

Klinik für Anästhesiologie
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

Der Einfluß unterschiedlicher Injektionsgeschwindigkeiten auf den EEG-Effekt von Propofol

Susanne Tabea Heglmeier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs
2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann

Die Dissertation wurde am 24.06.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.10.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Die intravenöse Anästhesie	6
1.1.1 Die Geschichte der intravenösen Anästhesie	6
1.1.2 Die Entwicklung neuer kurzwirksamer Anästhetika	7
1.1.2.1 Thiopental	7
1.1.2.2 Methohexital	7
1.1.2.3 Etomidate	7
1.1.2.4 Propofol	8
1.2 Die problematische Definition der Narkosetiefe	8
1.2.1 Die Stadien der Narkose	9
1.2.1.1 Die Definition von Plomley	9
1.2.1.2 Die Definition von Güdel	9
1.2.1.3 Die Definition von Artusio	10
1.2.1.4 Moderne Definitionen	10
1.2.2 Das EEG als Maß der hypnotischen Komponente	11
1.2.2.1 Leistungsanalyse	11
1.2.2.2 Bispektral Index	12
2. Fragestellung	13
3. Patienten und Methode	14
3.1 Genehmigung der Studie	14
3.2 Studiendesign	14
3.3 Patientenauswahl	14
3.3.1 Einschlusskriterien	14
3.3.2 Ausschlusskriterien	15

3.4 Studienablauf	15
3.5 Das Hypnotikum Propofol	18
3.5.1 Stoffeigenschaften	18
3.5.2 Pharmakodynamik	18
3.5.2.1 Wirkmechanismus	18
3.5.2.2 Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	18
3.5.2.3 Nebenwirkungen	19
3.5.3 Pharmakokinetik	19
3.5.3.1 Verteilung	19
3.5.3.2 Metabolismus	20
3.6 Statistische Verfahren	20
4. Ergebnisse	22
4.1 Verblindete Zwischenauswertung	22
4.2 Untersuchung des Patientenkollektivs	23
4.3 Der minimale BIS-Wert: BIS-MIN	24
4.4 Der BIS 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust: BIS-LOC ^{+30sec}	26
4.5 Der Zeitpunkt des minimalen BIS-Werts: t-BISmin	27
4.6 Der Bispektral Index zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlust: BIS-LOC	28
4.7 Der Bispektral Index zum Zeitpunkt des Lidreflexverlustes: BIS-LOL	29
4.8 Die Zeit bis zum Verlust des Bewußtseins: t-LOC	31
4.9 Die Zeit bis zum Verlust des Lidreflexes: t-LOL	32
4.10 Die Injektionszeit subtrahiert vom Zeitpunkt des minimalen BIS	33
4.11 Darstellung der charakteristischen BIS-Verläufe aller drei Gruppen	34
4.12 Die Ausgangswerte (Baseline, BL) der Kreislaufparameter	35
4.13 Die maximalen hämodynamischen Werte	36
4.14 Die minimalen hämodynamischen Werte	38

5. Diskussion	42
5.1 Interpretation der Ergebnisse	42
5.1.1 Interpretation des minimalen BIS-Werts (BIS-MIN, t-BISmin)	43
5.1.1.1 Orientierung am Bewußtseinsverlust (LOC)	43
5.1.1.2 Messung der Propofol-Konzentration im Gehirn	46
5.1.2 Interpretation der Nebenzielparameter	47
5.1.3 Interpretation der hämodynamischen Parameter	49
5.1.4 Methodenkritik	51
5.2 Klinische Konsequenzen	53
6. Zusammenfassung	54
Danksagung	56
Literaturverzeichnis	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	Jahre
ASA	American Society of Anesthesiologists
BL	Baseline-Wert, Ausgangswert
BIS	Bispektral Index
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
HR	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LOC	Loss of consciousness, Verlust des Bewußtseins
LOL	Loss of lidreflex, Verlust des Lidreflexes
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAX	Maximum
mg	Milligramm
MIN	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
ROC	Recovery of consciousness, Aufwachphase
RR _{DIA}	Diastolischer Blutdruck
RR _{SYS}	Systolischer Blutdruck
sec	Sekunde
SD	Standardabweichung
t	Zeit

1. Einleitung

Narkose ist eine durch Narkosemittel induzierte "temporäre, reversible Funktionshemmung des zentralen Nervensystems zur Herbeiführung einer Bewußt- und Schmerzlosigkeit für operative Eingriffe (...)". (Roche Lexikon 1998, Seite 1172)

1.1 Die intravenöse Anästhesie

1.1.1 Die Geschichte der intravenösen Anästhesie

Im 17. Jahrhundert begannen einige vorausschauend denkende Wissenschaftler die Prinzipien der intravenösen Anästhesie zu entdecken.

Einer dieser ersten Pioniere war der deutsche Arzt Johann Sigismund Elsholtz (1623-1688). Elsholtz injizierte schon im Jahre 1665 Opium intravenös um Bewußtlosigkeit hervorzurufen. (Elsholtz 1665)

Diese ersten Versuche ergaben jedoch unbefriedigende Ergebnisse und waren oft vom Auftreten tödlicher Komplikationen gekennzeichnet. Die Gründe dafür waren eine unausgereifte Technologie und ungeeignete Medikamente. (Hosli 1981)

Erst zwei Jahrhunderte später im Jahr 1872 führte Pierre-Cyprien Oré (1828-1891), ein Professor der Physiologie aus Bordeaux, die erste erfolgreiche intravenöse Anästhesie mit Chloralhydrat durch, bei einem Patienten der an Tetanus litt. Er benutzte diese Art der Narkose auch für kleinere chirurgische Eingriffe. (Oré 1872)

Weitere 60 Jahre verstrichen, bevor die intravenösen Verfahren im klinischen Alltag eingesetzt wurden, was vor allem an der inzwischen weiten Verbreitung von Inhalationsanästhetika lag, die technisch einfacher und sicherer zu handhaben waren. Die erste öffentliche Ethernarkose wurde am 16. Oktober 1846 in Boston vorgeführt.

Den Durchbruch in der intravenösen Anästhesie brachte erst die Anwendung von Hexabarbiturat (Epivan) im Jahre 1932 (Weese 1932). Hexabarbiturat war wegen

seiner kurzen Einschlafzeit und begrenzten Wirkdauer sehr geeignet zur Narkoseeinleitung und diente als Basis für die Entwicklung weiterer Anästhetika.

1.1.2 Die Entwicklung neuer kurzwirksamer Anästhetika

1.1.2.1 Thiopental

Thiopental, ein Barbiturat, wurde ursprünglich als Mono-Anästhetikum entwickelt. Eine gefürchtete Nebenwirkung des Medikaments ist jedoch die Induktion von Kreislaufversagen. Obwohl die Mayo Clinic in den Jahren 1934-1941 über die Durchführung von 31931 Thiopentalnarkosen berichtet wurde, starben in den Lazaretten infolge des japanischen Luftangriffs auf Pearl Harbor (9. Dez. 1941) viele Patienten durch unsachgemäße Verwendung von Thiopental (Bennetts 1995). Heute ist Thiopental eines der weltweit am häufigsten angewandten Hypnotika zur Narkoseeinleitung.

1.1.2.2 Methohexital

Eine Weiterentwicklung des Thiopental ist Methohexital, ein Methyl-Barbiturat. Es ist in seiner Wirkung und den Nebenwirkungen fast identisch mit Thiopental, jedoch noch schneller und noch kürzer wirksam. Methohexital ist etwa dreimal so wirksam wie Thiopental (Karow 2000).

1.1.2.3 Etomidate

Die Evolution der kurzwirksamen Anästhetika führte schließlich gegen Ende des 20. Jahrhunderts zu deutlich verbesserten Medikamenten, welche sich durch rasches Einsetzen und schnelles Abklingen der Wirkung und klar umrissenen Wirkprofil bei nur geringen Nebenwirkungen auszeichnen.

Etomidate wurde 1971 von Janssen synthetisiert und untersucht. Zwei Jahre später benutzte Alfred Doenicke aus München das Medikament erstmals bei Menschen (Ledingham 1983).

Der große Vorteil dieses Anästhetikums gegenüber Barbituraten ist die geringe Kreislaufdepression. Wegen der fehlenden analgetischen Wirkung wird es häufig mit Opioiden kombiniert. Noch heute wird es zur Narkoseeinleitung für kreislaufinstabile Patienten benutzt. (Karow 2000)

1.1.2.4 Propofol

Die Entdeckung des Propofols war ein entscheidender Schritt nach vorne in der Entwicklung intravenöser Hypnotika.

Über den Gebrauch des Medikaments wurde erstmals 1977 berichtet. (Kay 1977)
Ursprünglich war Propofol in Cremophor gelöst, das aber durch Sojabohnenöl ausgewechselt wurde, da dieses weniger Nebenwirkungen aufwies. (Kay 1981)

1.2 Die problematische Definition der Narkosetiefe

Bis heute ist die exakte Messung der Narkosetiefe noch nicht möglich. Auch existiert keine einheitliche Definition der Narkosetiefe selbst. Es gibt jedoch viele Versuche, diesen Begriff zu definieren.

Die Einführung der Muskelrelaxantien in die klinische Anästhesie im Jahr 1942 durch Harold Randall Griffith (1894 – 1985) ermöglichte eine geringere Dosierung der übrigen Narkosemittel und reduzierte damit auch deren Nebenwirkungen. Jedoch fielen dadurch die Überwachungsgrößen Atmung und Bewegung zur Beurteilung der Narkosetiefe weg (Griffith 1942). Viele bis dahin gültige Methoden, vor allem die Beurteilung der Narkosetiefe nach Güdel, waren jetzt unbrauchbar. Im klinischen Alltag werden vegetative Parameter wie Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, -tiefe und -rhythmus, Muskeltonus sowie Pupillenreflexe zur Einschätzung der Narkosetiefe benützt. Hierbei handelt es sich jedoch um indirekte Parameter, die einer großen Variation unterliegen. Sie sind abhängig von Einflußfaktoren wie Vorerkrankungen, Begleitmedikation und Wahl des Operationsverfahrens. (Schneider 1997)

Bis heute wird nach einer geeigneten direkten Meßmethode zur Bestimmung der Narkosetiefe gesucht.

1.2.1 Die Stadien der Narkose

1.2.1.1 Die Definition von Plomley

Eine der ersten Definitionen für die verschiedenen Stadien der Narkose wurde im Jahre 1847 von Plomley in einem Brief an The Lancet beschrieben. Er stellte bei Ethernarkosen drei Stadien fest.

Demnach tritt zuerst ein "Freudegefühl" auf, gefolgt von der Steigerung zum "extremen Freudegefühl". Schließlich wird der Zustand der "tiefen Berausung" und "Insensibilität" erreicht, der für Operationen geeignet ist. (Plomley F. 1847)

1.2.1.2 Die Definition von Güdel

1920 teilte Arthur Güdel die Narkose in vier Stadien ein, die eine gute Beurteilung der Ethernarkose ermöglichten.

Das erste Stadium ist die Analgesie und Amnesie, dem dann das Stadium der Exzitation folgt. Im dritten Stadium wird die chirurgische Toleranz erreicht. Das vierte Stadium beginnt mit Atemdepression und endet mit Kreislaufstillstand und Tod.

Das dritte Stadium wurde von Güdel nochmals in Planum 1-4 unterteilt.

Planum 1 zeigt eine normale Atmung und enge Pupillen. Im zweiten Planum ist die Inspiration kürzer als die Expiration, mit einer inspiratorischen Pause und unbeweglichen Pupillen. Im dritten Planum erlischt der Augenlid-Reflex und die abdominalen Muskeln relaxieren. Das vierte Planum ist charakterisiert durch paradoxe Brustkorbbewegungen und dilatierte Pupillen.

Der Atemtyp verlagert sich mit zunehmender Narkosetiefe vom thorakalen Atmungstyp zum diaphragmal-abdominalen Atmungstyp. Gleichzeitig nehmen auch der Muskeltonus, die Schluck-, Würge-, Husten- und Kornealreflexe und der Blutdruck ab. (Güdel 1920)

Nicht zuletzt durch die Einführung von Muskelrelaxantien (1942) verlor diese Methode an Bedeutung, da sich sieben von neun Parameter auf die neuromuskuläre Funktion beziehen.

1.2.1.3 Die Definition von Artusio

Güdel's Schema wurde von Artusio 1954 erweitert. Er unterschied im ersten Stadium Planum 1-3, wobei das Erreichen der Amnesie dem zweiten Planum, das Erreichen der vollständigen Analgesie dem dritten Planum zugeordnet wird.

Der Aussagewert dieser Schemata verliert jedoch bei Verwendung von Kurzanaesthetika, Opioiden und Muskelrelaxantien, wie es heute in der modernen Anaesthetik der Fall ist, an Wert, da die Grundlage der Beobachtung, die Skelettmuskelaktivität, durch diese Medikamente verändert wird. (Artusio 1954)

1.2.1.4 Moderne Definitionen

Das gegenwärtige Modell der Unterteilung der Narkose von Jessop unterscheidet zwischen verschiedenen bewußten und unbewußten Wahrnehmungen (Jessop 1991). Vier mögliche Zustände werden beschrieben:

Ein Stadium ist das der „Wachheit mit bewußter Wahrnehmung“, dem sogenannten expliziten Gedächtnis. Der Patient kann sich an Ereignisse während der Narkose erinnern. Ein weiteres Stadium ist die „Wachheit mit unbewußter Wahrnehmung“.

Der wache Patient speichert seine Erlebnisse im unbewußten, impliziten Gedächtnis ab und weist eine Amnesie auf. Der Zustand der unbewußte „Wahrnehmung ohne Wachheit“ bedeutet, der schlafende Patient speichert das Geschehen während der Narkose im impliziten Gedächtnis ab. Schließlich wird noch ein vierter Zustand „ohne jegliche Wahrnehmung“ unterschieden. (Jessop u Jones 1991)

Prys-Roberts behauptet, es gäbe keine Abstufungen oder Variationen in der Tiefe der Narkose. Er definiert den Bewußtseinsverlust (LOC) als "Alles-oder-Nichts" Parameter. (Prys-Roberts 1987)

Im klinischen Alltag jedoch kann auch nach dem Bewußtseinsverlust durch Erhöhung der Anaesthetikadosis eine Änderung des Narkosezustandes festgestellt werden.

1.2.2 Das EEG als Maß der hypnotischen Komponente

Das Elektroenzephalogramm ist neben dem akustisch evozierten Potential eine der vielversprechensten, nicht-invasiven Methoden um die Narkosetiefe zu messen. Mit dem EEG wird das Zielorgan der Narkose, das Gehirn, erfaßt. Die kortikalen elektrischen Aktivitäten, die von den summierten exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Aktivitäten abgeleitet werden, stellen das Roh-EEG dar. (Dutton 1990)

Die Beeinflussung des EEG durch Narkose wurde erstmals durch Berger 1931 beschrieben (Berger 1931). Gibbs zeigte 1937, daß verschiedene Medikamente ebenfalls Einfluß auf das EEG nehmen (Gibbs 1937).

Das Roh-EEG ist wegen seiner komplexen Muster schwierig zu interpretieren und daher zur Bestimmung der Narkosetiefe unbrauchbar. Durch verschiedene mathematische Verfahren und mit Computertechnik kann das Roh-EEG in einfach zu beurteilende Parameter, die den komplexen Informationsgehalt bündeln, umgewandelt werden.

1.2.2.1 Leistungsanalyse

Die computerberechnete Fast Fourier Transformation ist das Kernstück dieser mathematischen Verfahren zur Bearbeitung der EEG-Wellen.

Zur Berechnung des Leistungsspektrums wird angenommen, daß die Frequenzen innerhalb des EEG ein stationäres Modell erster Ordnung ergeben. Es wird also angenommen, daß beispielsweise die Amplituden normal verteilt sind, die statistischen Eigenschaften sich nicht mit der Zeit ändern, und die Bestandteile der Frequenz nicht korrelieren. Durch diese Annahmen kann das EEG als von statistisch unabhängigen Komponenten der Sinuswellen zusammengesetzt betrachtet werden (Rampil 1987). Die Sinuswellen werden in unterschiedliche Frequenzbereiche aufgeteilt und deren relative Anteile an der Gesamtkurve werden berechnet (Levy 1980). Daraus resultiert das EEG Power-Spektrum.

Jedoch nicht alle Informationen, die im EEG enthalten sind, werden bei der konventionellen Leistungsanalyse berücksichtigt. Es werden nur Frequenzen und Power-Spektrum dargestellt, während die Phaseninformation verlorengeht.

Bis vor Kurzem war das Leistungsspektrum die am häufigsten verwendete Methode zur Signalverarbeitung des Narkose-EEGs, da sich hiermit die Wirkung verschiedener Anästhetika auf das EEG erfassen ließ. (Bowdle 1989, Forrest 1994)

1.2.2.2 Bispektral Index (BIS)

Der Bispektral Index (BIS) ist ein neuer multifaktorieller EEG-Parameter.

Der BIS ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100. Beim wachen Patienten liegt der BIS zwischen 90 und 100. Das Nulllinien-EEG entspricht einem BIS von 0. Für eine klinisch ausreichend tiefe Narkose wird ein BIS zwischen 45 und 60 empfohlen (Sebel 1997).

Er wird aus Parametern der Leistungs- und Bispektralanalyse sowie einem Burst Suppression Verhältnis errechnet. Im Gegensatz zur Leistungsanalyse wird beim BIS die quadratische Phasenkoppelung, also die Beziehungen der einzelnen Sinuswellen zueinander, mit berücksichtigt (Huber 1971, Sigl 1994).

Die Berechnung des BIS erfolgt nach einem unveröffentlichten, patentrechtlich geschütztem Algorithmus durch den Aspect-Monitor (Firma Aspect Medical; Framingham, USA). Die Komponenten des Berechnungsalgorithmus sind veröffentlicht, eine genaue Beschreibung der Zusammensetzung dieser Komponenten zum Index ist jedoch nicht bekannt (Rampil 1987, Glass 1997).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, daß der BIS, unabhängig vom verwendeten Medikament, mit der Narkosetiefe korreliert (Liu 1996, Kearse 1995).

Anhand des BIS könne festgestellt werden, wann der Patient die Augen öffnet (Liu 1996) und wieder zu Bewußtsein kommt (Flaishon 1997).

Der BIS hat eine lineare Beziehung zur Konzentration intravenöser Narkosemittel im Blut (Leslie 1995). Auch korreliert er mit der Stoffwechselaktivität im Gehirn, wie in einer Studie mit Positronen Emissions Tomographie (PET) gezeigt wird (Alkire, 1996). Somit ist der BIS eine vielversprechende Methode zur Messung der Narkosetiefe, insbesondere bei Propofol-Monoanästhesie und gut geeignet, die kortikale Wirkung von Propofol zu erfassen. (Liu 1997)

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, welchen Einfluß unterschiedliche Injektionsgeschwindigkeit einer definierten Menge des Hypnotikums Propofol (2 mg/kg) bei Narkoseeinleitung auf EEG und hämodynamische Parameter hat.

Für das Hypnotikum Thiopental konnte bereits ein Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf das EEG nachgewiesen werden (Neuhierl 1992). Bei dem Hypnotikum Propofol jedoch gibt es derzeit verschiedene Meinungen. Der klinische Alltag zeigt: bei schneller Injektion tritt der Bewußtseinsverlust ein, nachdem der ganze Propofol-Bolus injiziert ist; bei langsamer Injektion jedoch tritt der Bewußtseinsverlust noch während der Injektion des Medikaments auf. Einige Autoren folgern daraus, daß bei schneller Injektion mehr Dosis benötigt werde, also die Wirkung von Propofol hier schwächer ist (Stokes 1991, Peacock 1992).

Bei Versuchen an Ratten konnte ebenfalls gezeigt werden, daß bei schneller Injektion von Propofol der EEG-Effekt schwächer ist (Larsson 1994).

Im Gegensatz dazu läßt sich in einem neueren Tierversuch an Schafen kein derartiger Effekt nachweisen. Bei invasiver Messung der Propofol-Konzentrationen im Gehirn beobachtet man unabhängig von der Injektionsgeschwindigkeiten (20 mg/min, 50 mg/min, 200 mg/min) die gleichen Spitzenwerte beim Zeitpunkt LOC (Ludbrook 1998).

In mehreren Studien ist ein starker Blutdruckabfall bei Narkoseeinleitung mit Propofol beschrieben (Claeys 1988, Patrick 1985, Vermeyen 19987).

In einer Studie an Schafen (Zheng 1998) und in einer Studie an älteren Patienten (>60 a) wurde bei schneller Injektionsgeschwindigkeit ein signifikant stärkerer Abfall des Blutdrucks beobachtet als bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit.

Andere Untersuchungen an Patienten (Peacock 1990, Stokes 1991) fanden jedoch keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit.

3. Patienten und Methode

3.1 Genehmigung der Studie

Die Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München gegeben.

Insgesamt wurden 99 Patienten nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis untersucht. Die vorliegende Studie wurde an der Klinik für Anästhesiologie im zentralen chirurgischen Operationsbereich des Klinikums rechts der Isar München durchgeführt.

3.2 Studiendesign

Die Studie war eine prospektive, einfach blinde Untersuchung. Die Patienten wurden randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt.

Nach einer Messung von n=20 Patienten pro Gruppe erfolgte eine verblindete Zwischenauswertung bezüglich des BIS-Minimums. Die maximale Fallzahl wurde mit 33 Patienten pro Gruppe festgesetzt.

3.3 Patientenauswahl

Eine ganze Reihe von Funktionen haben einen Einfluß auf das EEG während der Narkose. Um vergleichbare Meßergebnisse zu bekommen, müssen so viele Störfaktoren wie möglich von vorne herein ausgeschlossen werden.

3.3.1 Einschlußkriterien

Untersucht wurden Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren, bei denen ein elektiver Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden sollte. Der körperliche Allgemeinzustand musste Klasse 1-3 nach Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) betragen. (Keats 1978)

3.3.2 Ausschlußkriterien

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten, deren Körpergewicht mehr als 25% vom Idealgewicht nach Broca abwich. Das Idealgewicht nach Broca errechnet sich wie folgt: die Körpergröße in cm -100 ergibt das Idealgewicht in kg (Peacock 1992). Ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, an denen Notfalleingriffe durchgeführt wurden. Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffs weniger als acht Stunden nüchtern waren oder bei denen eine andere Indikation zur Ileuseinleitung bestand konnten an der Untersuchung nicht teilnehmen. Bekannte Unverträglichkeit oder bestehende Kontraindikationen gegen eines der verwendeten Medikamente, die Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen, sowie neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen waren ebenfalls Ausschlußkriterien für die Aufnahme in die Studie.

3.4 Studienablauf

Nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung werden die an der Studie teilnehmenden Patienten randomisiert einer von drei Gruppen zugeordnet. Auf die Gabe von Medikamenten zur Prämedikation wird verzichtet.

Zur Bestimmung der Ausgangswerte werden zu zwei Zeitpunkten Herzfrequenz und Blutdruckwerte des Patienten bestimmt. Der erste Wert wird innerhalb eines 72-Stunden-Intervalls vor der Operation gemessen, der zweite Wert vor Einleitung der Narkose im Einleitungsraum. Der Mittelwert daraus gilt als Ausgangswert für den jeweiligen Patienten.

Im Narkoseeinleitungsraum werden die üblichen Maßnahmen zur Vorbereitung einer Allgemeinanästhesie getroffen. Drei-Kanal-EKG (je nach Einleitungsraum Datex AS/3 oder Datex Compact Monitor), Pulsoxymeter (ebenfalls je nach Einleitungsraum Datex AS/3 oder Datex Compact Monitor) und Blutdruckmanschette zur automatischen nicht-invasiven Blutdruckmessung (Critikon Dinamap) werden angebracht. Zusätzlich wird ein nicht invasives Zwei-Kanal-EEG (Aspect A-1000, Aspect Medical Systems) abgeleitet. Die Ableitung erfolgt frontal referenziell.

Kanal 1: AT 1
Kanal 2: AT 2
Referenzelektrode: Fpz
Erde: F1

Die Elektroden (ARBO H92, Firma Kendall) werden dazu nach Entfetten der Haut mit Wundbenzin und Aufbringen einer Schicht Elektrodencreme (Hellige Medical Systems) auf die Schläfen und die Stirn geklebt. Anschließend wird ein Impedanztest durchgeführt. Gegebenenfalls werden je nach gemessener Impedanz die Elektroden neu angebracht, bis durchgehend Impedanzen unterhalb von 1,5 k Ω erzielt werden.

Digitalisiertes Nativ-EEG und errechnete EEG-Parameter werden kontinuierlich, Blutdruck und Herzfrequenz im Ein-Minuten-Intervall parallel erfasst und auf einem Computer gespeichert (Datalogger Software, Aspect Medical Systems).

Vor Einleitung der Narkose wird eine intravenöse Verweilkanüle in eine Vene in der Ellenbeuge gelegt und die Infusion von Ringer-Laktat begonnen.

Alle Patienten erhalten zur Einleitung eine Bolus-Injektion von Propofol (2 mg/ kg). In jeder der drei Gruppen wird der Bolus (Propofol Abbott 1%) über einen anderen Zeitraum gegeben:

Gruppe 1: 5 sec
Gruppe 2: 120 sec
Gruppe 3: 240 sec

In der ersten Gruppe wird der Bolus manuell, in der zweiten und dritten Gruppe über eine Infusionspumpe verabreicht.

Nachdem die Spontanatmung ausgesetzt hat, wird der Patient mit reinem Sauerstoff über Maske beatmet. Folgende Zeitpunkte werden manuell dokumentiert:

- Eintritt der Bewußtlosigkeit (Patient reagiert nicht mehr auf Ansprache):
LOC (Loss of Consciousness)
- Verlust des Lidreflexes (geprüft ab Bewußtlosigkeit):
LOL (Loss of Lash Reflex)

Das Nachlassen der Narkosetiefe äußert sich durch das Ansteigen des BIS und wird am online ausgewerteten EEG beobachtet. Bei einem BIS-Wert zwischen 55 und 60 wird die Untersuchung beendet, Propofol, Opioid und Muskelrelaxans werden injiziert, die Patienten werden intubiert und die Narkose als total intravenöse oder balanzierte Anästhesie fortgesetzt.

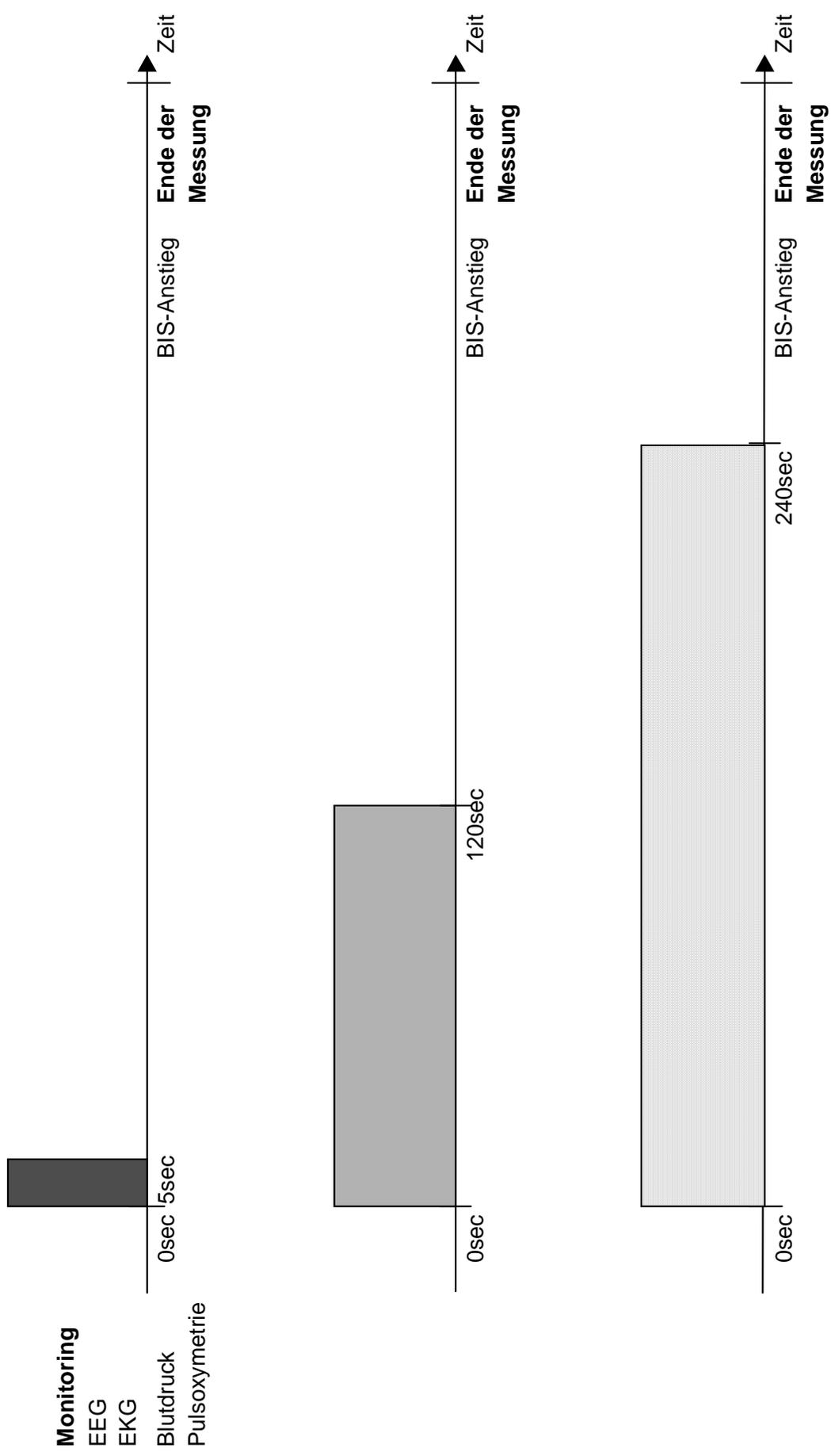


Abb. 1: Ablauf der Studie im Diagramm

3.5 Das Hypnotikum Propofol

3.5.1 Stoffeigenschaften

Propofol (2,6 Diisopropylphenol) ist ein kurzwirksames Anästhetikum zur intravenösen Injektion. Es besitzt keinerlei analgetische Wirkung. (Sebel 1989)
Das Handelspräparat Propofol Abbott 1% enthält den Wirkstoff in Sojabohnenöl gelöst.

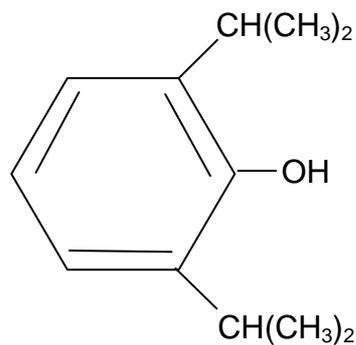


Abb.2: Strukturformel von Propofol

3.5.2 Pharmakodynamik

3.5.2.1 Wirkmechanismus

Neueste Untersuchungen belegen, daß Propofol die inhibitorische Funktion des Neurotransmitters Gamma-Aminobutyric-Acid (GABA) an den GABA A – Rezeptoren verstärkt. (Trapani 2000)

3.5.2.2 Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Der Zeitraum bis zum Eintreten der Bewußtlosigkeit nach Injektion von 2,5 mg/kg KG Propofol beträgt 22-125 sec (Sebel 1989). Der Patient ist nach dem schnellen Aufwachen in kurzer Zeit wieder ansprechbar. Propofol ist daher ein gut steuerbares Hypnotikum (Sebel 1989).

3.5.2.3 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung des Propofols ist der Injektionsschmerz.

Zur Reduktion dieser Nebenwirkung kann das Lokalanästhetikum Lidocain mitverabreicht oder eine ausreichend große Vene in der Ellenbeuge oder am Oberarm verwendet werden. (Sebel 1989)

Die Herzfrequenz wird durch Propofol meist nur etwas erhöht. Bei der Narkoseeinleitung wird gelegentlich eine Bradykardie beobachtet (Monk 1987) Weiterhin beschrieben ist der systolische und diastolische Blutdruckabfall nach Injektion um etwa 10-20 mmHg bzw. 5-15 mmHg (Patrick 1985). Zurückzuführen ist dies auf eine negativ inotrope Wirkung des Medikaments (Larsen 1988) und auf den durch Propofol gesenkten systemischen Gefäßwiderstand (Claeys 1988).

Diese Nebenwirkung ist jedoch meist nur bei älteren Patienten oder Patienten mit Vorerkrankungen ausgeprägt (Sebel 1989).

Im respiratorischen System führt Propofol zu einer vorübergehenden, circa einminütigen Apnoe (Goodman 1987).

Propofol senkt die Durchblutung und den Sauerstoff im Gehirn. Es bewirkt auch eine Abnahme des intrakraniellen Drucks. (Mc Collum 1986)

In seltenen Fällen gibt es Berichte über anaphylaktische Reaktion, wie Bronchospasmus, Erytheme oder Hypotension durch Histaminfreisetzung. (Laxenaire 1988)

3.5.3 Pharmakokinetik

3.5.3.1 Verteilung

Propofol ist ein lipophiler Wirkstoff und verteilt sich daher nach einer intravenösen Bolusinjektion schnell vom Blut ins Gewebe und Gehirn. Etwa 98% des verabreichten Propofols wird an Plasmaproteine gebunden. (Bryson 1995)

Das Medikament wird vom Körper schnell wieder ausgeschieden (totale Clearance 1,5-2 l/min). Das Ausscheiden erfolgt nach Metabolisierung. (Simons 1988)

3.5.3.2 Metabolismus

Propofol wird überwiegend in der Leber konjugiert. Die hauptsächlichen Metabolite sind Glukuronide des Propofols sowie Glukuronide und Sulfatkonjugate von 2,6-Diisopropyl-1,4-Quinol. Die Metaboliten von Propofol besitzen keine anästhetische Wirkung. (Kanto 1989)

3.6 Statistische Verfahren

Die 99 Patienten werden randomisiert in drei Gruppen zu je 33 Patienten eingeteilt. Nach der Randomisierungsliste erfolgt nach 3 x 2 und 3 x 13 Patienten eine verblindete Zwischenanalyse.

Die Gruppen werden mittels Kruskal-Wallis Test und ANOVA auf demographische Unterschiede getestet. Überall wurde der Post Hoc Test nach Bonferroni verwendet und bei einem p von < 0,05 als signifikant angesehen.

Der zweiseitige ANOVA Test vergleicht die nachfolgenden Zielparameter, die in den Untergruppen einzeln bestimmt wurden.

Der Hauptzielparameter ist das BIS-Minimum (BIS-MIN).

Die Nebenzielparameter sind die Zeit bis zum Bewußtseinsverlust (t-LOC), die Zeit bis zum Verlust des Lidreflexes (t-LOL) und die Zeit bis zum Auftreten des BIS-Minimums (t-BISmin).

Weitere Nebenzielparameter waren der BIS beim Bewußtseinsverlust (BIS-LOC), der BIS beim Verlust des Lidreflexes (BIS-LOL) und der BIS 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust (BIS-LOC^{+30sec}).

Auch die minimale und maximale Abweichung der Herzfrequenz (HR_MIN, HR_MAX), die minimale und maximale Abweichung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP_MIN, MAP_MAX) und die Abweichung des minimalen und maximalen Blutdrucks, systolisch und diastolisch (RR^{SYS}_MIN, RR^{DIA}_MIN, RR^{SYS}_MAX, RR^{DIA}_MAX), vom Ausgangswert waren Nebenzielparameter der Studie.

Die Planung der Fallzahl pro Gruppe beruht auf folgenden Annahmen:

Bei einer Fallzahl zwischen 13 und 33 Patienten in jeder der drei Gruppen besteht bei einer einfaktorielle Varianzanalyse (80% Power, Signifikanzniveau von 5%) einen Unterschied in den Mittelwerten zu entdecken. Die Varianz der Mittelwerte, $V = \sum(\mu - \bar{\mu})^2/3$, liegt im Bereich zwischen 20,5 und 55,5. Dabei wird eine gemeinsame Standardabweichung von 14,00 zugrunde gelegt.

Unter der Bedingung des Mindestnachweises einer Mittelwertsdifferenz in Höhe der Standardabweichung (14,00) werden die angegebenen Bereiche durch Simulation auf Basis der aus bisherigen Untersuchungen verfügbaren Ausgangswerte (Mittelwert 36, Standardabweichung 14) ermittelt.

Da die bei der Planung verfügbare Datenmenge begrenzt ist und infolgedessen die Aussagekraft mit Unsicherheit behaftet ist, wird nach der Messung von n=20 Patienten pro Gruppe eine verblindete Zwischenauswertung bezüglich der Hauptzielparameter durchgeführt. Die Fallzahl wird dann gegebenenfalls korrigiert, wobei eine Korrektur nur nach oben erfolgen kann.

Die maximale Fallzahl wird mit 33 Patienten pro Gruppe festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Verblindete Zwischenauswertung

Zu Beginn der Studie wurden die Daten von 20 Patienten pro Gruppe erhoben. Die gewonnenen Daten wurden den Gruppen A, B, C zugeteilt, ohne Kenntnis der Injektionsgeschwindigkeit pro Gruppe. Danach wurde die verblindete Zwischenauswertung bezüglich der Hauptzielparameter (BIS-MIN, t-BISmin) durchgeführt. Die Verblindung wurde erst nach Studienende aufgehoben.

Der Mittelwert von 20 Patienten des Parameters t-BISmin, der Zeitpunkt des minimalen BIS-Wertes, ergab in Gruppe 1 102,2 ($\pm 50,24$) sec, in Gruppe 2 173,6 ($\pm 30,64$) sec und in Gruppe 3 261,45 ($\pm 43,27$) sec. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Mittelwert des BIS-Minimums (BIS-MIN) der 20 Patienten war in Gruppe 1 30,18 ($\pm 9,52$), in Gruppe 2 35,59 ($\pm 13,89$) und in Gruppe 3 34,56 ($\pm 7,71$). Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Daraufhin wurde die Fallzahl wie vorhergesehen auf 33 Patienten pro Gruppe festgesetzt.

Tabelle 1: Verblindete Zwischenauswertung

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
tBISmin ₂₀ [sec]	102,2 ($\pm 50,24$)	173,6 ($\pm 30,64$)	261,45 ($\pm 43,27$)
BIS-MIN ₂₀	30,18 ($\pm 9,52$)	35,59 ($\pm 13,89$)	34,56 ($\pm 7,71$)
p (Bonferroni)	- (vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	- (vs. 1,2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

4.2 Untersuchung des Patientenkollektivs

Es wurden 99 Patienten, die sich einem chirurgischen Wahleingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten, zur Untersuchung herangezogen. Die 99 Patienten wurden randomisiert auf drei Gruppen zu je 33 Personen verteilt. In Gruppe 1 wird der Propofol-Bolus (2mg/kg) in 5 Sekunden (24mg/kg/min), in der Gruppe 2 in 120 Sekunden (1mg/kg/min) und in der Gruppe 3 in 240 Sekunden (0.5mg/kg/min) injiziert.

Das mittlere Alter [Mittelwert \pm Standardabweichung] in Gruppe 1 liegt bei 43,30 (\pm 13,32) Jahren, in der Gruppe 2 bei 38,21 (\pm 11,84) Jahren und in der Gruppe 3 bei 41,85 (\pm 12,46) Jahren. Der Altersdurchschnitt aller drei Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Das mittlere Gewicht [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt in Gruppe 1 75,61 (\pm 14,27) Kilogramm; in Gruppe 2 72,58 (\pm 12,66) Kilogramm und in Gruppe 3 74,09 (\pm 13,47) Kilogramm. Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant.

Die mittlere Körpergröße [Mittelwert \pm Standardabweichung] der Patienten ist in Gruppe 1 173,06 (\pm 9,50) cm, in Gruppe 2 173,52 (\pm 8,79) cm und in Gruppe 3 171,71 (\pm 9,08) cm. Hier sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

Der körperliche Allgemeinzustand der Patienten wird nach ASA klassifiziert (Keats 1978). Die Anzahl der Patienten die ASA 1 aufweisen sind in Gruppe 1 19, in der Gruppe 2 21 und in Gruppe 3 18 Patienten. Die Anzahl der Patienten die ASA 2 aufweisen sind in Gruppe 1 14, in Gruppe 2 10 und in Gruppe 3 17 Patienten. Diese Ergebnisse wurden mit dem Kruskal-Wallis Test auf Unterschiede getestet. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Die Anzahl der weibliche Patientinnen ist in der Gruppe 1 12, in der Gruppe 2 14 und in der Gruppe 3 ebenfalls 14. Die Anzahl der männlichen Patienten ist in der Gruppe 1, in der Gruppe 2 19 und in der Gruppe 3 ebenfalls 19. Bei der Geschlechterverteilung auf die drei Gruppen gibt es laut Chi-Quadrat-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Alle drei Gruppen unterscheiden sich somit nicht in ihren demographischen Daten, wie Tabelle 2 im Überblick zeigt.

Tabelle 2: Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)	Gesamt
Patientenzahl [n]	33	33	33	99
Mittleres Alter [a]	43,30 (± 13,32)	38,21 (± 11,84)	41, 85 (± 12,46)	41,12 (± 12,61)
p (Bonferroni)	- (vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	- (vs. 1,2)	
Mittleres Gewicht [kg]	75,61 (± 14,27)	72,58 (± 12,66)	74,09 (± 13,47)	72,15 (± 13,12)
p (Bonferroni)	- (vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	- (vs. 1,2)	
Mittlere Größe [cm]	173,06 (± 9,50)	173,52 (± 8,79)	171,71 (± 9,08)	172,74 (± 9,51)
p (Bonferroni)	- (vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	- (vs. 1,2)	
ASA Class. [ASA I/ ASA II]	19/14	21/10	18/17	58/41
Geschlecht [weibl/ männl]	12/21	14/19	14/19	40/59

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

4.3 Der minimale BIS-Wert: BIS- MIN

Das BIS-Minimum, der Hauptzielparameter dieser Studie, kennzeichnet den Punkt der maximalen BIS-Suppression im EEG zwischen Injektionsbeginn und Ende der Messung.

Der kleinste BIS-Wert beträgt im Mittel in der Gruppe 1 28, 66 (± 10, 29), in der Gruppe 2 32,98 (± 13,92) und in der Gruppe 3 36,37 (± 10,99).

Die Werte des BIS-Minimums aller drei Gruppen weisen keine grossen Unterschiede auf. Die tiefsten BIS-Werte werden in der Gruppe 1, bei schneller Injektion, in der kürzesten Zeit erzielt. Die höchsten BIS-Minima werden in der Gruppe 3, bei

langsamer Injektion, zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Die Unterschiede der Gruppen 1 und 2 und die Unterschiede der Gruppen 2 und 3 sind nicht signifikant. Die Gruppe 1 und 3 jedoch zeigen signifikante Unterschiede. (Tab. 3)

Tabelle 3: Der minimale BIS-Wert

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
BIS Minimum	28,66 (± 10,29)	32,98 (± 13,92)	36,37 (± 10,99)
p (Bonferroni)	-(vs.2), *(vs.3)	- (vs. 1,3)	* (vs. 1), -(vs.2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

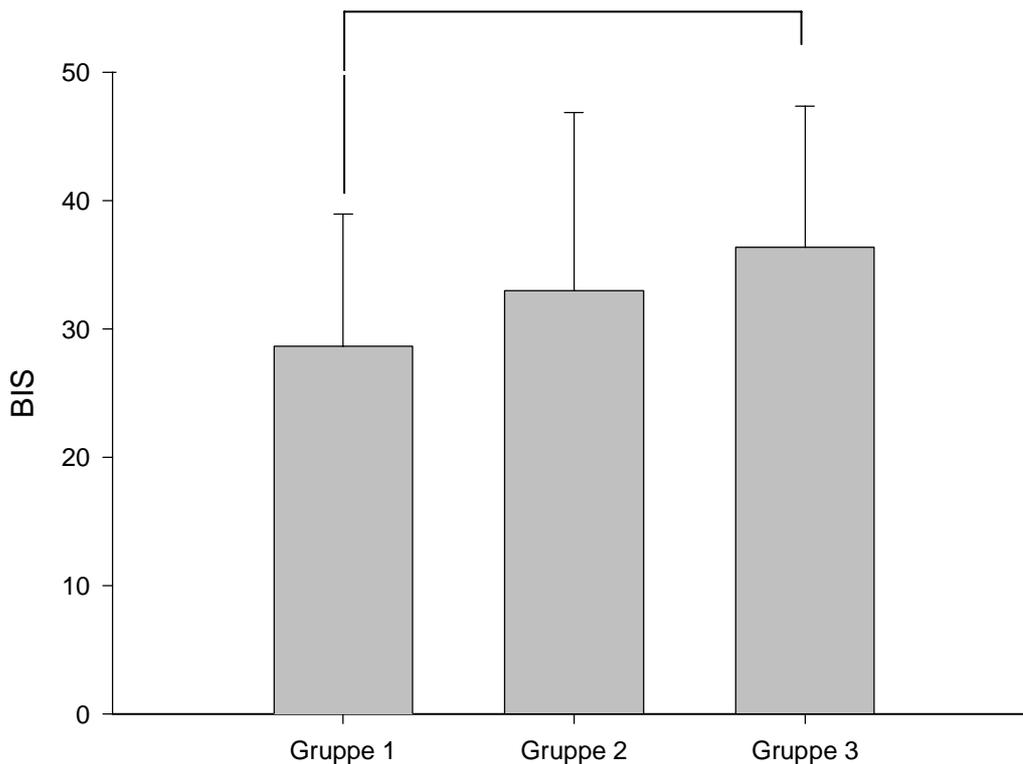


Abb.3: Der minimale BIS-Wert (BIS-MIN), * $p < 0,05$

4.4 Der BIS 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust: BIS-LOC^{+30sec}

Der BIS-LOC^{+30sec} vergleicht die EEG-Veränderungen der drei Gruppen 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust: 30 sec nach dem LOC ist der BIS-Mittelwert [Mittelwert \pm Standardabweichung] in der Gruppe 1 49,06 (\pm 25,19), in der Gruppe 2 48,70 (\pm 22,64), in der Gruppe 3 50,70 (\pm 14,57). Die BIS-Werte aller drei Gruppen bewegen sich auf dem gleichen Niveau. Die Mittelwerte weisen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. (Tab. 4)

Tabelle 4: Der BIS 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust: BIS-LOC^{+30sec}

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
BIS-LOC ^{+30sec}	49,06 (\pm 25,19)	49,85 (\pm 19,91)	50,70 (\pm 14,57)
p (Bonferroni)	- (vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	- (vs. 1,2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

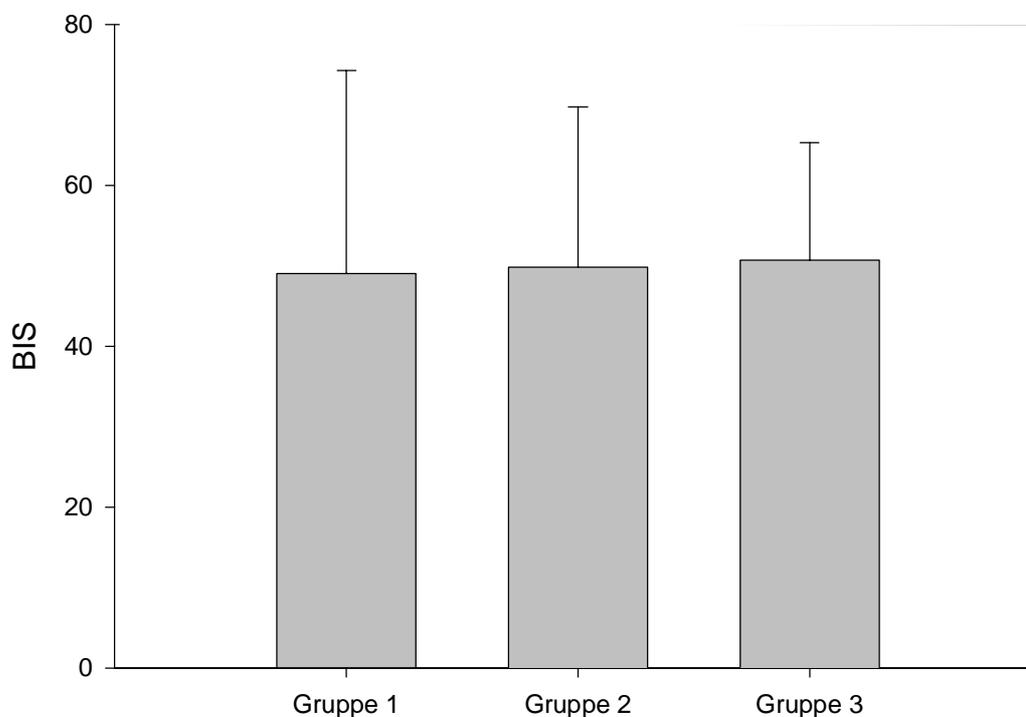


Abb.4: Der BIS 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust (BIS-LOC^{+30sec})

4.5 Der Zeitpunkt des minimalen BIS-Wertes: t-BISmin

Der Zeitpunkt des Auftretens des minimalen BIS-Wertes wird als t-BISmin bezeichnet. Der Mittelwert [Mittelwert \pm Standardabweichung] von t-BIS betragt in Gruppe 1 102,91 (\pm 44,20) sec, in Gruppe 2 172,33 (\pm 29,76) sec und in Gruppe 3 274,21 (\pm 45,40) sec.

Ein Anstieg der Zeiten ist von Gruppe 1 zur Gruppe 3 hin deutlich erkennbar, die Unterschiede sind jeweils signifikant. (Tab.5)

Tabelle 5: Die Zeitpunkte des minimalen BIS-Wertes: t-BISmin

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
t BIS min [s]	102,91 (\pm 44,20)	172,33 (\pm 29,76)	274,21 (\pm 45,40)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	* (vs. 1,3)	* (vs. 1,2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

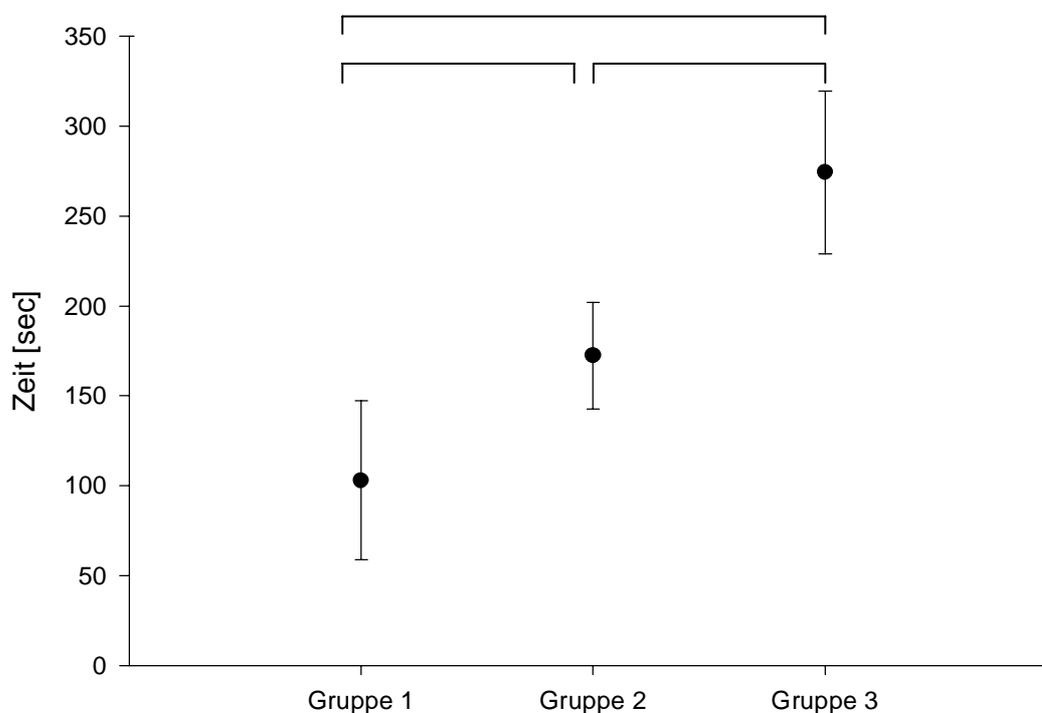


Abb.5: Die Zeit bis zum Auftreten des BIS-Minimums (t-BISmin), * $p < 0,05$

4.6 Der Bispektral Index zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes: BIS-LOC

Zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes (LOC) wird der BIS bestimmt, wobei ein hoher BIS-Wert einer geringen Narkosetiefe entspricht und umgekehrt.

Der Mittelwert [Mittelwert \pm Standardabweichung] des BIS-LOC beträgt in der Gruppe 1 91,29 (\pm 8,03), in der Gruppe 2 75,72 (\pm 10,43) und in der Gruppe 3 66,79 (\pm 14,12).

Der BIS-LOC ist in der ersten Gruppe am höchsten, während er zur Gruppe 3 hin immer niedriger wird. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 und den Gruppen 1 und 3 sind signifikant. Die Gruppen 2 und 3 weisen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf. (Tab. 6)

Tabelle 6: Der BIS zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes: BIS-LOC

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 s)
BIS LOC	91,29 (\pm 8,03)	75,72 (\pm 10,43)	66,79 (\pm 14,12)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	*(vs.1), -(vs.3)	* (vs.1), -(vs.2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

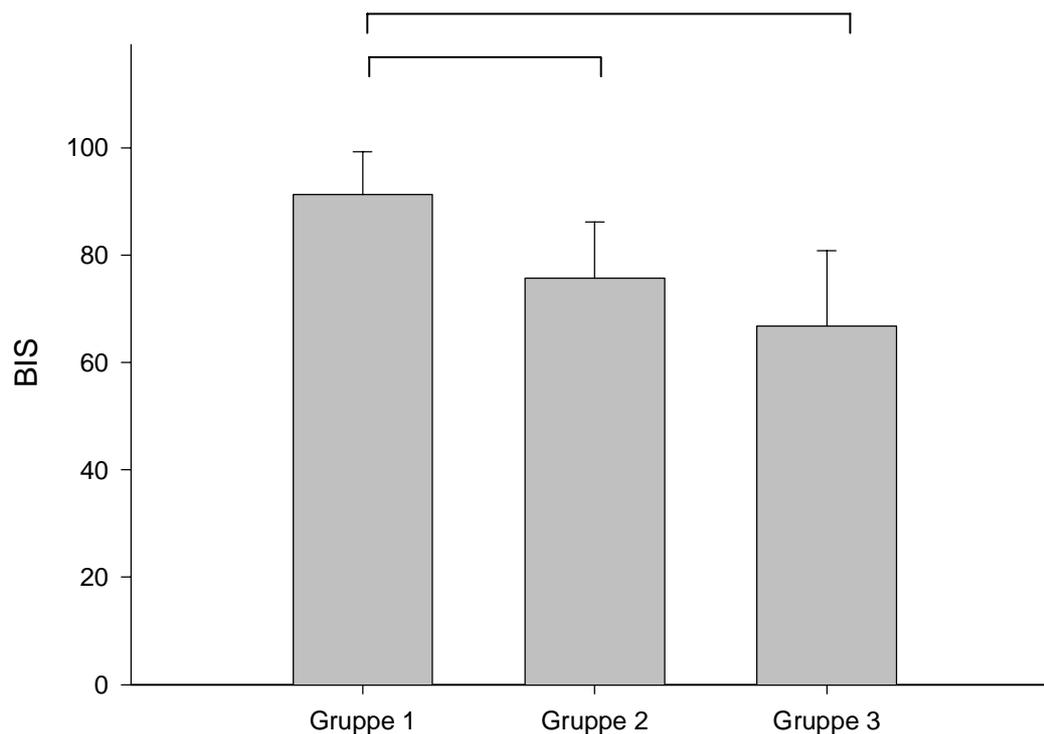


Abb. 6: Der BIS zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlusts (BIS-LOC), * $p < 0.05$

4.7 Der Bispektral Index zum Zeitpunkt des Lidreflexverlustes: BIS-LOL

Der BIS-Wert ist hier ein Parameter für die Narkosetiefe zu einem späteren Zeitpunkt, da der Lidreflexverlust (LOL) nach dem LOC auftritt.

Zum Zeitpunkt LOL ist der BIS-Mittelwert [Mittelwert \pm Standardabweichung] in der Gruppe 1 74,81 (\pm 25,10), in der Gruppe 2 55,74 (\pm 18,98), in der Gruppe 3 51,78 (\pm 15,24).

Wie beim BIS-LOC ist auch hier der BIS beim LOL in der Gruppe 1 am höchsten und sinkt dann zur Gruppe 3 hin ab.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 und den Gruppen 1 und 3 sind signifikant. Die Gruppen 2 und 3 weisen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf. (Tab. 7)

Tabelle 7: Der BIS zum Zeitpunkt des Lidreflexverlustes: BIS-LOL

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
BIS-LOL	74,81 (± 25,10)	55,74 (± 18,98)	51,78 (± 15,24)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	*(vs.1), -(vs.3)	* (vs. 1), - (vs.2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

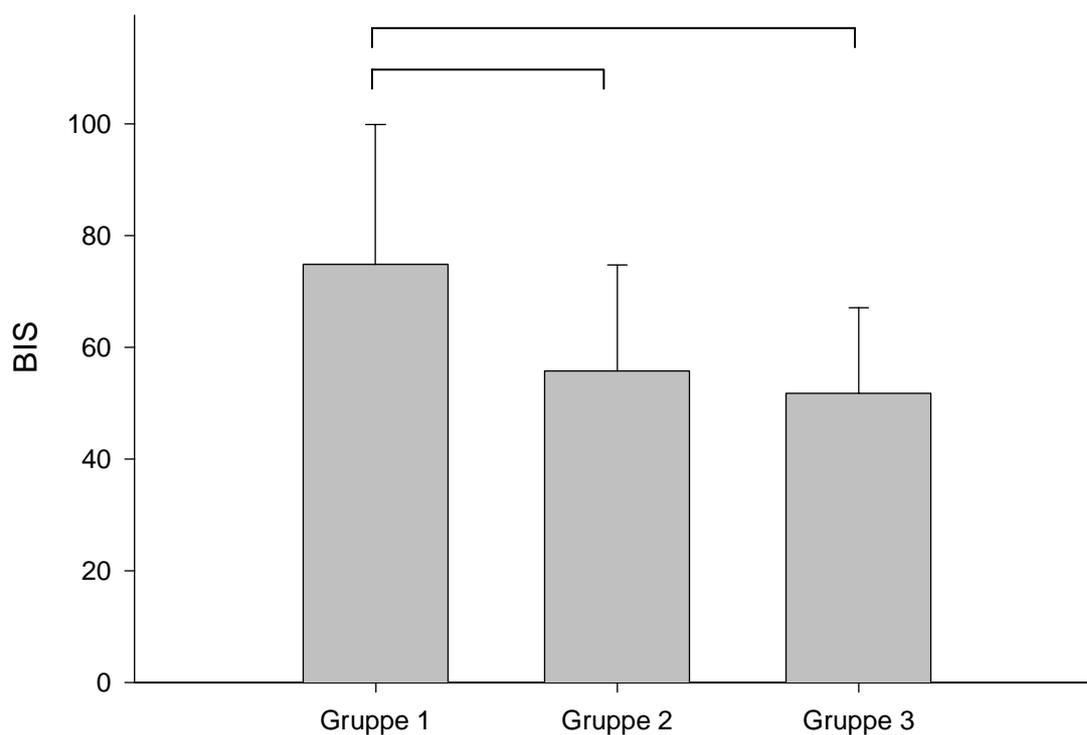


Abb.7: Der BIS zum Zeitpunkt des Lidreflexverlustes (BIS-LOL), * $p < 0,05$

4.8 Die Zeit bis zum Verlust des Bewußtseins: t-LOC

Die Zeit von Beginn der Injektion von Propofol bis zum Bewußtseinsverlust des Patienten wird als t-LOC bezeichnet. Der Mittelwert [Mittelwert \pm Standardabweichung] dieser Zeitspanne beträgt in der Gruppe 1 35,76 (\pm 10,62) sec; in der Gruppe 2 108,18 (\pm 17,98) sec und in der Gruppe 3 177,73 (\pm 43,82) sec. Der Anstieg der Mittelwerte von Gruppe zu Gruppe um etwa 70 sec ist deutlich erkennbar. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind signifikant. (Tab. 8)

Tabelle 8: Der Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes: t-LOC

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
t-LOC [sec]	35,76 (\pm 10,62)	108,18 (\pm 17,98)	177,73 (\pm 43,82)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	* (vs. 1,3)	* (vs. 1,2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

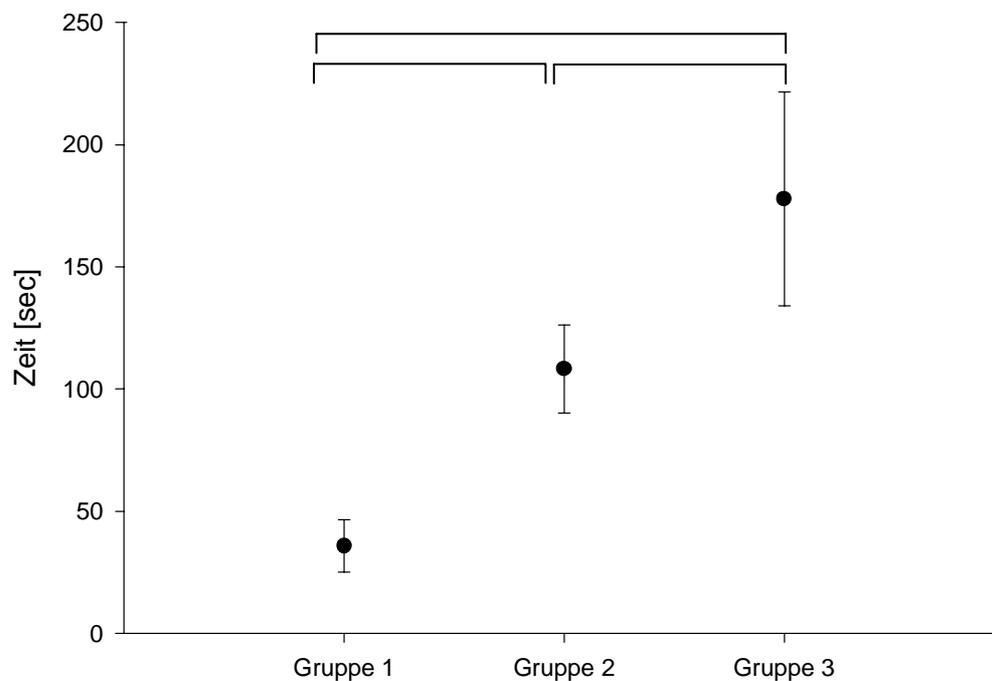


Abb.8: Die Zeit bis zum Verlust des Bewußtseins (t-LOC), * $p < 0.05$

4.9 Die Zeit bis zum Verlust des Lidreflexes: t- LOL

Die Zeit zwischen Injektionsbeginn und Verlust des Lidreflexes wird als t-LOL bezeichnet.

Der Mittelwert dieses Zeitabstands ist in der Gruppe 1 49,24 ($\pm 12,63$) sec; in der Gruppe 2 134,24 ($\pm 20,31$) sec und in der Gruppe 3 210,45 ($\pm 44,95$) sec.

Der Zeitpunkt t-LOL tritt, wie auch t-LOC, von Gruppe zu Gruppe später ein. Auch hier erweisen sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen als signifikant. (Tab. 9)

Tabelle 9: Der Zeitpunkt des Lidreflexverlustes: t-LOL

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
t-LOL [sec]	49,24 ($\pm 12,63$)	134,24 ($\pm 20,31$)	210,45 ($\pm 44,95$)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	* (vs. 1,3)	* (vs. 1,2)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

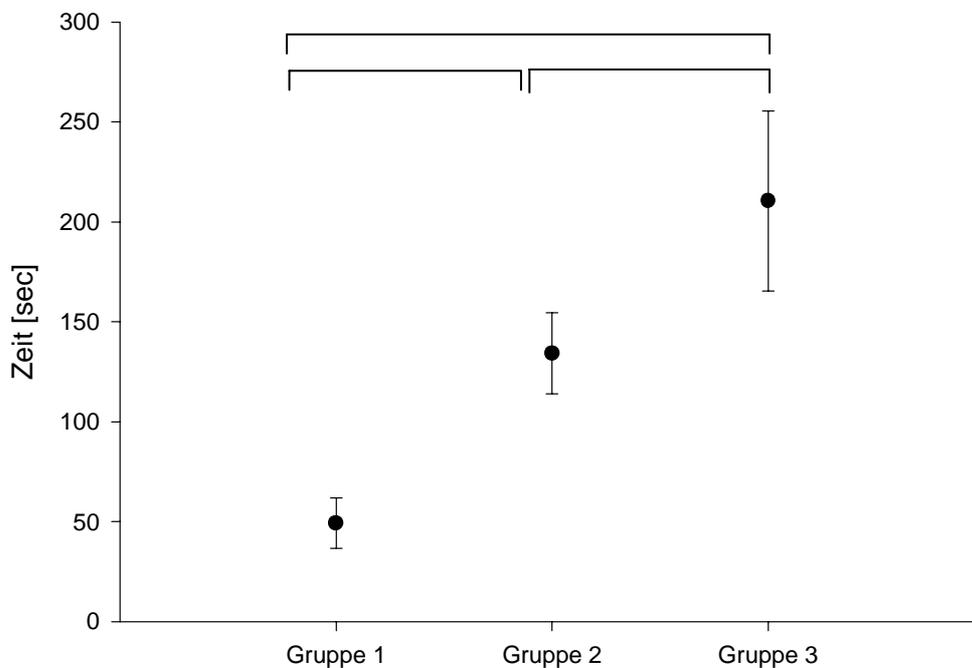


Abb.9: Die Zeit bis zum Verlust des Lidreflexes (t-LOL), * $p < 0,05$

4.10 Die Injektionszeit subtrahiert vom Zeitpunkt des minimalen BIS

Um diese Ergebnisse besser vergleichen zu können wird die Injektionszeit (5 sec, 120 sec, 240 sec) von der Zeitspanne bis zum Auftreten des BIS-Minimum (t-BISmin) subtrahiert. Davon werden weitere 30 sec Meßdifferenz abgezogen, die das EEG-Gerät bei der Messung des BIS zur Berechnung des Parameters benötigt. Daraus errechnet sich die Zeit bis zum Auftreten des BIS-MIN nach Verabreichen der gesamten Dosis. Gruppe 1 erreicht das BISmin nach 69,85 ($\pm 47,87$) sec, Gruppe 2 22,41 ($\pm 30,23$) sec und Gruppe 3 2,69 ($\pm 43,77$) sec nach Ende der Injektion. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind signifikant.

Tabelle 10: Die Injektionszeit subtrahiert vom Zeitpunkt des minimalen BIS unter Berücksichtigung der Berechnungsdauer von 30 sec

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
t-BISmin – Injektionszeit [sec]	69,85 ($\pm 47,87$)	22,41 ($\pm 30,23$)	2,69 ($\pm 43,77$)
p (Bonferroni)	* (vs. 2,3)	* (vs. 1,3)	* (vs. 1,3)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

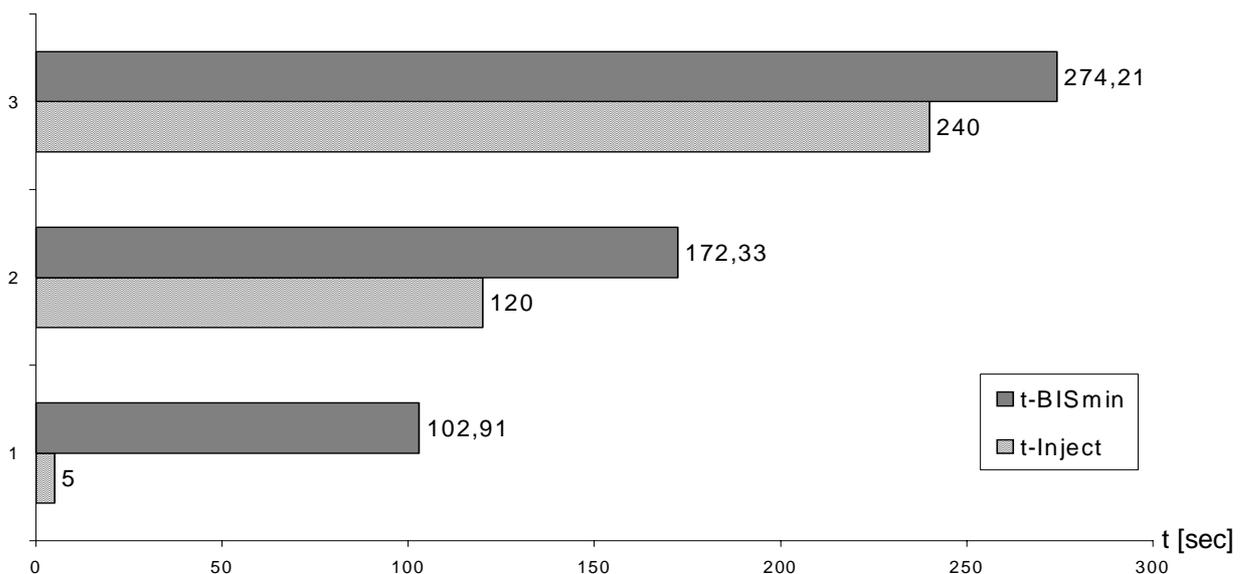


Abb. 10: Die Injektionszeit (t-Inject) und die Zeit bis zum minimalen BIS (t-BISmin)

4.11 Darstellung der charakteristischen BIS-Verläufe aller drei Gruppen

Die nachfolgende Abbildung zeigt die charakteristischen BIS-Verläufe je eines typischen Patienten der drei Gruppen.

Der steile Abfall des BIS in Gruppe 1 ist deutlich zu erkennen, ebenso wie auch das rasche Erreichen des BIS-Wertes 50 und damit dem Ende der Messung.

In der Gruppe 3 verläuft die BIS-Kurve sehr viel flacher und der Patient braucht mehr Zeit, um den Wert 50 zu erreichen.

Die Kurve der Gruppe 2 liegt zwischen den anderen beiden Kurven.

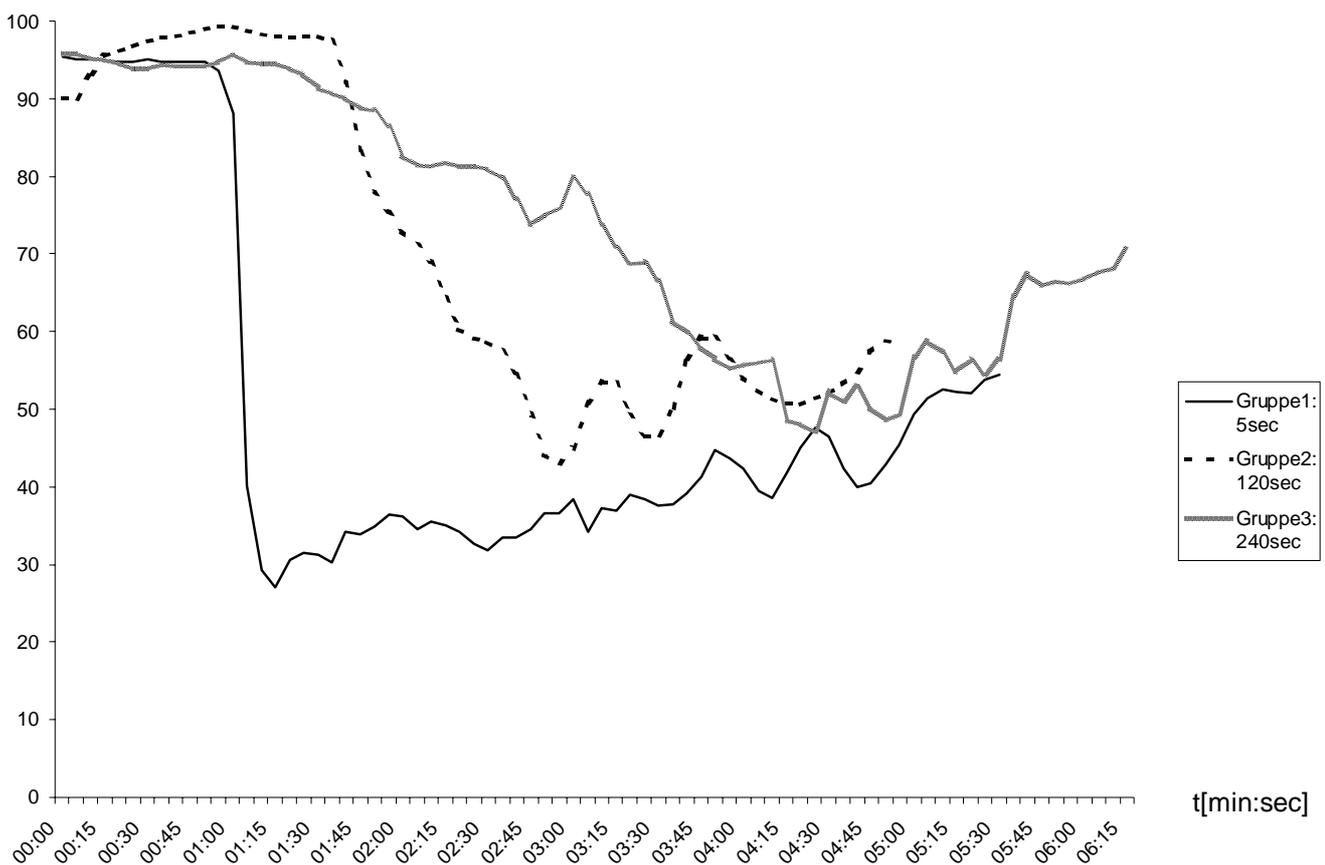


Abb.11: Die BIS-Verläufe der drei Gruppen

4.12 Die Ausgangswerte (Baseline, BL) der Kreislaufparameter: HR_BL, MAP_BL, RR_{SYS}_BL, RR_{DIA}_BL

Die Ausgangswerte eines Patienten sind die Mittelwerte aus den sieben Tage und 24 Stunden vor der Operation erhobenen Werte. Diese Mittelwerte stellen die Ausgangswerte der hämodynamischen Parameter vor der Operation dar.

Der Mittelwert der Herzfrequenz HR_BL [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt in Gruppe 1 71 (\pm 10) Herzschläge pro Minute, in Gruppe 2 70 (\pm 10) Schläge pro Minute und in Gruppe 3 71 (\pm 12) Schläge pro Minute. Alle drei Gruppen zeigen somit keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz.

Der Mittelwert des arteriellen Blutdrucks MAP_BL [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt im Durchschnitt in der Gruppe 1 95 (\pm 7) mmHg, in der Gruppe 2 94 (\pm 8) mmHg und in der Gruppe 3 93 (\pm 10) mmHg. Die drei Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den arteriellen Mitteldruck auf.

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks RR_{SYS}_BL [Mittelwert \pm Standardabweichung] ist in Gruppe 1 130 (\pm 11) mmHg, in Gruppe 2 128 (\pm 12) mmHg und in Gruppe 3 131 (\pm 18) mmHg. Auch hier erweisen sich die Unterschiede zwischen den drei Gruppen als nicht signifikant.

Der Mittelwert des diastolischen Blutdrucks RR_{DIA}_BL [Mittelwert \pm Standardabweichung] ergibt in Gruppe 1 76 (\pm 6) mmHg, in Gruppe 2 75 (\pm 7) mmHg und in Gruppe 3 73 (\pm 7) mmHg. Hier gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des diastolischen Blutdrucks.

Das Patientenkollektiv aller drei Gruppen unterscheidet sich im Mittel nicht signifikant in seinen hämodynamischen Ausgangswerten. (Tab. 11)

Tabelle 11: Die Baseline-Werte von Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck und diastolischem und systolischem Blutdruck

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
HR_BL [Schläge/min]	71 (± 10)	70 (± 10)	71 (± 12)
p (Bonferroni)	-(vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	-(vs. 1,2)
MAP_BL [mmHg]	95 (± 7)	94 (± 8)	93 (± 10)
p (Bonferroni)	-(vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	-(vs. 1,2)
RR _{SYS} _BL [mmHg]	130 (± 11)	128 (± 12)	131 (+ 18)
p (Bonferroni)	-(vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	-(vs. 1,2)
RR _{DIA} _BL [mmHg]	76 (± 6)	75 (± 7)	73 (± 6)
p (Bonferroni)	-(vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	-(vs. 1,2)

* signifikant (p<0,05) - nicht signifikant (p>0,05)

4.13 Die maximalen hämodynamischen Werte: HR_MAX, MAP_MAX, RR_{SYS}_MAX, RR_{DIA}_MAX

Die maximalen hämodynamischen Werte sind die höchsten Werte in der Zeitspanne ab der Injektion von Propofol bis zum Ende der Messung bei BIS-Anstieg.

Die maximale Herzfrequenz HR_MAX [Mittelwert ± Standardabweichung] beträgt im Mittel in der Gruppe 1 83 (± 10) Schläge/min, in der Gruppe 2 79 (± 13)

Schläge/min und in der Gruppe 3 79 (± 13) Schläge/min. Die Ergebnisse der Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Der maximale Wert des arteriellen Mitteldrucks MAP_MAX [Mittelwert ± Standardabweichung] ist im Durchschnitt in der Gruppe 1 101 (± 10) mmHg; in der Gruppe 2 101 (± 11) mmHg und in der Gruppe 3 103 (± 13) mmHg. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Mittelwert des maximalen systolischen Blutdrucks RR_{SYS_MAX} [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt in Gruppe 1 137 (± 17) mmHg, in Gruppe 2 135 (± 15) mmHg und in Gruppe 3 143 (± 26) mmHg. Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Der maximale diastolische Blutdruck RR_{DIA_MAX} [Mittelwert \pm Standardabweichung] ist im Mittel in der Gruppe 1 80 (± 9) mmHg, in der Gruppe 2 79 (± 8) mmHg und in der Gruppe 3 79 (± 10) mmHg. Hier zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Mittelwerte aller maximalen hämodynamischen Werte weisen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. (Tab. 12)

Tabelle 12: maximale hämodynamische Werte

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
HR_MAX [Schläge/min]	83 (± 10)	80 (± 13)	79 (± 13)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	-(vs. 3)	-(vs. 1)
MAP_MAX [mmHg]	101 (± 10)	101 (± 11)	103 (± 13)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	-(vs. 3)	-(vs. 1)
RR_{SYS_MAX} [mmHg]	137 (± 17)	135 (± 15)	143 (± 26)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	-(vs. 3)	-(vs. 1)
RR_{DIA_MAX} [mmHg]	80 (± 9)	79 (± 8)	79 (± 9)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	-(vs. 3)	-(vs. 1)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

4.14 Die minimalen hämodynamischen Werte: HR_MIN, MAP_MIN, RR_{SYS}_MIN, RR_{DIA}_MIN

Die minimalen hämodynamischen Werte werden ebenso erhoben wie die maximalen hämodynamischen Werte. In der Zeit ab der Injektion von Propofol bis zum Ende der Messung wird der kleinste Wert der vier hämodynamischen Parameter ermittelt.

Der Mittelwert der minimale Herzfrequenz HR_MIN [Mittelwert \pm Standardabweichung] ist in Gruppe 1 67 (\pm 7) Schläge/min, in der Gruppe 2 64 (\pm 12) Schläge/min und in der Gruppe 3 63 (\pm 11) Schläge/min. Die Gruppen weisen hier keine signifikanten Unterschiede auf.

Der Mittelwert des minimalen arteriellen Mitteldrucks MAP_MIN [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt in der Gruppe 1 79 (\pm 9) mmHg, in der Gruppe 2 78 (\pm 11) mmHg und in der Gruppe 3 78 (\pm 12) mmHg. Auch hier sind keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Die Mittelwerte des minimalen systolischen Blutdrucks RR_{SYS}_MIN [Mittelwert \pm Standardabweichung] sind in der Gruppe 1 108 (\pm 11) mmHg, in der Gruppe 2 109 (\pm 12) mmHg und in der Gruppe 3 112 (\pm 22) mmHg. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Der minimale diastolische Blutdruck RR_{DIA}_MIN [Mittelwert \pm Standardabweichung] beträgt im Mittel in der Gruppe 1 62 (\pm 8) mmHg, in der Gruppe 2 60 (\pm 10) mmHg und in der Gruppe 3 60 (\pm 8) mmHg. Die Werte der Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Alle Mittelwerte der minimalen hämodynamischen Parameter unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.(Tab. 13)

Tabelle 13: die minimalen hämodynamischen Werte

	Gruppe 1 (5 sec)	Gruppe 2 (120 sec)	Gruppe 3 (240 sec)
HR_MIN [Schläge/min]	67 (± 9)	64 (± 12)	63 (± 11)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	- (vs. 3)	-(vs. 1)
MAP_MIN [mmHg]	79 (± 9)	78 (± 11)	78 (± 12)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	- (vs. 3)	-(vs. 1)
RR _{SYS} _MIN [mmHg]	108 (± 11)	109 (± 12)	112 (± 22)
p (Bonferroni)	-(vs. 2,3)	- (vs. 1,3)	-(vs. 1,2)
RR _{DIA} _MIN [mmHg]	62 (± 8)	60 (± 10)	60 (± 8)
p (Bonferroni)	-(vs. 2)	- (vs. 3)	-(vs. 1)

* signifikant ($p < 0,05$) - nicht signifikant ($p > 0,05$)

Die untenstehende Abbildung zeigt je die Mittelwerte der minimalen und der maximalen Herzfrequenz der drei Gruppen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

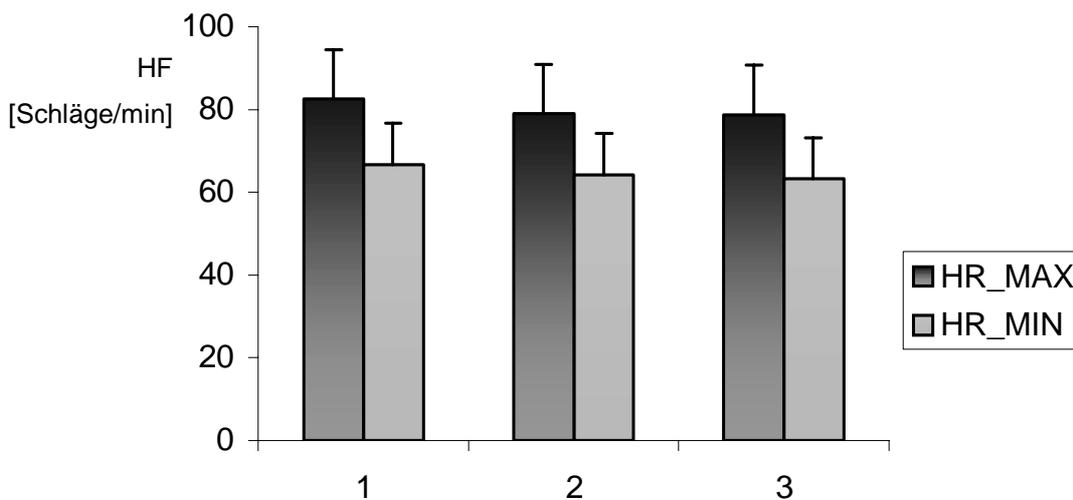


Abb. 12: Die Mittelwerte der minimalen und maximalen Herzfrequenz

Diese Abbildung zeigt die Mittelwerte der minimalen und die maximalen arteriellen Mitteldrücke der drei Gruppen im Vergleich. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

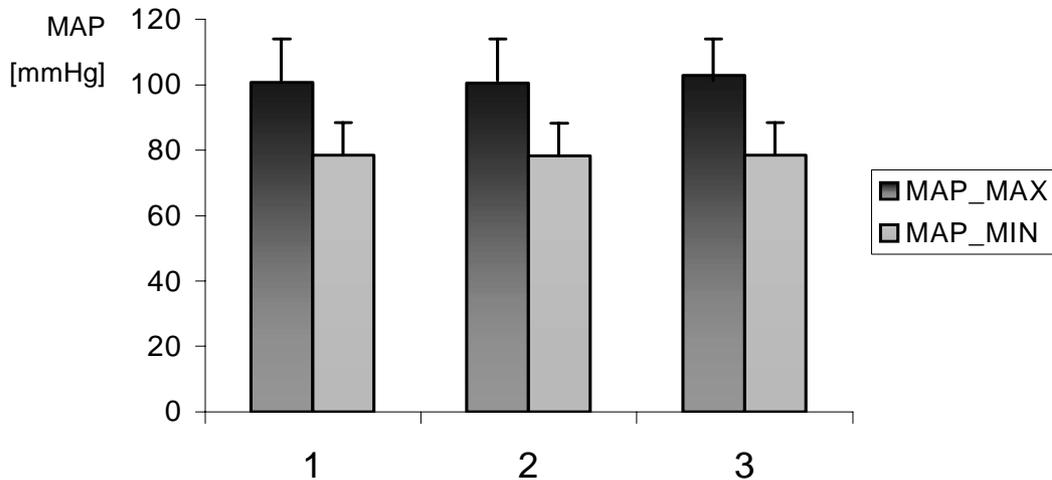


Abb. 13: Die Mittelwerte des minimalen und maximalen arteriellen Mitteldrucks

In diesem Säulendiagramm sind die Mittelwerte des maximalen systolische sowie der minimalen systolischen Blutdrucks je Gruppe dargestellt.

Hier zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

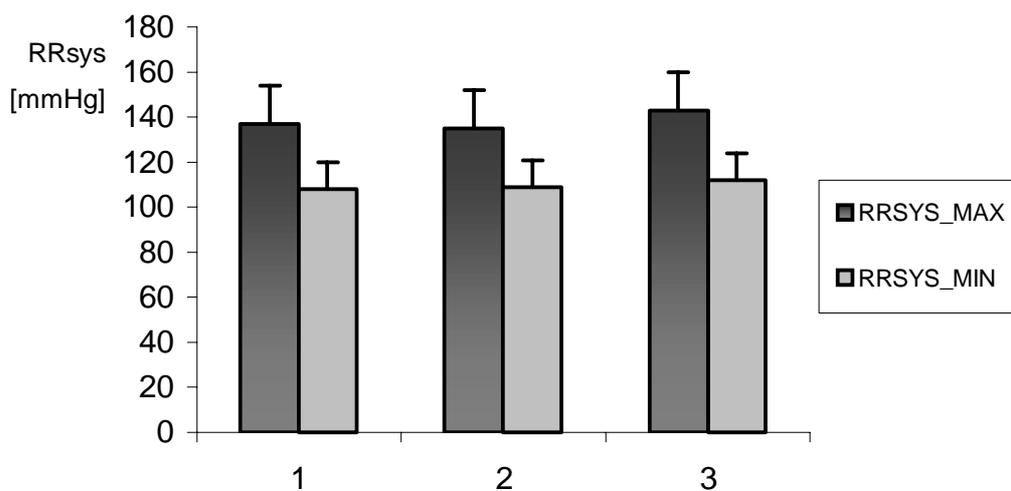


Abb.14: Die Mittelwerte des maximalen und minimalen systolischen Blutdrucks

Im letzten Diagramm werden die Mittelwerte des maximalen diastolischen sowie des minimalen diastolischen Blutdrucks der drei Gruppen im Vergleich dargestellt. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

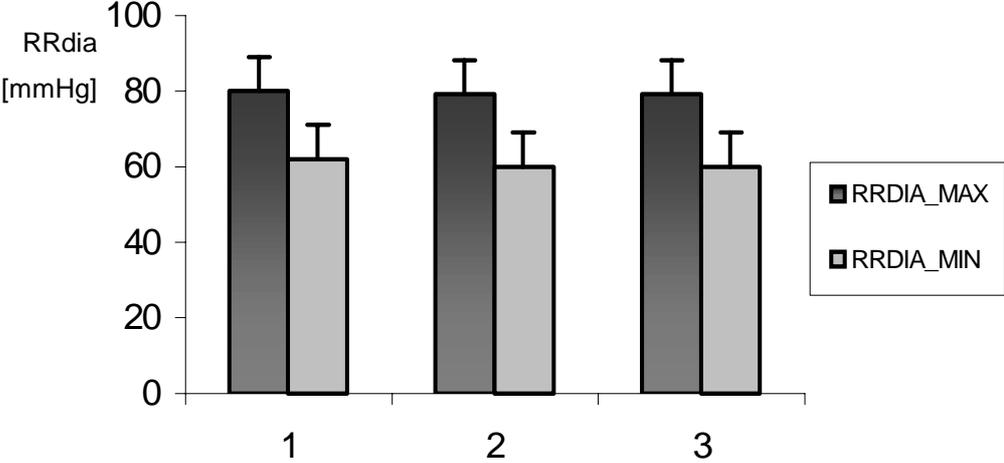


Abb.15: Die Mittelwerte des maximalen und minimalen diastolischen Blutdrucks

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Injektionsgeschwindigkeit einen Einfluß auf die maximale hypnotische Wirkung von Propofol hat. Hierzu wurde eine definierte Menge Propofol mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten injiziert und die hypnotische Wirkung mit dem EEG-Parameter BIS quantifiziert. Weiterhin wurde untersucht, welche Auswirkungen die unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten auf hämodynamische Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck) haben.

Hierzu wird, unter Anwendung des üblichen Narkosemonitorings sowie nicht-invasiver EEG-Ableitung, allen Patienten zur Narkoseeinleitung die gleiche Dosis (2 mg/kg) Propofol injiziert. Diese Dosis wird in drei Gruppen zu je 33 Patienten über unterschiedliche Zeiträume verabreicht (5 sec: 2400 mg/min, 120 sec: 100 mg/min, 240 sec: 50 mg/min).

Die maximale Propofol-Wirkung auf das Gehirn als primäres Zielorgan der Narkose wird anhand der Dämpfung hirnelektrischer Aktivität beurteilt. Hierzu wird der EEG-Parameter Bispektral Index (BIS) eingesetzt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß der BIS mit dem Grad der Sedierung korreliert (Billard 1997, Liu 1996, Kearse 1995). Somit ist der BIS eine vielversprechende Methode zur Messung der Narkosetiefe bei Propofol (Liu 1997, Billard 1997).

Dabei wird der maximale EEG-Effekt, gemessen am BIS (BISmin), als Maß des hypnotischen Effektes von Propofol beobachtet.

Als Nebenzielgrößen werden Unterschiede in der Zeit bis zum Bewußtseinsverlust (t-LOC), der Zeit bis zum Verlust des Lidreflexes (t-LOL) und der Zeit bis zum Auftreten des BIS-Minimums (t-BISmin) gemessen.

5.1.1 Interpretation des minimalen BIS-Werts (BIS-MIN, t-BISmin)

Der Hauptzielparameter dieser Untersuchung ist das BIS-Minimum.

Der Wert ist nur mit dem EEG zu messen und kennzeichnet den Punkt der maximalen BIS-Suppression zwischen Injektionsbeginn und Ende der Messung. BIS-MIN ist der Parameter für die maximale Wirkung von Propofol.

Der minimale BIS-Wert ist in Gruppe 1 (5 sec) signifikant tiefer als in Gruppe 3 (240 sec). Die Zeit bis zum Eintreten des minimalen BIS-Werts (t-BISmin) ist in Gruppe 1 (5 sec) signifikant kürzer als bei den anderen beiden Gruppen (120 sec, 240 sec).

Diese Ergebnisse sollen im Folgenden mit den teils widersprüchlichen Ergebnissen bisheriger Untersuchungen verglichen werden.

5.1.1.1 Orientierung am Bewußtseinsverlust (LOC)

Eine der bisherige Methoden um die hypnotische Wirkung von Propofol zu messen, war die Orientierung am Bewußtseinsverlust des Patienten (LOC).

In verschiedenen früheren Studien wurde davon ausgegangen, daß die Injektionsgeschwindigkeit die Gesamtdosis von Propofol beeinflusst, die zum Herbeiführen des Bewußtseinsverlusts (LOC) benötigt wird.

In einer Studie mit 2 Gruppen von Patienten (18-50 a/ 60 a, ASA I-II) wurde Propofol mit verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten (25 mg/min, 50 mg/min, 100 mg/min, 200 mg/min, Bolus) appliziert (Peacock 1992).

Die Unterschiede in der Einleitungszeit bis zum LOC in Abhängigkeit der Injektionsgeschwindigkeit waren signifikant. Schnellere Infusion (200 mg/min) des Propofol führte signifikant schneller zu LOC; bei langsamer Infusion (25 mg/min) wurde LOC signifikant später erreicht.

Die verbrauchte Menge an Propofol bis zum Eintritt des LOC wurde berechnet. Bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit wurde signifikant weniger Propofol verbraucht als bei schneller Injektion. Somit wurde angenommen, daß die Dosis, die zur Einleitung der Narkose benötigt würde, bei langsamerer Injektion geringer sei.

(Peacock 1992). Eine frühere Studie mit älteren Patienten (>60a) ergab ähnliche Resultate (Peacock 1990).

Stokes' Studie mit verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten (50 mg/min, 100 mg/min, 200 mg/min, Bolus) bei jüngeren Patienten (18-55a) kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß bei langsamer Injektion (50 mg/min) signifikant weniger Dosis zum Erreichen des LOC benötigt werde als bei schneller Injektion (200mg/min) (Stokes 1991).

Bei der Wahl von LOC als Endpunkt der Messung wird jedoch nicht die pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften von Propofol berücksichtigt. Die benötigte Dosis für die narkotische Wirkung wird in diesen Studien mit der verabreichten Dosis des Propofol-Bolus gleichgesetzt.

Der größte Anteil des Medikaments verbleibt jedoch zunächst im Blut und fließt dann erst zum Zielort, dem Gehirn. Dieser Anteil wird als "drug in transit" bezeichnet und steigt mit steigender Infusionsrate an.

Nur ein Teil, die "brain dose", bewirkt im Gehirn die Anästhesie und ist unabhängig von der Injektionsgeschwindigkeit. Ein minimaler Teil des Propofol wird vom Gehirn in andere Körperteile, wie Muskeln oder Fettgewebe zurückverteilt und durch Metabolismus und Ausscheidung eliminiert. (Goodman 1992)

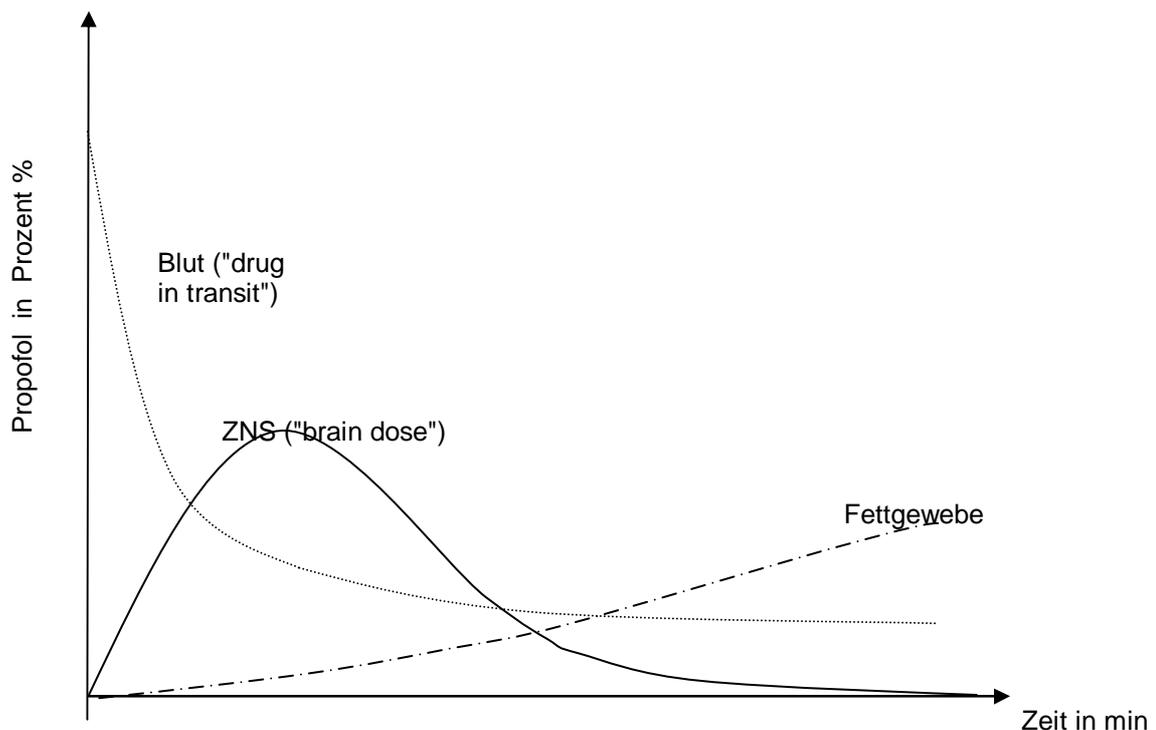


Abb.15: Verteilung von Propofol im Körper (nach Karow 2000, S.350)

Dies bedeutet, daß trotz eines Stops der Propofol-Infusion bei LOC, die bereits im Blut vorhandene "drug in transit" noch weiter ins ZNS flutet. Dadurch vertieft sich in den Sekunden nach dem LOC die Narkose.

Durch unterschiedliche Injektionszeiten werden letztendlich unterschiedliche Narkosetiefen produziert, da bei schneller Injektion mehr Menge (mg/min) an Propofol "in transit" im Blut verbleibt und so eine stärkere Vertiefung der Narkose erfolgt.

Des Weiteren ist bei schneller Injektion die "Titration zum Effekt" erschwert.

"Titration zum Effekt" bezeichnet die exakte, kleinstmögliche Dosierung von Propofol, die gerade noch zum gewünschten "Effekt", einer adäquaten Narkose, führt.

Langsame Injektionen ermöglichen durch geringere Dosismengen pro Zeiteinheit eine effizientere "Titration zum Effekt". Daraus resultiert ein kleineres Risiko des Medikamentenüberschusses ("overshoot") im Gehirn oder einer zu tiefen Narkose. Bei schneller Injektion wird jedoch mehr Propofol appliziert als zum Verlust des Bewußtseins nötig wäre, der "overshoot" ist sehr hoch. (Ludbrook 1998)

Die Berechnung der Anflutungszeit verdeutlicht diese Theorie:

Die Anflutungszeit ist die Zeitspanne nach dem Verabreichen des Propofol bis zum Auftreten des minimalen BIS-Werts. Die Injektionszeit (5 sec, 120 sec, 240 sec) wird also von der Zeitspanne bis zum Auftreten des BIS-Minimum (t_{BISmin}) subtrahiert. Davon werden weitere 30 sec Meßdifferenz abgezogen, die das EEG-Gerät bei der Messung des BIS zur Berechnung des Parameters benötigt. Gruppe 1 erreicht das BIS-MIN nach 69,85 ($\pm 47,87$) sec post injectionem, Gruppe 2 22,41 ($\pm 30,23$) sec p.i. und Gruppe 3 2,69 ($\pm 43,77$) sec p.i..

In Gruppe 1 tritt die Wirkung signifikant später ein als in Gruppe 2 und 3.

Die Zeitberechnung ab dem Injektionsende berücksichtigt nicht die vorher beginnende Anflutung des Medikaments. Bei Gruppe 2 (120 sec) und Gruppe 3 (240 sec) ist schon vor Ende der Injektionszeit ein Teil des Propofols im Gehirn angeflutet.

Die Verwendung des LOC als Endpunkt der Messung ist problematisch, da dem LOC, wie oben beschrieben, noch tiefe Narkose folgt. Im Gegensatz dazu erlaubt

der BIS als quantifizierender Parameter des Hypnosegrades eine genauere Unterscheidung der Narkosetiefe, da der BIS über den klinischen Bewußtseinsverlust LOC hinaus mißt.

Die Verwendung des BIS ist der Vorteil im Studiendesign dieser Studie.

5.1.1.2 Messung der Propofol-Konzentration im Gehirn

Eine weitere Methode um die hypnotische Wirkung von Propofol zu messen, ist die invasive Messung der Konzentration von Propofol im Gehirn bei tierexperimentellen Untersuchungen.

In einer australischen tierexperimentellen Arbeit mit Schafen wurden unter Narkose drei dauerhafte Katheter implantiert: je einer in die Arteria carotis, in den Sinus sagitalis und ein Katheter zum Applizieren des Medikaments in den rechten Vorhof des Herzens. Über dem Sinus sagitalis wurde ein Doppler befestigt, um den zerebralen Blutfluß zu messen. Propofol (100mg) wurde mit den Injektionsgeschwindigkeiten 30 sec, 120 sec und 300 sec (200 mg/min, 50 mg/min, 20 mg/min) verabreicht.

Bei schneller Injektionsgeschwindigkeit wurde eine signifikant höhere Spitzenkonzentration des Propofols im Gehirn gemessen als bei langsamer Injektion. (Ludbrook 1998)

Der Grund für diese höhere Propofol-Konzentration ist das höhere Konzentrationsgefälle bei schneller Injektion, das heißt, die identische Menge Propofol ist in weniger Blutvolumen gelöst. Damit wird ein größerer Effekt am Zielorgan Gehirn erreicht. (Ludbrook 1998)

Der Nachteil dieser Meßmethode ist die Invasivität. Sie ist nur im Tierversuch anwendbar. In dieser Untersuchung wurde bei den Patienten deshalb das nicht-invasive EEG verwendet. Da die Narkosetiefe linear abhängig von der Propofol-Konzentration im Gehirn ist (Upton 1997) und der BIS mit der Narkosetiefe korreliert (Liu 1996), erfasst die Messung des BIS durch das EEG ebenfalls die Propofol-Konzentration im Gehirn.

Somit lassen sich die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Resultaten der oben erwähnten tierexperimentellen Studie vergleichen (Ludbrooke 1998). Bei schneller

Injektion also hat Propofol eine stärkere hypnotische Wirkung als bei langsamer Injektion.

Bei ASA I, ASA II Patienten unter 60 Jahren ergeben sich im klinisch üblichen Bereich (5 sec –120 sec) also keine Unterschiede. Erst bei extrem langsamer Einleitung (240 sec) ist von Bedeutung, daß die Propofol-Konzentration bei langsamer Injektion im Gehirn niedriger ist.

5.1.2 Interpretation der Nebenzielparameter (BIS-LOC, BIS-LOL, t-LOC, t-LOL)

Ein weiterer Punkt der Fragestellung ist die Tiefe der Narkose bei den Zeitpunkten "Verlust des Bewußtseins" (LOC) und "Verlust des Lidreflexes" (LOL).

Der BIS zum Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes (**BIS-LOC**) ist in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 und 3. Auch der BIS beim Verlust des Lidreflexes (**BIS-LOL**) verhält sich so.

Klinisch betrachtet haben jedoch alle Patienten der drei Gruppen zum Zeitpunkt Bewußtseinsverlust die gleiche Narkosetiefe; dies gilt auch für den Zeitpunkt des Lidreflexverlust.

Diese BIS-Schwankungen lassen sich wie folgt erklären:

Die Berechnung des BIS beruht auf komplexen mathematischen Verfahren. Zur Auswertung sind deshalb längere EEG-Abschnitte nötig. Zusammen mit der Zeit für die Berechnung ergeben sich Verzögerungen von 30 sec, bis der BIS-Wert am Monitor angezeigt wird.

Deshalb sind die BIS-Werte der drei Gruppen bei LOC so unterschiedlich.

Bei schneller Injektion kommt es zu einer schnellen Vertiefung der Sedierung; die BIS-Kurve fällt steil ab. Wenn nun der LOC-Wert des BIS, wie erläutert, den Zustand der Gehirnströme vor 30 sec widerspiegelt, so ergeben sich bei schneller Injektion (Gruppe 1) wegen des steilen Abfalls der BIS-Kurve größere Unterschiede zwischen dem aktuell am Monitor angezeigten BIS-Wert und dem Zustand der Gehirnströme beim LOC. Bei langsamer Injektion (Gruppe 3) fällt die BIS-Kurve flacher ab; das heißt sie ändert sich langsamer. Der 30 sec zurückliegende Zustand der Gehirnströme beim LOC ist näher am aktuell angezeigten BIS-Wert.

Dies erklärt, daß der Gesamt-Mittelwert des LOC der Gruppe 3 signifikant niedriger ist als bei Gruppe 1.

Der Vergleich des BIS aller drei Gruppen 30 sec nach dem Bewußtseinsverlust (BIS-LOC^{+30sec}) bestätigt diese Theorie. Die BIS^{+30sec} - Werte aller drei Gruppen bewegen sich auf dem gleichen Niveau. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hierbei nicht signifikant.

Bei vergleichbarem klinischen Zustand (LOC) ist der BIS, nach Kompensation der Berechnungsdauer, ebenfalls vergleichbar.

Diese Ergebnisse stimmen mit tierexperimentellen Untersuchungen überein.

In der oben beschriebenen Untersuchung mit Schafen stellte man fest, daß die Injektionsgeschwindigkeiten von 100 mg Propofol im Bereich von 5 sec, 120 sec, 300 sec (entspricht 200, 50, 20 mg/min) keinen signifikanten Einfluß auf die Wirkstoffkonzentration im Gehirn zum Zeitpunkt LOC hat (Ludbrook 1998).

Die gleiche Überlegung gilt für den Zeitpunkt LOL.

Bei schneller Injektion (5 sec) tritt der Verlust des Bewußtseins (LOC) signifikant früher ein als bei langsamer Injektion (120 sec, 240 sec). Ebenso verhält es sich beim Zeitpunkt des Verlusts des Lidreflexes (t-LOL), dem klinischen Zeichen für eine noch tiefere Narkose. Der Zeitpunkt vom Beginn der Injektion bis zum Auftreten des Bewußtseinsverlusts (t-LOC) ist als "Dauer der Einleitung" definiert.

Die Zeit bis zum Auftreten des BIS-MIN (t-BISmin), ist ebenfalls in Gruppe 1 (5 sec) signifikant kürzer als in Gruppe 2 (120 sec) und 3 (240 sec).

Propofol besitzt nach diesen Ergebnissen bei schnellerer Einleitung (t-LOC) eine schnellere maximale Wirkung (t-BISmin).

Diese Ergebnisse lassen sich durch folgende Überlegungen erklären:

In den verschiedenen Gruppen wird nicht die gleichen Mengen des Medikaments pro Zeiteinheit verabreicht. Während bei Gruppe 1 (5 sec) ca. 24 mg/kg/min gegeben wird, wird in Gruppe 2 (120 sec) ca. 1 mg/kg/min und in Gruppe 3 (240 sec) ca. 0,5 mg/kg/min verabreicht.

Die gesamte Menge des Medikaments wird bei schneller Injektion also schneller in den Patienten injiziert (ca. 2400 mg/min). Dies bewirkt eine höhere Konzentration

von Propofol im Blut. Durch das hohe Konzentrationsgefälle diffundiert Propofol schnell vom Blut ins Gehirn und flutet dadurch schneller an.

Für Diffusion steht jedoch nur freies Propofol zur Verfügung. Etwa 98% des verabreichten Propofols wird an Plasmaproteine gebunden (Bryson HM 1995). Wie eine Studie mit Thiopental beweist, entsteht bei schneller Injektion eine kurze, aber hohe "Konzentrationswelle". Thiopental wird dadurch nicht so stark an Plasmaproteine gebunden, wenn die Protein-Bindungskapazität überschritten wird (Kurz 1969). Dies dürfte auch bei Propofol der Fall sein.

5.1.3 Interpretation der hämodynamischen Parameter

Untersucht werden die Unterschiede des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks bezüglich der Injektionsgeschwindigkeit.

Betrachtet werden die Baseline-Werte, die maximalen und die minimalen Abweichungen der jeweiligen hämodynamischen Werte. Die Baseline-Werte errechnen sich aus den Mittelwerten der sieben Tage und nochmals 24 Stunden vor der Operation erhobenen Werten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen in den minimalen, maximalen und Baseline-Werte der Herzfrequenz, des arteriellen Mitteldrucks und des systolischen und diastolischen Blutdrucks keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen. Es findet bei den Patienten dieser Studie bei der schnellen Injektion von Propofol kein stärkerer Blutdruckabfall, arterieller Mitteldruckabfall oder Abfall der Herzfrequenz statt als bei langsamer Injektion.

Diese Ergebnisse werden durch die oben bereits beschriebenen Studien von Peacock und Stokes bestätigt (Peacock 1992, Stokes 1991). Bei 2 Gruppen von Patienten (18-50 a/ 60 a, ASA I-II) wurde die Wirkung von Propofol in Abhängigkeit der Injektionsgeschwindigkeiten (25 mg/min, 50 mg/min, 100 mg/min, 200 mg/min, Bolus) untersucht.

Bei beiden Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Herzfrequenz, systolischen oder diastolischen Blutdruck gefunden (Peacock 1992). Eine Studie bei jüngeren Patienten (18-55a) mit verschiedenen Injektionsge-

schwindigkeiten (50 mg/min, 100 mg/min, 200 mg/min, Bolus) ergab ebenfalls keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks zwischen den Gruppen (Stokes 1991). Eine ähnliche frühere Untersuchung bei älteren Patienten (>60 a, ASA I-IV) fand jedoch signifikant weniger Blutdruckabfall bei langsamer Injektion des Medikaments (Peacock 1990). Dies widerspricht den Ergebnissen dieser Arbeit.

In einer tierexperimentelle Arbeit wurde an Schafen der Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit eines Bolus Propofol auf die Hämodynamik untersucht (Zheng 1998). Den Schafe werden vor Beginn der Studie Doppler in die linke Haupt-Koronararterie und in die Pulmonalarterie gesetzt. Weiterhin werden die Tiere mit drei dauerhaften, intravaskulären Kathetern versehen (Zheng 1998). So konnten der arterielle Mitteldruck, der Druck im linken Herzventrikel, das Herzminutenvolumen und die Herzfrequenz invasiv gemessen werden. Der Propofol-Bolus (200mg) wurde in der einen Gruppe schnell (30 sec; 400mg/min); in der anderen Gruppe langsam (120 sec; 100mg/min) injiziert.

Die Herzfrequenz zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wie es auch in dieser Untersuchung der Fall ist.

Für den arteriellen Mitteldruck jedoch wurden signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der schnellen Propofol - Injektion und der langsamen Injektion festgestellt , ebenso für den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die schnelle Injektion verursachte bei beiden hämodynamischen Parametern einen stärkeren Druckabfall (Zheng 1998). Die Resultate der tierexperimentellen Arbeit widersprechen den Ergebnissen dieser Untersuchung.

Die widersprüchlichen Ergebnisse der Studien sind in Unterschieden des Studienaufbaus begründet.

Während Peacock ältere Patienten (>60 a) mit ASA I-IV untersucht, sind bei allen anderen Studien und auch bei der vorliegenden Untersuchung nur Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 und 60 Jahren alt sind und über einen guten körperlich Allgemeinzustand verfügen (ASA I oder II).

Der Blutdruckabfall nach schneller Propofolinjektion fällt bei jungen, gesunden Patienten also deutlich weniger ins Gewicht. Daher ergeben sich in dieser Studie auch keine signifikanten Unterschiede in den verglichenen Gruppen.

Bei älteren Patienten mit multiplen Vorerkrankung sollte jedoch Propofol, ein potenter Vasodilatator, langsam appliziert werden, da bei dieser Patientengruppe eine schnelle Injektion Blutdruckabfälle und Abfälle des arteriellen Mitteldrucks verursachen können.

Die signifikanten Druckabfälle bei schneller Injektion in der tierexperimentellen Arbeit mit Schafen ist unabhängig vom Alter oder Gesundheitszustand (Zheng 1998).

Die oben beschriebenen Tierversuche fanden jedoch unter stärker kontrollierten Bedingungen statt. Durch die intravaskulären Katheter konnten detaillierte kardiovaskuläre Messungen erhoben werden, die nicht das Ziel der vorliegenden Untersuchung waren. Dies könnte ein weiterer Grund für die Erfassung hämodynamischer Schwankungen sein, die mit nicht-invasiver Blutdruckmanschette nicht gemessen werden können.

Diese Unterschiede sind jedoch für das gemessene Patientenkollektiv klinisch nicht relevant.

5.1.4 Methodenkritik

Bei der Verwendung des BIS als Maß des EEG-Effekts muß auf einige Punkte geachtet werden.

Der BIS ist keine physiologische Meßgröße, sondern ein errechneter Parameter der auf einem unbekanntem Algorithmus basiert.

In einer Studie in Allgemeinanästhesie (Isofluran, Lachgas, Sulfentanil) mit 70 Patienten (18-70 a) wurde die Reaktion des BIS auf die Erhöhung der Isofluran-Konzentration untersucht. Bei 20 Patienten sank der BIS ab bei zunehmender Isofluran-Konzentration, während bei 23 Patienten der BIS unverändert blieb. Bei 27 Patienten stieg der BIS signifikant an bei zunehmender Isofluran-Konzentration (Detsch 2000).

In einer weiteren Untersuchung bei 9 Patienten wurde die Veränderung des BIS bei Erhöhung der Sevofluran-Konzentration gemessen. Mit der steigenden Sevofluran-Konzentration stieg auch der BIS an (Schneider 2000).

Wie diese unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, ist das lineare Verhalten des BIS also fraglich.

Da dies paradoxe BIS-Reaktion jedoch nur bei Inhalationsanästhetika zu beobachten war, dürfte sie in vorliegender Studie keinen Einfluß haben. Allerdings bleiben die BIS-Schwankungen als theoretische Einschränkung bestehen, werden jedoch im allgemeinen als vertretbar angesehen (Billard 1997).

Die Medikamentenabhängigkeit des Parameters BIS ist ein weiterer Punkt. In einer Studie mit 40 Patienten (18-70 a) wurde der BIS bei der Narkoseeinleitung gemessen. 20 Patienten erhielten Thiopental (4mg/kg) zur Einleitung, die anderen 20 Patienten erhielten Propofol (2mg/kg). Der Bis wurde von der Zeit der Einleitung der Narkose bis zum Aufwachen (ROC) gemessen. In der Graphik zeigten sich signifikante Unterschiede in den BIS-Werten der beiden Medikamente beim ROC (Flaishon 1997). Auch der Einfluß der Opioide ist unklar.

Die Abhängigkeit des BIS von verschiedenen Medikamenten hat auf diese Untersuchung jedoch keinen Einfluß, da hier Propofol-Monoanästhesie verwendet wurde.

Eine weitere wichtige Überlegung bei der Verwendung des BIS ist die BIS-Variabilität, also die Streuung des BIS bei einem klinisch definierten Zeitpunkt. In einer vergleichende Untersuchung zwischen BIS und PSI, ein weiterer vom EEG abgeleiteter Parameter, wurden Daten von 40 Patienten erhoben (Schneider 2002). Es wurde die Möglichkeit des BIS und des PSI untersucht, bewußtlose von wachen Patienten zu unterscheiden und eine Wachheitsphase zu erkennen. Die Patienten wurden alle 30 sec aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Trotz signifikanter Unterschiede zwischen den Mittelwerten der wachen Patienten und den Mittelwerten der bewußtlosen Patienten waren beide Parameter aufgrund großer Streuung nicht in der Lage, beim einzelnen Patienten die Wachheitsphasen anzuzeigen (Schneider 2002).

Diese Untersuchung verzichtet auf Prämedikation des Patienten. Während der Zeit der Messung wurde eine reine Propofol-Monoanästhesie verwendet.

Da dies eine Studie am Patienten ist, wurden nicht-invasive Verfahren gewählt.

5.2 Klinische Konsequenzen

Bisher wurde Propofol langsam injiziert, da man das Risiko der Nebenwirkungen so gering wie möglich halten wollte und glaubte, bei langsamer Injektion auch weniger Dosis zu benötigen.

An den Ergebnissen dieser Arbeit läßt sich jedoch feststellen, daß die Injektionsgeschwindigkeit im klinisch üblichen Bereich keinen Einfluß auf die maximale Wirkung hat. Dieser zeigt sich erst bei sehr langsamer Injektion, hier ist die maximale Wirkung geringer.

In dieser Untersuchung unterscheiden sich die maximale Propofolwirkung (BIS-MIN) nur in Gruppe 1 und Gruppe 3 signifikant, Gruppe 2 mit der klinisch üblichen Injektionsgeschwindigkeit von 120 sec weist jedoch keine signifikanten Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen auf.

Auch bezüglich der hämodynamischen Parameter weisen die drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Dies dürfte auch daran liegen, daß den Patienten vor der Narkoseeinleitung 500 ml Ringerlösung infundiert wurde zum Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits.

Bei jungen Patienten mit dem Allgemeinzustand ASA I, ASA II ist es somit klinisch gleichwertig, den Propofol-Bolus in 5 sec oder in 120 sec zu verabreichen.

Wie andere Studien zeigen, ist dies jedoch bei älteren und schwerer erkrankten Personen von Bedeutung. Patienten mit dem Allgemeinzustand ASA III, ASA IV wurden in dieser Studie nicht untersucht.

6. Zusammenfassung

Mit vorliegender Studie wurde untersucht, welchen Einfluß unterschiedliche Injektionsgeschwindigkeiten einer definierten Menge des Hypnotikums Propofol auf die Narkosetiefe, gemessen am BIS als quantifizierenden EEG-Parameter, und hämodynamische Parameter hat.

Dazu wurden 99 Patienten nach entsprechender Aufklärung untersucht. Unter nicht-invasiver EEG-Ableitung sowie unter Anwendung des üblichen Narkosemonitorings wurde Propofol in der klinisch üblichen Dosierung (2 mg/kg) appliziert.

Der Propofol-Bolus wurde in drei Gruppen zu je 33 Patienten mit unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten (5 sec, 120 sec, 240 sec) injiziert. Dabei wurde der maximale EEG-Effekt beobachtet. Hierzu wurde der Parameter Bispektral Index (BIS) eingesetzt, ein aus dem Roh-EEG errechneter Wert.

Als Maß des hypnotischen Effekt von Propofol wurde der maximale EEG-Effekt, das BIS-Minimum, in den drei Gruppen analysiert.

Der minimale BIS-Wert ist nur bei sehr schneller Injektionsgeschwindigkeit (5 sec) signifikant tiefer als bei sehr langsamer Injektionsgeschwindigkeit (240 sec), nicht jedoch bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit (120 sec).

Dieses Ergebnis stimmt mit einer tierexperimentellen Studie an Schafen überein.

Dort wurde bei schneller Injektionsgeschwindigkeit eine signifikant höhere Spitzenkonzentration von Propofol im Gehirn gemessen (Ludbrook 1998). Dies ist bedingt durch ein höheres Konzentrationsgefälle. Damit wird ein größerer Effekt am Zielorgan ZNS erreicht (Ludbrook 1998).

Da die Narkosetiefe linear abhängig von der Propofol-Konzentration im Gehirn ist (Upton 1997) und der BIS mit der Narkosetiefe korreliert (Liu 1996), erfasst die Messung des BIS durch das EEG indirekt ebenfalls die Propofol-Konzentration im Gehirn. Propofol hat bei schneller Injektion (5 sec) also eine stärkere hypnotische Wirkung als bei langsamer Injektion (240 sec).

Da der klinisch relevante Injektionsbereich jedoch bei 5 sec-120 sec liegt, ergeben sich für Patienten unter 60 Jahre und bei ASA I, ASA II keine Konsequenzen.

Für die EEG-Werte beim Bewußtseinsverlust (LOC) ergaben sich, nach Berücksichtigung einer gerätebedingten Verzögerung der BIS-Berechnung von 30

sec, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Abhängigkeit der Injektionsgeschwindigkeit. Dieses Ergebnis stimmt mit einer tierexperimentellen Arbeit an Schafen überein. Dort wurde in Abhängigkeit der Injektionsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt LOC kein signifikanter Einfluß auf die Wirkstoffkonzentration im Gehirn gefunden (Ludbrook 1998).

Die Zeitspanne von Beginn der Injektion bis zum Erreichen des Bewußtseinsverlustes (LOC) ist bei schnellerer Injektion (5 sec) signifikant kürzer als bei langsamer Injektion (120 sec, 240 sec). Propofol ist bei schneller Injektion in höherer Konzentration im Blut, da mehr Menge (ca. 2400 mg/min) injiziert wird. Außerdem ist bei schneller Injektion wahrscheinlich die Bindung von Propofol an Plasmaproteine schwächer, wie es bei Thiopental der Fall ist (Kurz 1969). Durch das so entstandene Konzentrationsgefälle diffundiert Propofol schneller vom Blut ins ZNS.

Die Werte der hämodynamischen Parameter, Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck, systolischer und diastolischer Blutdruck, ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eine tierexperimentelle Studie mit Schafen stellte bei der Herzfrequenz ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit fest. Jedoch verursachte die schnelle Injektion einen tiefen Abfall des arteriellen Mitteldrucks, sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks der Schafe.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich vor allem durch unterschiedliches Studiendesign erklären, da am Patienten nur ungenauere, nicht-invasive Blutdruckmessung verwendet wurde.

Bei Verwendung des BIS als Maß des EEG-Effekts muß auf einige Punkte geachtet werden. Der BIS ist eine errechnete Größe mit unbekanntem Algorithmus, er ist medikamentenabhängig und unterliegt einer gewissen Variabilität. Im Studiendesign dieser Untersuchung wurde jedoch auf diese Punkte Rücksicht genommen, so daß sie zu vernachlässigen sind.

Bei jungen, gesunden Patienten ist die schnelle Injektion durchaus sinnvoll, da die hämodynamischen Parameter bei diesen Patienten nicht signifikant verändert scheinen. Durch schnelle Injektion wird bei dieser Patientengruppe eine Verkürzung der Einleitungszeit erreicht.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. G. Schneider, Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die stets sehr freundliche, hilfsbereite und geduldige Unterstützung und Betreuung. Ihm danke ich für zahlreiche Ratschläge und wertvolle Anregungen im Laufe der praktischen Datenerhebung und der anschließenden theoretischen Umsetzung und Auswertung.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München bedanken, daß ich an seinem Hause diese Dissertation anfertigen durfte.

Literaturverzeichnis

Alkire MT, Pomfrett CJD

Toward the fundamental unit of anesthetic depth: Positron emission tomography suggests that bispectral index (BIS) monitors an important component of anesthetic depth. *Anesthesiology* 85 (A174) (1996)

Artusio J

Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether analgesia in man. *J Pharmacol Exp Therapeut* 111 (1954) 343-348

Bennetts FE

Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbor. *Br J Anaesth* 75 (1995) 332-368

Berger H

Electroencephalogram of man (Über das Elektroenkephalogramm des Menschen). *Archiv für Psychiatrie* 94 (1931) 16-60

Billard V, Gambus P, Chamoun N, Stanski D, Shafer L

A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 61 (1997) 45-58

Bowdle TA, Ward RJ

Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. *Anesthesiology* 70 (1) (1989) 26-30

Bryson HM, Fulton BR, Faulds D

Propofol – An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 50 (3) (1995) 513-559

Claeys MA, Gepts E, Camu F

Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 60 (1988) 3-9

Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C

Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 84 (1) (2000) 33-37

Dutton RC, Smith WD, Smith NT

Does the EEG predict anesthetic depth better than cardiovascular variables? *Anesthesiology* 73(3A) (1990)

Elsholtz JS

Clysmatica Nova 1665, Facsimile Ed, Matsuki A, Iwanami Book Service Center, Tokyo (1995)

Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS

Recovery of Consciousness after Thiopental or Propofol: Bispectral Index and the Isolated Forearm Technique. *Anesthesiology* 86 (1997) 613-619

Forrest FC, Tooley MA, Saunders PR, Prys-Roberts C

Propofol infusion and the suppression of consciousness: the EEG and dose requirements. *Br J Anaesth* 72 (1994) 35-41

Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG

Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 60 (1937) 154-166

Glass PS, Sebel P, Greenwald S, Chamoun NG

Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 86 (1997) 835-847

Goodman NW, Black AMS, Carter JA

Some ventilatory changes during iv induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. *Br J Anaesth* 59 (1987) 1497-1503

Goodmann NW, Black AMS

Rate of Injection of Propofol for Induction of Anesthesia. *Anesth Analg* 74 (1992) 938-939

Griffith HR, Johnson GE

Anesthesiology 3 (1942) 418-420 (aus Rushman GB, Davies NJ, Atkinson RS A short history of anaesthesia. Butterworth – Heinemann 1996)

Guedel AE
Third Stage Ether Anesthesia: A Sub-Classification Regarding the Significance of the Position and Movement of the Eyeball. *Am J Surg, Quart Suppl of Anesth Analg* 34 (1920) 53-57

Hossli G
Die historische Entwicklung der intravenösen Narkose. *Klin Anästhesiol Intensivther* 1981, 23: 1-7

Huber PJ, Kleiner B, Gasser T, Dumermuth G
Statistical methods for investigating phase relations in stationary stochastic processes. *IEEE Trans Audio Electroacoust* (1971)

Jessop J, Jones JG
Conscious awareness during general anaesthesia: what are we attempting to monitor? *Br J Anaesth* 66 (1991) 635-637

Karow T, Lang R
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (2000)

Kanto J, Gepts E
Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 17(5) (1989) 308-326

Kay B, Rolly G
I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent *Acta Anaesthiol Belg* 28 (4) (1977) 303-316

Kay B, Stephensen DK
Dose response relationship for disoprofol (ICI 35868, Diprivan). Comparison with Methohexitone. *Anaesthesia* 36 (1981) 863-867

Kearse L, Rosow C, Sebel P, Bloom M, Glass P, Howell S, Greenwald S
The bispectral index correlates with sedation/hypnosis and recall comparison using multiple agents. *Anesthesiology* 38 (3A) (1995) A 507

Keats AS
The ASA Classification of Physical Status – A Recapitulation. *Anesthesiology* 49 (1978) 233-236

Kurz H
Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 263 (1969) 233-234

Laixenaire MC, Gueant JL, Bermejo E, Mouton C, Navez MT
Anaphylactic shock due to propofol. *Lancet* (1988) 739-740

Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H
Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 43(Suppl) (1988) 25-31

Larsson JE, Wahlstrom G
Optimum rate of administration of propofol for induction of anaesthesia in rats. *Br J Anaesth* 73 (5) (1994) 692-694

Ledingham I M, Watt I
Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 14,1 (8336) (1983) 1270

Leslie K, Sessler Di, Schroeder M, Walters K
The bispectral index is linearly related to propofol blood concentration. *Anesthesiology* 83 (A194) (1995)

Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, Meathe E
Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques. *Anesthesiology* 53 (1980) 223-236

Liu J, Singh H, White PF
Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 84 (1996) 64-69

Liu J, Singh H
Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 84 (1997) 185-9

Ludbrook GL, Upton RN, Grant C, Martinez A
The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg* 86 (1998) 1301-1306

McCullum JSC, Dundee JW
Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 41 (1986) 995-1000

Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K
Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 59 (1987) 945-960

Neuhierl H, Schreyer T, Seitz W, Kirchner E
Neues computerunterstütztes EEG. Analyseverfahren zur Untersuchung der Pharmakodynamik von Thiopental während der Narkosinduktion. *Anaesthesist* 41 (1992) 715-716

Oré PC
Bull Soc Chirurg 1 (1872) 400; (s.a. Sabathie M, Delperier A)
Progress in Anaesthesiology, Excerpta Medica, Amsterdam 1970, p. 841

Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS
A comparison of the hemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 61 (Suppl) (1985) 23-27

Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS
Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 65 (1990) 346-352

Peacock JE, Spiers SP, McLauchlan GA, Edmondson WC, Berthoud M, Reilly CS
Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 69(4) (1992) 363-7

Plomley F
Operations Upon Eye. *Lancet* (1847) 134-135

Prys-Roberts C
Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 59 (1987) 1341-1345

Rampil IJ, Matteo RS
Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 67 (1987) 139-142

Roche-Lexikon der Medizin,
Hoffman-LaRoche AG u. Urban & Schwarzenberg (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 1998, 4. Auflage, 1172

Schneider G, Grineisen Y, Heindl B, Kochs E
Detection of Awareness during Anesthesia: Bispectral Index (BIS) or Patient State Index (PSI)? *Anesthesiology* 96 (2002) A312

Schneider G, Naguib K, Hänel F, Kochs E
Paradoxical Increases of EEG Bispectral Index (BIS) with Increasing Concentrations of Sevoflurane. *ASA Meeting Abstracts* (2000) A380

Schneider G, Sebel PS
Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesth* 14 (Suppl. 15) (1997) 21-28

Sebel PS, Lowdon JD
Propofol: A new intravenous Anesthetic. *Anesthesiology* 71 (1989) 260-277

Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P
A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84(4) (1997) 891-9

Sigl J, Chamoun N
An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 10 (1994) 392-404

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M
Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of C¹⁴-propofol. *Xenobiotica* 18 (1988) 429-440

Stokes DN, Hutton P

Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg* 72 (1991) 578-83

Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G

Targeting DNA secondary structures. *Curr Med Chem* 7(2) (2000) 249-271

Upton RN, Ludbrook GL

A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 1. Structure and estimation of variables. *Br J Anaesth* 79 (1997) 497-504

Weese H, Scharpf W

Dtsch Med Wochenschr 58 (1932) 1205

Zheng D, Upton R, Martinez AM, Grant C, Ludbrook GL

The influence of the bolus injection rate of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep. *Anesth Analg* 86 (1998), 1109-15