wirkung rascher ein (Gruppen B und C). Die Patienten in Gruppe B erhielten fast die doppelte Initialdosis Propofol verglichen mit Gruppe C (200 mg vs. 120 mg). Dies zeigt, dass die Wahl des k_{e0} einen profunden Einfluss auf die Größe des initialen TCI-Bolus hat. Die durch Propofol ausgelöste Blutdrucksenkung war insbesondere bei Programmierung der Pumpe mit dem der Literatur entnommenen Wert für k_{e0} (Gruppe B) beobachtbar. Apnoephasen waren in den Gruppen mit Effektkompartimentansteuerung sehr viel häufiger als bei Ansteuerung des Plasmakompartiments (Gruppe A: 9/40, Gruppe B: 34/40, Gruppe C: 17/40). Obwohl die Ansteuerung der Wirkortkonzentration besser geeignet ist, um rasch einen erwünschten Effekt zu erzielen, ist auch die Inzidenz von Nebenwirkungen höher. Insbesondere wenn die

Erhaltung der Spontanatmung unter Ansteuerung der Effektkompartimentkonzentration erwünscht ist (Analosedierung mit TCI-Systemen), muss diese sehr behutsam schrittweise angesteuert werden (Alternative: Ansteuerung der Plasmakonzentration für diese Indikation, nähere Erläuterungen im Abschnitt zur Rolle des k_{e0} bei der opiatinduzierten Atemdepression). Die Schlussfolgerung von Struys („effect compartment controlled TCI can be safely applied in clinical practice“) müsste eigentlich bezogen auf das von ihm verwendete Studiendesign eingengt werden: „Effect compartment controlled TCI with Propofol can be safely applied in ASA 1–2 female patients, as long as brief apnea periods are not an issue“.

Zum derzeitigen Zeitpunkt existieren allerdings nur wenige Infusionspumpen, die das Effektkompartiment ansteuern. Bei der Base Primea (Fresenius Vital, Brézins, Frankreich) sind 2 frei wählbare Parametersätze für Propofol implementiert, Marsh mit tpeak korrigiertem k_{e0} [28] und Schnider (simultane Ermittlung von pharmakokinetischen Parametern und k_{e0}) [34, 35]. Der pharmakokinetische Parametersatz von Marsh ist mehrfach validiert worden und zeigt eine gute Übereinstimmung von prädiizierten zu gemessenen *Plasmakonzentrationen* (Vuyk et al.: Validation des Gepts Parametersatzes [15], entspricht Marsh ohne gewichtsbezogene Korrektur des zentralen Kompartiments) [8, 14, 18, 24, 42], allerdings ist das k_{e0} über die Time to peak „hereingerechnet“. Des Weiteren wurde in einer Validationsstudie explizit nachgewiesen, dass das zentrale Verteilungsvolumen dieses Parametersatzes um den Faktor 2 zu hoch ist [18]. Das zentrale Verteilungsvolumen im Parametersatz von Schnider ist erheblich niedriger, zudem wurde ein k_{e0} simultan mit den kinetischen Parametern berechnet und nicht nachträglich „eingefügt“. Außerdem ist eine Alterskorrektur implementiert, die im Marsh Parametersatz fehlt. Aus theoretisch/wissenschaftlichen Gründen würden wir für die Ansteuerung des Effektkompartiments mit Propofol den Schnider-Parametersatz bevorzugen, möchten jedoch darauf hinweisen, dass der Parametersatz v. a. an Probanden validiert wurde, jedoch mit exzellentem Ergebnis [10, 18].

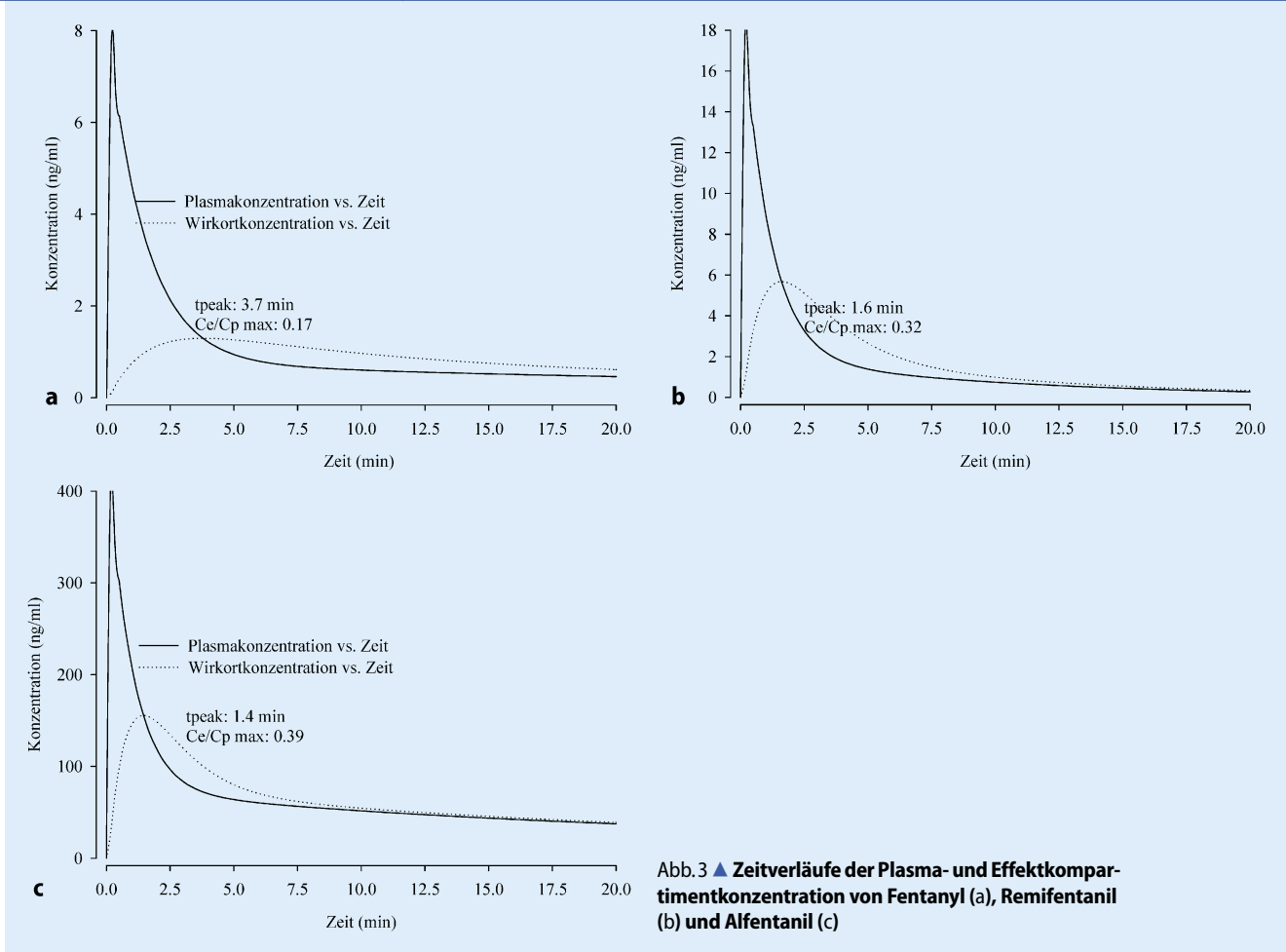


Abb.3 ▲ Zeitverläufe der Plasma- und Effektkompartimentkonzentration von Fentanyl (a), Remifentanyl (b) und Alfentanil (c)

Als Kliniker kann man sehr leicht das Infusionsprofil für Effektkompartimentansteuerung mit dem Diprifusor (nur Ansteuerung des zentralen Kompartiments möglich) kopieren, indem man einen absichtlich zu hoch gewählten Zielwert im Plasma einstellt (8–12 µg/ml; vgl. „overpressure“), sich davon überzeugt, dass der Initialbolus im Bereich liegt, den man auch von Hand applizieren würde (!) und *unmittelbar* nach Applikation dieses Bolus die gewünschte Erhaltungskonzentration im Plasma einstellt (z. B. 4 µg/ml). Dieses Vorgehen ist für eine Blitzeinleitung ohne weiteres geeignet, die maximale Infusionsrate von 1200 ml/h (20 ml/min) bei der Verwendung von 2%igem Propofol ausreichend. Bei der Fortführung der Narkose mit TCI geht der Initialbolus so in die von der Pumpe berechnete Massenbilanz ein; dies ist bei der Applikation von Propofol „aus der Hand“ und anschließendem Beginn einer TCI nicht gegeben.

k_{e0} und „optimierte target controlled infusion“

Ein wesentliches Problem bei der TCI-Steuerung ist die Anwahl des individuell richtigen Zielwerts. Somit ist auch beim TCI-Konzept die Medikamentendosierung nach Effekt erforderlich. Dabei kann der Effekt, z. B. anhand von EEG, Herzfrequenz, Blutdruck etc., erfasst oder durch klinische Zeichen, wie Bewusstseinsverlust, Lidreflexverlust, ausbleibende Stressantwort, eingeschätzt werden. Die Einstellung der individuell benötigten Zielkonzentration erfolgt in der klinischen Praxis meist titrierend. Ein elegantes und in der klinischen Routine gut anwendbares Verfahren ist die wirktorientierte TCI. Dieses Konzept, das auch als optimierte TCI (OTCI) [32] bezeichnet wird, ist z. B. in „fm anaesthesia“ und „ProTIVA-System“ (B. Braun Melsungen) integriert. Dabei wird Propofol unter Ansteuerung der Plasmakonzentration dosiert

und bei Narkoseeinleitung der individuelle Wirkortspiegel ermittelt, der für den Bewusstseinsverlust erforderlich ist. Dieser wird dann über die „LOCK-Funktion“ als Plasmazielwert vorgegeben. Die Narkose wird anschließend durch Opioidgabe vertieft. Ebenso wie bei der EEG-gesteuerten Narkoseführung können die Aufwachzeiten mit diesem Verfahren (Propofol-OTCI) weiter optimiert werden. Der vermutliche Einspareffekt von Propofol mit dieser Technik im Vergleich zum konventionellen TCI-Konzept liegt bei ca. 20–30%; klinische Studien stehen dazu jedoch noch aus. Insbesondere bei der Kombination von Propofol mit Remifentanyl ist die Ermittlung der „niedrigstmöglichen“ Propofolkonzentration von Vorteil, da die Aufwachzeiten durch das Ausmaß der Propofolexposition determiniert werden.

Zuverlässigkeit und Patientensicherheit des „optimierten TCI-Konzeptes“ stehen und fallen mit der korrekten Bestimmung der Effektkompartimentkonzentration

Tabelle 2

t1/2 k_{e0}, tpeak, Ce/Cp, A50, A75 von Fentanyl, Remifentanyl und Alfentanil. Simulation mit den Parametersätzen von Scott [36] und Minto [29]

Medikament	t1/2 k _{e0} [min]	tpeak [min]	Ce/Cp [max]	A50 [min]	A75 [min]
Fentanyl	6,3	3,7	0,17	14,7	40
Remifentanyl	1,2	1,6	0,32	3,1	6,1
Alfentanil	0,9	1,4	0,39	3,7	18,4

Tabelle 3

k_{e0} Propofol in der Literatur

Literatur	Jahr	k _{e0} [min ⁻¹]	Endpunkt
Billard [1]	1997	0,2	BIS
White [43]	1999	0,2	AEP
Schnider [34, 35]	1999	0,456	CUP
Lim [25]	2003	0,8	LOC
Struys [41]	2000	1,21	tpeak Berechnung

BIS „bispectral index“; AEP „acoustically evoked potentials“; CUP „canonical univariate parameter“; LOC „loss of consciousness“

zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes. Diese hängt unmittelbar von k_{e0} ab. Hierzu ein Beispiel: Bei einem Propofolbolus von 120 mg bei einem 80 kg schweren Patienten und einem Bewusstseinsverlust nach 2 min ergeben die Simulationen mit dem Marsh-Parametersatz zum Zeitpunkt 2 min nach Bolusgabe vorhergesagte Wirkortkonzentrationen von 2,02 µg/ml (k_{e0}=0,25 min⁻¹), 3,03 µg/ml (k_{e0}=0,456 min⁻¹) und 4,31 µg/ml (k_{e0}=1,21 min⁻¹). Je nach im TCI-Programm implementierten Parametersatz würde die „optimale Zielkonzentration“ falsch-niedrig angegeben (falsch-kleines k_{e0}). Selbst bei korrekt ermitteltem „typischen“ k_{e0} muss die interindividuelle Variabilität des Parameters (Abb. 5) in Betracht gezogen werden. Bei dieser „auf den Punkt“ angesteuerten Narkose empfiehlt sich daher, entweder eine zusätzliche Sicherheitsmarge, z. B. eine Plasmazielkonzentration, die 25% höher als die prädiagnostizierte Wirkortkonzentration bei Bewusstseinsverlust ist, zu wählen, oder eine kontinuierliche EEG gestützte Überwachung der Hypnose durchzuführen, um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten und intraoperative Wachheit zu vermeiden [13, 38].

k_{e0} und Narkoseausleitung

Für die Narkoseausleitung wünschen wir uns in der klinischen Praxis Medikamen-

te mit einer möglichst kurzen „Abflutungszeit“; dies schließt eine möglichst kleine Zeitverzögerung zwischen dem Abfall der Plasmakonzentration bzw. alveolären Konzentration und dem Abfall der Wirkortkonzentration ein. Als Beispiel hierzu möchten wir das k_{e0} verschiedener Narkosegase diskutieren. Tpeak ist im Zusammenhang mit der Abflutung einer Substanz ohne Bedeutung.

Aufgrund der routinemäßigen Messung der endtidalen Konzentration der volatilen Anästhetika lässt sich auch in der täglichen klinischen Praxis sehr gut die unterschiedliche Abflutungskinetik verschiedener volatiler Anästhetika, wie Isofluran, Desfluran oder Sevofluran, direkt am Narkosegasmonitor verfolgen. Die unterschiedliche Abflutungskinetik ergibt sich durch die unterschiedlichen Blut-/Gas-/Gewebe-löslichkeitskoeffizienten der volatilen Anästhetika. Die angezeigte endtidale Konzentration lässt sich mit der Plasmakonzentration intravenöser Anästhetika vergleichen. Somit korreliert der klinische Effekt nur im Steady state gut mit der endtidalen Konzentration nicht jedoch während der Narkoseeinleitung und dem Abflutungsvorgang. Hier ist selbstverständlich auch für volatile Anästhetika die Wirkortkonzentration entscheidend, die sich wiederum mit der Wirkortsäquilibriumskonstanten k_{e0} berechnen lässt. Für volati-

le Anästhetika wird k_{e0} unter der Annahme, dass sich der alveoläre und der arterielle Partialdruck entsprechen, aus dem unterschiedlichen Zeitverlauf von endtidaler Konzentration und Wirkung (Effekt auf das EEG) berechnet. Abb. 1 zeigt den zeitverschobenen Verlauf von Desfluran und der approximaten Entropie, einem vom EEG abgeleiteten Parameter. Aus Tabelle 1 ergibt sich, dass das t1/2 k_{e0} von Desfluran das von Isofluran und Sevofluran um mehr als 50% unterschreitet (1,1 min; 2,4 min; 2,4 min). Daraus folgt, dass die Entsättigung des Effektkompartiments bei der Ausleitung einer Desflurannarkose erheblich rascher erfolgt als bei Isofluran oder Sevofluran.

Time to peak effect und die korrekte Dosierung des lang wirksamen Analgetikums zum Ende einer Remifentanyl basierten Anästhesie

Die Problematik der perioperativen Schmerztherapie bei der Verwendung von Remifentanyl ist seit den ersten Studien mit der Substanz bekannt. Es existieren 3 Lösungsansätze: präoperative Anlage einer Regional-/rückenmarknahen Anästhesie, kontinuierliche Koadministration von Fentanyl, so dass am Ende der Operation eine analgetische, jedoch nichtatemdepressive Konzentration vorliegt, Bolusadministration eines lang wirksamen Opioidanalgetikums (Piritramid, Morphin oder Methadon) vor Operationsende. Was ist in letzterem Fall der „richtige“ Zeitpunkt für die Analgetikagabe vor dem Operationsende? Geht man davon aus, dass der „richtige“ Zeitpunkt derjenige ist, der mit der höchsten Wirkortkonzentration zum Aufwachzeitpunkt einhergeht, so lässt sich dieser über den Time to peak effect bestimmen. Überschlagsmäßig bedeutet das, dass die Bolusgabe eines lang wirksamen Opiates frühestens 30 min und spätestens 15 min vor Ausleitung der Narkose appliziert werden muss.

k_{e0} und Atemdepression

Bereits bei der Erläuterung der TCI gestützten Ansteuerung des Effektkompartiments mit Propofol wurde erwähnt, dass bei dieser Technik häufiger mit auf-

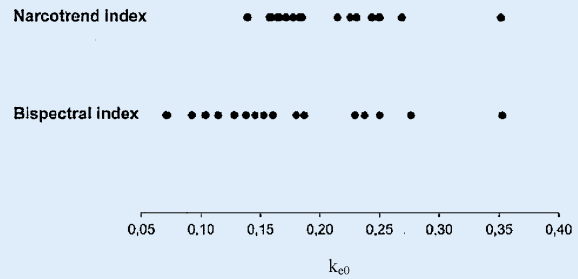
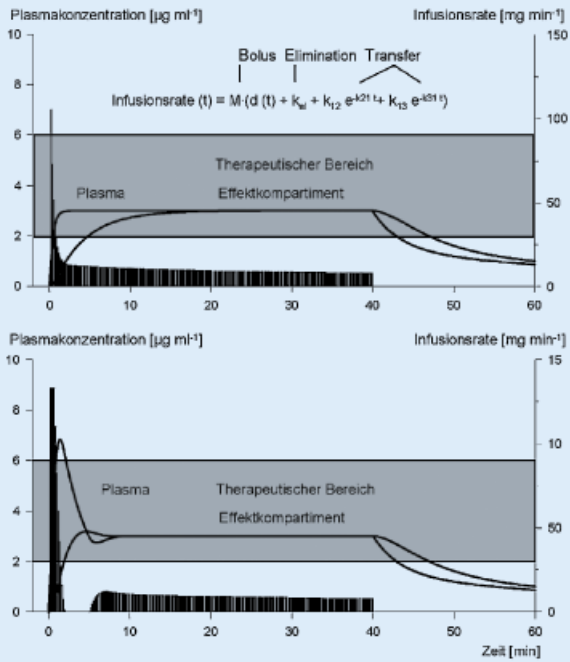


Abb. 5 ▲ Individuelle k_{e0} -Werte für Propofol bestimmt nach Modellierung der Beziehung zwischen Propofol-Wirkortkonzentration und dem jeweiligen Wert des Narcotrend bzw. Bispektral-Index. (Mod. nach Kreuzer et al. [22])

Abb. 4 ◀ Target controlled infusion: Ansteuerung der Plasmakonzentration und Ansteuerung der Wirkortkonzentration. (Mod. nach Wietasch [44])

tretenen Apnoeperioden zu rechnen ist als bei Ansteuerung des zentralen Kompartiments, obwohl die gleichen Zielkonzentration (5,4 $\mu\text{g/ml}$) vorgegeben waren. Alfentanil gilt als „sehr atemdepressiv“; dagegen soll Piritramid angeblich weniger Atemdepressionen verursachen. Allerdings wurde für beide Substanzen eine identische C_{50} für die atemdepressive Wirkung ermittelt (modellerte Größe: Anstieg des $p_a\text{CO}_2$, modellinhärenter Primäreffekt: Abnahme der alveolären Ventilation) [4]; dies bedeutet, dass identische Konzentrationen dieser Medikamente im Steady state zu einer identischen Verringerung der alveolären Ventilation führen, eine wenig intuitive Behauptung.

Die zwingend logische Erklärung dieser scheinbaren Widersprüche liegt in der Betrachtung der Kinetik und Dynamik von CO_2 zusammen mit der Pharmakokinetik und Dynamik der zu untersuchenden atemdepressiven Substanz.

Die Medikamentenwirkung führt zu einer verminderten Empfindlichkeit des Atemzentrums für CO_2 . (Der hypoxische Atemantrieb fällt schon bei niedrigen Konzentrationen weit gehend aus.) Daraufhin sinkt die alveoläre Ventilation; dies hat einen Anstieg des CO_2 zur Folge, der atemstimulierend wirkt und den Medikamenteneffekt auf die Atmung teilweise antagonisiert. Allerdings erfolgt der Anstieg von

CO_2 nur mit einer limitierten Rate, bei Apnoe beträgt diese nach initialer Äquilibrium der Verteilungsräume weniger als 6 mmHg/min . Dies bedeutet, dass das rasche Erreichen einer im Steady state bei mäßig erhöhtem $p_a\text{CO}_2$ problemlos tolerierten Medikamentenkonzentration mit einer ausgeprägten Atemdepression einhergehen kann, weil der CO_2 -Atemantrieb durch die limitierte Anstiegsgeschwindigkeit des CO_2 -Partialdruckes „unterlaufen“ wird. Für Alfentanil, Piritramid, Remifentanil und Propofol liegen Messdaten vor, die dieses Prinzip validieren [2, 3, 4, 5].

Genau dies ist die Erklärung für den von Struys et al. [41] beobachteten Effekt, dass selbst bei gleicher Bolusgröße (Ansteuerung des zentralen Kompartiments, Gruppe A, vs. Ansteuerung des Effektkompartiments mit Time to peak korrigiertem k_{e0} , Gruppe C) in Abhängigkeit von der Verabreichungsgeschwindigkeit eine unterschiedliche Inzidenz von Apnoephasen zu beobachten ist.

Was bedeutet „*rasch*“? („How rapid is rapid?“) Aus dem Ausgangswert für $p_a\text{CO}_2$ und der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit lässt sich die entsprechende Geschwindigkeitskonstante errechnen (6 $\text{mmHg/min} : 40 \text{ mmHg} = 0,15 \text{ min}^{-1}$). Diese Geschwindigkeitskonstante kann nun unmittelbar mit dem k_{e0} der Substanz von Interesse in Beziehung gesetzt werden.

Bei gegebener atemdepressiver Wirkung kann also die Klassifikation in „im Non-steady state mehr oder weniger atemdepressive Medikamente“ durch den Vergleich des k_{e0} mit $0,15 \text{ min}^{-1}$ erfolgen. Jedes atemdepressive Medikament, dessen k_{e0} $0,15 \text{ min}^{-1}$ übersteigt, führt nach Bolusgabe, bei der eine im Steady state ohne weiteres tolerierte Konzentration erreicht wird, zu einer (transient) unerwartet großen atemdepressiven Wirkung.

Klinisch bei Spontanatmung eingesetzte Medikamente aus dieser Klasse sind: Alfentanil, Remifentanil und Propofol. (Etomidat und Thiopental werden ausschließlich für die Narkoseeinleitung, i.e. Apnoe, verwendet und spielen sonst eine untergeordnete Rolle; Ketamin hat einen weniger ausgeprägten atemdepressiven Effekt.)

Was bedeutet dies für die Praxis?

In Situationen, in denen Apnoe erwünscht ist, hat dieses keine unmittelbare Bedeutung.

In Situationen, in denen Spontanatmung angestrebt wird („monitored anaesthesia care“, „conscious sedation“), sollte als Faustregel bei der TCI-Applikation von Propofol, Remifentanil und Alfentanil auf eine Ansteuerung des Effektkompartiments verzichtet werden. Remifentanil ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit die sicherste Option für Conscious sedation, da eine eventuelle Überdosierung

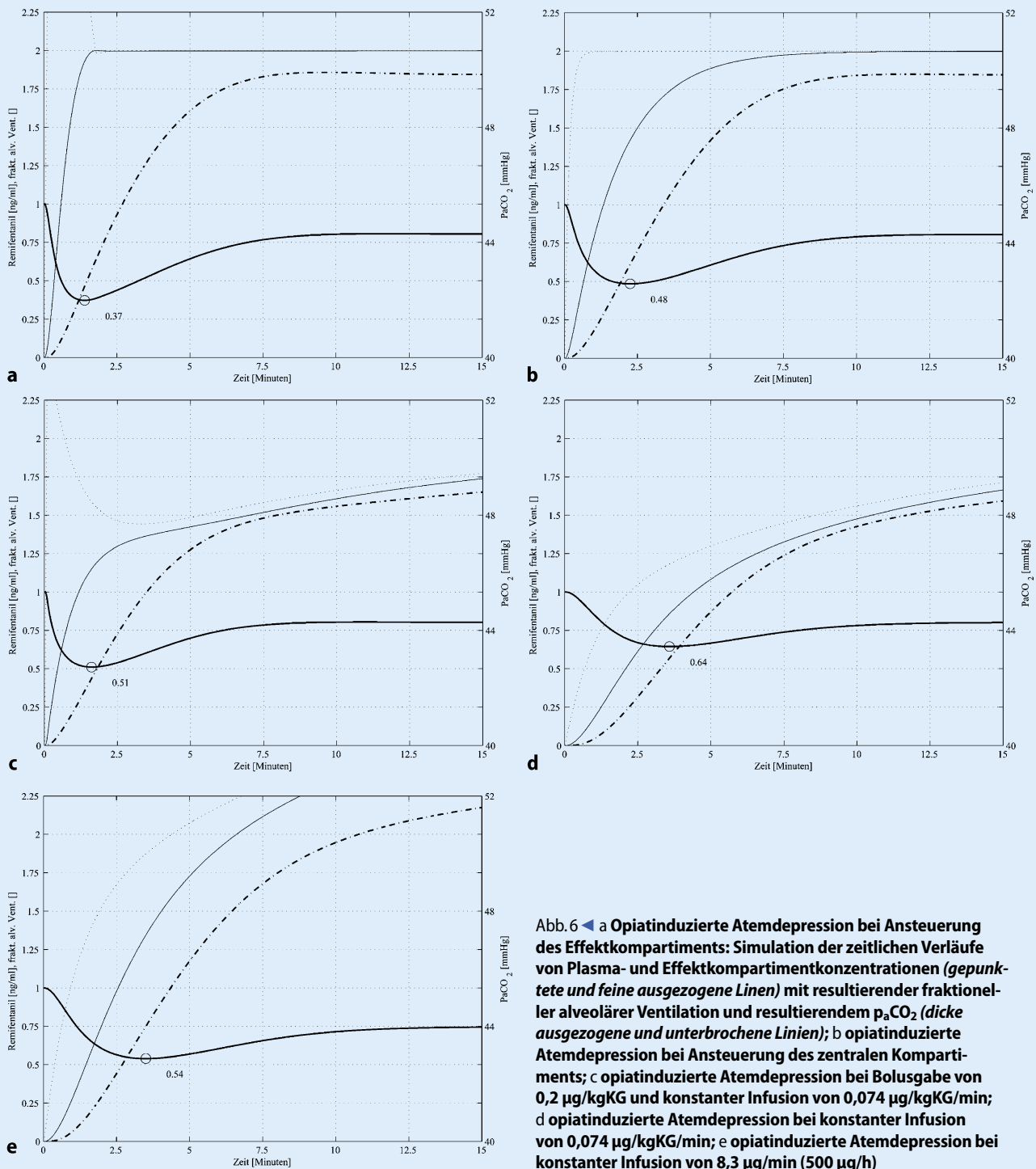


Abb. 6 ◀ a Opiatinduzierte Atemdepression bei Ansteuerung des Effektkompartiments: Simulation der zeitlichen Verläufe von Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen (gepunktete und feine ausgezogene Linien) mit resultierender fraktioneller alveolärer Ventilation und resultierendem $p_a\text{CO}_2$ (dicke ausgezogene und unterbrochene Linien); b opiatinduzierte Atemdepression bei Ansteuerung des zentralen Kompartiments; c opiatinduzierte Atemdepression bei Bolusgabe von $0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ und konstanter Infusion von $0,074 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$; d opiatinduzierte Atemdepression bei konstanter Infusion von $0,074 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$; e opiatinduzierte Atemdepression bei konstanter Infusion von $8,3 \mu\text{g}/\text{h}$ ($500 \mu\text{g}/\text{h}$)

durch Rücknahme der Zielkonzentration unmittelbar korrigiert werden kann. Als analgetische Zielkonzentration für Remifentanyl empfehlen wir 2 ng/ml ($2 C_{50}$ für Atemdepression unter Isohyperkapnie) mit anschließender individueller Titration. Diese Konzentration führt im Steady state (konstante Medikamentenkonzentrationen und konstantes $p_a\text{CO}_2$ im jewei-

ligen Effektkompartiment) zu einer Abnahme der alveolären Ventilation um 21% und einem $p_a\text{CO}_2$ von 51 mmHg (Erläuterungen zu den Berechnungen s. Bouillon et al. [3]). Wir verwenden Remifentanyl zur Conscious sedation bei endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographien (ERCPs), transvaginalen Follikelpunktionen vor In-vitro-Fertilisation, Ver-

tebroplastiken und Evakuierung von subduralen Hämatomen (Bohrlochanlage) ohne klinische Hirndruckzeichen. Abschließend soll in einer Simulation gezeigt werden, wie sich die Empfehlung einer Zielkonzentration Remifentanyl von 2 ng/ml bei unterschiedlichen initialen Dosierungsstrategien auswirkt. In **Abb. 6a–e** sind folgende Dosierungsstrategien für ei-

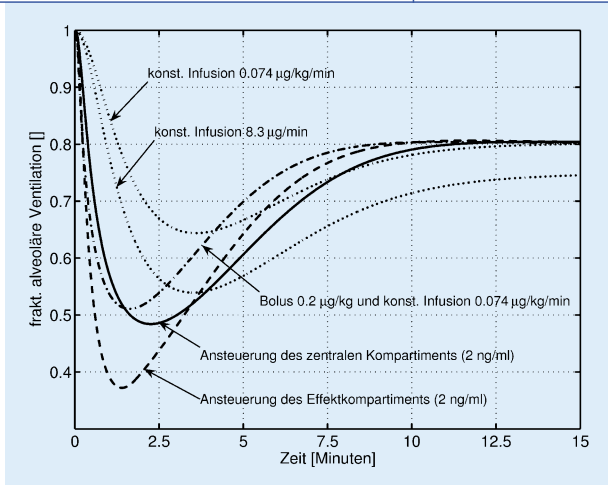


Abb. 7 ◀ **Übersicht der Auswirkungen auf die fraktionale alveoläre Ventilation bei unterschiedlicher Dosierung von Remifentanyl. Außer der klinischen Empfehlung mit 8,3 µg/min (500 µg/h) streben alle Dosierungen eine Konzentration von 2 ng/ml im Effektkompartiment an**

nen 40-jährigen, 70 kg schweren, 175 cm großen Mann aufgezeigt (k_{e0} 0,57 min⁻¹, abgeleitet vom EEG-Effekt, da in der maßgeblichen Studie [3] kein k_{e0} ermittelt werden konnte):

- TCI-Effektkompartimentansteuerung,
- TCI-Ansteuerung des zentralen Kompartiments,
- Bolusgabe 0,2 µg/kgKG, anschließend Infusion zur Erzielung einer Steady-state-Konzentration von 2 ng/ml (ca. 5 µg/min),
- Infusion mit C_{ss}^* Clelim,
- Infusion von 500 µg/h (empfohlene Initialrate am Universitätsspital Bern, ca. 8 µg/min).

In **Abb. 7** sind zur Verdeutlichung die Zeitverläufe der fraktionalen Abnahme der alveolären Ventilation für die unterschiedlichen Dosierungsstrategien zusammen aufgezeichnet. Hieraus ergibt sich unmittelbar, dass die Effektkompartimentansteuerung mit der höchsten Abnahme der alveolären Ventilation einhergeht. Eine Bolusdosierung von 0,2 µg/kgKG (vgl. mit der empfohlenen Bolusdosis von 1 µg/kgKG zur Narkoseeinleitung!) führt ebenfalls zu einem deutlichen Abfall der alveolären Ventilation. Verfahren, bei denen die Effektkompartimentkonzentration langsamer erzielt wird, profitieren vom atemstimulierenden Effekt des CO₂ und weisen eine deutlich geringere maximale Abnahme der alveolären Ventilation auf. Für die Praxis bedeutet dies, dass für die TCI-gesteuerte Applikation von Remifentanyl die Ansteuerung des zentralen Kompartiments gegenüber der des Effektkom-

partiments vorzuziehen ist. (Alternativ kann das Effektkompartiment in 0,5-ng/ml-Schritten angesteuert werden, um rasche Konzentrationserhöhungen am Wirkort zu vermeiden.) Bolusgaben von Remifentanyl sollten bei spontan atmenden Patienten auf 0,2–0,3 µg/kgKG beschränkt werden; titrierende Gabe von 20-µg-Boli ist möglich und führt nach unserer Erfahrung zu einer sehr rasch einsetzenden Analgesie bei mäßiger Atemdepression. (Im Schweizer Arzneimittelkompendium wird explizit von einer Bolusgabe für Analgosedierung abgeraten.) Erhaltungsinfusionen bei spontan atmenden Patienten sollten nur in Ausnahmefällen 0,1 µg/kgKG/min (C_{ss} 2,5–3 ng/ml) überschreiten. Die klinische Richtlinie, eine Analgosedierung mit 500 µg/h zu beginnen und dann nach Effekt zu titrieren, ist risikoarm und kann unterstützt werden. Die rasche Erholung der remifentanylinduzierten Atemdepression nach Sistieren der Medikationgabe wurde nicht explizit gezeigt, ergibt sich aber unmittelbar aus den kinetischen und dynamischen Eigenschaften des Medikaments und von CO₂.

Fazit für die Praxis

In der anästhesiologischen Pharmakologie spielen im Gegensatz zur internistischen Pharmakologie Non-steady-state-Phänomene eine herausragende Rolle. Ihr Verständnis ist eine *Conditio sine qua non* für die sichere und effiziente Applikation von anästhesierelevanten Medikamenten. Insbesondere die Verfügbarkeit von optimized TCI, TCI-Systemen mit Ansteuerung des Effektkompartiments und

dem relativ geringen Dosierungsspielraum bei Conscious sedation unter erhaltener Spontanatmung verlangen von Anästhesisten, sich mit dem Konzept des Konzentrationsverlaufes am Wirkort auseinander zu setzen.

Korrespondierender Autor

Dr. sc. techn. P. M. Schumacher

Departement Anästhesiologie, Inselspital, 3010 Bern, Schweiz
E-Mail: peter.schumacher@dkf.unibe.ch

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Billard V, Gambus PL, Chamoun N et al. (1997) A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 61:45–58
- Bouillon T, Schmidt C, Garstka G et al. (1999) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiology* 91:144–155
- Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L et al. (2003) A model of the ventilatory depressant potency of remifentanyl in the non-steady state. *Anesthesiology* 99:779–787
- Bouillon T, Garstka G, Stafforst D et al. (2003) Piritramide and alfentanil display similar respiratory depressant potency. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:1231–1241
- Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L et al. (2004) Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-steady state. *Anesthesiology* 100:240–250
- Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A (2000) Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 92:715–726
- Buhrer M, Maitre PO, Crevoisier C et al. (1990) Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 48:555–567
- Coetzee JF, Glen JB, Wiem CA et al. (1995) Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 82:1328–1345
- Donati F, Varin F, Ducharme J et al. (1991) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples. *Clin Pharmacol Ther* 49:515–522
- Doufas AG, Bakshshandeh M, Björkstén AR et al. (2004) Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 101:1112–1121
- Dragne A, Varin F, Plaud B et al. (2002) Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 49:353–360

Leitlinien-Suche jetzt auch bei MedPilot

MedPilot, die Virtuelle Fachbibliothek für Medizin (Suchzugriff auf eine umfangreiche Sammlung von Datenbanken) hat erneut Zuwachs erhalten. Das Spektrum der kostenfreien Recherchedatenbanken ist um den Zugriff auf die Leitlinien der Fachgesellschaften in der AWMF erweitert worden. Genutzt wird dazu die auf dem Universitäts-Rechenzentrum Düsseldorf installierte Suchmaschine des AWMF-Leitlinien-Informationssystems <http://leitlinien.net>.

MedPilot ist ein Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und ist erreichbar unter der Adresse www.medpilot.de.

Quelle: AWMF, Düsseldorf

12. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ et al. (1996) Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 84:821–833
13. Ekman A, Lindholm ML, Lenmarken C et al. (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:20–26
14. Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H et al. (1998) Prädiktor und Präzision einer „target-controlled infusion“ (TCI) von Propofol mit dem System „Disoprifusor TCI“. *Anaesthesist* 47:663–668
15. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al. (1987) Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66:1256–1263
16. Heidegger T, Minto CF, Schnider TW (2004) Moderne Konzepte der Pharmakokinetik intravenöser Anästhetika. *Anaesthesist* 53:95–110
17. Hull CJ, Beem HB van, McLeod K et al. (1978) A pharmacodynamic model for pancuronium. *Br J Anaesth* 50:1113–1123
18. Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J et al. (2004) Präzision von „target-controlled infusion“ (TCI) mit zwei unterschiedlichen Propofolformulierungen. *Anaesthesist* 53:937–943
19. Johnson KB, Egan TD, Layman J et al. (2003) The influence of hemorrhagic shock on etomidate: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg* 96:1360–1368, table
20. Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C et al. (1997) Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of piritramide in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:888–894
21. Koh KF, Chen FG (1994) Rapid tracheal intubation with atracurium: the timing principle. *Can J Anaesth* 41:688–693
22. Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U et al. (2004) Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 98:692–697, table
23. Laurin J, Donati F, Nekka F et al. (2001) Peripheral link model as an alternative for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of drugs having a very short elimination half-life. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 28:7–25
24. Li YH, Xu JH, Yang JJ et al. (2005) Predictive performance of „Diprifusor“ TCI system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *J Zhejiang Univ Sci* 6:43–48
25. Lim TA (2003) A novel method of deriving the effect compartment equilibrium rate constant for propofol. *Br J Anaesth* 91:730–732
26. Maitre PO, Buhner M, Shafer SL et al. (1990) Estimating the rate of thiopental blood-brain equilibration using pseudo steady state serum concentrations. *J Pharmacokinet Biopharm* 18:175–187
27. Marathe PH, Dwersteg JF, Pavlin EG et al. (1989) Effect of thermal injury on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in humans. *Anesthesiology* 70:752–755
28. Marsh B, White M, Morton N et al. (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 67:41–48
29. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. (1997) Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 86:10–23
30. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM et al. (2003) Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 99:324–333
31. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J et al. (1999) Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 91:397–405
32. Renz D (2002) Das MEC Konzept: Ein optimiertes Dosierungsverfahren der TCI-Technologie. B. Braun Melsungen AG, Melsungen
33. Roy JJ, Donati F, Boismenu D et al. (2002) Concentration-effect relation of succinylcholine chloride during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 97:1082–1092
34. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. (1998) The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 88:1170–1182
35. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. (1999) The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 90:1502–1516
36. Scott JC, Stanski DR (1987) Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 240:159–166
37. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR (1991) Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 74:34–42
38. Sebel PS, Lang E, Rampil J et al. (1997) A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84:891–899
39. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S et al. (1979) Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25:358–371
40. Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AH et al. (1986) Comparative pharmacokinetics and dynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. *Anesth Analg* 65:233–239
41. Struys MM, Smet T de, Depoorter B et al. (2000) Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment – Controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 92:399–406
42. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG et al. (1995) Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 81:1275–1282
43. White M, Schenkels MJ, Engbers FH et al. (1999) Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 82:333–339
44. Wietasch JKG (2004) Pharmakologische Grundlagen moderner intravenöser Anaesthesieverfahren und ihre Bedeutung für die Steuerung der Narkosetiefe. In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg) *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und medizinische Praxis*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S 297–334