

S. Kreuer<sup>1</sup> · J. Bruhn<sup>2</sup> · W. Wilhelm<sup>3</sup> · T. Bouillon<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

<sup>2</sup> Department of Anaesthesiology, UMC St. Radboud, Nijmegen

<sup>3</sup> Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum St.-Marien-Hospital, Lünen

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Inselspital, Bern

# Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika

## Einleitung

Eines der Hauptziele der Allgemeinanästhesie besteht in der Ausschaltung des Bewusstseins mit anschließender Amnesie für die Dauer der Operation. Dieses Ziel wird durch intravenöse Anästhetika wie z. B. Propofol oder durch volatile Anästhetika wie Desfluran, Sevofluran oder Isofluran erreicht. Für die Beschreibung der Pharmakologie dieser Anästhetika werden unterschiedliche pharmakokine-

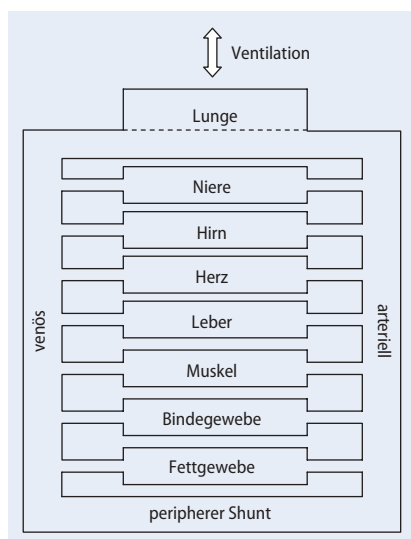
tische Modelle verwendet, die sich vereinfacht in zwei Arten klassifizieren lassen: physiologische und empirische Modelle. Physiologische Modelle beruhen auf Kenntnissen der Physiologie und versuchen die menschliche Anatomie nachzubilden; hierbei repräsentiert jedes Kompartiment des Modells je einen Teil des Körpers wie z. B. Gehirn oder Fettgewebe [123, 126]. Im Gegensatz dazu haben die Kompartimente des empirischen Modells kein wahres anatomisches Korrelat, sondern sind virtuelle Größen, die durch das mathematische Verfahren der Parameterabschätzung bestimmt werden. Unter anderem wird dabei die sog. Effektkompartimentkonzentration berechnet; diese ist ein Ausdruck der Dynamik (EEG-Effekt) und beschreibt die Konzentration in einem virtuellen Kompartiment, dem Effektkompartiment. Die Berechnung der Effektkompartimentkonzentration erfolgt aus der Plasma- oder der endtidalen Konzentration mithilfe des  $k_{e0}$ -Werts; dieser ist eine zeitliche Konstante und beschreibt die Zeitdauer beim Übergang vom zentralen Kompartiment in das Effektkompartiment [93].

In der klinischen Routine werden für intravenöse Anästhetika zunehmend empirische pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Modelle für ei-

ne optimierte Dosierung verwendet. Diese PK/PD-Datensätze [82, 105] stellen die Grundlage für „Target-controlled-infusion- (TCI)-Systeme“ dar und ermöglichen die Berechnung von Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen. Die Plasmakonzentration wird dabei zumeist auf der Grundlage eines Dreikompartimentmodells berechnet. Für moderne Propofol-Datensätze konnte eine Abweichung zwischen gemessener und berechneter Plasmakonzentration von lediglich 18% gezeigt werden [51, 57]. Aus der so berechneten Plasmakonzentration wird dann die Effektkompartimentkonzentration berechnet.

Für volatile Anästhetika werden derartige PK/PD-Modelle in der klinischen Routine noch nicht verwendet, stattdessen werden die gemessene endexpiratorische Konzentration und die minimale alveoläre Konzentration (MAC-Wert) herangezogen. Eine tatsächliche Beurteilung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie ist mit diesen Werten allerdings nur bedingt möglich.

Eine Möglichkeit, die hypnotische Komponente am Erfolgsorgan zu erfassen, liegt in der Beurteilung des Narkoseelektroenzephalogramms (Narkose-EEG). Die Überwachung des Narkose-EEG galt bis Mitte der 1990er Jahre als unzuverlässig.



**Abb. 1** ▲ Physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell. (Mod. nach Lerou [75])

S. Kreuer · J. Bruhn · W. Wilhelm · T. Bouillon  
**Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika**

**Zusammenfassung**

Pharmakokinetische Modelle können in physiologisch basierte und empirische Modelle unterschieden werden. Traditionell erfolgt die Beschreibung der Pharmakokinetik volatiler Anästhetika mithilfe physiologisch basierter Modelle unter Verwendung der jeweiligen Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten. Die Kompartimente des empirischen Modells weisen kein anatomisches Korrelat auf, sondern sind durch das mathematische Verfahren der Parameterabschätzung entstanden. Die endexpiratorische Konzentration von volatilen Anästhetika entspricht nahezu der arteriellen Konzentration, daher kommt der Beschreibung des Übertritts zwischen Plasma und Wirkort für volatile Anästhetika eine zentrale Rolle zu. Der wichtigste Parameter ist hierbei der  $k_{e0}$ -Wert; dieser ist eine zeitliche Konstante und beschreibt die zeitliche Verzögerung beim Übergang zwischen

dem zentralen Kompartiment und dem berechneten Effektkompartiment. Die  $k_{e0}$ -Werte für Sevofluran und Isofluran unterscheiden sich nicht; der Konzentrationsausgleich zwischen dem Zentral- und dem Effektkompartiment bei Desfluran hingegen erfolgt doppelt so schnell. In der klinischen Praxis werden volatile Anästhetika in der Regel mit  $N_2O$  und/oder Opioiden kombiniert. Dabei ergibt sich eine additive Interaktion von volatilen Anästhetika und  $N_2O$ . Die Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden ist hingegen synergistisch. Für die klinisch weit verbreitete Dreifachkombination von volatilen Anästhetika,  $N_2O$  und Opioiden liegen hingegen kaum Interaktionsuntersuchungen vor.

**Schlüsselwörter**

Volatile Anästhetika ·  $N_2O$  · Opioide · Verteilungskoeffizient ·  $k_{e0}$ -Wert · EEG-Index

**Pharmacokinetic-pharmacodynamic models for inhaled anaesthetics**

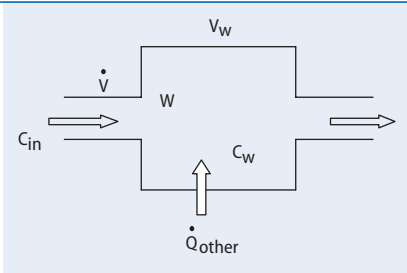
**Abstract**

Pharmacokinetic models can be differentiated into two groups: physiological-based models and empirical models. Traditionally the pharmacokinetics of volatile anaesthetics are described using physiological-based models together with the respective tissue-blood distribution coefficients. The compartments of the empirical model have no anatomical equivalents and are merely the product of the mathematical procedure for parameter estimation. The end expiratory concentration of volatile anaesthetics is approximately equal to the arterial concentration and, therefore, the description of the transition between plasma and effect site for volatile anaesthetics plays a central role. The most important parameter here is the  $k_{e0}$  value which is a time constant and describes the time delay for the transition from the cen-

tral compartment to the calculated effect compartment. The  $k_{e0}$  values for sevoflurane and isoflurane are the same but the concentration balance between the end-tidal concentration and the effect compartment occurs twice as quickly with desflurane. In clinical practice volatile anaesthetics are normally combined with  $N_2O$  and/or opioids. This results in an additive interaction between volatile anaesthetics and  $N_2O$  but a synergistic interaction of volatile anaesthetics with opioids. However, there are relatively few investigations on the interactions between the clinically widely used combination of volatile anaesthetics,  $N_2O$  and opioids.

**Keywords**

Volatile anaesthetics ·  $N_2O$  · Opioids · Distribution coefficient ·  $k_{e0}$  value · EEG index



**Abb. 2** ▲ Schematische Darstellung des Flusses durch ein Kompartiment des physiologischen Modells

sig und zudem wenig praktikabel. Diese Situation hat sich erst in den letzten Jahren grundlegend geändert. Bedingt durch die Fortschritte der Computer- und Monitortechnologie, konnten kleine Kompaktgeräte entwickelt werden, die komplexe Rechenoperationen in Sekundenschnelle durchführen. Vor dem Hintergrund dieser technischen Möglichkeiten können nun verschiedene Indizes aus dem EEG berechnet werden, die dann unmittelbar am Narkosearbeitsplatz zur Verfügung stehen und dem Kliniker bei der Steuerung der Anästhesie nützliche Zusatzinformationen liefern können (für eine detaillierte Beschreibung der EEG-Grundlagen und der vorhandenen Monitor-Systeme s. [119]). Mithilfe dieser Indizes ist es nun für die verschiedenen Anästhetika möglich, empirische Dosis-Wirkungskurven zu erstellen [65].

In der vorliegenden Arbeit sollen die Grundlagen der Pharmakokinetik und -dynamik von volatilen Anästhetika dargestellt und verschiedene PK/PD-Modelle auf der Grundlage der vorhandenen EEG-Indizes verglichen werden. Weiterhin werden Interaktion von volatilen Anästhetika mit  $N_2O$  und Opioiden dargestellt. Aktuelle Forschungsprojekte und Entwicklungen zur Vereinfachung der Narkoseführung mit volatilen Anästhetika stellen den Abschluss dieser Übersicht dar.

**Grundlagen physiologischer Modelle der Pharmakologie**

Traditionell erfolgt die Beschreibung der Pharmakokinetik volatiler Anästhetika anhand eines Modells, das sich an der Physiologie des menschlichen Körpers orientiert. Das volatile Anästhetikum wird von dem Kompartiment Lunge aufgenommen und dann zu den anderen Gewebskompa-

**Tab. 1** Volumen und Blutfluss für verschiedene Kompartimente. (Nach Lerou [75])

Kompartiment	Volumen [Prozent des Körpergewichts]	Kompartimentblutfluss [Prozent des Herzzeitvolumens]
Lunge	<1	
Niere	<1	21
Herz	<1	4
Hirn	2	13
Leber	6	25
Muskel	43	11
Bindegewebe	26	5
Fettgewebe	15	4
Peripherer Shunt		16

**Tab. 2** Blut-Gas- und Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten für verschiedene Inhalationsanästhetika. (Mod. nach Eger et al. [22] auf der Grundlage von [14, 21, 28, 70, 71, 72, 78, 80, 113, 123, 126])

Verteilungskoeffizienten	Isofluran	Sevofluran	Desfluran	N <sub>2</sub> O
Blut und Gas	1,40	0,65	0,45	0,46
Gehirn und Blut	1,57	1,69	1,22	1,07
Herz und Blut	1,57	1,69	1,22	1,02
Leber und Blut	1,86	2,00	1,49	
Nieren und Blut	1,00	1,20	0,89	
Muskel und Blut	2,57	2,62	1,73	1,15
Fett und Blut	50	52	29	2,39

rtimenten umverteilt: Niere, Hirn, Herz, Leber (einschließlich aller anderen gut durchbluteten Organe), Muskeln, Binde- und Fettgewebe (■ **Abb. 1**).

Aus Alter, Körpergewicht, Größe und Geschlecht werden die physiologischen Parameter einschließlich Gewebevolumen, Blutvolumen, Herzzeitvolumen, Totraum, Alveolarraum und Tidalvolumen abgeleitet. Beispielhaft sind in ■ **Tab. 1** Volumen und Blutfluss für verschiedene Kompartimente wiedergegeben, wie sie von Lerou [75] verwendet wurden.

Allerdings besteht ein erheblicher Unterschied in den Angaben für Organvolumen und Kompartimentblutfluss zwischen verschiedenen Autoren [16, 12], ebenso in der Anzahl der Kompartimente, die für die Beschreibung des Modells verwendet wird. Verfeinerungen dieses physiologischen Basismodells ermöglichen die Modellierung des Einflusses der Anästhetikakonzentration auf das Herzzeitvolumen und auf den Kompartimentblutfluss, den Einfluss von peripheren Shunts [75] und Ventilations-Perfusions-Missverhältnissen [76]. Ein Basismodell für die Aufnahme und die Verteilung eines volatilen Anästhetikums unterteilt den Körper und den „closed anesthetic circuit“ in

ein System mit verschiedenen Kompartimenten. Für jedes dieser Kompartimente wird Folgendes angenommen [75]:

Durch ein Kompartiment (W) mit dem Volumen (V<sub>w</sub>) fließt mit dem Zeitvolumen (V/t) eine Flüssigkeit, die das volatile Anästhetikum mit der Konzentration (C<sub>in</sub>) mit sich trägt. Die ausströmende Konzentration (C<sub>out</sub>) entspricht dabei im Gleichgewichtszustand der Konzentration in dem Kompartiment (C<sub>w</sub>). Q<sub>other</sub> entspricht einer zusätzlichen Menge an volatilem Anästhetikum, die pro Zeiteinheit in das Kompartiment gelangt und z. B. aus anderen Kompartimenten stammt. Dies ist in ■ **Abb. 2** schematisch und als mathematische Formel dargestellt.

$$\frac{(C_{in} - C_w) \dot{V} + \dot{Q}_{other}}{V_w} = \frac{d C_w}{d t}$$

### Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

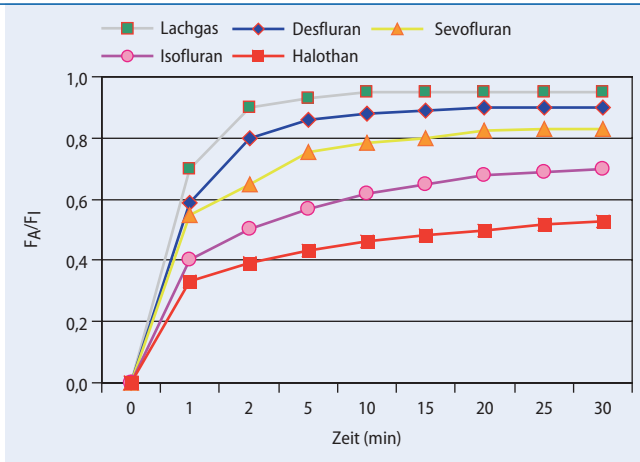
Die chemische Struktur der modernen volatilen Anästhetika ist sich sehr ähnlich: Es handelt sich bei allen um halogenierte Methyläther. Desfluran unterscheidet sich von Isofluran z. B. nur in der Substitution von Chlor durch Fluor. Diese geringen

Unterschiede in der chemischen Struktur führen allerdings zu erheblichen Unterschieden in der Pharmakokinetik und -dynamik.

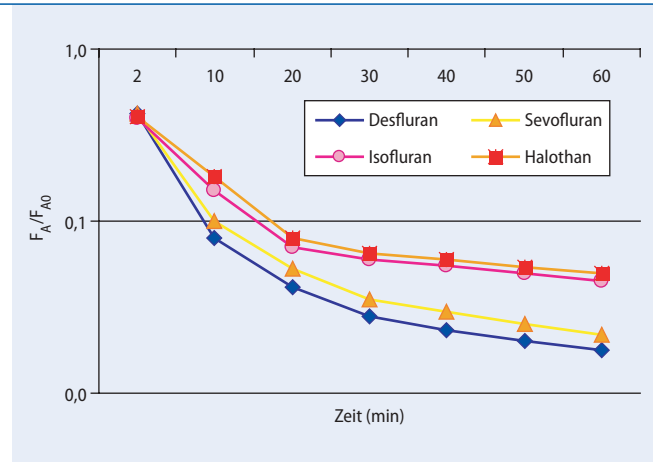
Für eine Allgemeinanästhesie müssen die volatilen Anästhetika über die Lunge aufgenommen und dann im Blut gelöst werden. Anschließend erfolgen der Transport im Kreislauf und dann der Übertritt vom Blut zum Gehirn. Die Geschwindigkeit, mit der eine Veränderung der Anästhetietiefe erreicht werden kann, ist somit auch von der Löslichkeit des Inhalationsanästhetikums im Blut und den verschiedenen Geweben abhängig. Hier spielen nun die verschiedenen Verteilungskoeffizienten eine Rolle, die prinzipiell beschreiben, wie sich ein Stoff zwischen zwei Medien verteilt. Ein Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,65 für Sevofluran bedeutet, dass im Gleichgewichtszustand die Konzentration von Sevofluran im Blut 65% der Konzentration in der Alveolarluft entspricht. Die Verteilungskoeffizienten für Blut und Gas sowie Blut und Gewebe verschiedener Inhalationsanästhetika sind in ■ **Tab. 2** angegeben.

Ein hoher Blut-Gas-Verteilungskoeffizient geht mit einer vermehrten Aufnahme ins Blut einher, sodass sich ein Gleichgewichtszustand zwischen der Konzentration in den Alveolen und der Konzentration im Blut nur langsam einstellt. Hingegen führt ein geringer Blut-Gas-Verteilungskoeffizient, wie z. B. bei Desfluran, zu einem schnellen Anstieg der alveolären Konzentration während der Anflutung und zu einem raschen Abfall bei der Abflutung. Gleichzeitig bedeutet ein hoher Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient, dass es zu einer verzögerten Anreicherung im Gewebe kommt. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient: Ein hoher Verteilungskoeffizient führt hier zu einem verzögerten Anstieg der Konzentration im Gehirn und damit zu einem verzögerten hypnotischen Effekt. Die Abflutung des Anästhetikums aus dem Gehirn bei Beendigung der Zufuhr ist entsprechend verzögert. Für eine schnelle Änderung der „Anästhetietiefe“ sind also sowohl ein niedriger Blut-Gas- als auch ein niedriger Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient ideal.

Der Fett-Blut-Verteilungskoeffizient ist von besonderer Bedeutung für das Ab-



**Abb. 3** ▲ Verhältnis zwischen in- und endexpiratorischer Konzentration während der Anflutung. (Mod. nach Taheri u. Eger [115]; Yasuda et al. [120, 121])



**Abb. 4** ▲ Verhältnis zwischen in- und endexpiratorischer Konzentration während der Abflutung (Taheri u. Eger [115]; Yasuda et al. [120, 121])

flächen der Anästhesie am Operationsende. Er beträgt für die gebräuchlichen Anästhetika zwischen 29 (Desfluran) und 52 (Sevofluran). Dieser Unterschied erklärt den Einfluss der Narkosedauer auf die Aufwachdauer. Bei einer längeren Anästhesiedauer kommt es zu höheren Konzentrationen im Fettgewebe und zu einer längeren Abgabe ins Blut. Dieser Effekt ist bei einem hohen Fett-Blut-Verteilungskoeffizient stärker ausgeprägt als bei einem niedrigeren. Daher ist der Unterschied in den Aufwachzeiten zwischen Sevofluran und Desfluran bei langen Eingriffen mit entsprechend langer Aufsättigung der Kompartimente ausgeprägter als bei kurzen Eingriffen.

Diese theoretischen Überlegungen konnten in verschiedenen Untersuchungen bestätigt werden. Der Ausgleich zwischen endexpiratorischer und inspiratorischer Konzentration ist bei Desfluran, dem volatilen Anästhetikum mit der geringsten Löslichkeit, sowohl bei der Anflutung als auch bei der Abflutung schneller als bei Sevofluran oder Isofluran (■ **Abb. 3 und 4**; [19, 20, 43, 120, 121]).

### Klassische Beschreibung der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

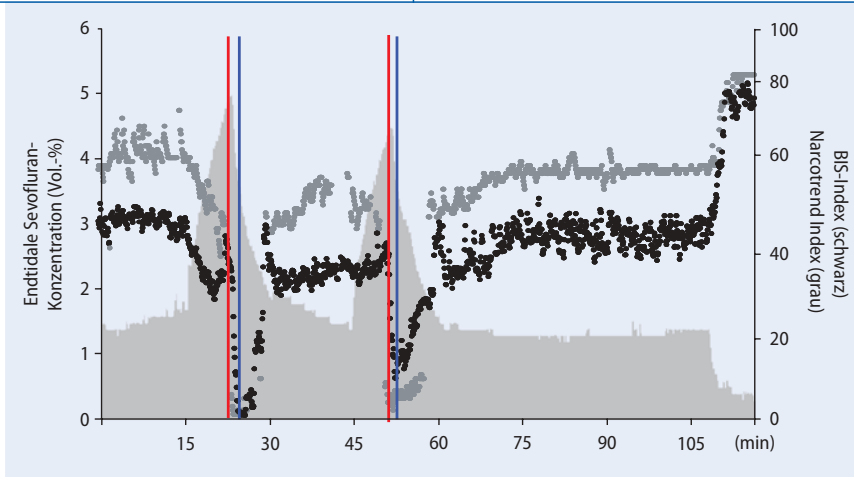
Für den Vergleich der Wirksamkeit verschiedener volatiler Anästhetika und für die Steuerung der Narkose ist ein indirektes Maß für die Wirkstärke erforderlich. Üblicherweise wird dafür der MAC-Wert verwendet. Der MAC<sub>50</sub>-Wert eines Inhalationsanästhetikums ist die minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten auf einen Hautschnitt nicht reagieren. Die Bestimmung erfolgte mithilfe von Studienreihen [38, 46, 89, 103, 112], bei denen die Konzentration bei der Durchführung der Hautinzision schrittweise gesteigert und reduziert wurde, bis eine Reaktion genau bei 50% der Patienten auftrat. Der MAC-Wert wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, beispielsweise Kombination mit Opioiden und anderen Anästhetika, Alter der Patienten [69, 81, 85, 86, 89, 125], Körpertemperatur [4, 21] oder Alkoholabusus. Dagegen haben Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht keinen Einfluss auf den MAC-Wert. Neben der

oben genannten MAC<sub>50</sub>-Definition wurden im Laufe der Jahre weitere MAC-Definitionen eingeführt. Der MAC<sub>EI50</sub> und der MAC<sub>EI95</sub> geben die alveoläre Konzentration an, bei der 50% bzw. 95% der Patienten auf die endotracheale Intubation nicht mit einer Bewegung der Extremitäten, mit Pressen oder mit Husten reagieren [13, 40, 41]. Der MAC<sub>BAR50</sub> („blocks autonomic responses“) und der MAC<sub>BAR95</sub> entsprechen derjenigen Konzentration des Inhalationsanästhetikums, bei der bei 50% bzw. 95% der Patienten die adrenerge Reaktion auf einen Hautschnitt unterdrückt wird [95]. Der MAC<sub>awake</sub>-Wert gibt die Konzentration an, bei der 50% der Patienten auf Aufforderung die Augen öffnen.

Lange Zeit galt der MAC-Wert als Maß für die Anästhetietiefe. Allerdings konnten Rampil et al. [90, 91] in Versuchen an Ratten sowie Antognini u. Schwartz [3] an Ziegen zeigen, dass es sich bei einer Bewegungsantwort auf einen schmerzhaften Reiz nicht um eine kortikale, sondern um eine spinale Reaktion handelt: In den Tierexperimenten wurde der MAC-Wert vor und nach einer Dezerebration bestimmt;

**Tab. 3** Verschiedene MAC-Werte für Erwachsene, dargestellt in Volumenprozent (Vol.-%)

MAC-Wert	Isofluran		Sevofluran		Desfluran		N <sub>2</sub> O	
	Wert	Literatur	Wert	Literatur	Wert	Literatur	Wert	Literatur
In 100%igem O <sub>2</sub>	1,15	[112]	2,05	[48, 103]	6	[89]	104	[38]
In 70%igem N <sub>2</sub> O	0,56		0,66		2,5–3,5			
MAC <sub>EI50</sub>	0,83		1,7		7,7			
MAC <sub>EI95</sub>	1,19	[41]	1,87	[40]	8,5	[13]		
MAC <sub>BAR50</sub>	1,6	[15, 121]	4,5	[47]	7,8	[15]		
MAC <sub>awake</sub>	0,44	[18]	0,70	[50]	2,04	[89]	67	[18]



**Abb. 5** ▲ Endtidale Sevofluran-Konzentration (graue Fläche; Vol.-%), BIS- (schwarze Punkte) und Narco-trend-Index (graue Punkte) im zeitlichen Verlauf während einer 2-maligen Konzentrationssteigerung und der Anästhesieausleitung bei einem Beispielpatienten. Die zeitliche Verzögerung zwischen der maximalen endtidalen Konzentration (rote Linie) und dem maximalen Effekt im EEG (blaue Linie) wird als Hysterese bezeichnet

dabei zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Messungen. Die MAC-Werte spiegeln also kein Maß für die hypnotische Komponente einer Allgemeinanästhesie wider, sondern sind lediglich ein Maß für die Unterdrückung von spinalen Reaktionen.

## Empirische Modelle für Inhalationsanästhetika

### Effektkompartimentkonzentration und $k_{e0}$ -Wert

Wird der Effekt von Anästhetika mithilfe des EEG am Erfolgsorgan, dem Gehirn, bestimmt, ist es nicht ausreichend, allein die endtidale Konzentration zu betrachten. Vielmehr muss berücksichtigt werden, dass die Inhalationsanästhetika eine gewisse Zeit für den Konzentrationsausgleich zwischen der Lunge („endtidale Konzentration“) und dem Gehirn („Anästhesiewirkung“) benötigen. Diese zeitliche Verzögerung zwischen der maximalen endtidalen Konzentration und dem maximalen Effekt im EEG wird als Hysterese bezeichnet (■ Abb. 5).

In empirischen PK/PD-Modellen wird die Hysterese durch Hinzunahme eines fiktiven Kompartiments berücksichtigt; dieses wird als Effektkompartiment oder „effect site“ bezeichnet. Die Umverteilung vom zentralen Kompartiment in das Effektkompartiment wird durch eine zeitliche Konstante, den  $k_{e0}$ -Wert, beschrie-

ben. Jedes Anästhetikum hat einen eigenen spezifischen  $k_{e0}$ -Wert; gleichzeitig besteht eine große interindividuelle Variabilität. Generell gilt eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem  $k_{e0}$ -Wert und der Hysterese: Je kleiner der  $k_{e0}$ -Wert, umso größer ist die Hysterese, d. h. umso länger dauert der Konzentrationsausgleich zwischen den Kompartimenten.

Um individuelle  $k_{e0}$ -Werte bestimmen zu können, wird die Anästhetikazufuhr standardisiert gesteigert und nach Erreichen eines maximalen EEG-Effekts wieder reduziert. Trägt man die endtidale Konzentration nun gegen den gemessenen EEG-Effekt auf, kommt es zur Ausbildung einer Schleife. Wie in ■ Abb. 6 dargestellt, kann daher bei einer schnellen Veränderung der Dosierung von der endtidalen Konzentration nicht auf die „Anästhesietiefe“ geschlossen werden. Während der Anflutungsphase kann bei diesem Beispielpatienten bei einer endexpiratorischen Konzentration von 3 Vol.-% Sevofluran ein Narco-trend-Indexwert von 60 beobachtet werden; bei gleicher endexpiratorischer Konzentration während der Abflutung wird hingegen ein Indexwert von 10 ermittelt. Trotz der gleichen gemessenen endtidalen Konzentration wird ein erheblicher Unterschied im Narkose-EEG beobachtet, der sich durch die oben genannte Hysterese erklärt.

Durch die Berechnung der Effektkompartimentkonzentration (unter Zuhilfenahme des  $k_{e0}$ -Werts) kollabiert die

Schleife und ermöglicht so weitere Analysen (■ Abb. 7). Der  $k_{e0}$ -Wert kann im Rahmen eines PK/PD-Modells oder modellunabhängig berechnet werden.

Mit der folgenden Formel kann mithilfe des  $k_{e0}$ -Werts die endtidale Konzentration in die Effektkompartimentkonzentration umgerechnet werden:

$$\frac{dC_{\text{eff}}}{dt} = (C_{\text{et}} - C_{\text{eff}}) \times k$$

Dabei ist  $C_{\text{et}}$  die endtidale Konzentration, und  $C_{\text{eff}}$  ist die Effektkompartimentkonzentration.

Die Berechnung des  $k_{e0}$ -Werts erfolgt üblicherweise im Rahmen eines PK/PD-Modells in der Kombination mit einer Dosis-Wirkungs-Kurve. Eine modellunabhängige Berechnung ist ebenfalls möglich, indem die Fläche in der Hysterese-Schleife minimiert oder die Vorhersagewahrscheinlichkeit („prediction probability“,  $P_K$ -Wert) maximiert wird.

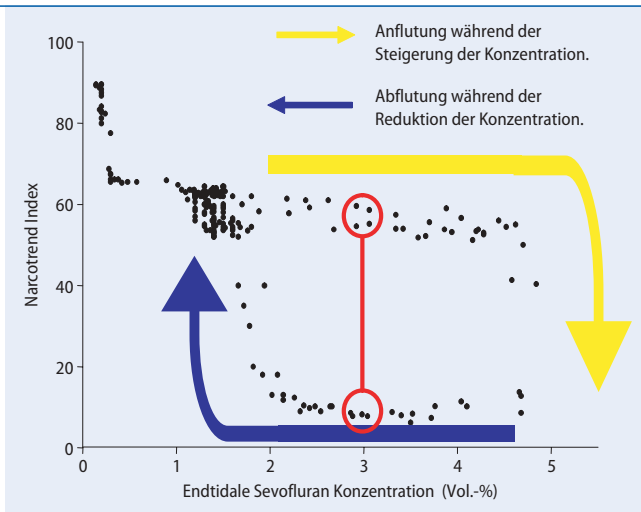
## Klassisches $E_{\text{max}}$ -Modell

Die Beurteilung der klinischen Wirkung eines Medikaments erfolgt üblicherweise mit einer Dosis-Wirkungs-Kurve. Hierbei wird die berechnete Effektkompartimentkonzentration gegen den Effekt aufgetragen, bei Anästhetika beispielsweise gegen den EEG-Effekt. Dosis-Wirkungskurven werden klassischerweise als sigmoidale, sog. Hill-Funktion beschrieben ([37]; ■ Abb. 8).

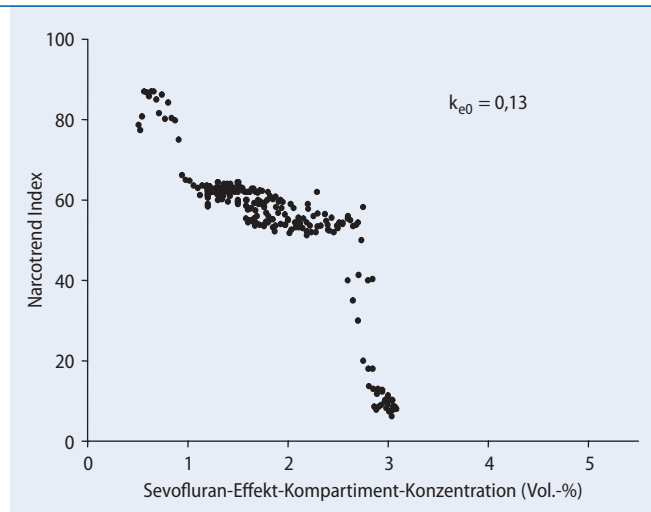
Die Berechnung des  $E_{\text{max}}$ -Modells erfolgt mit der folgenden Formel:

$$E = E_0 + (E_{\text{max}} - E_0) \left( \frac{C_{\text{eff}}^\lambda}{C_{50}^\lambda + C_{\text{eff}}^\lambda} \right)$$

Hierbei beschreibt der  $E_0$ -Wert den Ausgangswert ohne EEG-Effekt, der  $E_{\text{max}}$ -Wert gibt hingegen den EEG-Indexwert bei einem maximalen Anästhetikumeffekt an. Der  $C_{50}$ -Wert gibt die Anästhetikumkonzentration an, bei der 50% des maximalen EEG-Effekts gemessen werden. Der  $\lambda$ -Wert beschreibt die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve.  $C_{\text{eff}}$  ist die mit dem  $k_{e0}$ -Wert berechnete Effektkompartimentkonzentration. Die sigmoidale Funktion hat hierbei den Vorteil einer generell großen Flexibilität.



**Abb. 6** ▲ Endtidale Sevofluran Konzentration vs. Narcotrend-Index. Aufgrund der Hysterese kommt es zur Ausbildung einer „Schleife“ bei An- und Abflutung des volatilen Anästhetikums. Hier wird deutlich, dass die endtidale Konzentration während rascher Konzentrationsänderung nicht als Maß für die Tiefe der Hypnose geeignet ist. Bei einer gemessenen Konzentration von 3 Vol.-% Sevofluran können ein Narcotrend-Index von 60 während der Anflutung (*oberer Kreis*), aber auch ein Indexwert von 10 bei der Abflutung (*unterer Kreis*) zugeordnet werden



**Abb. 7** ▲ Berechnete Sevofluraneffekt-Kompartimentkonzentration vs. gemessene Narcotrend-Indexwerte. Mithilfe des  $k_{e0}$ -Werts kann die Effekt-Kompartimentkonzentration von Sevofluran berechnet werden. Dadurch „verschwindet“ die vorher vorhandene zeitliche Verzögerung zwischen endtidaler Konzentration und EEG-Effekt; die Hystereseschleife kollabiert. Der  $k_{e0}$ -Wert kann im Rahmen eines PK/PD-Modells oder modellunabhängig berechnet werden. Bei diesem Patienten wurde ein optimaler  $k_{e0}$ -Wert von 0,13 ermittelt

### Berechnung eines klassischen $E_{max}$ -Modells

Zunächst wird bei mehreren Patienten und möglichst standardisierten Umgebungsbedingungen ein Inhalationsanästhetikum in einem klinisch relevanten Konzentrationsbereich zugeführt und parallel dazu der entsprechende EEG-Indexwert aufgezeichnet. Nach einer Wartezeit – die Wirkung der Einleitungsanästhetika muss abgeklungen sein – wird die Konzentration des Inhalationsanästhetikums standardisiert gesteigert und dann wieder reduziert; parallel dazu wird der EEG-Effekt beispielsweise mit einem BIS- oder einem Narcotrend-Monitor aufgezeichnet.

Die Berechnung der Dosis-Wirkungskurve und des  $k_{e0}$ -Werts erfolgt in der Regel in einem Schritt. In der Literatur werden dafür zwei verschiedene Verfahren verwendet, entweder für den individuellen Patienten oder als „population fit“ für alle Patienten einer Untersuchung.

Zur Erstellung einer für den individuellen Patienten optimierten Dosis-Wirkungskurve werden der  $k_{e0}$ -Wert und die Parameter der Dosis-Wirkungskurve mathematisch so verändert, dass die Korrelation ( $R^2$ ) zwischen dem PK/PD-Modell und den gemessenen EEG-Indexwerten maximiert wird. Hierfür wird

die mittlere quadratische Abweichung („squared error“) zwischen der gemessenen und der berechneten Konzentration minimiert; dies führt dann zu einer Maximierung des Korrelationskoeffizienten  $R^2$  („coefficient of determination“; [8]):

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}$$

Hierbei gilt:

SSE – Summe der mittleren quadratischen Abweichung (sum of squared errors) = Summe der Quadrate der Differenz zwischen beobachteter ( $y_i$ ) und der durch das Modell vorhergesagten Konzentration

$$(\hat{y}_i)$$

zu einem bestimmten Zeitpunkt.

SST – Gesamtsumme der Quadrate (total sum of squares) = Summe der Quadrate der Differenz zwischen jeder aktuellen Messung und dem Durchschnitt aller Messungen

$$(\bar{y}_i).$$

Für die Interpretation der  $R^2$ -Werte gilt: Ein Wert von 1 bedeutet, dass eine Veränderung des EEG-Parameters zu 100% durch eine Veränderung der Effektkompartimentkonzentration des Anästheti-

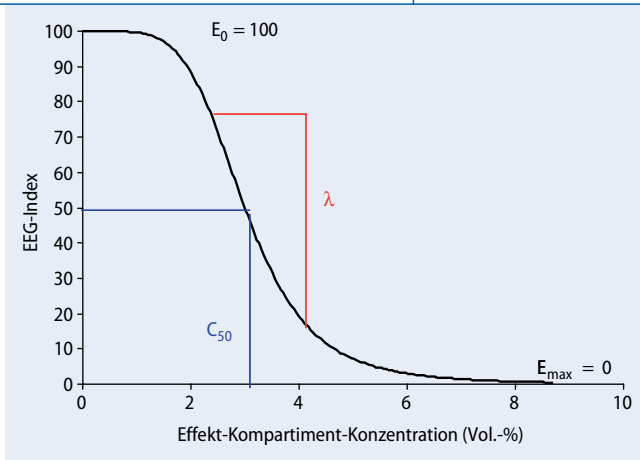
kums erklärt werden kann. Ein  $R^2$ -Wert von 0 hingegen bedeutet, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Effektkompartimentkonzentration und dem EEG-Index gibt (■ **Abb. 9**).

Die Berechnung kann mit dem Software-Programm Excel (Microsoft) erfolgen. Mit der Solver-Funktion wird der  $R^2$ -Wert maximiert, indem der  $k_{e0}$ -Wert und die Parameter der Dosis-Wirkungskurve in einem Schritt optimiert werden.

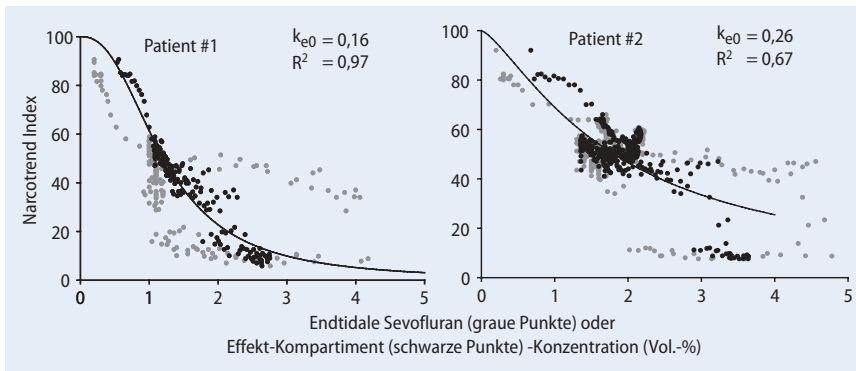
Eine weitere Möglichkeit, PK/PD-Modelle zu berechnen, besteht in der Verwendung des Software-Paketes NONMEM (GloboMax LLC, Hanover, USA). NONMEM steht für „nonlinear mixed effects modeling“ und basiert auf der Programmiersprache Fortran. Unter Verwendung eines additiven Fehlermodells können mit NONMEM PK/PD-Modelle für ein gesamtes Patientenkollektiv berechnet werden. Hierbei werden alle Parameter in einem Schritt so berechnet, dass der „Log-likelihood-Wert“ minimiert wird [110].

### Modifiziertes bisigmoidales Modell

In einer eigenen Studienreihe wurden die volatilen Anästhetika Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Patienten untersucht, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen mussten [59, 61, 63, 65, 66]. Ziel der Untersuchungen war es, Do-



**Abb. 8** ▲ Beispielhafte Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen der Effektkompartimentkonzentration und dem EEG-Effekt. Der Ausgangswert ohne Anästhetikumeffekt ( $E_0$ ) ist in diesem Beispiel ein EEG-Index von 100, der maximale Effekt ( $E_{max}$ ) 0. Der halbmaximale Effekt ( $C_{50}$ , Indexwert 50) entspricht einer Effektkompartimentkonzentration von 3,0. Die Steilheit der Kurve wird durch das  $\lambda$  beschrieben



**Abb. 9** ▲ Vergleich zweier Beispielpatienten bei Sevoflurananästhesien: Patient #1: Bei einem  $k_{e0}$ -Wert von  $0,16 \text{ min}^{-1}$  kommt es zum Kollaps der Hystereseschleife. Zwischen den schwarzen Punkten (Narcotrend-Index vs. Sevofluraneffektkompartimentkonzentration) und der schwarzen Linie ( $E_{max}$ -Modell) besteht eine gute Korrelation ( $R^2=0,97$ ). Bei Patient #2 besteht eine wesentlich schlechtere Korrelation ( $R^2=0,67$ )

sis-Wirkungs-Kurven für den BIS- und den Narcotrend-Monitor zu erstellen und die  $k_{e0}$ -Werte für die 3 verschiedenen volatilen Anästhetika zu berechnen. Um den EEG-Effekt der verwendeten Anästhetika ohne Interaktion mit einem Opioid untersuchen zu können, wurde bei allen Patienten ein Periduralkatheter angelegt, der intraoperativ mit 15 ml 0,5%igem Bupivacain beschickt wurde. Dadurch konnte intraoperativ eine vollständige Schmerzausschaltung sichergestellt werden, sodass der Einsatz von Opioiden nicht erforderlich war. Nach standardisierter Einleitung der Narkose erhielten alle Patienten im weiteren Verlauf lediglich das zu untersuchende Anästhetikum zur Bewusstseinsausschaltung. Nach einer Wartezeit von 45 min wurde während der Prostataprä-

paration die Anästhetikakonzentration 2-mal bis zum Auftreten von „Burst-suppression-Mustern“ im Roh-EEG gesteigert und anschließend wieder reduziert.

Bei der Analyse der Daten zeigte sich allerdings ein pharmakodynamisches Plateau: Bei geringen Effektkompartimentkonzentrationen kam es zu einem adäquaten Abfall, bei weiter ansteigender Dosierung konnte in einem begrenzten Konzentrationsbereich kein weiterer Abfall der BIS- bzw. Narcotrend-Indexwerte beobachtet werden. Erst im Bereich von zunehmender Burst-suppression-Aktivität kam es zu einem erneuten Abfall der Messwerte. Der Plateauwert wurde sowohl beim BIS als auch beim Narcotrend-Monitor beobachtet, obwohl sich die entsprechenden Interpretationsalgorithmen

grundlegend unterscheiden [58, 60, 92, 106]. Aufgrund dieses Plateaus war die Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve auf der Grundlage des klassischen  $E_{max}$ -Modells nicht adäquat möglich; vielmehr war es notwendig, ein neues PK/PD-Modell zu entwickeln. In dieses neue Modell wurde das Plateau integriert, indem das klassische Modell um eine zweite sigmoide Kurve ergänzt wurde (■ **Abb. 10**).

Die Berechnung des bisigmoidalen Modells erfolgt mit der folgenden Formel:

Für  $C_{eff} \leq C_{plateau}$  :

$$E = 99 - (99 - E_{plateau}) \times \left( \frac{C_{eff}^{\lambda_{noBSR}}}{C_{50 \text{ noBSR}}^{\lambda_{noBSR}} + C_{eff}^{\lambda_{noBSR}}} \right)$$

Für  $C_{eff} > C_{plateau}$  :

$$E = E_{plateau} - E_{plateau} \times \left( \frac{(C_{eff} - C_{plateau})^{\lambda_{BSR}}}{C_{50 \text{ BSR}}^{\lambda_{BSR}} + (C_{eff} - C_{plateau})^{\lambda_{BSR}}} \right)$$

Hierbei gilt:

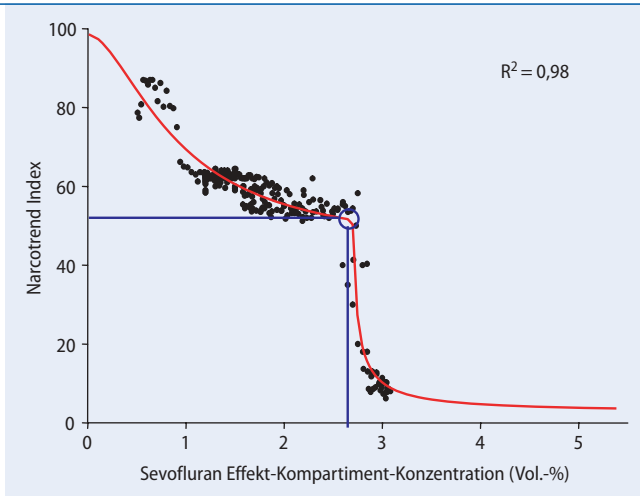
$C_{plateau}$  = Konzentration des Plateaus  
 $E_{plateau}$  = EEG-Effekt im Bereich des Plateaus

$C_{50 \text{ noBSR/BSR}}$  = Konzentration, bei der 50% des maximalen Effekts vorliegen

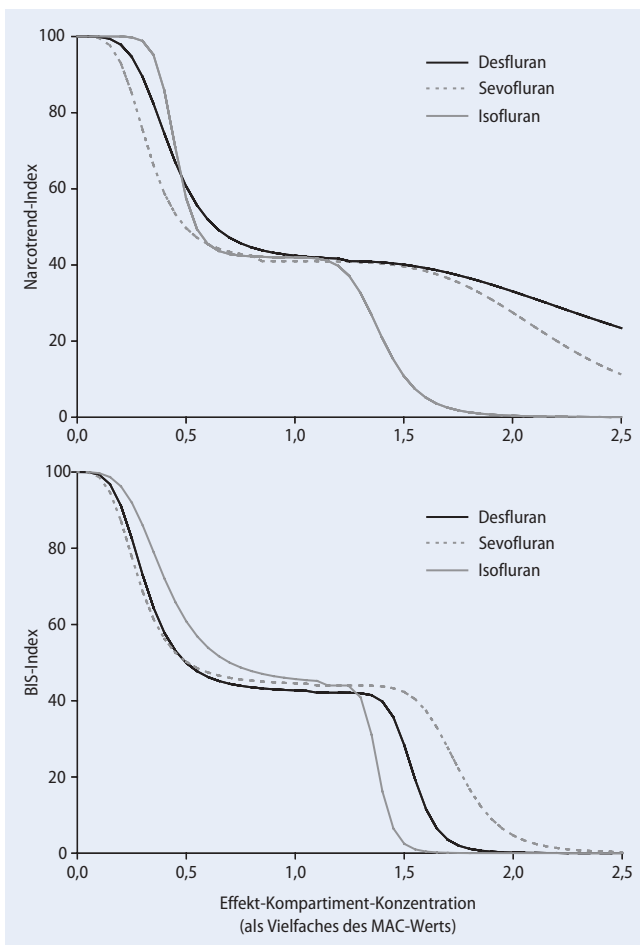
$\lambda_{noBSR/BSR}$  = Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve

BSR = Burst-Suppression-Ratio

Der Wechsel zwischen den beiden Kurven erfolgt in dem beobachteten Plateau und wird mit den Parametern  $E_{plateau}$  und  $C_{plateau}$  beschrieben. Dabei gibt  $E_{plateau}$  den EEG-Indexwert und  $C_{plateau}$  die entsprechenden Effektkompartimentkonzentration an. Für die Berechnung entspricht der  $E_{plateau}$ -Wert dem  $E_{max}$ -Wert der ersten und gleichzeitig dem  $E_0$ -Wert der zweiten Kurve. Zusätzlich werden für beide Kurven jeweils ein  $C_{50}$ - und ein  $\lambda$ -Wert berechnet. Für die bessere Unterscheidung zwischen den Kurven wurden die Parameter der ersten Kurve mit dem Zusatz „noBSR“ und die der zweiten Kurve mit dem Zusatz „BSR“ versehen.



**Abb. 10** ▲ Dosis-Wirkungs-Kurve des modifizierten bisigmoidalen  $E_{max}$ -Modells (rote Linie) für einen Beispielpatienten. Wie in der Abb. ersichtlich, kann die Dosis-Wirkungs-Kurve für diesen Patienten nicht ausreichend mit dem klassischen  $E_{max}$ -Modell dargestellt werden. Es wurde daher ein modifiziertes Modell mit 2 sigmoidalen Kurven entwickelt. Der Wechsel zwischen den beiden Kurven erfolgt in dem beobachteten Plateau (blauer Kreis) und wird mit den Parametern  $E_{plateau}$  (hier Indexwert 52) und der entsprechenden Konzentration  $C_{plateau}$  (hier 2,6 Vol.-%) beschrieben. Der Zusammenhang zwischen dem berechneten Modell (rot) und den Messpunkten (schwarz) wird mit dem Korrelationskoeffizienten ( $R^2$ ) beschrieben, hier 0,98



**Abb. 11** ▲ Dosis-Wirkungs-Kurven zwischen Narcotrend-Index bzw. BIS und der Effektkompartimentkonzentration von Desfluran, Sevofluran und Isofluran. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Kurven zu ermöglichen, erfolgt die Darstellung gegen den altersadaptierten MAC-Wert

## Studiendaten

### Verwendung des klassischen $E_{max}$ -Modells

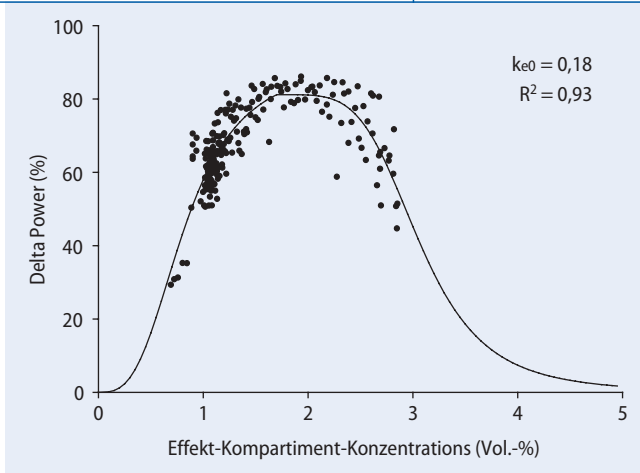
Rehberg et al. [93] untersuchten den Effekt von Sevofluran, Desfluran und Isofluran auf die  $SEF_{95}$  bei 39 Patienten. Der  $k_{eo}$ -Wert für Desfluran ( $0,61 \text{ min}^{-1}$ ) war in dieser Untersuchung doppelt so hoch wie für Isofluran und Sevofluran ( $0,29 \text{ min}^{-1}$ ). Der  $C_{50}$ -Wert lag bei 3,5 Vol.-% für Desfluran, 1,18 Vol.-% für Sevofluran und bei 0,66 Vol.-% für Isofluran. Olofson et al. [87] verglichen die  $k_{eo}$ -Werte für Sevofluran und Isofluran mithilfe des BIS-Werts und der  $SEF_{95}$  bei 24 Patienten. Die  $k_{eo}$ -Werte für Sevofluran und Isofluran waren wieder vergleichbar, sowohl für den BIS ( $0,20 \text{ min}^{-1}$  bzw.  $0,22 \text{ min}^{-1}$ ) als auch für die  $SEF_{95}$  ( $0,23 \text{ min}^{-1}$  bzw.  $0,29 \text{ min}^{-1}$ ).

Das Datex-Entropy-Modul wurde von 2 Arbeitsgruppen für ein  $E_{max}$ -Modell für Sevofluran verwendet. Die berechneten  $k_{eo}$ -Werte unterschieden sich in den beiden Untersuchungen nur gering. Auf der Grundlage der „state entropy“ wurde ein  $k_{eo}$ -Wert von  $0,33 \text{ min}^{-1}$  [30] bzw.  $0,26 \text{ min}^{-1}$  [84] berechnet. Für die „response entropy“ betrug der  $k_{eo}$ -Wert  $0,32 \text{ min}^{-1}$  [30] bzw.  $0,29 \text{ min}^{-1}$  [84].

### Verwendung des bisigmoidalen Modells

Unter Verwendung des neu entwickelten Modells konnte eine gute Korrelation zwischen der Effektkompartimentkonzentration der Anästhetika und den beiden EEG-Indizes gezeigt werden. Die mit NONMEM für den BIS-Index berechneten  $k_{eo}$ -Werte betragen  $0,54 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran,  $0,29 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,20 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran, für den Narcotrend-Index  $0,41 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran,  $0,24 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,22 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran. Die mit dem bisigmoidalen Modell ermittelten  $k_{eo}$ -Werte waren für Isofluran und Sevofluran somit vergleichbar. Lediglich der  $k_{eo}$ -Wert von Desfluran unterschied sich signifikant: Der Konzentrationsausgleich erfolgte nahezu doppelt so schnell wie bei Sevofluran oder Isofluran. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Dosis-Wirkungs-Kurven der verschiedenen volatilen Anästhe-





**Abb. 12** ▲  $\delta$ -Power bei einem Patienten mit Sevoflurananästhesie. Bei einem  $k_{e0}$ -Wert von  $0,18 \text{ min}^{-1}$  kommt es zur Ausbildung einer parabelförmigen Dosis-Wirkungs-Kurve. Bei geringen Anästhetikakonzentrationen ist bei gesunden Patienten kein Anteil von  $\delta$ -Power im EEG vorhanden. Mit Zunahme der Anästhetikumwirkung kommt es zu einer Steigerung der relativen  $\delta$ -Power bis auf 80%. Nach dem Übergang zu Burst-suppression-Mustern im EEG kommt es dann wieder zu einer Abnahme. Bei einem maximalen Anästhetikaeffekt im Narkose-EEG (isoelektrisches EEG) ist kein  $\delta$ -Anteil mehr vorhanden

tika zu erreichen, erfolgt die Darstellung gegen den altersadaptierten MAC-Wert ([81]; ■ Abb. 11).

### Entstehung des Plateaueffektes

Ein Plateaueffekt im BIS – in einem begrenzten Konzentrationsbereich kommt es bei weiter ansteigender Dosierung zu keinem Abfall der EEG-Indexwerte – wurde von verschiedenen Autoren berichtet [9, 87]. Dieser Effekt tritt bei allen 3 volatilen Anästhetika und auch bei Propofol auf [67]. Obwohl sich die Interpretationsalgorithmen der verschiedenen Mo-

nitorsysteme grundlegend unterscheiden, konnte dieser Effekt auch beim Narcotrend-Monitor und – zumindest für Propofol – auch beim Entropy-Modul gezeigt werden [31].

Für die Entstehung des Plateaueffektes gibt es verschiedene mögliche Erklärungen:

- Die vorhandenen Monitorsysteme bzw. ihre Interpretationsalgorithmen sind im Bereich des Plateaueffektes nicht sensitiv genug.
- Das Plateau entsteht durch das Studiendesign mit den schnellen Verände-

rungen der Konzentration der Anästhetika.

- Es handelt sich um ein physiologisches Plateau.

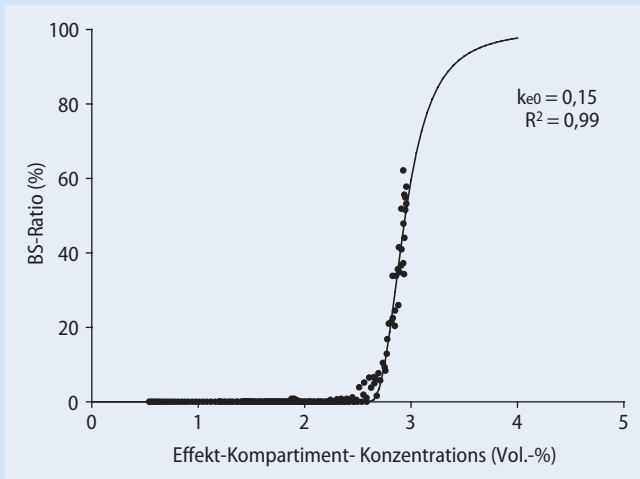
Um eine Erklärung für den Ursprung zu finden, wurden 2 EEG-Monoparameter untersucht, die in diesem EEG-Indexbereich in die Berechnung eingehen [34, 42, 92]: die relative  $\delta$ -Power (■ Abb. 12) und die BSR (■ Abb. 13).

Bei der Analyse der  $\delta$ -Power-Werte als Population fit zeigte sich eine maximale relative  $\delta$ -Leistung von 62% bei einer Sevofluraneffektkompartimentkonzentration von 1,64 Vol.-%. Der  $k_{e0}$ -Wert betrug  $0,11 \text{ min}^{-1}$ . In der folgenden Abbildung sind die Population fits für den BIS, den Narcotrend-Index, die relative  $\delta$ -Leistung und die BSR bei Sevoflurananästhesien zusammengefasst (■ Abb. 14).

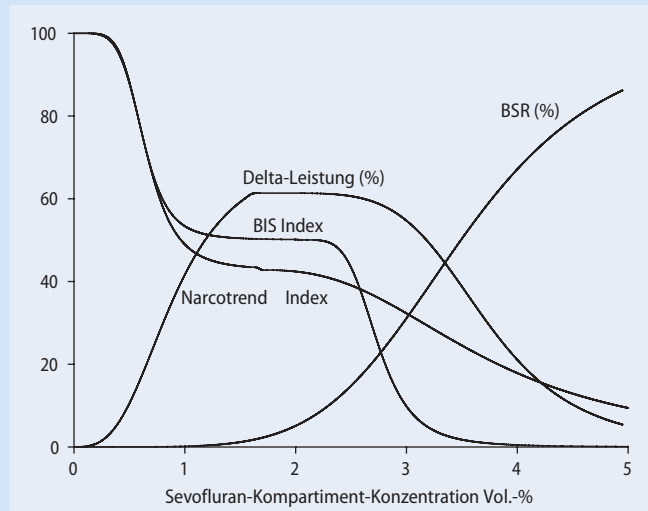
Der Vergleich der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Kurven erlaubt den Rückschluss, dass der Plateaueffekt im Bereich der maximalen  $\delta$ -Leistung, beim Übergang zum Anstieg der BSR liegt. Eine Verkleinerung des Plateaus im BIS und im Narcotrend-Index wäre möglich, wenn eine geringe BSR stärker in den Interpretationsalgorithmus implementiert würde. In derzeitigen Version des BIS-Monitors ist der BIS-Wert folgendermaßen von der BSR abhängig: Für BIS-Werte von 0–30 ist der BIS-Wert nur von der Höhe der „burst suppression ratio“ abhängig (BIS=50, burst suppression ratio/2; [10, 65]).

**Tab. 4** Vergleich der in verschiedenen Untersuchungen ermittelten  $k_{e0}$ -Werte (in  $\text{min}^{-1}$ )

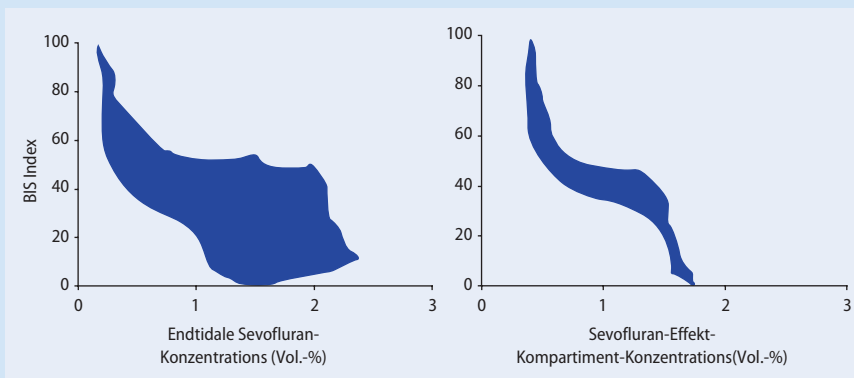
EEG-Index	Verfahren	Desfluran		Sevofluran		Isofluran	
		Wert	Literatur	Wert	Literatur	Wert	Literatur
BIS	$E_{\text{max}}$	0,34	[64]	0,20	[87]	0,22	[87]
	Bisigmoidal	0,54		0,24		0,20	
	„Area in the loop“	0,29		0,14		0,13	
	$P_K$	0,33		0,23		0,19	
Narcotrend	$E_{\text{max}}$			0,32			
	Bisigmoidal	0,41		0,29		0,22	
	„Area in the loop“	0,28		0,15		0,15	
	$P_K$	0,34		0,21		0,23	
Entropy	$E_{\text{max}}$			0,33	[30]		
				0,26	[84]		
SEF <sub>95</sub>	$E_{\text{max}}$	0,61	[93]	0,29	[93]	0,29	[93]
				0,23	[87]	0,29	[87]



**Abb. 13** ▲ BSR bei einem Patienten mit Sevoflurananästhesie. Bei einem  $k_{e0}$ -Wert von  $0,15 \text{ min}^{-1}$  kommt es zum Kollaps der Hystereseschleife. Ab einer Sevofluraneffekt-Kompartimentkonzentration von  $2,5 \text{ Vol.-%}$  kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der BSR



**Abb. 14** ▲ Darstellung der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Kurven für BIS-, Narcotrend-Index, relative  $\delta$ -Leistung und BSR bei Sevoflurananästhesien



**Abb. 15** ▲ Beispielpatient bei einer Sevoflurananästhesie: *Links* ist die Hystereseschleife als Fläche dargestellt, *rechts* kann diese Fläche durch Berechnung der Effektkompartimentkonzentration mit einem  $k_{e0}$ -Wert von  $0,18 \text{ min}^{-1}$  minimiert werden

## Modellunabhängige Bestimmung des $k_{e0}$ -Werts

Die Problematik des Plateau-effektes und die Notwendigkeit eines modifizierten PK/PD-Modells führt zur Überlegung, den  $k_{e0}$ -Wert modellunabhängig zu bestimmen. Hierfür gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten:

- die Minimierung der Fläche in der Hystereseschleife und
- die Optimierung des  $P_K$ -Werts.

## Minimierung der Fläche in der Hystereseschleife

Der Zusammenhang zwischen der endtidalen Konzentration des volatilen Anästhetikums und den EEG-Indexwerten kann als Fläche dargestellt werden. Eine Möglichkeit, den  $k_{e0}$ -Wert zu bestimmen, liegt nun darin, diese Fläche zu minimieren (■ **Abb. 15**).

Die Berechnung der  $k_{e0}$ -Werte mit diesem Verfahren führte zu den folgenden

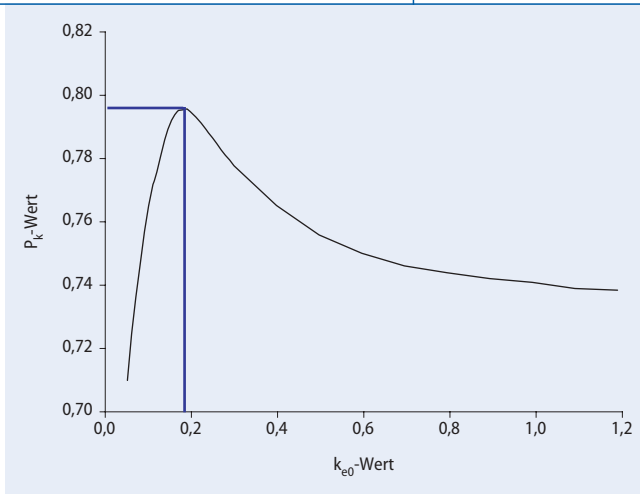
Ergebnissen: für den BIS-Index  $0,29 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran,  $0,14 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,13 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran. Die Werte für den Narcotrend-Index waren vergleichbar:  $0,28 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran,  $0,15 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,15 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran.

## $P_K$ -Wert-Optimierung

Der  $P_K$ -Wert gibt die Vorhersagewahrscheinlichkeit von EEG-Indizes für die Effektkompartimentkonzentration an [104]. Der  $P_K$ -Wert ist ein nichtparametrischer Wert und von der Skalierung der zu untersuchenden Werte unabhängig [111]. Ein  $P_K$ -Wert von 1 würde eine 100%ige Vorhersagewahrscheinlichkeit der Indexwerte für die Effektkompartimentkonzentration bedeuten, ein  $P_K$ -Wert von 0,5 entspricht einer 50/50-Chance. Der  $P_K$ -Wert kann

**Tab. 5** Systematische Zusammenstellung der Interaktionsstudien unter Verwendung volatiler Anästhetika

Endpunkte	Untersuchte Medikamentenkombinationen		
	Volatile Anästhetika und N <sub>2</sub> O	Volatile Anästhetika und Opiode	Volatile Anästhetika, N <sub>2</sub> O und Opiode
MAC-basiert	[32, 45, 55, 102, 112, 114, 116]	[11, 49, 50, 68, 83, 117]	[48]
EEG-basiert	[97, 98, 99, 100]	[88]	[97]



**Abb. 16** ▲  $P_K$ -Wert vs.  $k_{e0}$ -Wert für einen Beispielpatienten. Der maximale  $P_K$ -Wert liegt bei 0,79, der entsprechende  $k_{e0}$ -Wert bei  $0,18 \text{ min}^{-1}$

aber auch zur Bestimmung der Effektkompartimentkonzentration bestimmt werden, indem der  $P_K$ -Wert für verschiedene  $k_{e0}$ -Werte berechnet wird. Trägt man den  $P_K$ -Wert gegen den  $k_{e0}$ -Wert auf, kommt es zu einem Anstieg des  $P_K$ -Werts bis zu einem Maximum und einem anschließenden Abfall (■ **Abb. 16**).

Die so ermittelten  $k_{e0}$ -Werte betragen im Durchschnitt  $0,19 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran,  $0,23 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,33 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran auf der Grundlage des BIS-Index, für den Narcotrend  $0,23 \text{ min}^{-1}$  für Isofluran,  $0,21 \text{ min}^{-1}$  für Sevofluran und  $0,34 \text{ min}^{-1}$  für Desfluran [7, 29].

### Vergleich der $k_{e0}$ -Werte der verschiedenen Anästhetika und EEG-Indizes

In der folgenden ■ **Tab. 4** sind die  $k_{e0}$ -Werte für die verschiedenen volatilen Anästhetika und die verwendeten EEG-Indizes zusammengefasst.

Die berechneten  $k_{e0}$ -Werte sind nicht nur vom verwendeten volatilen Anästhetikum abhängig, sondern auch vom EEG-

Index und dem Berechnungsverfahren. Trotzdem kann generell festgestellt werden, dass sich die  $k_{e0}$ -Werte für Sevofluran und Isofluran nicht unterscheiden und der Konzentrationsausgleich zwischen der endtidalen Konzentration sowie dem Effektkompartiment bei Desfluran im Vergleich zu den beiden anderen volatilen Anästhetika doppelt so schnell erfolgt.

### Interaktionsmodelle

#### Interaktion zwischen volatilen Anästhetika, $N_2O$ und Opioiden

Die Interaktion zwischen volatilen Anästhetika,  $N_2O$  und Opioiden ist für die sog. balancierte Anästhesie von grundlegender Bedeutung. Die gleichzeitige Zufuhr der Substanzen führt zu einer ausreichenden Hypnose mit Amnesie und einer ausreichenden Analgesie mit hämodynamischer Stabilität und – je nach Substanzwahl – auch zu kurzen Aufwachzeiten sowie minimalen Residualeffekten. Dies ist insbesondere bei der sog. Tages- oder am-

bulanten Chirurgie von Bedeutung. Die wissenschaftliche Literatur lässt sich bezüglich der untersuchten Endpunkte und Substanzen in folgende Hauptgruppen einteilen:

- Interaktionen zwischen volatilen Anästhetika und  $N_2O$ ,
- Interaktionen zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden und
- Dreifachinteraktionen aller dieser Substanzen.

Die Endpunkte, die zur Beurteilung der Interaktion herangezogen werden, beruhen entweder auf dem MAC-Wert [17, 65], dem  $MAC_{bar}$  [95], auf einem bestimmten Kalibrationsstimulus wie Ansprechbarkeit ( $MAC_{awake}$ ), Intubation ( $MAC_{intubation}$ ) bzw. Reagieren oder auf prozessierten Messgrößen des EEG wie Median und spektrale Eckfrequenz des Powerspektrums, BIS-Index oder Entropy. Sowohl MAC als auch EEG-basierte Endpunkte erlauben die Klassifikation der Interaktion und die Abschätzung der Potenz der interagierenden Medikamente:

- **Infraadditiv:** Weniger als additive Wirkung; bei der gleichzeitigen Gabe mehrerer Anästhetika ist der Gesamteffekt geringer als die Summe der Effekte der einzelnen Anästhetika.
- **Additiv:** Bei der gleichzeitigen Gabe mehrerer Anästhetika entspricht der Gesamteffekt der Summe der Effekte der einzelnen Anästhetika.
- **Supraadditiv/synergistisch:** Mehr als additive Wirkung; bei der gleichzeitigen Gabe mehrerer Anästhetika ist der Gesamteffekt größer als die Summe der Effekte der einzelnen Anästhetika.

Es ist bekannt, dass die korrekte Messgröße für die Beurteilung der Wirkung volatiler Anästhetika der jeweilige Partialdruck ist. Da die Klinikstandorte in Deutschland weitestgehend unter 1000 m liegen, sind alle Konzentrationsangaben in Vol.-% bei einem Umgebungsdruck von 1 atm angegeben (Standardeinheit).

Die wichtigsten Interaktionsstudien mit volatilen Anästhetika sind in ■ **Tab. 5** systematisch zusammengefasst.

Die Interaktion von volatilen Anästhetika mit Propofol wurde ebenfalls untersucht und als additiv beurteilt [36].

**Tab. 6**  $C_{50}$ -Werte verschiedener Opiode bezüglich der MAC-Reduktion von volatilen Anästhetika

Opioid	$C_{50}$ -Wert [ng/ml] <sup>a</sup>	Inhalationsanästhetikum	MAC [%] <sup>b</sup>	Studie
Fentanyl	1,67	Isofluran	1,23	[83]
	1,8	Sevofluran	1,77	[47]
Sufentanil	0,15	Isofluran	1,40	[11]
Remifentanil	1,37	Isofluran	1,30	[68]

<sup>a</sup>  $C_{50}$ -Wert bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Opioidkonzentration, die den jeweiligen MAC-Wert halbiert.

<sup>b</sup> MAC-Wert des volatilen Anästhetikums, wie in der Studie ermittelt.

## Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und N<sub>2</sub>O bezüglich „MAC-Reduktion“ bzw. Unterdrückung einer dichotomen Antwort auf einen „Kalibrationsstimulus“

Sowohl die Kombination der Medikamente als auch die pharmakodynamischen Endpunkte waren bereits 1970 bekannt [26]; die Versuchsdurchführung hat nur minimale Änderungen über die letzten 40 Jahre erfahren. Mit Ausnahme von Ansprechbarkeit (MAC<sub>awake</sub>) [45] wurde die Interaktion für alle anderen Kalibrationsstimuli wie Hautschnitt (MAC), Einlage einer Larynxmaske und Intubation durchweg als additiv beurteilt.

Das vereinfacht die mathematische Behandlung der Interaktion wesentlich:

Eine Isobole (Summe aller Konzentrationspaare von 2 Medikamenten, die eine identische Wirkung hervorrufen) für additive Interaktionen ist eine Gerade (■ **Abb. 17**).

Diese Gerade kann mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$1 = \frac{c_{vol}}{CO_{vol}} + \frac{c_{N_2O}}{CO_{N_2O}}$$

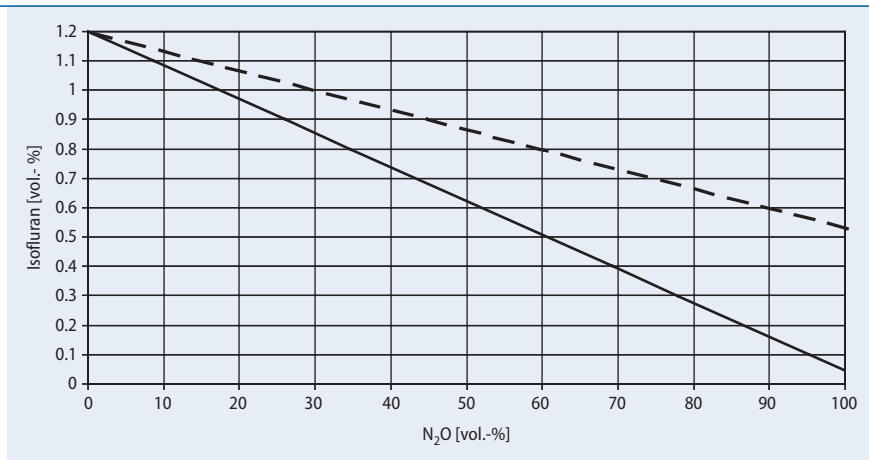
mit:

$c_{vol}$ ,  $c_{N_2O}$ : Konzentrationen von volatilen Anästhetikum und N<sub>2</sub>O zur Erzielung des gewünschten Effektes (z. B. Immobilität auf Hautschnitt bei 50% der Patienten, 1 MAC),

$CO_{vol}$ ,  $CO_{N_2O}$ : Konzentration von volatilen Anästhetikum oder N<sub>2</sub>O, mit der der gewünschte Effekt in Abwesenheit des Interaktionspartners erzielt wird.

Die klinische Bedeutung dieser Gleichung besteht in ihrer Anwendbarkeit auf das klassische „MAC-Reduktion-Problem“. Sind die Potenzen der Einzelsubstanzen bekannt, kann aus der potenzkorrigierten Summe der Konzentrationen die Wirkstärke unmittelbar errechnet werden.

Für diese Betrachtung ist es allerdings unabdingbar, die jeweilige  $CO$  zu identifizieren. Die MAC-Werte ( $CO$ ) der gängigen volatilen Anästhetika sind aus Messungen bei Atmosphärendruck bekannt. Die Potenz von N<sub>2</sub>O (sein „MAC-Wert“ oder in obiger Gleichung der  $CO_{N_2O}$ ) wurde von Hornbein et al. [38] in einer Überdruck-



**Abb. 17** ▲ N<sub>2</sub>O-bedingte MAC-Reduktion von Isofluran als Beispiel für eine additive Interaktion. Je nach Position des hypothetischen (extrapolierten) Achsenschnittpunkts von N<sub>2</sub>O variiert das Ausmaß der Isofluranersparnis (gestrichelte Linie: Interaktion für einen Achsenschnittpunkt von „180%“ N<sub>2</sub>O; durchgezogene Linie: Interaktion für einen Achsenschnittpunkt von „104%“ N<sub>2</sub>O)

kammer experimentell an 7 Freiwilligen ermittelt (Kalibrationsstimulus: tetanische Reizung des N. ulnaris) und mit 1,04 atm (104 Vol.-% bei Atmosphärendruck) angegeben. Russell et al. [101] ermittelten Werte zwischen 110 und 180% an 8 Freiwilligen unter ähnlichen experimentellen Bedingungen. Es ist ebenfalls möglich, den Wert aus „MAC-Reduktion-Studien“ mit volatilen Anästhetika zu extrapolieren. Diese Werte schwanken – je nach Kalibrationsstimulus und Studienkollektiv – zwischen 130 Vol.-% (Hautschnitt bei Erwachsenen, Alter 18–80 Jahre [32]), ca. 140 Vol.-% (Einführen einer Larynxmaske bei Kindern im Alter von 1–9 Jahren [55]) und ca. 175 Vol.-% (Intubation von Kindern im Alter von 1–7 Jahren [114]). Die Zufuhr von 60%igem N<sub>2</sub>O spart also theoretisch je nach Wahl von  $CO_{N_2O}$  33–60% volatiles Anästhetikum. Klinisch beläuft sich der Wert allerdings

auf lediglich 25% (Isoflurannarkosen bei Erwachsenen, supplementiert mit 230 µg Fentanyl über 3 h Operationsdauer [24]). Legt man das additive Modell zugrunde, so berechnen sich für 1,3 MAC, abhängig von  $CO_{N_2O}$ , mögliche Ersparnisse zwischen 26–44%. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsparungseffekt von N<sub>2</sub>O für den intraoperativen Einsatz durch naiv interpretierte „MAC-Reduktion-Betrachtungen“ überbewertet wird und darüber hinaus vom untersuchten Kalibrationsstimulus und der benötigten Narkosetiefe abhängt.

## Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und N<sub>2</sub>O bezüglich des prozessierten EEG

Im unstimulierten Zustand des Patienten korrelieren vom EEG abgeleitete Parameter weder mit der Konzentration noch

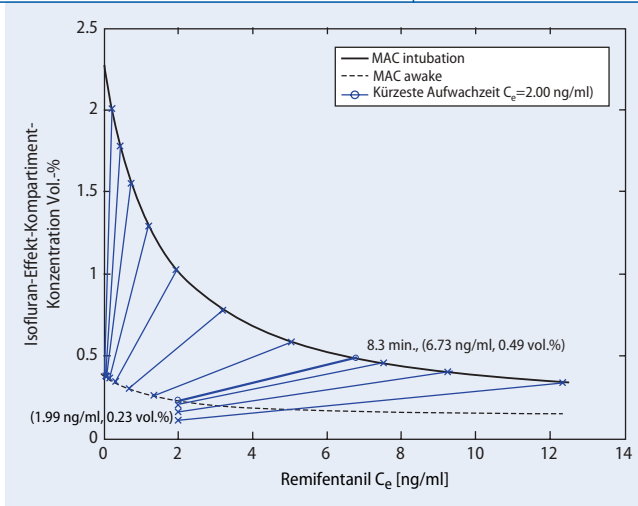
**Tab. 7** Optimale Kombination von Desfluran (Des) oder Isofluran (Iso, dargestellt als Vol.-%) mit Fentanyl (Fenta) oder Remifentanyl (Remi, dargestellt als Plasmakonzentration in ng/ml) für eine Narkosedauer von 5 h

Isobolenposition	Iso/Fenta	Iso/Remi	Des/Fenta	Des/Remi
MAC <sub>intubation</sub> (=1,92×MAC) <sup>a</sup>	0,99/2,62	0,49/6,73	5,45/2,16	3,76/3,52
MAC <sup>a</sup>	0,58/2,29	0,37/4,44	3,09/2,02	2,87/2,35
MAC <sub>awake</sub> (=0,33×MAC)	0,25/2,00 <sup>b</sup>	0,23/1,99 <sup>b</sup>	1,24/2,0 <sup>b</sup>	1,16/1,99 <sup>b</sup>
t <sub>wakeup</sub> MAC <sub>intubation</sub> [min]	22,9	8,3	5,5	3,9
t <sub>wakeup</sub> MAC [min]	10,0	5,0	3,2	2,5

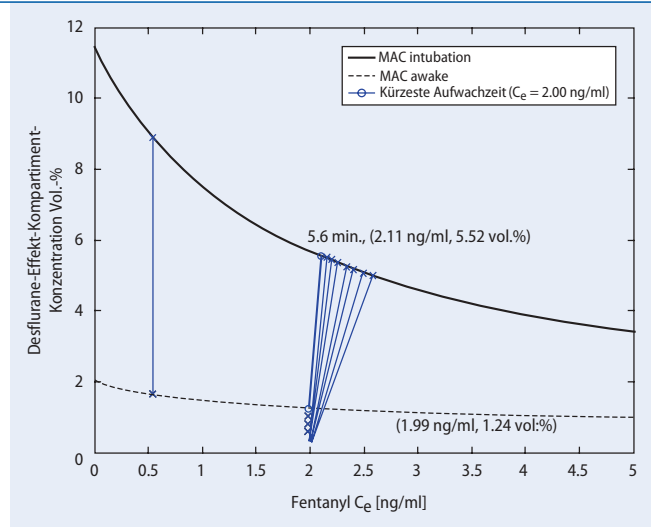
<sup>a</sup> Konzentrationspaar auf der jeweiligen Isobole, das raschestmögliches Erwachen bei Spontanatmung erlaubt.

<sup>b</sup> Schnittpunkt mit der Aufwachisobole, durch die Randbedingung „Spontanatmung“ auf Fentanyl/Remifentanyl-Konzentrationen unter 2 ng/ml limitiert.

t<sub>wakeup</sub> MAC<sub>intr</sub>, t<sub>wakeup</sub> MAC beziehen sich auf die Zeit vom Stopp der Medikamentengabe bei der jeweiligen Konzentration bis zum Erreichen der MAC<sub>awake</sub>-Isobole.



**Abb. 18** ▲ Beispiel für die Bestimmung der idealen Kombination von Isofluran und Remifentanyl. Die kürzeste Aufwachzeit (kürzester Abstand zwischen der  $MAC_{intubation}$ - und  $MAC_{awake}$ -Isobole bezogen auf die Zeit) wird durch die **dicke blaue Linie** angezeigt, die **dünnen durchgezogenen Linien** ergeben Kombinationen, bei denen die Aufwachzeit bezogen auf die Idealkombination verlängert ist (Beispiel: Narkoseführung mit 6,73 ng/ml Remifentanyl, 0,49 Vol.-% Isofluran: Aufwachzeit 8,3 min; Narkoseführung mit 12,5 ng/ml Remifentanyl, 0,4 Vol.-% Isofluran: Aufwachzeit 11,3 min). Die Verdoppelung der idealen Remifentanylkonzentration führt zu einer Verlängerung der Aufwachzeit um 3 min bzw. 36%



**Abb. 19** ▲ Beispiel für die Bestimmung der idealen Kombination von Desfluran und Fentanyl. Die kürzeste Aufwachzeit (kürzester Abstand der  $MAC_{intubation}$ - und  $MAC_{awake}$ -Isobole bezogen auf die Zeit) wird durch die **dicke blaue Linie** angezeigt, die **dünnen durchgezogenen Linien** ergeben Kombinationen, bei denen die Aufwachzeit bezogen auf die Idealkombination verlängert ist (Beispiel: Narkoseführung mit 2,11 ng/ml Fentanyl, 5,52 Vol.-% Desfluran: Aufwachzeit 5,6 min; Narkoseführung mit 2,5 ng/ml Fentanyl, 5,0 Vol.-% Desfluran: Aufwachzeit 12,6 min). Eine Erhöhung der idealen Fentanylkonzentration um weniger als 25% führt zu einer Verlängerung der Aufwachzeit um 7 min bzw. 125%, also zu mehr als einer Verdoppelung!

mit der klinischen Wirkung von  $N_2O$  [1, 2]. Intraoperativ allerdings korreliert ein Median von 2–3 Hz mit einer klinisch adäquaten Narkose [108]. Für diesen Wert wurden mit  $N_2O$  und entweder Enfluran [98], Isofluran [99], Sevofluran und Desfluran [100] Isobolen erstellt. Ebenso wie bei den „MAC-Reduktion-Studien“ fand man eine additive Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und  $N_2O$ . Interessanterweise beträgt die  $CO_{N_2O}$  für die Erhaltung eines intraoperativen Medianwerts von 2–3 Hz in der gepoolten Analyse 174% (153–202%) [100]. Dies deutet, bezogen auf das intraoperative EEG, auf eine maximale Einsparung von volatilen Anästhetika von ca. 35% durch den Einsatz von 60%  $N_2O$  hin.

### Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden bezüglich MAC-Reduktion

Bei der Untersuchung der Interaktion von volatilen Anästhetika und Opioiden ist es unabdingbar, dass die Messungen unter konstanten Opioidkonzentrationen im Effektkompartiment durchgeführt werden. Dies lässt sich durch die Anwendung einer TCI bewerkstelligen. Da TCI-Systeme

erst seit Anfang der 1990er Jahre breiter verfügbar waren, wurden alle diese Studien vor relativ kurzer Zeit durchgeführt. Alle Ergebnisse weisen auf eine supraadditive/synergistische Interaktion hin [35]. Dabei führen bereits relativ geringe Opioidkonzentrationen zu einer Halbierung des MAC-Werts. Eine weitere Erhöhung der Opioidkonzentration führt aber zu immer geringeren Einsparungen an volatilen Anästhetikum, sodass zumindest im therapeutisch relevanten Bereich kein Schnittpunkt der Isobole mit der Opioidachse existiert, d. h., dass Opioiden nicht in der Lage sind, das volatile Anästhetikum vollständig zu ersetzen. Eine Auflistung der verfügbaren  $C_{50}$ -Werte verschiedener Opioiden für MAC-Reduktion ist der **Tab. 6** zu entnehmen.

Da sich die volatilen Anästhetika ausschließlich in ihrer Pharmakokinetik und in ihrer Potenz, vermutlich aber nicht in ihrem Wirkmechanismus unterscheiden, können diese Werte unabhängig vom verwendeten volatilen Anästhetikum zu Berechnungen benutzt werden. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse muss nicht näher ausgeführt werden; der kombinierte Einsatz von Opioiden und volatilen Anästhetika ist alternativloser Stan-

dard in der balancierten Anästhesie. Die rationale Optimierung des Verhältnisses zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden wird im Abschn. „Klinische Relevanz der präsentierten Untersuchungsergebnisse“ ausgeführt.

### Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden im EEG

In Abwesenheit eines operativen Stimulus haben Opioiden im therapeutischen Konzentrationsbereich kaum Einfluss auf das prozessierte EEG [88]. In Anwesenheit eines operativen Stimulus gibt es bisher keine systematischen Interaktionsstudien. Man kann davon ausgehen, dass die Interaktion intraoperativ der synergistischen von Propofol mit einem Opioid entspricht [100].

### Interaktion zwischen volatilen Anästhetika, $N_2O$ und Opioiden sowie MAC-Reduktion

Katoh et al. [48] untersuchten die Interaktion zwischen Sevofluran, Fentanyl und keinem bzw. 66%igem  $N_2O$ . Die Gegenwart von  $N_2O$  linearisierte die MAC-Isobole, jedoch nicht die  $MAC_{BAR}$ -Iso-

bole von Sevofluran vs. Fentanyl. Darüber hinaus wurde in Gegenwart von 66%igem N<sub>2</sub>O bei Fentanylkonzentrationen von mehr als 5 ng/ml keinerlei Sevofluran benötigt, um die Bewegungs- und Kreislaufantwort auf Hautschnitt zu unterdrücken. Da nur eine Konzentration von N<sub>2</sub>O verabreicht wurde, die Parameter der logistischen Regressionsanalyse nicht angegeben sind und die Interaktion von N<sub>2</sub>O und Fentanyl nicht explizit statistisch behandelt wurde, ist die Interpretation der Dreifachinteraktion aus dieser Studie überaus schwierig.

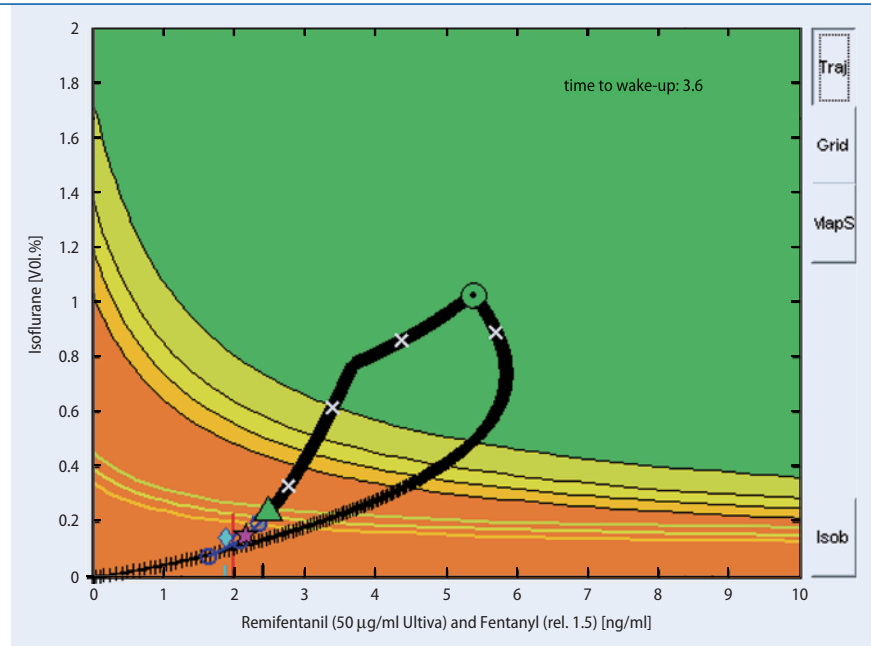
### Zwischenstand

Sowohl aus „MAC-Reduktion“ als auch aus auf den intraoperativen EEG-basierten Isobolenstudien ergibt sich eine additive Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und N<sub>2</sub>O. Aus beiden Studienansätzen ergibt sich eine maximale Ersparnis von 33% an volatilen Anästhetika während klinischer Narkosen durch den Einsatz von 60%igem N<sub>2</sub>O in Abwesenheit von Opioiden. Ob dies den Einsatz von N<sub>2</sub>O unter Berücksichtigung der damit einhergehenden limitierten F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> im Zeitalter rasch wirksamer und metabolisierender Opioide rechtfertigt, muss jeder Anästhesist für sich entscheiden [24, 107]. Die Interaktion zwischen volatilen Anästhetika und Opioiden ist synergistisch. Bis heute fehlt allerdings eine den gesamten klinischen Konzentrationsbereich umfassende wissenschaftlich akzeptable Beschreibung der „triple interaction“ zwischen volatilen Anästhetika, N<sub>2</sub>O und Opioiden.

### Klinische Relevanz der präsentierten Untersuchungsergebnisse

#### Wahl der „Narkostiefe“, Adaptation an Kovariable

Die Diskussion um MAC, MAC<sub>BAR</sub> und intraoperativ gemessene prozessierte EEG-Parameter ist mindestens ebenso verunsichernd wie hilfreich. Der MAC-Wert ist angeblich veraltet; viele EEG-Monitore sind unzureichend validiert. Unserer Meinung nach ist eine EEG-Überwachung der Narkostiefe nicht bei allen Patienten obligatorisch.



**Abb. 20** ▲ Prototyp eines „anesthesia advisory displays“ (Hauptbildschirm). Auf der X-Achse ist die kumulative Opioidkonzentration im Effektkompartiment in „Remifentanyläquivalenzeinheiten“ aufgetragen, auf der Y-Achse die Effektkompartimentkonzentration von Isofluran. Die unterschiedlichen Farbzonen kodieren unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten der Reaktion auf einen chirurgischen Stimulus. Die schwarze Trajektorie zeigt den Narkoseverlauf, Hautschnitt und Extubation sind mit grünen Symbolen markiert. Die Einleitung mit einem intravenösen Anästhetikum ist derzeit auf dem Display noch nicht realisiert

Manche Narkosegeräte zeigen den MAC für das momentane „Gasgemisch“, berücksichtigen aber nicht die für den MAC extrem wichtige Interaktion mit dem verabreichten Opioid. Displaysysteme, die den Zeitverlauf des Opioids anzeigen und in die Abschätzung der Gesamtwirkstärke miteinbeziehen, befinden sich derzeit in der Erprobung.

Eine sehr leicht eruierbare und nachgewiesenermaßen den MAC bzw. MAC<sub>awake</sub> beeinflussende Kovariable ist das Alter [44, 49, 75, 83, 86]. Weitere Kovariablen sind selbstverständlich der Zustand des Patienten (Traumapatient, Schwangerschaft [33, 39]), vorangehender Substanzabusus und eine vorangehende, auch kurzzeitige, also mehrere Tage dauernde Schmerztherapie mit Opioiden. Das Geschlecht scheint den MAC-Wert nicht zu beeinflussen [25, 117].

Bezüglich der EEG-Monitore existieren Richtzahlen, die einer sog. adäquaten Narkostiefe entsprechen, z. B. BIS- und Entropiewerte von 40–60. Hierzu muss angemerkt werden, dass diese Werte ausschließlich über die „Schlaptiefe“, nicht jedoch über die Reaktion auf Stimuli („Erweckbarkeit“) Auskunft geben [56] und in

Abwesenheit eines Weckreizes wie „Manipulationen in der Bauchhöhle“ unzuverlässig Opioid-/N<sub>2</sub>O-Konzentrationen abbilden. In Abwesenheit eines einheitlichen Stimulationsniveaus muss der Anästhesist daher weitere Kriterien außer dem EEG-Parameter für die Dosierung von Analgetika berücksichtigen, z. B. den errechneten „Kombi-MAC-Wert“, der sehr wohl über die Wahrscheinlichkeit der Reaktion auf einen plötzlich auftretenden Stimulus Auskunft gibt und deutlich von Opioiden beeinflusst wird. Eine Empfehlung zur Beginn der Titration, die beide Messgrößen kombiniert, wäre somit z. B. ein BIS zwischen 40 und 60 bei errechnetem Kombi-MAC (volatiles Anästhetikum, Opioid, N<sub>2</sub>O) von 1,3. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums sollte generell den alterskorrigierten MAC<sub>awake</sub>-Wert nicht unterschreiten.

#### Wahl der volatilen Anästhetika (und der zusätzlich zugeführten Opioide)

Auf den ersten Blick ist diese Frage sehr rasch beantwortet: Desfluran hat die geringste Blut- und Gewebelöslichkeit, so-

mit kann man mit der Substanz theoretisch kürzere Aufwachzeiten als mit Isofluran oder Sevofluran erzielen. Die geringe Löslichkeit führt auch zu einer raschen Äquilibration der Konzentration in den verschiedenen pharmakokinetischen Kompartimenten; dies ist für „Minimal-flow“-Narkosen vorteilhaft.

Eine differenzierte Betrachtung zeigt jedoch, dass der Unterschied in den Aufwachzeiten erst relevant wird, wenn ein Konzentrationsabfall von mehr als 50% von der Erhaltungskonzentration bei der Ausleitung angestrebt werden muss [6]. Dies ist bei klassischen Gasnarkosen der Fall (Differenz zwischen MAC und  $MAC_{awake}=66\%$ ), nicht jedoch, wenn gleichzeitig Opioide angewandt werden. Sobald es die zusätzliche Opioid- und evtl.  $N_2O$ -Gabe erlauben, das volatile Anästhetikum zwischen 0,3 MAC ( $MAC_{awake}$ ) und 0,5 MAC zu verabreichen, ist der Vorteil von Desfluran geringer. Dies hat aber insbesondere in Bezug auf die Aufwachzeit Auswirkungen auf die Wahl des Opioids. Deshalb kann die Auswahl des volatilen Anästhetikums nicht strikt von der des Opioids getrennt werden; man sollte daher besser von der Wahl der adäquaten Medikamentenkombination sprechen. Als Beispiele sollen die Simulationsergebnisse bezüglich der optimalen Kombination von Fentanyl/Isofluran, Remifentanyl/Isofluran, Fentanyl/Desfluran und Remifentanyl/Desfluran nach einer Verabreichungsdauer von 5 h dargestellt werden (■ **Tab. 7**). Zunächst wurden die Isobolen für 2 unterschiedliche Narkosetiefen (für  $1,92\text{ MAC}=MAC_{intubation}$  und für 1 MAC) und für den  $MAC_{awake}$  (0,33 MAC) für die jeweiligen Kombinationen berechnet. Zur Bestimmung der optimalen Position auf der Isobolen wurde die Zeit vom Stopp der Medikamentenapplikation bis zum Erreichen der  $MAC_{awake}$ -Isobole mithilfe eines iterativen Verfahrens minimiert [Randbedingung: Schnittpunkt bei einer Opioidkonzentration, die Spontanatmung ermöglicht (2 ng/ml für Remifentanyl und Fentanyl)].

Aus ■ **Tab. 7**, ■ **Abb. 18** und **19** wird ersichtlich, dass die ideale Position auf der  $MAC_{intubation}/MAC$ -Isobolen sehr stark von der Wahl des Opioids abhängt. Würde nur Fentanyl zur Verfügung stehen, ergäbe sich eine eindeutige Überlegenheit von Desfluran gegenüber Isofluran.

Remifentanyl führt bei der Anwendung von Desfluran nur zu geringeren Vorteilen als mit Isofluran. Sobald Remifentanyl zusammen mit Isofluran verabreicht wird, erniedrigt sich der Unterschied zwischen Erhaltungskonzentration und Aufwachkonzentration so stark, dass sich die langsamere Kinetik des volatilen Anästhetikums kaum mehr in der Aufwachzeit niederschlägt. Bei optimaler Verabreichung wären die Kombinationen Isofluran und Remifentanyl, Desfluran und Fentanyl sowie Desfluran und Remifentanyl bezüglich der Aufwachzeit fast gleichwertig. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die wirkliche Erreichung dieser theoretisch optimalen Konzentrationskombinationen in der klinischen Praxis sehr schwierig ist und – bei sehr geringer Fehlerabweichung – bei Fentanyl zu deutlich schlechteren Aufwachzeiten führt (■ **Abb. 19**).

Dies erklärt sehr plastisch, warum die Kombination aus Remifentanyl und Desfluran im klinischen Alltag die mit Abstand geringsten Aufwachzeiten garantiert – obwohl theoretisch auch optimierte Kombinationen anders möglich wären.

Diese Optimierungsrechnungen könnten von einem Computerprogramm, in das automatisch die endtidale Konzentration des jeweiligen volatilen Anästhetikums, der Frischgasfluss und das Atemminutenvolumen sowie die Dosierung des Opioids eingespeist werden, online im Operationssaal durchgeführt werden und dem Anästhesisten bei der Optimierung der Narkose helfen.

### Derzeitige Forschungsprojekte zur Vereinfachung der Narkoseführung mit volatilen Anästhetika

Die Entwicklungen fokussieren derzeit auf die im Folgenden beschriebenen drei miteinander verknüpften Arbeitsbereiche.

**1. Closed-loop-Systeme zur Steuerung der endexpiratorischen Konzentration volatiler Anästhetika.** Die Dosierung volatiler Anästhetika ist schwieriger, als es auf den ersten Blick scheint. Der Anästhesist muss die Beziehung zwischen folgenden 4 Konzentrationen bzw. Partialdrücken herstellen:

- im Frischgas applizierte Konzentration (Vaporeinstellung),
- inspiratorische Konzentration,
- endexpiratorische Konzentration und
- Konzentration am Wirkort.

Diese Konzentrationen sind über mehrere Zeitkonstanten miteinander verbunden und mit Ausnahme der Konzentration im Frischgas in ihren Zeitverläufen stark vom Verhältnis von Atemminutenvolumen und Frischgasfluss abhängig. Es ist technisch möglich, anstelle der erwünschten Frischgaskonzentration die erwünschte endexpiratorische Konzentration, die bei jedem Atemzug gemessen wird, anzuwählen und den korrespondierenden Zeitverlauf der Frischgaskonzentration über einen Regelalgorithmus automatisch einstellen zu lassen. Dieses Prinzip ist bereits zur Marktreife gebracht und in die „Anaesthesia Workstation Zeus“ (Dräger, Lübeck) integriert worden. Da die Wirkortäquilibrationszeiten der gängigen Anästhetika bekannt sind [54, 87, 93], wäre es möglich, ähnlich wie bei den modernsten TCI-Systemen, den Wirkort direkt anzusteuern.

### 2. Closed-loop-Systeme zur Steuerung eines EEG-basierten Surrogatendpunkts für eine adäquate Narkosetiefe.

In einem weiteren Schritt ist es vorstellbar, dass der Anästhesist nicht mehr die endexpiratorische oder Wirkortkonzentration anwählt, sondern dass eine „Anesthesia Workstation“ selbstständig beispielsweise den BIS-Wert bei 50 halten kann, um so eine adäquate Narkosetiefe anzusteuern. In dieser Konstellation würde ein Regelalgorithmus die anzustrebende Wirkortkonzentration des volatilen Anästhetikums für den gewählten BIS-Wert vorgeben, ein anderer den angeforderten Zielwert durch Manipulation der Frischgaskonzentration einregeln. Das System bestünde dann aus zwei „kaskadierten“ Regelkreisen, die auf zwei gemessenen Signalen basieren. Dies stellt sicherheitstechnisch und regulatorisch einen großen Vorteil gegenüber Closed-loop-TCI-Systemen dar, die nur mit dem EEG-Signal arbeiten, ohne dass ein Konzentrationssignal verfügbar ist. Ein derartiges System wurde erfolgreich klinisch

erprobt und ist patentiert [77]. Eine kommerzielle Anwendung steht aus.

### 3. Expertensysteme („advisory systems“) zur Dosisoptimierung von volatilen Anästhetika und Opioiden.

Die unter 1. und 2. erwähnten Entwicklungen haben zum Ziel, die Anwendung von volatilen Anästhetika zu erleichtern, helfen dem Anästhesisten aber nicht bei der Optimierung des Verhältnisses zwischen Opioid und Hypnotikum. Da die automatisierte Closed-loop-Verabreichung eines Opioids während der Narkose bei fehlendem sensitiven und spezifischen Endpunkt für die Opioidwirkung beim bewussten und beatmeten Menschen außerordentlich schwierig ist, arbeiten die Autoren zur Lösung dieses Problems an einem „advisory system“ (■ **Abb. 20**).

Es ist ohne weiteres möglich, den Zeitverlauf der vorhergesagten Wirkortkonzentration eines Opioids zusammen mit der eines volatilen Anästhetikums darzustellen. Die Applikationsform (manuell, closed loop), des volatilen Anästhetikums ist hierfür bedeutungslos. Auf eine Isobolendarstellung projiziert, ist es unmittelbar ersichtlich, ob eine bestimmte Wirkortkonzentrationen für die Toleranz eines Kalibrationsstimulus im Populationsmittel ausreicht (vgl. Betrachtungen zur „MAC-Reduktion“). Benötigte Informationen sind die Dosierung des Opioids, das pharmakokinetische Modell des Opioids einschließlich Wirkortäquilibra-

tion, die endexpiratorische Konzentration des volatilen Anästhetikums einschließlich Wirkortäquilibration und ein pharmakodynamisches Interaktionsmodell für die Substanzen. Sobald das System zur Optimierung der Position auf der Isobolen und zur Minimierung der Aufwachzeit (Dosierungsvorschläge) eingesetzt werden soll, muss die Pharmakokinetik der volatilen Anästhetika in die Berechnungen und in die Vorhersage miteinbezogen werden. Zusätzliche zu messende Variablen wären die inspiratorische Narkosegaskonzentration und das Atemminutenvolumen, die unmittelbar aus dem Routinemonitoring der Narkose verfügbar sind. Mehrere pharmakokinetische Modelle der gängigen volatilen Anästhetika stehen ebenfalls zur Verfügung [5, 73, 122] und sind z. T. bereits praktisch erprobt [52, 53, 74]. Ein derartiges System ist patentiert, wurde als Prototyp 2005 präsentiert und steht derzeit in Bern vor der klinischen Erprobung. In einer Weiterentwicklung ist geplant, die Anzeigeoberfläche nicht nur passiv, sondern als Benutzeroberfläche für die Medikamentendosierung auszulegen.

### Praktische Umsetzbarkeit, Risiken, regulatorische Fragestellungen

Die persönliche Meinung der Autoren ist, dass die Ansteuerung der Effektkompartimentkonzentration für volatile Anästheti-

ka unmittelbar implementierbar ist. Durch die mögliche Begrenzung der gemessenen endtidalen Konzentration wäre das Verfahren sicherer als die zurzeit kommerziell erhältliche Ansteuerung des Effektkompartiments bei TCI-Applikationen.

Die Regelung einer „adäquaten“ Anästhesietiefe mithilfe des EEG würde unmittelbar auf die Ansteuerung der Effektkompartimentkonzentration aufbauen und durch die „Kaskadenstruktur“ des Reglers sehr transparent sein. Ein solches System dürfte schon heute die Zulassungsbedingungen in Europa erfüllen, und die Marktreife könnte sehr rasch erreicht werden. Ein passives Displaysystem beeinflusst den Patientenzustand nicht unmittelbar und sollte aus diesem Grund ohne Weiteres auch in restriktiven Märkten zugelassen werden.

### Fazit für die Praxis

Für den Vergleich der Wirksamkeit verschiedener volatiler Anästhetika und zur Steuerung der Narkose werden üblicherweise MAC-Wert und endtidale Konzentration verwendet. Allerdings repräsentiert der MAC-Wert lediglich die spinale Ebene, aber nicht den wirklichen Effekt im Gehirn. Für die Messung der hypnotischen Komponente von Allgemeinanästhesien sind kommerziell erhältliche EEG-Monitor-Systeme geeignet. Bei empirischen PK/PD-Modellen auf der Grundlage dieser EEG-Indizes kann-

Hier steht eine Anzeige.



te gezeigt werden, dass der Konzentrationsausgleich zwischen der endtidalen Konzentration und dem Effektkompartiment bei Desfluran doppelt so schnell wie bei Sevofluran und Isofluran erfolgt. In der Praxis werden häufig ein volatiles Anästhetikum und ein Opioid kombiniert, manchmal auch mit N<sub>2</sub>O. Ein möglicher Startpunkt für die Titration einer Narkose wäre ein berechneter „Kombi-MAC“ von 1,3. Dies entspricht der Gesamtwirkung aus Opioid, Inhalationsanästhetikum und evtl. N<sub>2</sub>O, bei der 95% aller Patienten nicht mehr mit Bewegung auf einen Hautschnitt reagieren. Systeme zur Vereinfachung der Steuerung von balancierten Anästhesien mit volatilen Anästhetika sind in der Entwicklung oder stehen kurz vor ihrer Markteinführung.

### Korrespondenzadresse

PD Dr. S. Kreuer

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg/Saar  
sascha.kreuer@uniklinikum-saarland.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein 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. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur

- Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG (2005) Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 750–753
- Anderson RE, Jakobsson JG (2004) Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth* 92: 167–170
- Antognini JF, Schwartz K (1993) Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79: 1244–1249
- Antognini JF (1993) Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees C. *Anesthesiology* 78: 1152–1156
- Bailey JM (1989) The pharmacokinetics of volatile anesthetic agent elimination: a theoretical study. *J Pharmacokinet Biopharm* 17: 109–123
- Bailey JM (1997) Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 85: 681–686
- Bialas P, Ellerkmann R, Bruhn J et al. (2005) Model-independent calculation of ke0 values. *Eur J Anaesth [Suppl 34]* 22: A-141
- Bowerman B, O'Connell R (eds) (1990) Simple coefficients of determination and correlation, linear statistical models (an applied approach). PWS-KENT, Boston, pp 174–183
- Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL (2001) Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth* 87: 505–507
- Bruhn J (2003) Vergleich verschiedener EEG-Parameter: Spektrale Eckfrequenz 95, approximate Entropie und Bispektralindex. *Anaesthesiol Intensivmed* 44: 17–21
- Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R et al. (1994) MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth* 72: 42–46
- Cowles AL, Borgstedt HH, Gillies AJ (1971) Tissues weights and rates of blood flow in man for the prediction of anesthetic uptake and distribution. *Anesthesiology* 35: 523–526
- Cranfield KA, Bromley LM (1997) Minimum alveolar concentration of desflurane for tracheal extubation in deeply anaesthetized, unpremedicated children. *Br J Anaesth* 78: 370–371
- Cromwell TH, Eger EI 2nd, Stevens WC, Dolan WM (1971) Forane uptake, excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology* 35: 401–408
- Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI 2nd (1998) Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology* 88: 43–49
- Davis NR, Mapleson WW (1981) Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth* 53: 399–405
- De Jong RH, Eger EI (1975) MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man. *Anesthesiology* 42: 384–389
- Dwyer R, Bennett HL, Eger EI 2nd, Heilbron D (1992) Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 77: 888–898
- Eger EI 2nd, Bowland T, Ionescu P et al. (1997) Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 87: 517–526
- Eger EI 2nd, Gong D, Koblin DD et al. (1998) The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 86: 414–421
- Eger EI 2nd, Johnson BH (1987) MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 66: 974–976
- Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Eisenkraft (2002) The pharmacology of inhaled anesthetics. *Br J Anaesth* 56: 223–232
- Eger EI 3rd (1987) Stability of I-653 in soda lime. *Anesth Analg* 66: 983–985
- Eger EI, Lampe GH, Wauk LZ et al. (1990) Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 71: 575–585
- Eger EI, Laster MJ, Gregory GA et al. (2003) Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology* 99: 1059–1061
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26: 756–763
- Eger EI (2002) A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology* 96: 238–239
- Eger RR, Eger EI 2nd (1985) Effect of temperature and age on the solubility of enflurane, halothane, isoflurane, and methoxyflurane in human blood. *Anesth Analg* 64: 640–642
- Ellerkmann R, Kreuer S, Roepcke H et al. (2005) A model-independent approach estimating ke0 values, describing the equilibration rate constant between plasma and effect-site concentration. *Anesthesiology* 103: A763
- Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM et al. (2004) Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 101: 1275–1282
- Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM et al. (2006) Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 102: 1456–1462
- Fragen RJ, Dunn KL (1996) The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth* 8: 352–356
- Gin T, Chan MT (1994) Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 81: 829–832
- Glass PS, Bloom M, Kearse L et al. (1997) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86: 836–847
- Glass PS (1998) Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia – its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 88: 5–6
- Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS (2006) Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology* 104: 1170–1175
- Hill AV (1910) The possible effect of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 40: iv–vii
- Hornbein TF, Eger EI, Winter PM et al. (1982) The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 61: 553–556
- Hui TW, Short TG, Hong W et al. (1995) Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 82: 641–648
- Inomata S, Suwa T, Toyooka H, Suto Y (1998) End-tidal sevoflurane concentration for tracheal extubation and skin incision in children. *Anesth Analg* 87: 1263–1267
- Inomata S, Yaguchi Y, Taguchi M, Toyooka H (1999) End-tidal sevoflurane concentration for tracheal extubation (MACEX) in adults: comparison with isoflurane. *Br J Anaesth* 82: 852–856
- Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93: 1336–1344
- Jones RM, Cashman JN, Eger EI 2nd et al. (1990) Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth Analg* 70: 3–7
- Katoh T, Bito H, Sato S (2000) Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 92: 55–61

45. Katoh T, Ikeda K, Bito H (1997) Does nitrous oxide antagonize sevoflurane-induced hypnosis? *Br J Anaesth* 79: 465–468
46. Katoh T, Ikeda K (1987) The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 66: 301–303
47. Katoh T, Ikeda K (1998) The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88: 18–24
48. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A et al. (1999) The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90: 398–405
49. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T et al. (1993) Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 76: 348–352
50. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K (1994) Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth* 73: 322–325
51. Keller O, Kreuer S, Bruhn J et al. (2006) The accuracy of two pharmacokinetic data sets for propofol. *Eur J Anaesth [Suppl 37]* 23: A-513
52. Kennedy RR, French RA, Gilles S (2004) The effect of a model-based predictive display on the control of end-tidal sevoflurane concentrations during low-flow anesthesia. *Anesth Analg* 99: 1159–1163
53. Kennedy RR, French RA, Spencer C (2002) Predictive accuracy of a model of volatile anesthetic uptake. *Anesth Analg* 95: 1616–1621
54. Kennedy RR (2005) The effect of using different values for the effect-site equilibrium half-time on the prediction of effect-site sevoflurane concentration: a simulation study. *Anesth Analg* 101: 1023–1028
55. Kihara S, Yaguchi Y, Inomata S et al. (2003) Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology* 99: 1055–1058
56. Kissin I (2000) Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 90: 1114–1117
57. Kreuer S, Bruhn J, Grundmann U et al. (2005) Comparison of 2 pharmacodynamic EEG models with and without a pharmacodynamic plateau. *Eur J Anaesth* 22 [Suppl 34]: A-100
58. Kreuer S, Wilhelm W (2006) The Narcotrend Monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 111–119
59. Kreuer S, Bialas P, Bruhn J et al. (2005) Application of bispectral and narcotrend indices to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology* 103: A820
60. Kreuer S, Biedler A, Larsen R et al. (2003) Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 99: 34–41
61. Kreuer S, Bruhn J, Biedler A et al. (2005) Dose-response relationship between sevoflurane concentrations and Narcotrend or bispectral index. *Eur J Anaesth* 22 [Suppl 34]: A-119
62. Kreuer S, Bruhn J, Biedler S et al. (2006) ke0 values for propofol using different PK/PD data sets. *Eur J Anaesth* 23 [Suppl 37]: A-120
63. Kreuer S, Bruhn J, Buchinger H et al. (2005) Dose-response relationship between sevoflurane concentrations and Narcotrend index. *Anesthesiology* 103: A823
64. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. (2004) Comparison of BIS and AAI as measures of anaesthetic drug effect during desflurane-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 1168–1173
65. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. (2004) Application of Narcotrend index and bispectral index to the measurement of the EEG effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology* 101: 847–854
66. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. (2005) Pharmakodynamisches Plateau improzessierten EEG bei Sevofluran-Anästhesien. *Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI, Würzburg*
67. Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U et al. (2004) Narcotrend index vs. bispectral index as EEG measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 98: 692–697
68. Lang E, Kapila A, Shlugman D et al. (1996) Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 85: 721–728
69. LeDez KM, Lerman J (1987) The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. *Anesthesiology* 67: 301–307
70. Lerman J, Gregory GA, Eger EI 2nd (1984) Hematocrit and the solubility of volatile anesthetics in blood. *Anesth Analg* 63: 911–914
71. Lerman J, Schmitt-Bantel BI, Gregory GA et al. (1986) Effect of age on the solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesthesiology* 65: 307–311
72. Lerman J, Willis MM, Gregory GA, Eger EI 2nd (1983) Osmolarity determines the solubility of anesthetics in aqueous solutions at 37 degrees C. *Anesthesiology* 59: 554–558
73. Lerou JG, Dirksen R, Beneken Kolmer HH et al. (1991) A system model for closed-circuit inhalation anesthesia. II. Clinical validation. *Anesthesiology* 75: 230–237
74. Lerou JG, Dirksen R, Beneken Kolmer HH, Booij LH (1991) A system model for closed-circuit inhalation anesthesia. I. Computer study. *Anesthesiology* 75: 345–355
75. Lerou JG (2004) Nomogram to estimate age-related MAC. *Br J Anaesth* 93: 288–291
76. Levitt DG (2002) PKQuest: volatile solutes – application to enflurane, nitrous oxide, halothane, methoxyflurane and toluene pharmacokinetics. *BMC Anesthesiology* 2: 5
77. Locher S, Stadler KS, Boehlen T et al. (2004) A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index output for manual control. *Anesthesiology* 101: 591–602
78. Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA (1997) Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth* 79: 517–520
79. Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA (1937) Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21: 127–144
80. Malviya S, Lerman J (1990) The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 72: 793–796
81. Mapleson WW (1996) Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 76: 179–185
82. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 67: 41–48
83. McEwan AI, Smith C, Dyar O et al. (1993) Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 78: 864–869
84. McKay ID, Voss LJ, Sleight JW et al. (2006) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling the hypnotic effect of sevoflurane using the spectral entropy of the electroencephalogram. *Anesth Analg* 102: 91–97
85. Nakajima R, Nakajima Y, Ikeda K (1993) Minimum alveolar concentration of sevoflurane in elderly patients. *Br J Anaesth* 70: 273–275
86. Nickalls RW, Mapleson WW (2003) Age-related isoMAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 91: 170–174
87. Olofson E, Dahan A (1999) The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 90: 1345–1353
88. Olofson E, Sleight JW, Dahan A (2002) The influence of remifentanyl on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology* 96: 555–564
89. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS et al. (1991) Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 74: 429–433
90. Rampil IJ, Mason P, Singh H (1993) Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78: 707–712
91. Rampil IJ (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80: 606–610
92. Rampil IJ (1998) A primer for electroencephalogram signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89: 980–1002
93. Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A (1999) Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowing effect of isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 91: 397–405
94. Rietbrock S, Wissing H, Kuhn I, Fuhr U (2000) Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: description of a novel method based on routine monitoring data. *Br J Anaesth* 84: 437–442
95. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM (1981) Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision – MAC BAR. *Anesthesiology* 54: 390–398
96. Ropcke H, Konen-Bergmann M, Cuhls M et al. (2001) Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. *J Clin Anesth* 13: 198–207
97. Ropcke H, Lier H, Hoeft A, Schwilden H (1999) Isoflurane, nitrous oxide, and fentanyl pharmacodynamic interactions in surgical patients as measured by effects on median power frequency. *J Clin Anesth* 11: 555–562
98. Ropcke H, Schwilden H (1996) Die Interaktion von Stickoxid und Enfluran bei einem EEG-Median von 2–3 Hz ist additiv, aber schwächer als bei 1,0 MAC. *Anaesthesist* 45: 819–825
99. Ropcke H, Schwilden H (1990) Interaction of isoflurane and nitrous oxide combinations similar for median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia. *Anesthesiology* 84: 782–788
100. Ropcke H, Wirz S, Bouillon T et al. (2001) Pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with sevoflurane, desflurane, isoflurane and enflurane in surgical patients: measurements by effects on EEG median power frequency. *Eur J Anaesthesiol* 18: 440–449
101. Russell GB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL (1990) Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg* 70: 289–295
102. Saidman LJ, Eger EI (1964) Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 25: 302–306
103. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL (1988) MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth* 35: 153–156

104. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T et al. (2002) Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 95: 1324–1330
105. 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
106. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W et al. (2003) The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. *Anaesthesist* 52: 1143–1148
107. Schwilden H, Ropcke H, Drosler S (1995) Die klinische Potenz von Stickoxidul – Ist MAC der Goldstandard? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30: 337–340
108. Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H (1987) Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 67: 341–347
109. Schwilden H, Stoeckel H (1987) Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *Br J Anaesth* 59: 738–745
110. Shafer SL (2004) Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis with NONMEM – basic concepts. Workshop, Palo Alto, California, USA, 9.17
111. Smith WD, Dutton RC, Smith NT (1996) Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 84: 38–51
112. Stevens WD, Dolan WM, Gibbons RT et al. (1975) Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 42: 197–200
113. Strum DP, Eger EI 2nd (1987) Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 66: 654–656
114. Swan HD, Crawford MW, Pua HL et al. (1999) Additive contribution of nitrous oxide to sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. *Anesthesiology* 91: 667–671
115. Taheri S, Eger EI 2nd (1999) A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesth Analg* 89: 774–780
116. Torri G, Damia G, Fabiani ML (1974) Effect on nitrous oxide on the anaesthetic requirement of enflurane. *Br J Anaesth* 46: 468–472
117. Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P et al. (2003) Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men: a prospective study. *Anesthesiology* 99: 1062–1065
118. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A (1994) Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg* 78: 23–28
119. Wilhelm W, Kreuer S (2003) Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie. *Anesthesiol Intensivmed* 44: 8–15
120. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd et al. (1991) Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 489–498
121. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd et al. (1991) Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72: 316–324
122. Yasuda N, Targ AG, Eger EI et al. (1990) Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg* 71: 340–348
123. Yasuda N, Targ AG, Eger EI (1989) Solubility of 1,1,1,2,2,2-hexafluoroethyl-2,2,2-trifluoroethyl ether, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 69: 370–373
124. Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK et al. (1991) Does desflurane modify circulatory responses to stimulation in humans? *Anesth Analg* 73: 175–179
125. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S et al. (1994) Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology* 80: 253–260
126. Zhou JX, Liu J (2001) The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg* 93: 234–238

### Plexus: Die virtuelle Pinnwand von Ärzten für Ärzte

Information im Internet ist keine Einbahnstraße mehr. Der moderne Nutzer ist der Rolle des passiven Konsumenten entwachsen, er sucht nicht mehr einfach nach Informationen, er nimmt Einfluss darauf, kommentiert, produziert. Die Welle, die mit „Web 2.0“ einen Namen bekommen hat, ist nun auch in Krankenhäuser und Arztpraxen geschwappt.

### medizin-online.de

Die Ärzteplattform [www.medizin-online.de](http://www.medizin-online.de) der Springer Medizin Verlage trägt diesem Trend zum „Mitmachinternet“ Rechnung in Form der neuen Praxisdatenbank „Plexus“, die den enormen Pool an praktischem Wissen in den Medizinerköpfen für Praktizierende, Lehrende und Lernende zugänglich macht. An der virtuellen Pinnwand von „Plexus“ findet sich eine Vielzahl hilfreicher Tipps von Medizinern für Mediziner – übersichtlich nach Fachgruppen und Themen sortiert. Unter [www.medizin-online.de/plexus](http://www.medizin-online.de/plexus) kann nach einer einfachen und kostenlosen Registrierung recherchiert und selbst geschrieben werden. Darüber hinaus hat jeder Plexus-Nutzer die Möglichkeit, die Einsendungen der Kollegen zu bewerten oder durch eigene Kommentare zu ergänzen. Von den Beiträgen profitieren nicht nur interessierte Kollegen, auch der Verfasser wird belohnt: Jeder veröffentlichte neue Themenbeitrag wird mit Bonuspunkten honoriert, welche in attraktive Prämien umgewandelt werden können. So hat man bereits bei drei veröffentlichten Beiträgen die Wahl zwischen einem 25€-Gutschein von Amazon, einem Springer Lexikon Medizin oder einem USB-Stick.

**Tarja Wünderich, medizin-online, Berlin**