

FORT- UND WEITERBILDUNG

Target-Controlled Infusion (TCI): Die Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerten Spritzenpumpen (CME 9/02)

Target-controlled infusion (TCI): Administration of intravenous anaesthetics by means of computer-controlled infusion pumps

J. Bruhn, H. Röpcke und T. Bouillon

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin, Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Die Pharmakokinetik der Anästhetika sollte die maßgebliche Grundlage für die Dosierung von intravenösen Anästhetika sein. Wir beschreiben in dieser Übersicht die pharmakokinetischen Grundlagen für die Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerten Spritzenpumpen.

Die hier beschriebenen Kenntnisse über Methoden zur systematischen Evaluierung von pharmakokinetischen Datensätzen sowie über die Anwendbarkeit der Target-Controlled Infusion (TCI) bei Subpopulationen wie Intensivpatienten, Kindern, älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder hochgradig adipösen Patienten sind soweit fortgeschritten, daß die TCI zum routinemäßigen Standard jeder intravenösen Anästhesie gehören könnte/sollte.

Summary: Every dosage regimen for intravenous anaesthetics should be fundamentally based on the par-

ticular pharmacokinetics of these drugs. The present review describes the basic pharmacokinetic principles for the administration of intravenous anaesthetics by means of computer-controlled infusion pumps.

The present knowledge (as described in the following article) of the methods used for systematic evaluation of pharmacokinetic parameter sets as well as the knowledge of the applicability of target-controlled infusion in different subgroups of patients, for example ICU patients, children, elderly patients, patients with liver or kidney disease or morbidly obese patients, has advanced to such a degree that the TCI system could and should be routinely considered as a standard procedure for intravenous anaesthesia.

Schlüsselwörter: Pharmakokinetik – Propofol – Intravenöse Anästhesie – Spritzenpumpen

Keywords: Pharmacokinetics – Propofol – Intravenous Anaesthesia – Infusion Pumps.

Einführung

Die Dosierung von intravenösen Pharmaka bei kontinuierlicher Gabe vor Erreichen des "steady state" stellt erheblich höhere Anforderungen an den Anästhesisten, als die Steuerung einer Gasnarkose,

welche durch das Monitoring der endexspiratorischen Konzentration volatiler Anästhetika vereinfacht wird. Computersteuerte Spritzenpumpen können die total intravenöse Anästhesie erheblich vereinfachen. TCI (target controlled infusion) beschreibt eine Applikationsart für intravenös zu verabreichende

Fort- und Weiterbildung

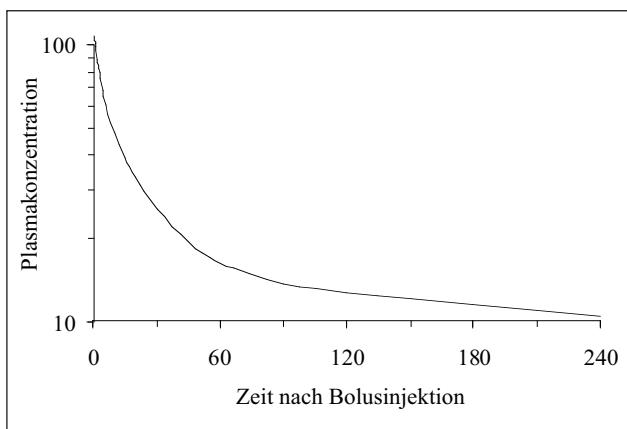


Abbildung 1: Simulation des Konzentrations-Zeitverlaufs eines nach einer 3-Kompartiment-Kinetik eliminierten Medikamentes.

Pharmaka, bei der die Infusionsrate so gesteuert wird, daß eine erwünschte Konzentration im Blut/am Wirkort rasch erreicht und beliebig lange aufrechterhalten werden kann. Das bedeutet, daß bei einer TCI-Pumpe nicht die Infusionsrate, sondern direkt die anzustrebende Blut/Plasma- oder Wirkortkonzentration durch den Benutzer vorgegeben wird. Im Gegensatz dazu gibt der Anästhesist an "klassischen" Infusionspumpen die Infusionsrate ein, womit diese Applikationsform eigentlich als RCI (rate controlled infusion) bezeichnet werden müßte.

Nachdem computergesteuerte Spritzenpumpen seit Mitte der 80er Jahre von mehreren Forschungsgruppen mit großem Erfolg im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden (1 - 7), wurde 1997 die erste kommerziell erhältliche computergesteuerte Spritzenpumpe (Diprifusor, Zeneca) für die kontinuierliche Applikation von Propofol zugelassen.

Es ist zu hoffen, daß diese Applikationsform in naher Zukunft für weitere Medikamente zur Verfügung stehen wird. Primäre Kandidaten sind relativ kurzwirksame und daher gut steuerbare anästhesiologisch relevante Substanzen, die bisher meist kombiniert als Boli und Dauerinfusion verabreicht wurden (Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Mivacurium, Cis-Atracurium). Selbst für Medikamente, die üblicherweise intermittierend als Bolus appliziert wurden (Fentanyl, Vecuronium), ist die computergesteuerte Infusion aufgrund der besseren Steuerung vorzuziehen.

Geschichte

Die ersten Ansätze zur Durchführung einer TCI gehen auf *Schwilden* zurück, der bereits 1981 – basierend auf der Arbeit von *Krüger-Thiemer* (8) – ein mathematisches Verfahren (BET-Algorithmus) angab, mit dessen Hilfe Dosierungsschemata zur Erzielung beliebiger Plasmakonzentrationsverläufe in linearen pharmakokinetischen Systemen errechnet werden können (9). Dieser bahnbrechenden Arbeit folgten mehrere Publikationen aus der gleichen Gruppe, in denen die praktische Durchführbarkeit und der Wert des Verfahrens

bewiesen wurden (10, 11). Weitere Arbeitsgruppen, die Software zur Durchführung von TCIs entwickelten, formierten sich unter anderem an der Duke University um *Jacobs*, *Glass* und *Reves* (12) und der Stanford University um *Shafer* und *Stanski* (13).

Pharmakokinetische Grundlagen

Für alle anästhesierelevanten Medikamente erfolgt nach intravenöser Bolusinjektion in klinisch üblicher Dosierung ein multiexponentieller Abfall der Plasma/Blutkonzentration (Abb. 1).

Die Gleichung, die diesen Kurvenverlauf beschreibt, ist eine Summe aus Exponentialfunktionen:

$$C(t) = D \cdot (A \cdot e^{-at} + B \cdot e^{-bt} + C \cdot e^{-ct}).$$

Unter Kenntnis von A, B und C sowie a, b und c ist es möglich, den Konzentrations-Zeitverlauf nach einer beliebigen Dosis zu prädizieren. A, B, C, a, b und c stellen einen Parametersatz dar, der die Pharmakokinetik des Medikamentes beschreibt.

Das Differentialgleichungssystem ist eine mathematisch äquivalente Darstellung und läßt sich unmittelbar aus einem Blockdiagramm der Verteilung und der Elimination herleiten (Abb. 2).

Der Massentransfer in diesem System wird durch folgende Gleichungen beschrieben:

$$\begin{aligned}\frac{dA_1}{dt} &= I - A_1 \cdot k_{10} - A_1 \cdot k_{12} - A_1 \cdot k_{13} + A_2 \cdot k_{21} + A_3 \cdot k_{31} \\ \frac{dA_2}{dt} &= A_1 \cdot k_{12} - A_2 \cdot k_{21} \\ \frac{dA_3}{dt} &= A_1 \cdot k_{13} - A_3 \cdot k_{31} \\ C_1 &= \frac{A_1}{V_1}; C_2 = \frac{A_2}{V_2}; C_3 = \frac{A_3}{V_3}\end{aligned}$$

Der Meßort (Plasma oder Blut) ist per definitionem Bestandteil des zentralen Kompartimentes. Unter Kenntnis von V_1 , k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} und k_{31} ist es ebenfalls möglich, den Konzentrationsverlauf eines Medikamentes im Plasma/Blut zu prädizieren. Diese stellen somit einen weiteren pharmakokinetischen Parametersatz für die jeweilige Substanz dar. Verschiedene Parametersätze (Parameterisierungen) können mathematisch ineinander übergeführt werden. Der Vorteil dieser Parameterisierung ist, daß sie unmittelbar mit dem leicht verständlichen Blockdiagramm korrespondiert. Weiterhin geht aus den Differentialgleichungen hervor, daß die Richtung des Massenflusses je nach Größe des Produktes aus Menge und entsprechender Mikrokonstante reversibel ist. Solange das Produkt aus A_1 und k_{1n} größer ist als das Produkt aus A_n und k_{n1} , wird Medikament aus Kompartiment 1 in Kompar-

Target-Controlled Infusion

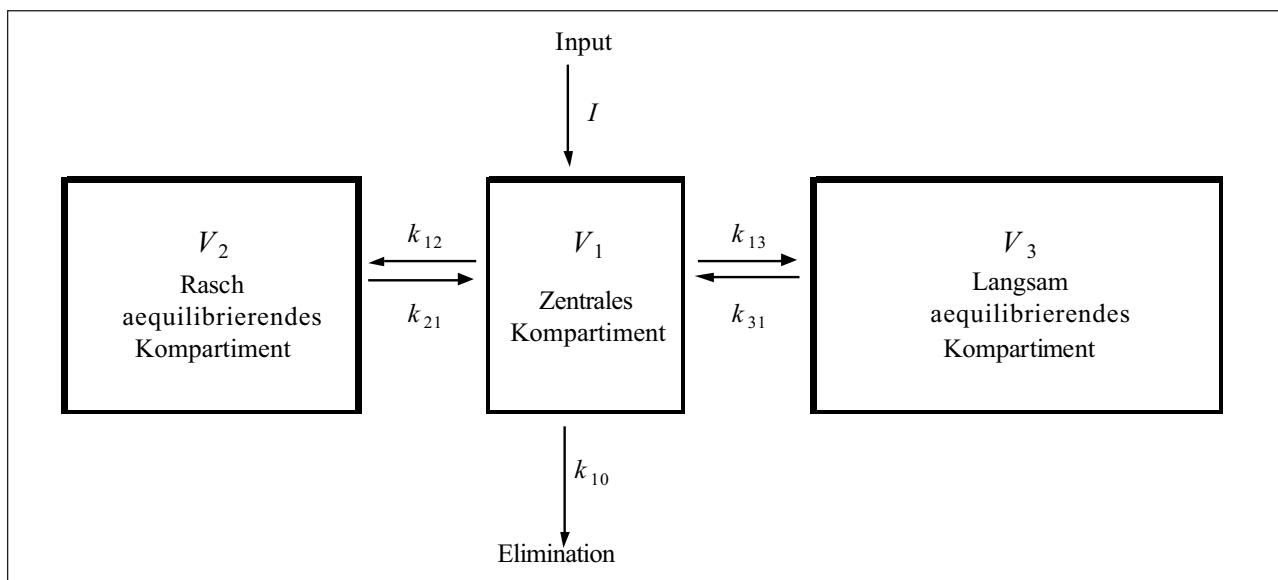


Abbildung 2: Verteilung eines Medikamentes im 3-Kompartiment-Modell.

timent n verschoben. Im umgekehrten Fall erhält Kompartiment 1 Medikament aus dem/den peripheren Kompartimenten. Zu jedem Zeitpunkt wird Medikament aus Kompartiment 1 eliminiert.

Unmittelbar nach Injektion befindet sich keine nennenswerte Medikamentenmenge in den peripheren Kompartimenten (Abb. 3).

Somit trägt sowohl der Transfer in beide peripheren Kompartimente, als auch die Elimination aus dem zentralen Kompartiment zum Abfall der Plasmakonzentration bei, was den extrem schnellen Abfall zu den frühen Zeitpunkten in Abb. 1 erklärt.

Im weiteren zeitlichen Verlauf wird sich zunächst die Konzentration im rasch äquilibrierenden Kompartiment der des Plasmas angleichen (Abbildung 4).

Somit steht jetzt für die Umverteilung nur noch das langsam äquilibrierende Kompartiment zur Verfügung, die Elimination läuft nach wie vor ab. Der Abfall der Konzentration im zentralen Kompartiment über die Zeit ist nun deutlich verlangsamt. Schließlich, in der terminalen Eliminationsphase, kommt es zum Ausgleich der Konzentration in allen Kompartimenten (Abb. 5).

Im "steady state" finden keine Umverteilungsvorgänge mehr statt; der einzige Prozeß, der zum Abfall der Konzentration im zentralen Kompartiment beiträgt, ist die Elimination.

Wenn das Ziel eines Dosierungsschemas darin besteht, eine konstante Plasmakonzentration aufrechtzuerhal-

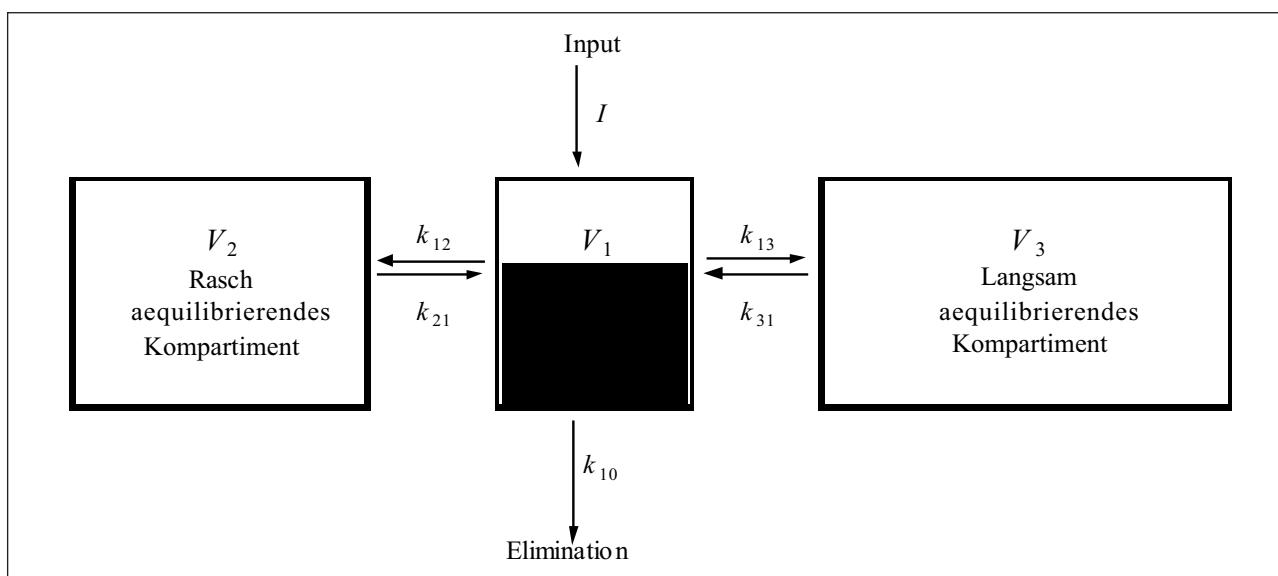


Abbildung 3: Verteilung eines Medikamentes im 3-Kompartiment-Modell unmittelbar nach Bolusgabe.

Fort- und Weiterbildung

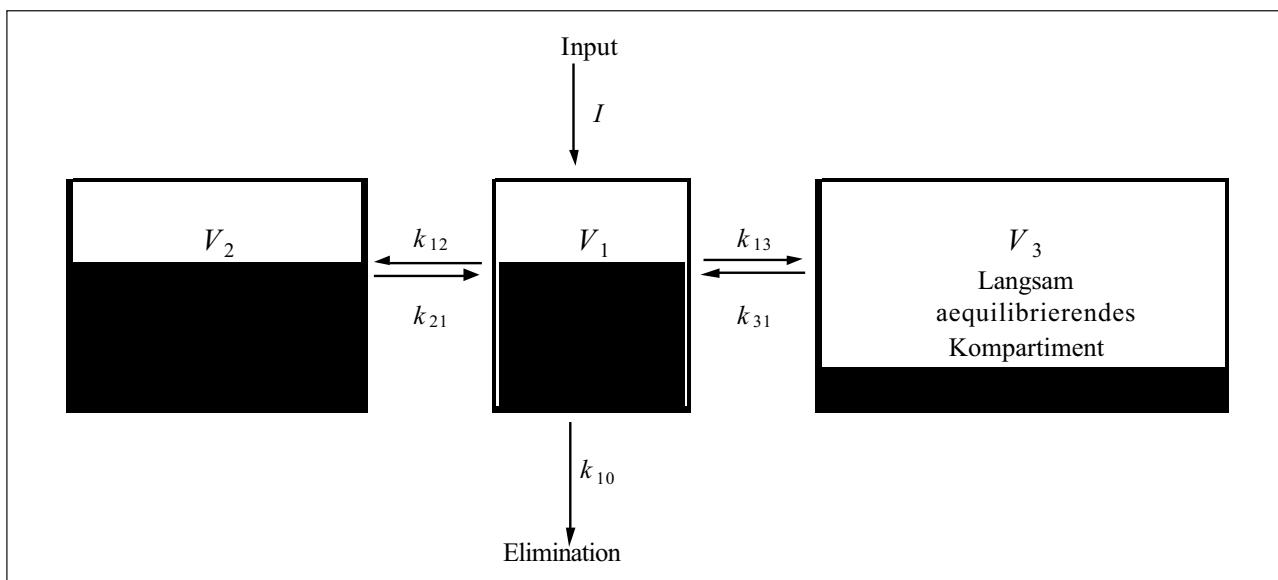


Abbildung 4: Verteilung eines Medikamentes im 3-Kompartiment-Modell nach Konzentrationsausgleich von zentralem und rasch quilibrierendem Kompartiment.

ten, muß diesen unterschiedlichen Phasen Rechnung getragen werden. Dies bedeutet, daß zunächst das zentrale Kompartiment aufgefüllt werden muß. Die sogenannte "loading dose" berechnet sich als Produkt des zentralen Verteilungsvolumens und der erwünschten Konzentration. Danach muß mit einer initial hohen und exponentiell abnehmenden Infusionsrate für die unterschiedlichen Verteilungsvorgänge kompensiert werden. Im "steady state" errechnet sich die Infusionsrate dann aus dem Produkt der erwünschten Konzentration und der Eliminationsclearance und ist somit konstant. Aus diesem Sachverhalt leitet sich die Bezeichnung BET (Bolus, Elimination, Transfer) Algorithmus her. Ein Beispiel für ein resultierendes Infusionsschema findet sich in Abbildung 6.

Somit ist die exakte Erhaltung einer bestimmten Plasmakonzentration vor Erreichen des "steady states" nur unter kontinuierlicher Rekalkulation der Infusionsrate möglich, was die Verwendung einer computergesteuerte Infusionspumpe voraussetzt.

Falls der Konzentrationsbereich, in dem die Pharmakokinetik des Medikamentes linear ist, nicht verlassen wird, d.h. die Gültigkeit des Superpositionsprinzips erhalten bleibt, kann eine derartige Pumpe beliebige aufsteigende Konzentrationszeitverläufe erzielen und die Titration auf niedrigere Konzentrationen erheblich erleichtern. Absteigende Konzentrationsverläufe sind von der Verteilungs- und Eliminationsgeschwindigkeit der Medikamente abhängig, wobei erstere je nach

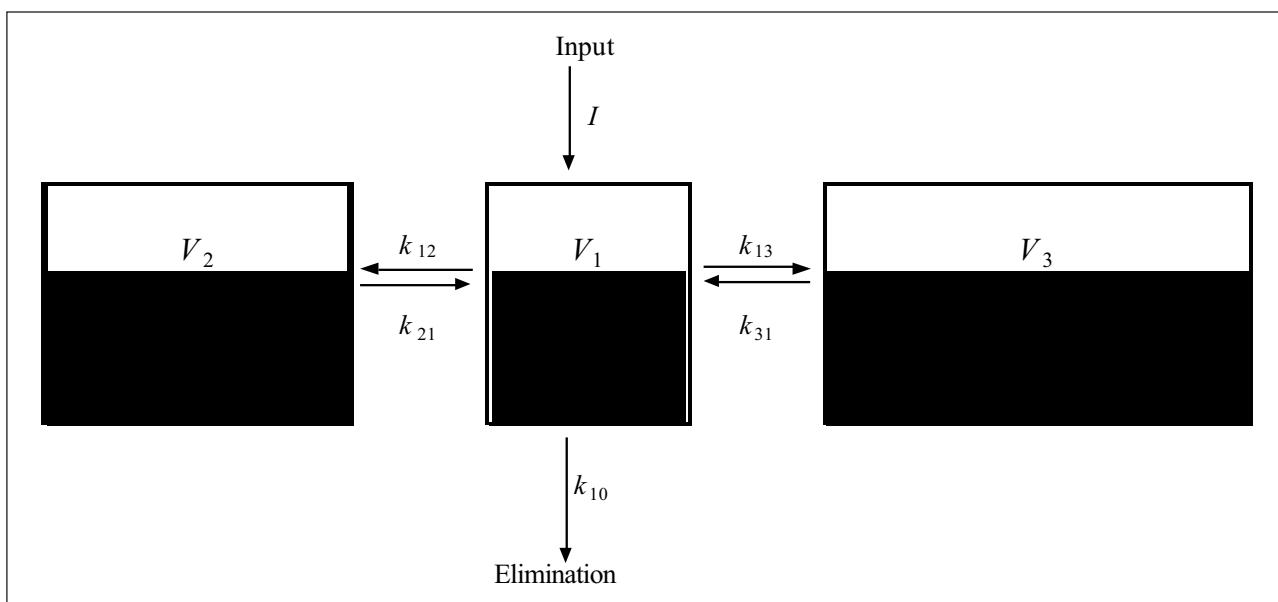


Abbildung 5: Verteilung eines Medikamentes im 3-Kompartiment-Modell nach Equilibration aller Konzentrationen ("steady state").

Target-Controlled Infusion

Infusionsdauer variiert (kontextsensitive Halbwertszeit (14)). Eine computergesteuerte Infusionspumpe ist allerdings in der Lage, die Zeit bis zum Erreichen einer bestimmten Konzentration ("Aufwachkonzentration") vorherzusagen.

Da nicht der Zeitverlauf der Plasmakonzentration, sondern der Zeitverlauf der Konzentration am Wirkort den Zeitverlauf und die Intensität der Wirkung bestimmt und dieser der Plasmakonzentration vor Erreichen des "steady states" hinterherhinkt, wäre die Erzielung einer konstanten Konzentration am Wirkort der Erzielung einer konstanten Plasmakonzentration vorzuziehen. Abbildung 7 stellt ein 3-Kompartiment-Modell mit an das zentrale Kompartiment angehängtem Effektmodell dar.

Abbildung 8 verdeutlicht den Unterschied zwischen Plasmakonzentration und der anhand des Zeitverlaufs des Effekts prädictierten Konzentration im Effektkompartiment. Falls eine computergesteuerte Infusionspumpe, wie z.B. der Diprifusor, Plasmakonzentrationen ansteuert, sollte nach Möglichkeit die prädictierte Effektkompartimentkonzentration angezeigt werden, um dem Anästhesisten die Möglichkeit zum Vergleich zu geben. Therapeutische Entscheidungen sollten neben klinischen Kriterien und/oder Neuromonitoring besser anhand der vorhergesagten Konzentration im Effektkompartiment als anhand der vorhergesagten Plasmakonzentration getroffen werden. Inzwischen existieren Algorithmen, um das

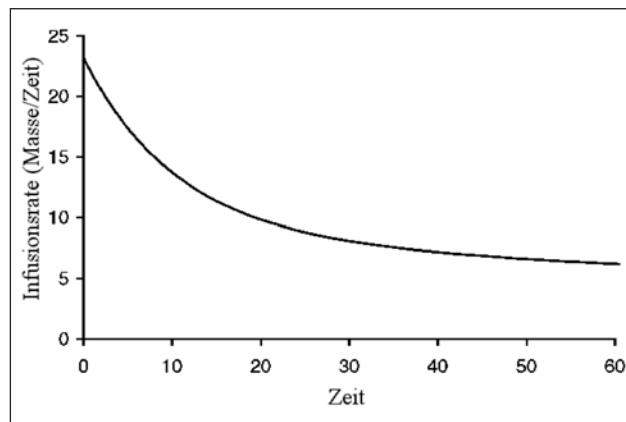


Abbildung 6: Infusionsrate zur Erhaltung einer konstanten Plasmakonzentration für ein Medikament mit Mehrkompartimentkinetik. Die "loading dose" ist in dieser Darstellung nicht erhalten.

Effektkompartiment ohne überschießende Wirkung unmittelbar anzusteuern (15). Bis diese Algorithmen in kommerziell erhältliche Pumpen eingebaut werden, bleibt dem Anästhesisten neben Geduld nur die Möglichkeit, durch Wahl einer initial überhöhten Plasmakonzentration den Konzentrationsanstieg im Effektkompartiment zu beschleunigen.

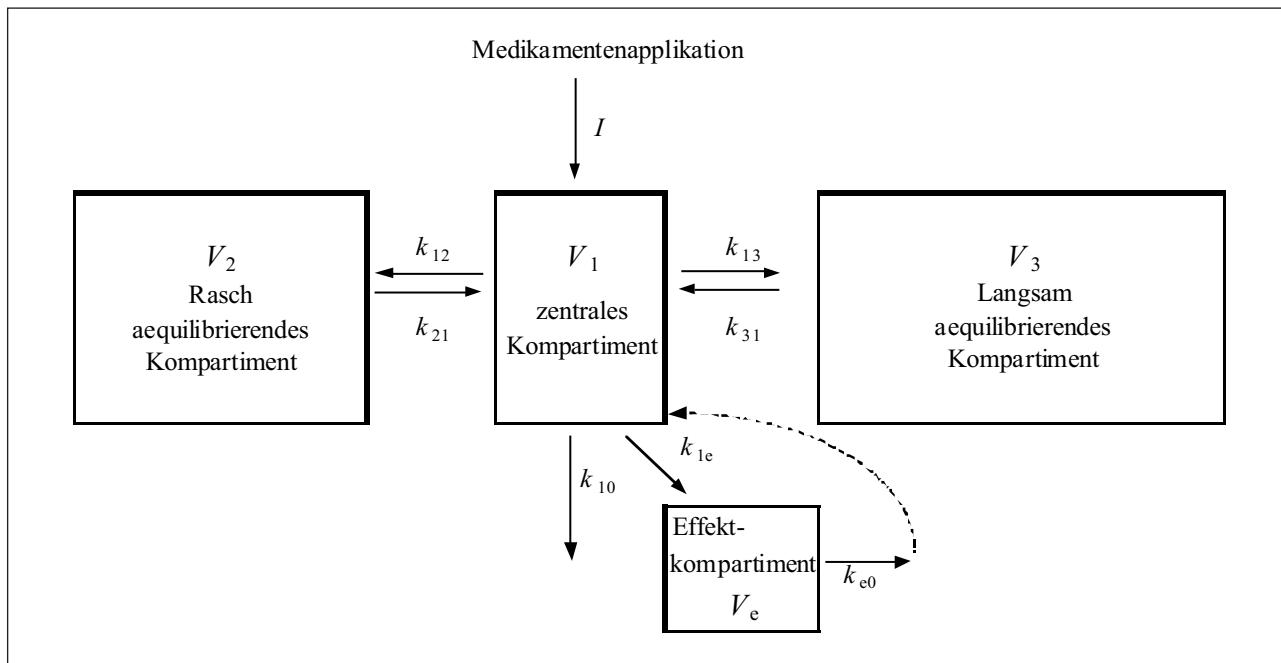


Abbildung 7: 3-Kompartiment-Modell mit Effektkompartiment. Der Konzentrations-Zeitverlauf im Effektkompartiment, dessen Volumen so klein ist, daß es keine für die Kinetik nennenswerte Medikamentenmenge aufnehmen kann, wird durch den Konzentrations-Zeitverlauf im Plasma (zentralen Kompartiment) und die Geschwindigkeitskonstante k_{eo} bestimmt. Bei konstanter Plasmakonzentration beträgt die Konzentration im Effektkompartiment nach 4 Äquilibrierungshalbwertszeiten ($\ln 2/k_{eo}$) mehr als 90% der Plasmakonzentration und kann als äquivalent zur Plasmakonzentration angesehen werden.

Fort- und Weiterbildung

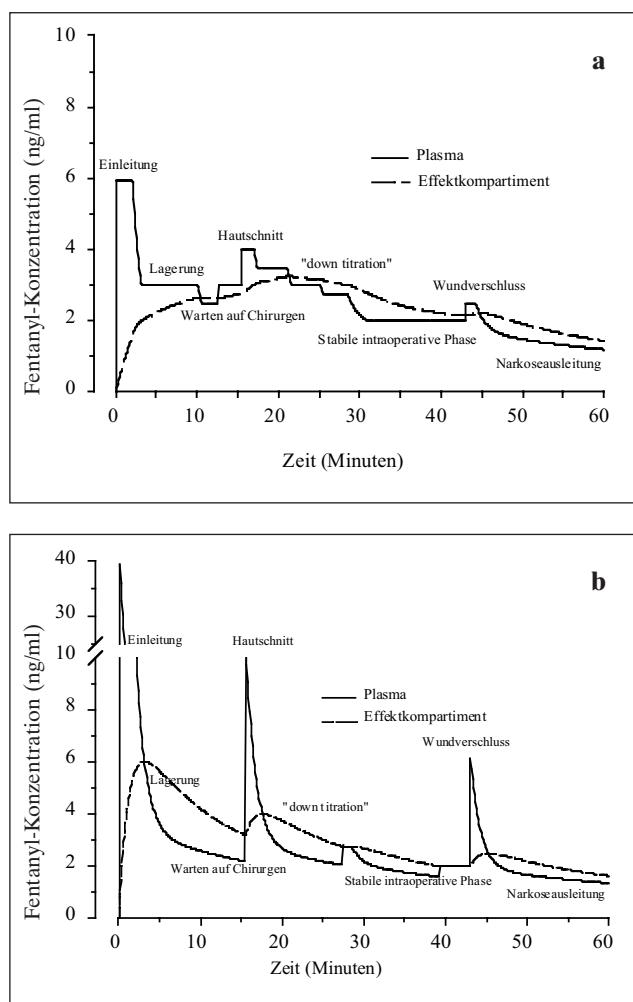


Abbildung 8a + b: Plasma- und simulierte Effektkompartimentkonzentration von Fentanyl während einer "typischen" Narkose.

- Ansteuerung des zentralen Kompartimentes (Plasma). Auffällig ist die Trägheit des Effektkompartimentes im Vergleich zum Plasma. Insbesondere unmittelbar nach einer großen Konzentrationsänderung weichen Plasma und Effektkompartimentkonzentrationen erheblich voneinander ab. Alfentanil, Remifentanil und Trefentanil haben aufgrund ihrer raschen Äquilibrierung von Plasma und Effektkompartiment die geringsten Abweichungen zu verzeichnen.
- Ansteuerung des Effektkompartimentes. Auffällig sind die vergleichsweise hohen Plasmakonzentrationen unmittelbar nach einer Erhöhung der erwünschten Konzentration im Effektkompartiment und die "größere Trägheit" der Systemantwort. Auf den ersten Blick wirkt die Ansteuerung der Plasmakonzentration präziser und agiler. Da die Wirkung jedoch der Konzentration in der Biophase/im Effektkompartiment proportional ist, ist die Ansteuerung des Effektkompartimentes besser geeignet, um einen erwünschten Effekt rasch zu erzielen. Sollten die transient hohen Plasmakonzentrationen jedoch mit dem Auftreten von Nebenwirkungen korrelieren, würde dies einen erheblichen Nachteil dieses Algorithmus darstellen. Bisher ist hierfür kein Beispiel publiziert.

Voraussetzungen für den klinischen Erfolg einer TCI

Da sowohl die gebietsspezifischen Hardware- als auch Softwareprobleme als gelöst betrachtet werden können, steht und fällt der erfolgreiche Einsatz einer TCI mit der Wahl des geeigneten Medikamentes und des geeigneten Parametersatzes. Bei den Medikamenten ist es relativ einfach: Kleines zentrales Verteilungsvolumen, hohe Clearance und eine kurze Äquilibrierungszeit zwischen Plasma und Effektkompartiment sind ubiquitäre Forderungen an ein gut steuerbares Medikament unabhängig von der Anwendung. Bei den Parametersätzen wird es aber deutlich komplizierter. Für jedes in Frage kommende Medikament sind mehrere Parametersätze publiziert.

Systematische Evaluation des Parametersatzes

Die Frage nach dem "besten" Parametersatz kann nicht beantwortet werden, ohne daß man das Zielkriterium genau definiert. Grundlegend kann man sagen, daß ein Parametersatz dann gut ist, wenn die gemessenen Medikamentenkonzentrationen mit den vorhergesagten Medikamentenkonzentrationen weitgehend übereinstimmen. Bis 1992 stand keine standardisierte Methodologie zur Beurteilung der Güte einer TCI bzw. zum systematischen Vergleich von unterschiedlichen Parametersätzen im Rahmen einer TCI zur Verfügung. Eine Vergleichbarkeit ergibt sich erst bei späteren Studien, nachdem von Varvel et al. (16) Gütekriterien zur systematischen Beurteilung des Unterschiedes zwischen gemessenen und vorhergesagten Konzentrationen vorgeschlagen wurden. Die in dieser Arbeit benutzten Begriffe sind:

- Bias:** (= median prediction error (MDPE)): Der systematische Fehler der Prädiktionen.
- Precision:** (= median absolute prediction error (MDAPE)): Die durchschnittliche Abweichung der gemessenen von den vorhergesagten Konzentrationen.
- Wobble:** Die zufälligen Schwankungen der gemessenen um die vorhergesagten Konzentration.
- Divergence:** Systematische Abweichung der gemessenen von der vorhergesagten Konzentration über die Zeit.

"Wobble" und "Divergence" scheinen unter klinischen Bedingungen von untergeordneter Bedeutung zu sein, da diese Phänomene nicht nennenswert auftreten. Als wichtigster Parameter für die klinische Tauglichkeit wurde in der Arbeit von Varvel die "Precision" angegeben. Faßt man die bisher zur Verabreichung von Propofol bei Erwachsenen publizierten Studien zusammen, so ist festzustellen, daß es für diese Substanz mehrere für den Einsatz im Rahmen einer TCI validierte Parametersätze gibt (17 - 19). Bei nicht prospektiv evaluierten Parametersätzen ist der Parametersatz vorzuziehen, der mit einem der TCI Anwendung vom Verabreichungsschema und den erzielten Konzentrationen am ehesten entsprechenden Versuchsdesign ermittelt wurde.

Übertragbarkeit von Parametersätzen auf weitere Zielpopulationen

Bei allen bisher beschriebenen Studien bestand das untersuchte Kollektiv aus erwachsenen ASA I - II Patienten. Mehrere Parametersätze für Propofol führten zu sowohl theoretisch wie auch klinisch akzeptablen Ergebnissen. Kollektive, bei denen erhebliche Abweichungen von der Pharmakokinetik in ASA I - II Patienten oder gesunden Freiwilligen zu erwarten wären, sind Kinder, Intensivpatienten, Patienten mit eingeschränkter Funktion der Eliminationsorgane und/oder schlechter Kreislauftfunktion, sehr alte Patienten und Patienten mit extremem Übergewicht.

a) Pädiatrische Patienten

Für Kinder liegen explizite TCI-Untersuchungen vor. 1991 untersuchte *Marsh* die Performance eines für Erwachsene geeigneten Parametersatzes bei Kindern und stellte eine systematische, aber akzeptable Unterschreitung der vorhergesagten Propofolkonzentrationen fest (Bias - 18,5%, Precision 25,4%) (20). Somit können Kinder mit dem Parametersatz von *Marsh* nach den bisherigen Erkenntnissen ohne weiteres anästhesiert werden. Die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kinder bestehen offensichtlich nicht bei den Mikrokonstanten, sondern scheinen im wesentlichen das Volumen des zentralen Kompartimentes zu betreffen. Es ist allerdings zu erwarten, daß Kinder höhere Targetkonzentrationen für die gleiche "Anästhesietiefe" als Erwachsene benötigen.

b) Intensivpatienten

Intensivpatienten
Bei der Analgosedierung auf der Intensivstation fällt die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität von Intensivpatienten sowie der erhebliche Verabreichungszeitraum erschwerend ins Gewicht. Bei Intensivpatienten wurde bisher keine TCI durchgeführt, jedoch liegen Plasmakonzentrationen aus einer "closed loop"-Anwendung von Propofol im Rahmen der Analgosedierung bei 18 Intensivpatienten vor (21). Überraschenderweise deckten sich die unter Verwendung von an ASA I - II Patienten und gesunden Freiwilligen erhobenen pharmakokinetischen Parametersätzen durchgeführten Prädiktionen gut mit den gemessenen Plasmakonzentrationen der Intensivpatienten.

Die vorliegenden Arbeiten (21, 22) kommen zu widersprüchlichen Aussagen bezüglich der Eliminationsclearance. Bei *Bailie* (22) entspricht sie der in intraoperativen Studien erhobenen. In der Studie von *Frenkel* (21) wurde bei Intensivpatienten eine um 30% verminderte Eliminations-clearance festgestellt. Da gleichzeitig eine Zunahme der peripheren Verteilungsvolumina zu beobachten war, stimmten die mit einem Standard-Parametersatz vorhergesagten Plasmakonzentrationen trotzdem mit den gemessenen überein. Somit spricht nichts gegen den Einsatz einer "Standard"-TCI in diesem Patientengut.

- c) *Patienten mit eingeschränkter Leber und/oder Nierenfunktion*
Auch Nieren- und/oder leberinsuffiziente Patienten können ohne weiteres mit dem Standardparametersatz behandelt werden. Kirvela et al. fanden eine unveränderte Clearance und Eliminationshalbwertszeit für urämische Patienten (23). Erstaunlicherweise weisen in den bislang vorliegenden Studien auch zirrhotische Patienten eine unveränderte Eliminationsclearance auf (24).

d) *Patienten mit eingeschränkter Kreislauffunktion/Traumapatienten*
Da es sich bei Propofol um eine Substanz mit hoher hepatischer Extraktion handelt, muß die Clearance mit sinkendem Herzminutenvolumen (Leberdurchblutung) absinken. Da Änderungen des Herzminutenvolumens auch die Verteilung von Medikamenten beeinflußt, muß von der Verwendung einer TCI mit Standardparametersatz in diesem Kollektiv abgeraten werden. Neuere Daten belegen, daß selbst das durch unspezifische Esterasen ubiquitär metabolisierte Remifentanil eine veränderte Pharmakokinetik im Volumenmangelschock aufweist (25).

e) *Alte Patienten*
Da es sich bei Propofol um eine Substanz mit hoher hepatischer Extraktion handelt, wird die Clearance mit hoher Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter sinken. Eine Untersuchung von Schüttler und Ihmsen legt nahe, daß eine Korrektur erst oberhalb eines Alters von 60 Jahren stattfinden sollte (26). Eine pharmakokinetische Studie von Kirkpatrick et al. an zwölf jüngeren (18 - 35 J.) und zwölf älteren (65 - 80 J.) Probanden ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen, lediglich die Clearance zeigte den erwarteten, leichten Rückgang im Alter (27). Schnider et al. fanden keinen Einfluß des Alters auf die Eliminationsclearance, jedoch auf das rasch equilibrierende Verteilungsvolumen sowie die korrespondierende Clearance (28). Da jedoch die precision des Parametersatzes ohne Berücksichtigung des Alters fast der mit Berücksichtigung des Alters entsprach (MDAPE 21,56% vs. 18,63%), kann auch bei alten Patienten ein standardisierter Parametersatz verwendet werden.

f) *Gewichtsbezogene Korrektur der Parameter für hochgradig adipöse Patienten*
Die von Marsh empfohlene Korrektur des zentralen Verteilungsvolumens proportional zum Körpergewicht ist in diesem Fall kontraindiziert. Wie aus einer Veröffentlichung von Servin et al. hervorgeht, ist das nicht gewichtskorrigierte, zentrale Verteilungsvolumen von Propofol bei krankhaft adipösen und normalgewichtigen Patienten identisch (29). Somit sollte bei diesen Patienten einfach das errechnete oder abgeschätzte Normalgewicht als "Körpergewicht" vorgegeben werden.

Fort- und Weiterbildung

Anwendungen der TCI zur Sedierung

Für die Sedierung, z.B. während diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen, ist die Aufrechterhaltung eines gewünschten Plasmaspiegels in engsten Grenzen erforderlich, d.h. der Patient darf weder zu wach sein, noch durch Überdosierung des Hypnotikums eine obere Atemwegsobstruktion und/oder zentrale Atemdepression erleiden. Gerade aus diesem Grunde erscheint eine TCI für diese Indikation als ideale Applikationsform. Wie von Skipsey et al. (30) bestätigt, bestehen keine Bedenken, einen zur TIVA geeigneten Datensatz für die Sedierung einzusetzen.

Probleme bei der praktischen Durchführung einer TCI

Ein TCI-System ist in der Lage, eine Unterbrechung der Medikamentenzufuhr durch Spritzenwechsel oder automatische Einstellung der Medikamentenförderung (Druckalarm) zu erkennen, während dieser Zeit den Abfall der Plasmakonzentration zu simulieren und nach Behebung des Problems mit einer Bolusgabe die Konzentration innerhalb kurzer Zeit auf den eingestellten Wert zurückzuführen. Es gibt allerdings zwei Situationen, in denen die Sicherheitsmechanismen versagen: Diskonnektion und Abschalten der Pumpe. Bei einer unbemerkt Diskonnektion würde die Medikamentenzufuhr zum Patienten völlig eingestellt, ohne daß die computergesteuerte Pumpe einen Abfall der Konzentration/einen Alarm anzeigen würde. Nach dem Abschalten der Pumpe wäre es unmöglich, die computergesteuerte Infusion wiederherzustellen, da das bisherige Dosierungsprotokoll verloren wäre.

Ausblick

Das TCI-System erfreute sich in allen Studien großer Akzeptanz bei den beteiligten Kollegen/Kolleginnen. Mit dem "Diprifusor" steht bereits ein System zur computergesteuerten Applikation von Propofol zur Verfügung. Es ist zu hoffen, daß sich diese Verabreichungsform für intravenöse Anästhetika und Opioide durchsetzt. Folgende Möglichkeiten wären in der nächsten Generation von computergesteuerten Pumpen wünschenswert:

- außer dem Plasma sollte wahlweise das Effektkompartiment angesteuert werden können
- es sollen immer momentane Plasmakonzentration und Effektkompartimentkonzentration angezeigt werden
- es sollte immer die Zeit angezeigt werden, nach der eine "Aufwachkonzentration" erreicht würde, wenn die Infusion unmittelbar beendet würde
- auch bei manuell eingegebenen Infusionsraten sollten die obigen Informationen auf dem Display verfügbar sein
- Alarne, die beim Unter- oder Überschreiten einer bestimmten Konzentration aktiviert würden, sollten implementiert werden

- mehrere Medikamente sollten standardmäßig aus einer Bibliothek anwählbar sein und
- eine Forschungsversion, in die eigene Medikamente einprogrammiert werden können, sollte verfügbar sein.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß Hard- und Software zur Realisierung eines TCI-Systems, geeignete Medikamente und die Methodologie zur Evaluierung und Optimierung zur Zeit vorliegen. Das System weist viele Vorteile auf, die von Klinikern, die damit in Berührung kamen, durchweg geschätzt wurden, so daß eine weitere Verbreitung der TCI-Systeme zu wünschen ist.

Literatur

1. Albrecht S, Hering W, Schüttler J, Schwilden H: Neue intravenöse Anästhetika. Remifentanil, S(+)-Ketamin, Eltanolon und Target Controlled Infusion. Anaesthesist. 1996;45:1129-1141
2. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E: Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. Anesthesiology 1985;63:41-49
3. Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA, Springman SR, Kenny G: Computer-assisted continuous infusion for the delivery of target-controlled infusions of propofol during outpatient surgery. Pharmacotherapy. 1995;15:512-516
4. Hill HF, Jacobson RC, Coda BA, Mackie AM: A computer-based system for controlling plasma opioid concentration according to patient need for analgesia. Clin. Pharmacokinet. 1991;20:319-330
5. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC: Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. Anesthesiology 1990;73:1091-1102
6. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT: Computer controlled infusion of propofol. Br.J.Anaesth. 1989;62:46-53
7. Van den Nieuwenhuyzen MC, Engbers FH, Burn AG, Lemmens HJ, Vletter AA, Van Kleef JW, Bovill JG: Computer-controlled infusion of alfentanil for postoperative analgesia. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. Anesthesiology 1993;79:481-492
8. Krüger-Thiemer E: Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur.J.Pharmacol. 1968;4: 317-324
9. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur.J.Clin.Pharmacol. 1981;20:379-386
10. Lauven PM, Stoeckel H, Schwilden H: Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Midazolam. Eine mikroprozessorgesteuerte Applikationsform zur Erreichung konstanter Plasmaspiegel. Anaesthesist. 1982;31:15-20
11. Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. Anaesthesia 1988;43 Suppl:2-7
12. Alvis JM, Reves JG, Spain JA, Sheppard LC: Computer-assisted continuous infusion of the intravenous analgesic fentanyl during general anesthesia - an interactive system. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1985;32:323-329.
13. Shafer SL, Gregg KM: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1992;20:147-169

Target-Controlled Infusion

14. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341
15. Shafer SL, Gregg KM: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1992;20:147-169
16. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL: Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1992;20:63-94
17. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L: Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995;82:1328-1345
18. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M: Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections. *Br.J.Anaesth.* 1987;59:1103-1110
19. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG: Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81:1275-82
20. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br.J.Anaesth.* 1991;67:41-48
21. Frenkel C, Schüttler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1995;21:981-988
22. Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ: Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br.J.Anaesth.* 1992;68:486-491
23. Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, Yli-Hankala A, Salmela K, Lindgren L: Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. *Br.J.Anaesth.* 1992;68:178-182
24. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM: Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:177-183
25. Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, McJames SW, Kohnstamm KM, Egan TD: Influence of hemorrhagic shock on remifentanil: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 2001; 94: 322-32
26. Schüttler J, Ihmsen H: Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92:727-38
27. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br.J.Anaesth.* 1988;60:146-150
28. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ: The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170-1182
29. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM: Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78:657-665
30. Skipsey IG, Colvin JR, Mackenzie N, Kenny GN: Sedation with propofol during surgery under local blockade. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anesthesia* 1993; 48:210-3.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jörgen Bruhn
 Klinik für Anästhesiologie und
 Spezielle Intensivmedizin
 Universität Bonn
 Sigmund-Freud-Straße 25
 D-53105 Bonn.

Antworten CME 4/02 (Heft 4/2002)

Frage 1: e
 Frage 2: c
 Frage 3: c

Frage 4: b
 Frage 5: e
 Frage 6: b

Frage 7: b
 Frage 8: b
 Frage 9: a

Multiple-Choice-Fragen

1. Welche Aussage ist falsch?

- a) Nach intravenöser Bolusinjektion erfolgt ein linearer Abfall der Plasmakonzentration
- b) Die Richtung des Massenflusses zwischen den Kompartimenten ist reversibel
- c) Die Elimination läuft auch parallel zu Umverteilungsvorgängen ab
- d) Im steady state findet kein Nettomassenfluss zwischen den Kompartimenten statt
- e) Im steady state ist die Infusionsrate konstant

2. Zum raschen Abfall der Plasmakonzentration nach Bolusgabe trägt (in verschiedenem Umfang) bei:

- a) Elimination aus dem zentralen Kompartiment
- b) Transfer in das rasch äquilibrierende Kompartiment
- c) Transfer in das langsam äquilibrierende Kompartiment
- d) Alle Antworten sind richtig

3. Nicht die Plasmakonzentration sondern die Konzentration im Effekt-Kompartiment bestimmt die Intensität der Wirkung, weil der Zeitverlauf der Effekt-Kompartimentkonzentration dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration hinterherhinkt.

- a) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch
- b) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig
- c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
- d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
- e) Aussagen 1 und 2 sind falsch

4. Welche Aussage ist falsch?

Ein gut steuerbares Medikament zeichnet sich aus durch:

- a) kleines zentrales Verteilungsvolumen
- b) hohe Clearance
- c) kurze Äquilibrierungszeit zwischen Plasma und Effekt-Kompartiment
- d) niedriges Molekulargewicht
- e) kurze "context sensitive half time"

5. Welche Aussage ist falsch?

Bestandteil eines 3-Kompartiment-Modells mit Effekt-Kompartiment ist:

- a) zentrales Kompartiment
- b) langsam äquilibrierendes Kompartiment
- c) rasch äquilibrierendes Kompartiment
- d) nicht äquilibrierendes Kompartiment
- e) Effektkompartiment

6. Welche Aussage ist falsch? Gütekriterien zur systematischen Beurteilung des Unterschiedes zwischen gemessenen und prädictierten Konzentrationen sind:

- a) bias
- b) precision
- c) variance
- d) wobble
- e) divergence

7. Kinder können mit dem Parametersatz von Marsh für Propofol nach den bisherigen Kenntnissen anästhesiert werden, weil die von Marsh empfohlene Korrektur des zentralen Verteilungsvolumens proportional zum Körpergewicht ist.

- a) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch
- b) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig
- c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
- d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
- e) Aussagen 1 und 2 sind falsch

8. Welche Aussage trifft nicht zu? Ein pharmakokinetischer Standardparametersatz für Propofol kann adäquat verwendet werden für:

- a) Patienten im Volumenmangelschock
- b) Intensivpatienten
- c) Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- d) Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- e) Conscious sedation

9. Ein TCI-System ist in der Lage, eine Unterbrechung der Medikamentenzufuhr durch folgendes Problem zu erkennen:

- a) Spritzenwechsel
- b) automatische Einstellung der Medikamentenförderung (Druckalarm)
- c) Diskonnektion
- d) Spritzenwechsel und automatische Einstellung der Medikamentenförderung (Druckalarm)
- e) Spritzenwechsel, automatische Einstellung der Medikamentenförderung (Druckalarm) und Diskonnektion

10. Ein kommerziell erhältliches TCI-System steht bislang in Deutschland zugelassen zur Verfügung für:

- a) Fentanyl
- b) Sufentanil
- c) Propofol
- d) Mivacurium
- e) Cisatracurium.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 9/02)

(aus Heft 9/2002)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

<input type="text"/>					
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen*:

<http://cme.anaesthetisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.11.2002**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthetisten.de>)** oder **per Fax (0911 / 393 81 95)** zurück.

Antwortfeld

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Fragen

MUSTER					
DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg			
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt			
01/02	012345	000			

Mitgliedsnummer