

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Carla Nau**

Messung der Propofolkonzentration im Atemgas

Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie und Sensoren

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Katharina König (geb. Beisenherz)

aus Hamburg

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Großherr
2. Berichterstatter: Prof. Dr.rer.nat. Stefan Anemüller

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.02.2016

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen	S. 6
2. Publikationen	S. 8
3. Einleitung und Ziele	S. 9
3.1 Propofol und Möglichkeiten der Überwachung von Anästhetika	S. 9
3.2 Stand der Forschung	S. 10
3.3 Ausblick	S. 10
3.4 Hypothesen	S. 11
3.5 Ziele	S. 11
3.6 Prinzip der Untersuchungsreihe	S. 13
3.7 Fragestellung	S. 14
4. Material und Methoden	S. 16
4.1 Allgemein	S. 16
4.2 Versuchstiere	S. 16
4.3 Anästhesie	S. 16
4.4 Kontinuierliche Messung der Propofolkonzentration im Atemgas	S. 17
4.5 Diskontinuierliche Messung der Propofolkonzentration im Atemgas und Plasma	S. 18
4.6 Versuchsprotokoll	S. 19
4.7 Kalibrierung (Phase 0)	S. 19
4.8 Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I)	S. 20
4.9 Regelkreis „Controller“ (Phase II)	S. 23
4.10 Blutproben	S. 26
4.11 Methode zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma	S. 26
4.12 Propofol im Atemgas	S. 27
4.13 Methoden zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas	S. 27
4.14 Propofol im Atemgaskondensat	S. 29
4.15 BIS	S. 29

4.16	Kontinuierliche Datenaufzeichnung	S. 30
4.17	Statistische Analyse	S. 30
5.	Ergebnisse	S. 38
5.1	Untersuchungskollektiv	S. 38
Kalibrierung (Phase 0):		
5.2	Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren mit einem künstlich hergestellten Propofolgas	S. 39
Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I):		
5.3	Propofol im Plasma und Atemgas (kontinuierliche und diskontinuierliche Messung) bei regelmäßigen Änderungen der Propofoldosierung	S. 44
5.4	Vergleich IMR-MS und Sensoren im Signalverlauf	S. 47
5.5	Vergleich kontinuierliche und diskontinuierliche Atemgasmessung (IMR-MS vs. GC-MS/TENAX)	S. 47
5.6	Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße für IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX	S. 48
5.7	Bland-Altman-Vergleich zwischen IMR-MS und den Sensoren 1-3	S. 49
5.8	Detektion der Änderung der Infusionsrate durch die Veränderung der Atemgaskonzentration für Propofol (gemessen mit dem IMR-MS)	S. 51
5.9	Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (kontinuierliche Messung mit IMR-MS)	S. 53
5.10	Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche Messung mit GC-MS/TENAX)	S. 59
5.11	Propofolkonzentration im Plasma bzw. Atemgas und BIS (elektroenzephalographische Aktivität)	S. 60
Regelkreis „Controller“ (Phase II):		
5.12	Steuerung der Propofolinfusion durch einen Regelkreis mit der Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert	S. 61
5.13	Vergleich kontinuierliche und diskontinuierliche Atemgasmessung (IMR-MS vs. GC-MS/TENAX) für Regelkreis „Controller“ (Phase II)	S. 64

5.14	Vergleich IMR-MS und Sensoren im Signalverlauf für Regelkreis „Controller“ (Phase II)	S. 65
5.15	Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße für IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX	S. 66
5.16	Bland-Altman-Vergleich zwischen IMR-MS und den Sensoren 1-3	S. 66
5.17	Ansteuerung einer vorgegebenen Zielkonzentration von Propofol im Atemgas	S. 68
5.18	Normierte Propofolkonzentrationen im Plasma für die Messzeitpunkte T22 bis T28	S. 70
5.19	Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (kontinuierliche Messung mit IMR-MS)	S. 71
5.20	Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche Messung mit GC-MS/TENAX)	S. 72
5.21	Propofolkonzentration im Atemgas und BIS (elektroenzephalographische Aktivität)	S. 73
5.22	Nachweis von Propofol im Atemgaskondensat	S. 74
6.	Diskussion	S. 77
7.	Zusammenfassung	S. 103
8.	Literaturverzeichnis	S. 104
9.	Anhang	S. 117
10.	Danksagung	S. 146
11.	Lebenslauf	S. 147

1. Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

A0-28	arterielle Blutprobe, nummeriert von 0 bis 28
Abb.	Abbildung
BE	Blutentnahme
BIS	Bispektraler Index
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
c Atemgas	Propofolkonzentration im Atemgas
CO ₂	Kohlendioxid
c Plasma	Propofolkonzentration im Plasma
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
F _i O ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil der Atemluft
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GSt	Grundstrom
hh:mm	Zeit, gemessen in Stunden und Minuten
HS-SPME-GC-MS	headspace solidphase microextraction (HS-SPME) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)
HZV	Herzzeitvolumen
IMR-MS	Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie
K1-4	Kondensatproben, nummeriert von 1 bis 4
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MAK	minimale alveoläre Konzentration (angloamerikanische Abkürzung MAC)
MCC-IMS	multi capillary column-ion mobility spectrometry
mg	Milligramm
Min.	Minute(n)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
nA	Nanoampere
n.b.	nicht bestimmbar

ng	Nanogramm
p	p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
P1-10	Atemgasproben gesammelt in Thermodesorptionsröhrchen, nummeriert von 1 bis 10
pCO ₂	expiratorisches Kohlendioxid
PID Regelkreis	Proportional-Integral-Derivative-Regelkreis
ppb	Parts per Billion
PTR-MS	Protonen Transfer Reaktion - Massenspektrometrie
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
R ²	Coefficient of Determination (Bestimmtheitskoeffizient)
RP-HPLC	Reversed Phase – High Performance Liquid (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
s.	siehe
SP	Zielwert (set point)
SSt	Signalstrom
STABW	Standardabweichung
Synergi-Fusion-RP-Säule	Synergi-Fusion-Reserved-Phase-Säule
T	Zeitpunkt (Time Point)
Tab.	Tabelle
TCI	Target Controlled Infusion
Temp.	Temperatur
TENAX	Thermodesorptionsröhrchen
vs.	versus
µl	Mikroliter

2. Publikationen

Grossherr M, Beisenherz K, Dibbelt L, Gehring H. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Propofol im Atemgaskondensat. Deutscher Anästhesie Kongress (DAK) 2011, 14-17. Mai 2011.

Berggreen A, Varadarajan B, Beisenherz K, Gehring H, Grossherr M. University of Luebeck, Luebeck, Germany. Propofol in the Exhaled Alveolar Gas As a Setpoint for Closed-loop Controlling. American Society of Anesthesiology, October 16, A1162, 2012.

3. Einleitung

3.1 Propofol und Möglichkeiten der Überwachung von Anästhetika

Propofol ist das weltweit am häufigsten eingesetzte intravenöse Allgemeinanästhetikum für die Narkoseeinleitung [Larsen, 2010a]. Es wird neben der Einleitung auch zur Aufrechterhaltung einer Narkose [Langley und Heel, 1988; Davies et al., 1993; Stetson et al., 1993], sowie zur Sedierung [McKeage und Perry, 2003; Jung et al., 2000] eingesetzt. Propofol, ein substituiertes Phenolderivat, ist ein kurzwirksames Anästhetikum mit einer großen therapeutischen Breite [Kanto, 1988; Karow und Lang, 2008]. Bisher fehlt die Möglichkeit, die Konzentrationen von Propofol im Blut beziehungsweise (bzw.) Plasma und damit die Applikation eines intravenösen Narkotikums kontinuierlich sicher zu überwachen. Im Gegensatz dazu kann bei volatilen Anästhetika über die Bestimmung der in- und expiratorischen Konzentration und Kenntnis der minimal alveolären Konzentration (MAK, angloamerikanische Abkürzung MAC) die therapeutisch wirksame Dosis des Gases und die Aufnahme in den Körper ermittelt werden [Larsen, 2010b]. Dabei wird die in- und expiratorische Konzentration des Narkosegases mit einer Infrarotmessung bestimmt. Diese Infrarotmessung liefert kontinuierlich, nicht-invasiv, patientennah und zeitnah eine Information über die anästhetische Potenz. Die MAK und die Wirkung von Anästhetika im Gehirn hängen eng zusammen [Aranake et al., 2013]. Die Überwachung der volatilen Anästhetika ist fest in die klinische Routine etabliert und wird national [BDAktuell//DGAInfo, 2013] und international gefordert [Dorsch, 1994; Merry et al., 2010a; Merry et al., 2010b].

Ein vergleichbares Konzept zur Überwachung eines intravenös applizierten Narkotikums wie Propofol ist bisher nicht verfügbar. Alternative Konzepte zur Steuerung einer Anästhesie wie die Target Controlled Infusion (TCI) und der bispektrale Index (BIS) haben sich nicht durchsetzen können [Egan und Shafer, 2003; Avidan et al., 2008]. Die tatsächliche Propofolkonzentration im Blut bzw. Plasma kann bislang nur mit einer Blutprobenentnahme bestimmt werden. Diese Bestimmung ist nur diskontinuierlich und mit einer zeitlichen Verzögerung von mindestens 3 Minuten (Min.) möglich [McGaughran et al., 2006; Cowley et al., 2012].

Ein Messverfahren zur zeitnahen und kontinuierlichen Abschätzung der Propofolkonzentration im Blut bzw. Plasma, das für den klinischen Gebrauch geeignet und anwendbar wäre, existiert bislang nicht. Mit dem Nachweis von Propofol im Atemgas hat sich eine Möglichkeit, die Propofolkonzentration im Atemgas zu messen, eröffnet [Harrison et al., 2003; Grossherr et al., 2006]. Die Atemgasmessung von Propofol könnte als Möglichkeit einer zeitnahen Information zur Abschätzung der Propofolkonzentration im Blut bzw. Plasma gesehen werden.

3.2 Stand der Forschung

Die Messung von Propofol im Atemgas gelang erstmals Harrison et al. 2003. Anschließend haben verschiedene Arbeitsgruppen weltweit mit unterschiedlichen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Methoden die Messung von Propofol im Atemgas bestätigt [Harrison et al., 2003; Grossherr et al., 2006; Hornuss et al., 2007; Takita et al., 2007]. Alle bisher verwendeten Messverfahren mit einem Massenspektrometer sind jedoch aufwendig, komplex und teuer und deshalb für die klinische Routine nicht geeignet. Außerdem ist eine standardisierte Kalibrierung bisher nicht verfügbar.

Als eine Alternative wurde ein Sensor-Modul von Drägerwerk AG & Co. KG, Lübeck entwickelt. Das Verfahren nutzt die Tatsache, dass Propofol als Phenol zu einem Chinon oxidiert werden kann [Dowrie et al., 1996]. Das Propofol im Atemgas kann somit einen elektrischen Strom an einem Sensor generieren. Dieses Verfahren würde eine einfache, zeitnahe, ökonomisch und kontinuierliche Messung von Propofol im Atemgas ermöglichen [Hengstenberg et al., 2006].

3.3 Ausblick

Mit der Messung von Propofol im Atemgas durch Sensoren könnte ein intravenös verabreichtes Anästhetikum kontinuierlich überwacht werden. Dieses Monitoring-Verfahren ist nicht-invasiv, könnte bei jedem Atemzug angewendet werden und wäre durch eine einfache Anwendung im klinischen Alltag etablierbar.

3.4 Hypothesen

- a) Kalibrierung (Phase 0): Die Messmethoden für Propofol im Atemgas können durch Kalibrierung sicher durchgeführt und validiert werden.
- b) Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I): Änderungen der Propofoldosierungen führen zu Änderungen der Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas, die durch verschiedene Messmethoden unabhängig voneinander gemessen werden können.
- c) Regelkreis „Controller“ (Phase II): Die Propofolkonzentration im Atemgas kann als Zielwert für einen Regelkreis verwendet werden.

3.5 Ziele

Die vorliegende Arbeit hat folgende Ziele:

Kalibrierung (Phase 0): Das IMR-MS und die Sensoren werden mit einem künstlich hergestellten Propofolgasgemisch kalibriert.

Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I): Die Propofolinfusion wird periodisch auf- und absteigend („oszillierend“) nach einem festen Schema geändert. Hierbei werden die Konzentrationen im Plasma und Atemgas verfolgt und hinsichtlich der vorgegebenen Änderungen analysiert. Für die Atemgasmessung werden sowohl kontinuierliche Messmethoden (als Referenzverfahren das IMR-MS und drei verschiedene Sensoren) sowie eine diskontinuierliche Messmethode (Thermodesorptionsröhrchen (TENAX-Proben) und anschließender Bestimmung in der GC-MS) angewendet.

Regelkreis „Controller“ (Phase II): Die Propofolapplikation wird durch einen Closed-Loop-Regelkreis - mit der Zielvariablen „Propofolkonzentration im Atemgas“ - gesteuert. Es sollen 50% des Ausgangswertes und anschließend wieder der Ausgangswert (100%) jeweils innerhalb einer Stunde angesteuert werden und eine Analyse des notwendigen Zeitfensters erfolgen. Die provozierten Veränderungen im Plasma, Atemgas und der elektroenzephalographischen Aktivität werden aufgezeichnet und analysiert.

Dabei besteht für fünf entscheidende Gesichtspunkte zurzeit Klärungsbedarf:

1. Kalibrierung der Ionen-Molekül-Reaktion-Massenspektrometrie (Ion-Molecule Reaction mass spectrometer, IMR-MS) und der Sensoren
2. Anwendung der Sensoren im Vergleich zum IMR-MS als Referenzverfahren zur Messung von Propofol im Atemgas
3. Gleichgewichtseinstellung zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas
4. Verwendung der Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert für eine Steuerung im geschlossenen Regelkreis (Closed-Loop)
5. Propofolnachweis im Atemgaskondensat

Zu 1.

Eine am Ort der Messung anwendbare Kalibrierung ist bisher weder für das IMR-MS noch für die Sensoren verfügbar. Eine Kalibrierung ist für die genauere Bestimmung der Propofolkonzentration und dadurch sichere Anwendung des IMR-MS bzw. der Sensoren in der Atemgasanalytik jedoch notwendig.

Zu 2.

Die Sensoren könnten Propofol im Atemgas nicht-invasiv, einfach und sicher im Sinne eines Monitoring-Verfahrens für ein intravenös verabreichtes Anästhetikum messen und wären eine Alternative zur Messung mit der Massenspektrometrie. Das Messverhalten und das Ansprechverhalten der Sensoren auf Propofol ist jedoch noch nicht abschließend charakterisiert worden.

Zu 3.

Die Pharmakologie für Propofol in der Lunge ist bisher nicht abschließend geklärt. Bekannt ist, dass eine Verzögerung der Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut bzw. Plasma und Atemgas vorhanden ist [Grossherr et al., 2011a]. Unklar ist allerdings, wie schnell eine Änderung der kontinuierlichen Propofolinfusion zu einer detektierbaren Änderung in der Atemgaskonzentration führt und wie groß die Amplitude der Änderung sein muss, um einen Unterschied durch die Atemgasmessung zu erkennen.

Zu 4.

Das Verfahren der Regelkreissteuerung im geschlossenen Regelkreis (Closed-Loop) wurde bisher in der Anästhesie mit volatilen Anästhetika und BIS zur Narkosesteuerung angewandt und getestet. Unklar ist, ob das neue Prinzip der Atemgasmessung von Propofol als Zielwert im geschlossenen Regelkreis möglich ist.

Zu 5.

Propofol müsste beim Übergang vom Blut bzw. Plasma in die Gasphase in eine wässrige Phase übertreten. Bei der Beatmung kommt es bekanntermaßen zur Entstehung von Kondensat, vor allem bei länger dauernder Beatmung. Unklar ist, ob Propofol im Kondensat nachweisbar ist, ob die Propofolkonzentration im Kondensat zu bestimmen ist, wie hoch die Konzentration ist und welche Konsequenzen sich hieraus ergeben.

3.6 Prinzip der Untersuchungsreihe

Der Untersuchungsablauf der hier vorgestellten präklinischen Untersuchung ist in drei Phasen eingeteilt:

„Kalibrierung“: Phase 0, regelmäßige periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“: Phase I und Regelkreis „Controller“: Phase II. Die Überschriften der Phasen beschreiben in einem Schlagwort den wesentlichen Inhalt des Studienabschnittes.

In Phase 0 erfolgt eine Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren mit einem künstlich hergestellten Propofolgas.

In Phase I wird eine Propofoldosierung periodisch auf- und absteigend nach einem festgelegten Dosierungsmodell verändert. Dieser Wechsel der Dosierung ähnelt einer Oszillation. Dabei wird die Propofolkonzentration im Atemgas kontinuierlich mit dem IMR-MS und den Sensoren bestimmt. Diskontinuierlich werden die Propofolkonzentrationen im Plasma mit der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Reversed Phase-High Performance Liquid, RP-HPLC) und weitere Atemgasreferenzwerte, mit der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), gemessen. Die

elektroenzephalographische Aktivität (BIS) wird parallel dazu kontinuierlich aufgezeichnet.

In Phase II wird die Narkose durch einen Regelkreis gesteuert. Hier wird geprüft, ob eine Narkoseführung mit der Messung der Propofolkonzentration im Atemgas im Sinne einer Regelkreissteuerung (Closed-Loop) möglich ist.

Zudem werden Atemkondensatproben gesammelt und die Propofolkonzentrationen mit der RP-HPLC bestimmt.

3.7 Fragestellung

Miteinander verglichen werden unter verschiedenen Versuchsbedingungen

- a) Methoden für die kontinuierliche und diskontinuierliche Messung von Propofol im Atemgas
- b) die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas

Diese verschiedenen Versuchsbedingungen sind:

1. Kalibrierung unter in vitro Bedingungen
2. periodische Änderungen der Dosierung der Propofolinfusion im Sinne einer Oszillation
3. Die Anwendung der Atemgasmessung im geschlossenen Regelkreis (Closed-Loop)

Folgenden Fragestellungen sollen in den einzelnen Phasen geklärt werden:

Kalibrierung (Phase 0):

1. Können mit einem künstlich hergestellten Propofolgas IMR-MS und Sensoren am Ort der Anwendung kalibriert werden?

Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I):

2. Kann Propofol im Atemgas kontinuierlich durch das Referenzverfahren IMR-MS und die Sensoren und diskontinuierlich mit der GC-MS erkannt, verfolgt und in festgelegten Konzentrationen dargestellt werden?
3. Wie stimmt das Messverhalten von IMR-MS und Sensoren im Vergleich überein?
4. Können die periodischen Änderungen der Propofoldosierung mit der Messung im Atemgas durch das IMR-MS beschrieben werden?

5. Wie ist der Zusammenhang zwischen den Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas charakterisiert?
6. Besteht eine Verbindung zwischen der Propofolkonzentration im Plasma bzw. Atemgas sowie der elektroenzephalographischen Aktivität im BIS?

Geschlossener Regelkreis „Controller“ (Phase II):

7. Kann die Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert für einen geschlossenen Regelkreis verwendet werden?
8. Wie verhalten sich unter diesen Bedingungen die Sensoren? Wie stimmen IMR-MS und Sensoren unter diesen Versuchsbedingungen überein?
9. Können die kontinuierlichen Messwerte des IMR-MS durch das diskontinuierliche Messverfahren GC-MS bestätigt werden?
10. Wie ist der Zusammenhang zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas charakterisiert?
11. Wie bildet sich die Propofolapplikation, gesteuert durch einen Regelkreislauf im Sinne einer Narkoseführung und erfasst durch die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas, ab?
12. Gelingt es mit dem Regelkreislauf eine vorgegebene Zielkonzentration konstant zu halten und einen neuen Wert innerhalb eines definierten Zeitfensters (1 Stunde) gezielt anzusteuern?
13. Besteht eine Verbindung zwischen Änderung des Zielwertes und der elektroenzephalographischen Aktivität im BIS?
14. Ist ein Nachweis von Propofol im Atemkondensat möglich und besteht ein Zusammenhang zur Plasmakonzentration bzw. Atemgaskonzentration von Propofol?

4. Material und Methoden

4.1 Allgemein

Die Planung und Durchführung der Untersuchungen erfolgte in einer vertraglich geregelten Zusammenarbeit mit der Abteilung für Grundlagenentwicklung der Firma Drägerwerk AG Lübeck. Durch den Kooperationspartner wurden die Kalibrierungen durchgeführt und gehandhabt. Eine vertraglich geregelte Vertraulichkeit besteht für bestimmte Teile der Untersuchungen.

4.2 Versuchstiere

Nach Bewilligung durch das Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft Kiel (Schleswig-Holstein, Deutschland) wurden 10 weibliche Hausschweine (deutsche Landrasse) mit einem Körpergewicht von 32 bis 42 Kilogramm (Kg) (Median 36 Kg) in die Versuchsreihe eingeschlossen (Genehmigungen s. Anhang; Aktenzeichen: V312-72241.122-16(66-7/08)). Vor Untersuchungsbeginn wurden eine zwölfstündige Nahrungs- und eine sechsstündige Flüssigkeitskarenz angeordnet.

4.3 Anästhesie

Zur Prämedikation wurden 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) Diazepam (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland), 10 mg/kg KG Ketamin (Ketamin vet 10%, Bela-Pharm GmbH, Vechta, Deutschland), 2 mg/kg KG Xylazin (Rompun 2%, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) und 1 mg Atropin (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) intramuskulär injiziert. In ausreichender Sedierungstiefe wurden ein venöser und ein arterieller Katheter (G20, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in die Ohrgefäße platziert. Über den venösen Katheter wurden Medikamente und Flüssigkeiten infundiert. Über den arteriellen Katheter konnten während der Untersuchung der Blutdruck gemessen und Blutproben entnommen werden. Zur Einleitung der Narkose wurden 20 Minuten nach Prämedikationsbeginn 0,3 mg/kg KG Diazepam, 0,5 bis 1 mg/kg KG Etomidate (Etomidat-Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) fraktioniert und 5 mg/kg KG Ketamin intravenös verabreicht. Zur Vorbereitung der Intubation wurden die Tiere für drei Minuten mit reinem Sauerstoff (inspiratorischer Sauerstoffanteil (F_iO_2) = 1,0) beatmet. Zur

Verbesserung der Intubationsbedingungen erfolgte die Muskelrelaxierung mit 0,1 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium duplex, Deltaselect GmbH, München, Deutschland) und schließlich die endotracheale Intubation (Trachealtubus 6,5, Hi-Lo Lanz TM, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland). Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert (Cato®, Dräger Lübeck) mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kg KG und einer Atemfrequenz von 20 pro Minute unter Kontrolle des endexpiratorischen Kohlendioxids (pCO₂) (Zielwert 38 bis 42 mmHg) und punktuellen Blutgasanalysen zur Überprüfung und Korrektur. Das Defizit des Flüssigkeitsvolumens, das durch das zwölfstündige Fasten entstanden war, wurde mit Sterofundinlösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) (8 ml/kg KG in den ersten 30 Minuten) ausgeglichen und nachfolgend kontinuierlich appliziert (6 ml/kg KG pro Stunde). Zur hämodynamischen Überwachung konnte der invasive arterielle Blutdruck (Smiths Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland) und die Herzfrequenz (Elektrokardiogramm) über eine 3-Punkt Elektrokardiogramm-Ableitung (EKG) kontinuierlich erfasst und an einen Monitor weitergeleitet werden (Sirecust, Siemens). Der bispektrale Index (BIS Aspect, A2000, Aspect Medical Systems International B.V., De Meern/Leiden, Niederlande) wurde ebenfalls kontinuierlich zur Überwachung der Narkosetiefe bestimmt und aufgezeichnet.

Die Körpertemperatur wurde mit einer Temperatursonde nasal gemessen. Bei Körpertemperaturen unter 37,0° Celsius (°C) erfolgten wärmeerhaltende Maßnahmen mit Decke und Wärmefolie.

Die Werte für Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur werden im Ergebnissteil nur bei Auffälligkeiten im Detail erwähnt.

Der Blutverlust während der Narkose war bei den Tieren gering. Das Volumendefizit war durch die ausgleichende Sterofundinlösung nicht bedeutsam.

4.4 Kontinuierliche Messung der Propofolkonzentration im Atemgas

Die Anordnungen der Messinstrumente zur Bestimmung der kontinuierlichen Propofolkonzentration im Atemgas sind in der folgenden Abbildung (Abb.) schematisch dargestellt (siehe (s.) Abb. 1).

Mit dem IMR-MS als Referenzverfahren wurde kontinuierlich die in- und expiratorische Propofolkonzentration im Atemgas gemessen.

Parallel dazu detektierten drei Sensoren kontinuierlich die Propofolkonzentration im Atemgas (s. Abb. 1). Die Sensoren wurden von der Firma Dräger entwickelt und bereitgestellt. Über T-Stücke, die unmittelbar am endotrachealen Tubus angebracht waren, konnte den Sensoren kontinuierlich Atemgas mit einem Flow von 150 ml/min zugeführt werden (s. Abb. 1).

4.5 Diskontinuierliche Messung der Propofolkonzentration im Atemgas und Plasma

Diskontinuierlich erfolgte die Entnahme von Atemgasproben zu definierten Messzeitpunkten mit Thermodesorptionsröhrchen (TENAX-Proben). Diese wurden nachfolgend in der GC-MS als weiteres Referenzverfahren bestimmt. Parallel dazu erfolgte die Entnahme von Blutproben, um punktuelle Propofolkonzentrationen im Plasma ermitteln zu können.

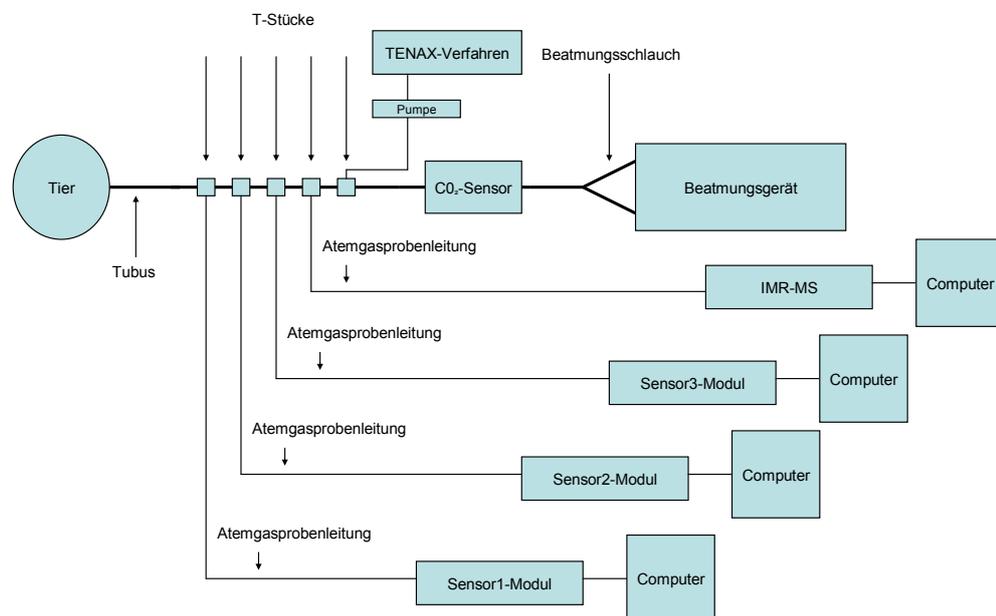


Abb. 1: Schematische Darstellung der Messinstrumente zur Propofol-Detektion im Atemgas

Im Folgenden wird zunächst das Versuchsprotokoll erläutert, bevor anschließend auf die unterschiedlichen Messmethoden eingegangen wird.

4.6 Versuchsprotokoll

Die beiden ersten Untersuchungen (Tier-101 und Tier-90) wurden nach variiertem Protokoll durchgeführt und dienten der Findung des Dosierungsschemas. Nach dem standardisierten Untersuchungsprotokoll wurden anschließend die weiteren 8 Tiere (n = 8) untersucht.

Die Untersuchung setzt sich aus den beschriebenen drei Phasen zusammen: Phase 0, Phase I und Phase II.

Die Abb. 2 zeigt eine schematische Darstellung der Untersuchung mit den Phasen 0 bis II.

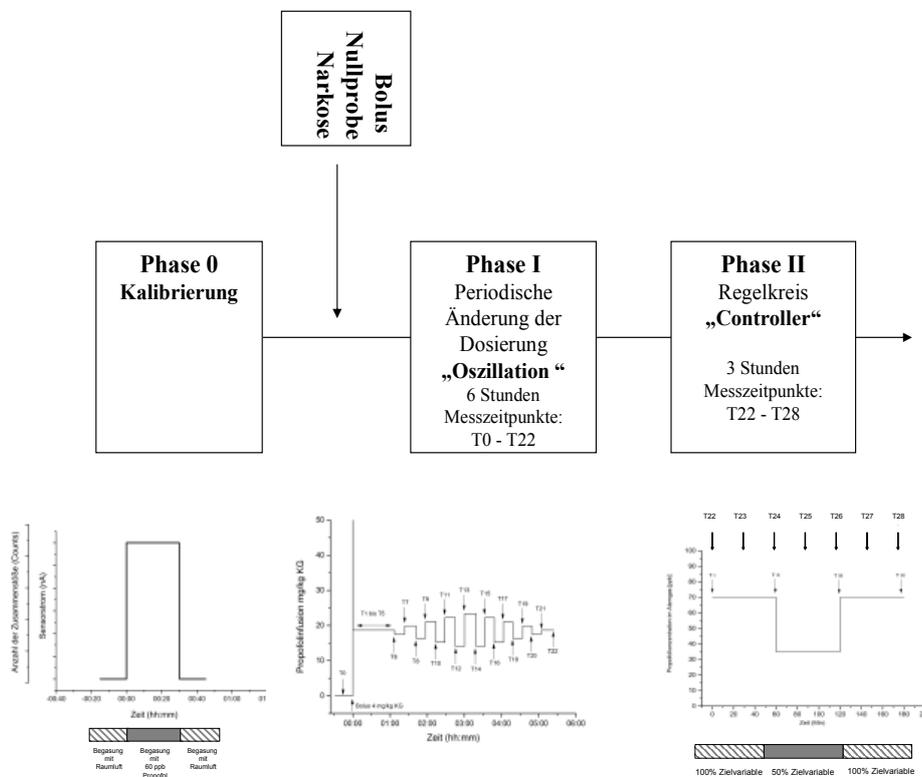


Abb. 2: Schematische Darstellung der drei Untersuchungsabschnitte Kalibrierung (Phase 0), Phase der periodischen Änderungen der Propofoldosisierung „Oszillation“ (Phase I) und Regelkreis „Controller“ (Phase II). T: Zeitpunkt (Time Point).

4.7 Kalibrierung (Phase 0):

Das IMR-MS und die drei Sensoren wurden in Phase 0 kalibriert. Das Prinzip ist schematisch in Abb. 3 dargestellt.

Zunächst erfolgte die Begasung des IMR-MS und der Sensoren mit Raumluft für circa 15 Minuten, dann folgte die Begasung mit 60 parts per Billion (ppb) einer

künstlich hergestellten Propofolkonzentration in Trägergas für 30 Minuten. Abschließend wurde wieder Raumluf für 15 Minuten appliziert. Durch das IMR-MS wurde die Anzahl der Zusammenstöße (gemessen in Counts) gemessen, während die Sensoren den Grund- bzw. Signalstrom in Nanoampere (nA) bestimmten.

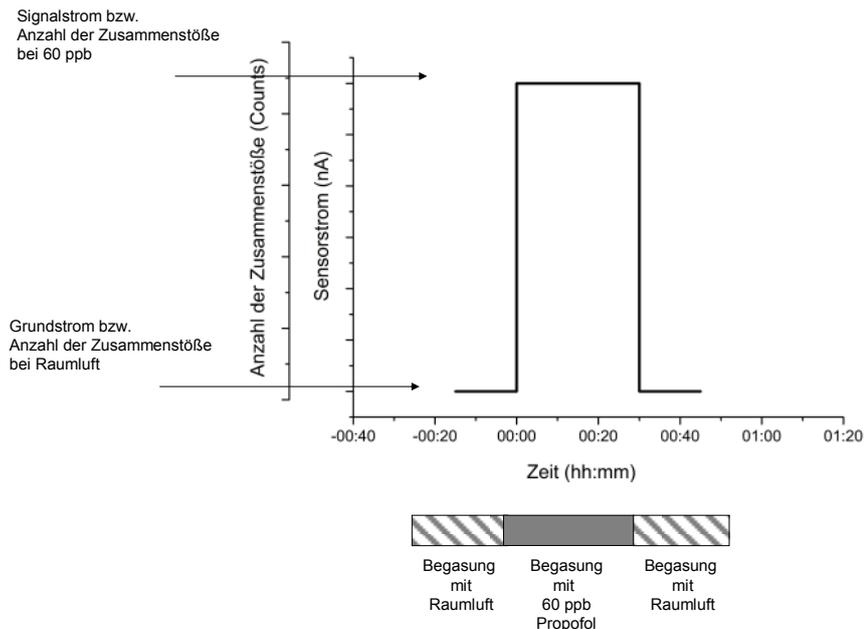


Abb. 3: Schematische Darstellung der Kalibrierung (Phase 0).
hh:mm : Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

4.8 Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I):

Die Narkoseeinleitung und Intubation erfolgte ausdrücklich ohne Propofol, um nach der Intubation Leerproben zum Messzeitpunkt (T) T₀ in Plasma und Atemgas als Ausgangswert zu sammeln.

In Phase I erfolgte dann die Propofol-Bolusgabe (4 mg/kg KG) (Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zur initialen Aufsättigung und der Start der kontinuierlichen Infusion mit 19,2 mg/kg KG pro Stunde (mg/kg KGxh). Das IMR-MS und die drei Sensoren zeichneten die Propofolkonzentrationen im Atemgas während der ganzen Untersuchung kontinuierlich auf.

Für eine Stunde wurde die Propofolinfusionsrate konstant gehalten und zu festgelegten Messzeitpunkten (T1 bis T5) Blutproben und diskontinuierliche Atemgasproben mit TENAX-Röhrchen (mit anschließender Bestimmung mit der GC-MS) simultan gesammelt.

Ab dem Zeitpunkt T6 wurde die Infusionsrate alle 15 Minuten periodisch auf- und absteigend („oszillierend“) nach einem festgelegten Dosierungsschema geändert. Vor Beginn einer Änderung der Infusionsrate (bzw. nach circa 15 Minuten) wurden zu definierten Zeitpunkten (T6 bis T22) Blut-, GC-MS/TENAX- und Atemkondensat-Proben abgenommen. Der Zeitpunkt T22 stellt das Ende der Untersuchungsphase I und gleichzeitig den Beginn der Phase II dar.

Die Mess- und Probenentnahmezeitpunkte werden in der folgenden Tabelle (Tab. 1) gezeigt.

Messzeitpunkte und Entnahmezeiten, Phase I

Messzeitpunkt	Zeit (hh:mm)	Infusionsrate (pro KgKG)	BE	TENAX	Kondensat
T0			A0	P1	
		Bolus 4mg/kgKG			
	00:00	19,2			
T1	00:02		A1		
T2	00:05		A2		
T3	00:10		A3		
T4	00:20		A4		
T5	00:30		A5		
T6	01:00		A6	P2	
	01:00	18			
T7	01:15		A7		
	01:15	20,4			
T8	01:30		A8		
	01:30	16,8			
T9	01:45		A9		
	01:45	21,6			
T10	02:00		A10		
	02:00	15,6			
T11	02:15		A11		
	02:15	22,8			
T12	02:30		A12		
	02:30	14,4			
T13	02:45		A13		
	02:45	24			
T14	03:00		A14	P3	
	03:00	14,4			
T15	03:15		A15		
	03:15	22,8			
T16	03:30		A16		
	03:30	15,6			
T17	03:45		A17		
	03:45	21,6			
T18	04:00		A18		
	04:00	16,8			
T19	04:15		A19		
	04:15	20,4			
T20	04:30		A20		
	04:30	18			
T21	04:45		A21		
	04:45	19,2			
T22	05:00		A22	P4	K1

Tab. 1: Messzeitpunkte, Probenentnahmezeiten mit jeweiligen Proben und Infusionsrate für die Phase der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I).

T: Zeitpunkt (Time Point), hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, BE: Blutentnahme, A: arterielle Blutprobe, K: Kondensatprobe, P: Atemgasprobe gesammelt mit GC-MS/TENAX.

Die Abb. 4 zeigt den schematischen Untersuchungsablauf mit dem Infusionsschema und den Messzeitpunkten.

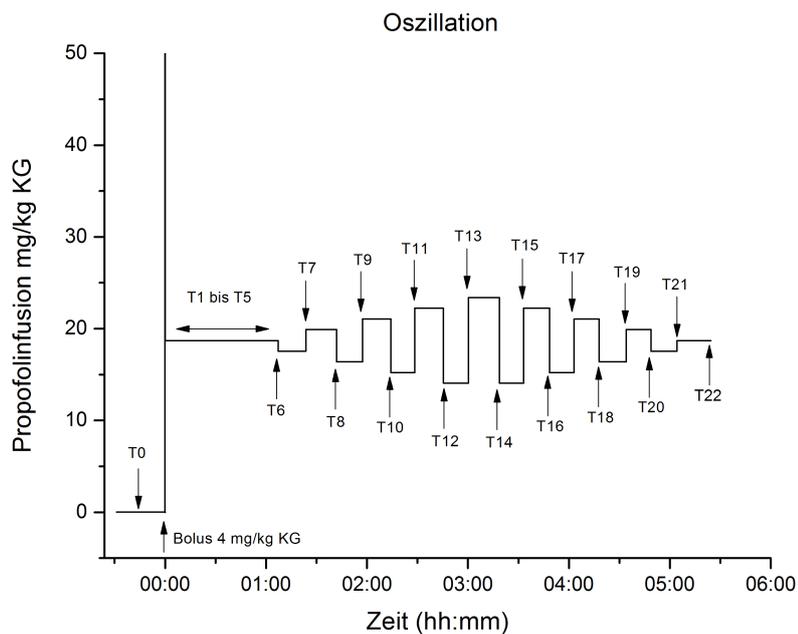


Abb. 4: Schematische Darstellung Phase der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Infusionsschema und Messzeitpunkten. T: Zeitpunkt (Time Point), hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

4.9 Regelkreis „Controller“ (Phase II):

In Phase II steuerte ein geschlossener Regelkreis (Closed-Loop) mit der Regelgröße „Propofolkonzentration im Atemgas“ die Propofolinfusion. Die nachfolgende Zeichnung beschreibt schematisch den Aufbau einer solchen Steuerung (Abb. 5).

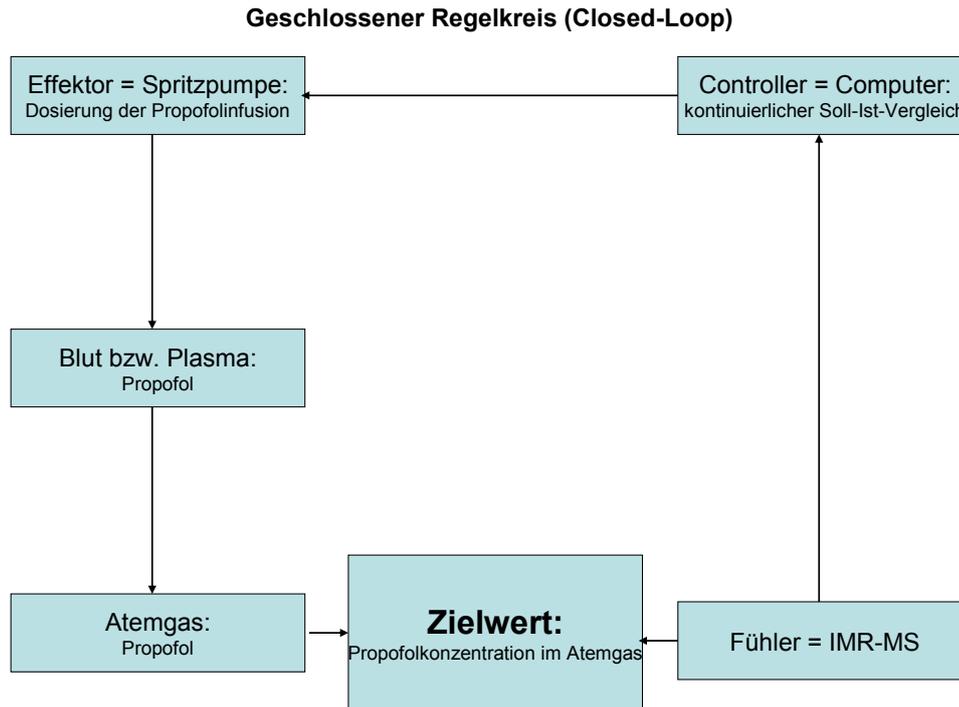


Abb. 5: Schematische Darstellung des Closed-Loop-Regelkreises

Als Regelkreis wird der in sich geschlossene Wirkungsablauf für die Beeinflussung einer physikalischen Größe in einem Prozess bezeichnet. Wesentlich hierbei sind die Rückführung des aktuellen Wertes an den Regler und ein kontinuierlicher Soll-Ist-Vergleich. Für den Aufbau eines geschlossenen Regelkreises (Closed-Loop) sind folgende Basiskomponenten erforderlich:

- (1) Eine Kontrollvariable - hier die Propofolkonzentration im Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS) - mit der das System steuert.
- (2) Ein Zielwert gehört zu dieser Kontrollvariable und wird vom Benutzer definiert - hier eine bestimmte Propofolkonzentration im Atemgas.
- (3) Ein Controller, der den festgelegten Zielwertes über einen Sensor misst und daraufhin nach einen programmierten Algorithmus die Dosierung des Medikamentes anpasst.
- (4) Die Infusionspumpe zur Medikamentenzufuhr als Effektor.

Als Zielwert wurde die Propofolkonzentration im Atemgas gewählt, die zum Zeitpunkt T22 (Ende der Phase I) vom IMR-MS bestimmt wurde. Mit dem

Regelkreis sollte geprüft werden, ob 50% und 100% dieser Zielvariablen (Propofolkonzentration im Atemgas via IMR-MS) im Atemgas als Regelgröße jeweils innerhalb von 60 Minuten erreicht werden können. Hierfür wurde die Infusionsrate über einen Controller im Proportional-Integral-Derivative-Regelkreis (PID Regelkreis) gesteuert. Die aktuelle Atemgaskonzentration - als die Regelgröße - wurde mit dem IMR-MS gemessen und an den Controller übermittelt. Der Controller regelte die Propofolinfusion, die durch eine Spritzenpumpe (= Effektor) (Fresenius Base A Spritzenpumpe, Bad Homburg, Deutschland) erfolgte. Durch die Veränderungen der Propofolinfusion kam es zu Änderungen der Propofolkonzentration im Blut bzw. Plasma und nachfolgend auch im Atemgas. Letztere konnten durch das IMR-MS als Fühler detektiert werden. Zur zusätzlichen Überwachung und Überprüfung zeichneten die Sensoren weiterhin kontinuierlich auf. Diskontinuierlich wurden Plasma-, GC-MS/TENAX und Atemgaskondensat-Proben gesammelt und die Propofolkonzentrationen bestimmt.

Die Tab. 25 im Anhang zeigt die Zielwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten und die Probenentnahmen. Die Untersuchung ist schematisch mit den Messzeitpunkten in der Abb. 6 dargestellt.

TI ist der Zeitpunkt zu Beginn der Untersuchung, TII und TIV sind am Ende des Intervalls, an dem 100% erreicht werden soll. TIII ist der Zeitpunkt an dem am Ende des Intervalls 50% der Zielkonzentration von Propofol im Atemgas erreicht werden soll. TI bis TIV sind in der Abb. 6 mit den angesteuerten Zielwerten graphisch dargestellt:

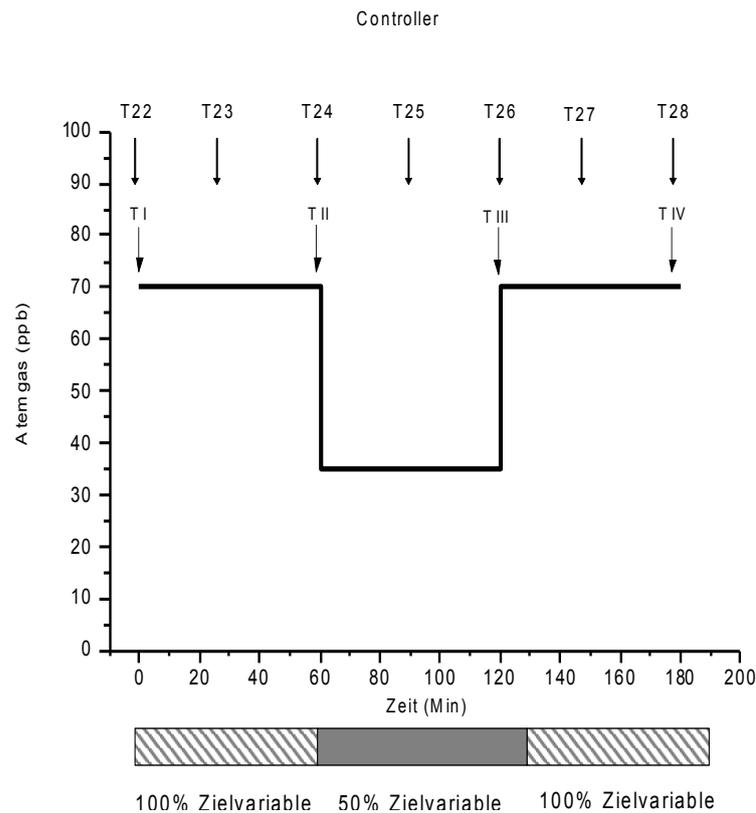


Abb. 6: Schematische Darstellung Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit den Messzeitpunkten T22-T28, sowie T I bis T IV. T: Zeitpunkt (Time Point), Zeit (Min.): Zeit, gemessen in Minuten, ppb: Parts per Billion.

4.10 Blutproben

Nach einem festgelegten Entnahmeschema wurden zu jedem Messzeitpunkt je drei arterielle Blutproben in Lithium-Heparin-Monovetten (S-Monovette, SARSTEDT, Nümbrecht, Deutschland) zur Bestimmung der Propofolkonzentrationen im Plasma entnommen. Die Analyse der Proben erfolgte durch Mitarbeiter im Labor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck.

4.11 Methode zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma

Die Analyse der Triplikate erfolgte zu jedem Entnahmezeitpunkt in folgender Weise: Aus den Vollblutproben wurde durch Zentrifugieren Plasma gewonnen und dieses bis zur Analyse bei -20°C gelagert. Zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma wurden die Proben sowie die Kontrolle und der Standard bei Raumtemperatur aufgetaut und für jede Serie aus dem zugehörigen

Leerplasma (Entnahme zum Zeitpunkt T₀) eine spezifische Kalibrationsreihe angefertigt. Die folgenden Arbeitsschritte wurden bei den Ansätzen durchgeführt: Enteiweißung, Mischung, Inkubation und Zentrifugation. Im Verlauf entstand so ein Überstand, dieser konnte auf eine Synergi-Fusion-Reserved-Phase-Säule (Synergi-Fusion-RP-Säule, Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland) aufgebracht und mittels eines Fluoreszenzdetektors in der Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) aufgetrennt werden [Favetta et al., 2000; Kita et al., 2002; Grossherr et al., 2007]. Proben, die den messbaren Bereich von 0,001 bis 6,0 Mikrogramm pro Milliliter ($\mu\text{g/ml}$) überschritten hatten wurden verdünnt und dann erneut bestimmt [Grossherr et al., 2007].

4.12 Propofol im Atemgas

Die Konzentration von Propofol im Atemgas wird in ppb oder für die Analytik in Nanogramm pro Liter (ng/l) angegeben. Für Propofol im Atemgas gilt, dass 1 ppb der Konzentration von 7,3 ng/l Propofol entsprechen [Grossherr et al., 2006].

4.13 Methoden zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas

(1) IMR-MS

Das IMR-MS kann kontinuierlich Propofolkonzentrationen im Atemgas messen. Dazu wird kontinuierlich in- und expiratorisches Atemgas über ein T-Stück gesammelt.

Das Messprinzip wurde von Hornuss et al. [Hornuss et al., 2007] beschrieben und lässt sich in groben Zügen im Folgenden kennzeichnen: Das Verfahren kann durch gasförmig vorliegende Quecksilberatome einen primären Ionenstrahl bilden. Die Quecksilberionen ionisieren das Propofolmolekül und zerlegen es in Fragmente, die durch das Massenspektrometer detektiert werden können.

Das IMR-MS wurde von der Grundlagenentwicklung der Firma Drägerwerk AG Lübeck zur Durchführung dieser gemeinsamen Versuchsreihe zur Verfügung gestellt.

(2) Sensor

Jeweils eine Atemgasprobenleitung, die direkt hinter dem Tubus an T-Stücke angeschlossen wurde, verbindet die drei unterschiedlichen Sensor-Module mit

dem Tubus. Kontinuierlich wurde über ein Nebenstromverfahren inspiratorisches und expiratorisches Atemgas in die Sensormodule über eine Pumpe gezogen [Hengstenberg 2006]. Die Sensoren wurden von der Firma Dräger entwickelt und zur Verfügung gestellt. Aus vertraglich geregelten Gründen der Geheimhaltung kann, wie am Anfang bereits erwähnt, auf weitere Einzelheiten nicht weiter eingegangen werden.

In dem Sensormodul wird das Gas unter anderem an einem Sensor zu Messung der Propofolkonzentration als auch an einem Temperatursensor vorbeigeleitet.

Über eine Steckverbindung können die Sensorsignale mit einem Computer, der mit einer Analog/Digital-Wandlerkarte ausgestattet ist, ausgelesen werden.

Die vorliegende Sensormesstechnik nutzt die Oxidation von Propofol zu einem Chinon [Dowrie et al., 1996]. Der dadurch erzeugte elektrische Strom im Bereich von nA ist proportional zur Propofolkonzentration im Atemgas. Es wurden drei unterschiedliche Sensoren eingesetzt.

(3) GC-MS/TENAX

Zur diskontinuierlichen Messung von Propofol im Atemgas wurden thermodesorbierende Röhrchen, die das Polymer TENAX enthalten, mit dem Atemgas beaufschlagt. Anschließend erfolgte die Konzentrationsbestimmung in der GC-MS. Die Sammlung der Proben und die Konzentrationsbestimmung in der GC-MS wurden nach einem etabliertem Verfahren durchgeführt [Grossherr et al., 2006]: Über eine Minute wurden mit einer Pumpe 100 ml endexpiratorisches Atemgas durch das T-Stück in das Thermodesorptionsröhrchen (TENAX-Röhrchen, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) gezogen. Dieses Prozedere wurde zu den festgelegten Zeitpunkten wiederholt. Dabei waren die Dauer der Belüftung der Röhrchen und das Inspiration-Expiration-Verhältnis konstant.

Die Analyse der Proben erfolgte durch die Analysetechnik der Dräger Safety AG & Co. mit dem Verfahren der Gaschromatographie-Massenspektrometrie: Die angereicherte Substanz wurde thermisch vom TENAX desorbiert. Das inerte Trägergas Helium überführte diese Stoffe über eine Kühlfalle in die GC-MS. Die Trennung des Substanzgemisches erfolgte über eine Kapillargaschromatographie und die anschließende Analyse durch einen massenselektiven Detektor. Die Identifizierung konnte anhand der Retentionszeit

und durch einen computerunterstützten Vergleich der aufgenommenen Massenspektren mit einer Bibliothek erfolgen. Die quantitative Bestimmung erfolgte über einen externen Standard.

Die TENAX-Röhrchen stellte die Firma Dräger zur Verfügung.

4.14 Propofol im Atemgaskondensat

Die Atemgaskondensatproben wurden bei sechs Tieren zum Messzeitpunkt TI, TII, TIII und TIV in Lithium-Heparin-Röhrchen (S-Monovette, SARSTEDT, Nümbrecht, Deutschland) gesammelt. Das Kondensat zum Messzeitpunkt TI entstand über den Zeitraum der vorherigen sechsstündigen Propofolnarkose (periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“), die nachfolgenden Kondensatproben (TII bis TIV) jeweils nach einer weiteren einstündigen Propofolapplikation.

Zur Bestimmung der Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat wurden die Proben in eine RP-HPLC transferiert. Die Methode zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgaskondensat ist eng angelehnt an die etablierte Bestimmung im Plasma.

Die Analyse der Kondensatproben erfolgte zu jedem Messzeitpunkt in folgender Weise: Kalibratoren und Kontrollen wurden durch die Aufstockungen von physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Kondensate lagerten bei -20°C. Für die weitere Bestimmung wurden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und 5 Minuten bei 14000 Umdrehung pro Minute zentrifugiert. 20 Mikroliter (µl) des Überstandes konnten auf eine Synergi-Fusion-RP-Säule aufgebracht und in der RP-HPLC aufgetrennt werden. Das Propofol wurde fluorimetrisch detektiert. Der Messbereich im Kondensat lag zwischen 2 und 300 µg/l. Verdünnungen waren nicht erforderlich.

4.15 BIS

Der BIS wurde zur kontinuierlichen Überwachung der Narkosetiefe ermittelt. Für die Messungen wurden Elektroden auf der linken Stirn der Tiere platziert. Das elektroenzephalographische Signal konnte kontinuierlich aufgezeichnet und so ein Maß für die elektrische Aktivität im Gehirn ermittelt werden. Der BIS ist skaliert zwischen 0 und 100. Ein Wert von 100 entspricht der Wachheit, ein Wert von 0 einem isoelektrischen Elektroenzephalogramm (EEG). Der BIS-Wert

wurde alle 5 Sekunden neu bestimmt. Die BIS-Daten konnten kontinuierlich mit dem Programm HyperTerminal (Microsoft Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) über eine RS232-Schnittstelle aufgezeichnet werden. Für die Auswertung zu den definierten Zeitpunkten wurde der Mittelwert über eine Messphase von 20 Sekunden herangezogen (jeweils 10 Sekunden vor und nach dem Messzeitpunkt).

4.16 Kontinuierliche Datenaufzeichnung

Die durch das IMR-MS bzw. die Sensoren gemessenen Werte wurden über eine RS232- Schnittstelle an einen Computer übertragen und aufgezeichnet.

Zur Übertragung der Daten auf ein zeitgleiches Raster wurden die initialen Computer-Zeiten synchronisiert.

4.17 Statistische Analyse

Alle Daten wurden zur weiteren Verarbeitung, Darstellung und Auswertung entsprechend der Zeitachsen in das Programm OriginPro 9.1 (Additive GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) überführt.

Die statistische Analyse wird im Folgenden für die Phasen 0, I und II dargestellt:

(1) Kalibrierung (Phase 0)

Für das IMR-MS bzw. die Sensoren wurden die Anzahl der Zusammenstöße bzw. der Grundstrom als Sensorstrom vor Beginn der Propofolbegasung und die Anzahl der Zusammenstöße bzw. der Signalstrom während der Propofolbegasung mit 60 ppb bestimmt. Die Anzahl der Zusammenstöße bzw. der Grundstrom wurde als Mittelwert aus den letzten 20 Einzelwerten vor Beginn der Propofolbegasung (Zeitpunkt 00:00:00) bestimmt. Die Anzahl der Zusammenstöße bzw. der Signalstrom während der Propofolbegasung mit 60 ppb wurde als Mittelwert aus den letzten 20 Einzelwerten fünf Minuten vor Beendigung der Propofolbegasung ermittelt. Aus dem Grund- und Signalstrom konnten der Hub und die Empfindlichkeit bestimmt werden (s. Abb. 7). Die Empfindlichkeit in nA/ppb ist der Quotient aus Hub und 60 ppb.

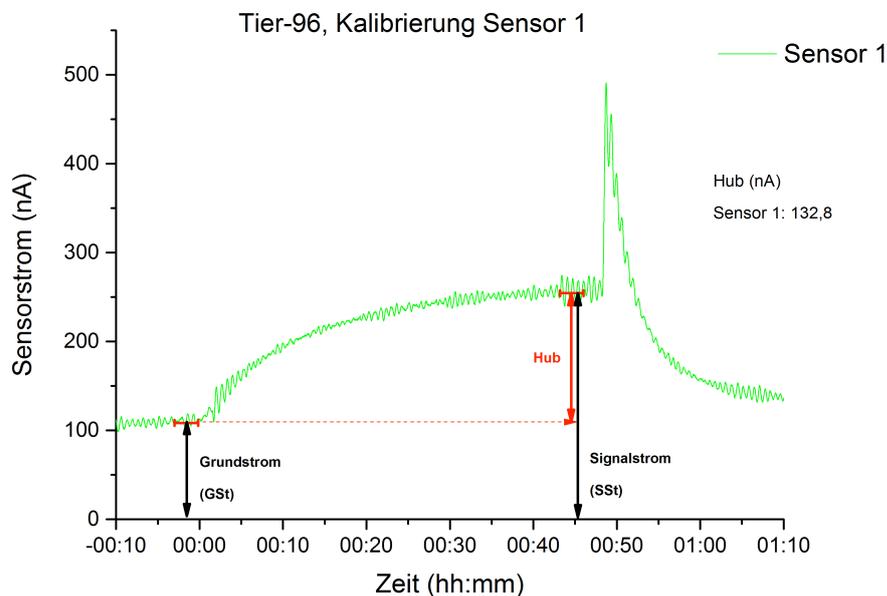


Abb. 7: Auswertschema zur Ermittlung von Grundstrom, Signalstrom und Hub an einer beispielhaften Signalantwort (Tier-96, Sensor 1), Kalibrierung (Phase 0). hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, nA: Nanoampere, GSt: Grundstrom, SSt: Signalstrom.

Für das IMR-MS wurden der Hub während der Propofolbegasung mit 60 ppb ermittelt (entspricht 100% des Hubs) und zur weiteren Analyse die Zeitfenster nach Beginn der Propofolbegasung bis zum Erreichen von 50% des Hubs (bezeichnet als T 0-50) und 90% des Hubs (bezeichnet als T 0-90), sowie die Zeitfenster nach der Beendigung der Propofolbegasung und Wechsel auf Raumluft bis zum Erreichen von 50% (bezeichnet als T 100-50) und 10% (bezeichnet als T 100-10) des Hubs bestimmt (s. Abb. 8).

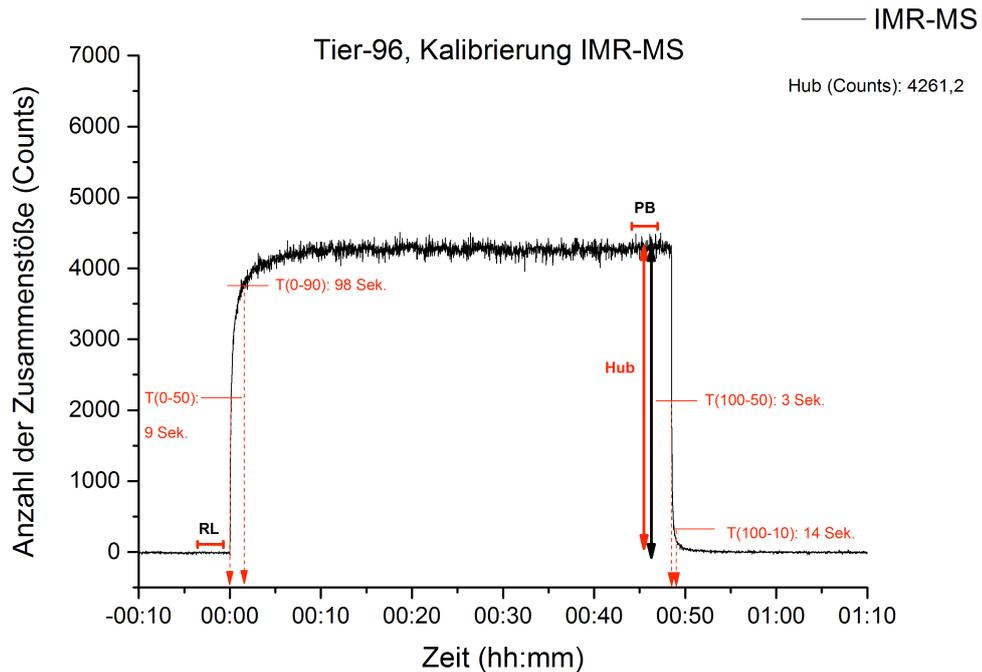


Abb. 8: Auswertschema zur Analyse des Zeitfensters T(0-50), T(0-90), T(100-50), T(100-10) an einer beispielhaften Signalantwort (Tier-96, IMR-MS), Kalibrierung (Phase 0), mit Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluf bzw. Propofolbegasung und Hub für das IMR-MS. IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, T: Zeitpunkt (Time Point), RL: Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluf, PB: Anzahl der Zusammenstöße bei Propofolbegasung.

Die Temperatur zu Beginn der Kalibrierungsmessung wurde als Mittelwert aus den letzten 20 Einzelwerten zu Beginn der Begasung mit Raumluf ermittelt. Die Temperatur zum Ende der Kalibrierung wurde als Mittelwert aus den letzten 20 Einzelwerten vor Beendigung der Begasung mit Raumluf bestimmt. Die Temperaturdifferenzen während der Kalibrierungsmessung wurden ermittelt.

(2) periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) Plasma

Für die Propofolkonzentrationen im Plasma wurde zu jedem Messzeitpunkt der Mittelwert aus 3 Einzelwerten berechnet.

Atemgas, diskontinuierlich

Die diskontinuierlichen Propofolkonzentrationen im Atemgas, die mit der GC-MS ermittelt wurden, wurden zu den Messzeitpunkten T0, T6, T14 und T22 als Mittelwert aus zwei Einzelwerten bestimmt.

Atemgas, kontinuierlich

Da das IMR-MS und die Sensoren verschiedene Datenaufnahmeraten haben, musste mit verschiedenen Anzahlen an Datenpunkten gefiltert werden. Die Messdaten des IMR-MS wurden mit dem Filter „gleitender Durchschnitt“ mit 9 Punkten, die Messdaten der Sensoren hingegen mit 50 Punkten geglättet. Für die Auswertung des IMR-MS und der Sensoren wurden zu jedem Messzeitpunkt (T0 bis T22) jeweils Mittelwert und Standardabweichung aus den Messwerten 20 Sekunden vor und 20 Sekunden nach dem jeweils definierten Messzeitpunkt berechnet.

Die erhobenen Daten wurden als nicht normal verteilt betrachtet und entsprechend als Median und 25/75-Perzentile dargestellt.

Die kontinuierlich mit dem IMR-MS bzw. diskontinuierlich mit der GC-MS gemessenen Propofolkonzentrationen im Atemgas wurden unter Berechnung der Differenzen zwischen IMR-MS und GC-MS zu den Messzeitpunkten T0, T6, T14 und T22 verglichen. Für die Erfassung eines Unterschiedes wurde zunächst der Test nach Friedman verwendet. Lag ein signifikantes Ergebnis vor (p -Wert (p) < 0,05), erfolgte der Test nach Wilcoxon paarweise.

Der Vergleich von IMR-MS und Sensoren bzw. von IMR-MS und GC-MS erfolgte zu jedem Messzeitpunkt mit einer Korrelations- und Regressionsanalyse.

Die Gegenüberstellung der Daten des IMR-MS und der Sensoren basiert auf dem Verfahren von Bland und Altman [Altman und Bland, 1983 und 1999; Bland und Altman, 1986, 1995, 1999 und 2007; Mantha et al., 2000] für jeden Messzeitpunkt.

Um eine Änderung der Infusionsrate durch eine Änderung der Atemgaskonzentration von Propofol, durch das IMR-MS gemessen, zu ermitteln, wurde folgendes Kriterium ermittelt:

Eine Änderung galt als detektiert, falls diese gleich oder größer der dreifachen Standardabweichung war. Die Standardabweichung wurde für jedes Tier zu jedem Messzeitpunkt berechnet. Das Zeitfenster bis zur detektierbaren Änderung wurde im jeweiligen Messintervall bestimmt. Die Auswertung erfolgte getrennt für die Erhöhung bzw. Reduzierung der Infusionsrate. Wenn keine Änderung detektiert werden konnte, so bedeutet dieses, dass die dreifache Standardabweichung in diesem Zeitintervall nicht erreicht wurde.

Propofolkonzentrationen Plasma versus (vs.) Atemgas

Die Gegenüberstellung der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas, erhoben durch das IMR-MS, basiert auf dem Verfahren des relativen Bland und Altman Vergleiches [Takita et al., 2007] zu jedem Messzeitpunkt. Die Konzentrationen wurden hierfür normiert: Für jede Untersuchung wurde jeweils die maximale Plasma- bzw. Atemgaskonzentration als 100% gesetzt. Die weiteren Konzentrationen wurden zu dem Maximalwert ins Verhältnis gesetzt. Für jeden Messzeitpunkt erfolgte der Vergleich von Plasma- und Atemgaskonzentrationen (gemessen durch das IMR-MS) mit einer linearen Regressionsanalyse zu der Ermittlung von Korrelationskoeffizienten, Bestimmtheitsmaß als Einzelwert und im Median, sowie den daraus folgenden Steigungen und Achsenabschnitten.

Propofolkonzentration Plasma und Atemgas vs. BIS

Zur Untersuchung der Verbindung zwischen der Propofolkonzentration im Plasma bzw. Atemgas und der elektroenzephalographischen Aktivität wurde das BIS-Signal nach dem Messzeitpunkt T0 dahingehend untersucht, ob ein BIS-Wert kleiner 40 erreicht wurde. Bei einem BIS kleiner 40 ist von einer tiefen Narkose auszugehen [Johansen und Sebel, 2000]. Es wurde das Zeitfenster bis zum Erreichen dieses Wertes ermittelt. Außerdem wurde untersucht, ob es im weiteren Untersuchungsverlauf zu einem BIS-Anstieg über 40 gekommen ist.

(3) Regelkreis „Controller“ (Phase II)

Die Auswertung von Plasma sowie diskontinuierlichen und kontinuierlichen Atemgaskonzentrationen erfolgte wie in Phase I.

Die erhobenen Daten wurden ebenfalls als nicht normal verteilt betrachtet und entsprechend als Median und 25/75-Perzentile dargestellt.

Die durch das IMR-MS gemessenen Propofolkonzentrationen im Atemgas zum Messzeitpunkt T22 wurden als Ausgangswert für den Zielwert genommen und als 100% gesetzt.

Die Atemgaskonzentration zu den Messzeitpunkten T23 bis T28 wurden normiert und verglichen. Zu den Zeitpunkten T23 und T24 sollten 100% des Ausgangswertes angestrebt werden. Bei den Zeitpunkten T25 und T26 wurden 50% und im weiteren Verlauf bei T27 und T28 wieder 100% des Ausgangswertes angesteuert.

Für die Messzeitpunkte T22 bis T28 wurden die durch IMR-MS und GC-MS gemessenen Propofolkonzentrationen im Atemgas ermittelt und die Differenzen zwischen ihnen berechnet. Für die Erfassung eines Unterschiedes wurde zunächst der Test nach Friedman verwendet. Lag ein signifikantes Ergebnis vor ($p < 0,05$), erfolgte der Test nach Wilcoxon paarweise.

Die Gegenüberstellung der Daten des IMR-MS und der Sensoren basiert auf einer Korrelations- und Regressionsanalyse, sowie auf dem Verfahren von Bland und Altman [Altman und Bland, 1983 und 1999; Bland und Altman, 1986, 1995, 1999 und 2007; Mantha et al., 2000] zu jedem Messzeitpunkt.

Der Vergleich von IMR-MS und Sensoren bzw. von IMR-MS und GC-MS erfolgte zu jedem Messzeitpunkt mit einer Korrelations- und Regressionsanalyse.

Ansteuerung des Zielwertes

Nach dem Wechsel der Zielkonzentrationen auf 50% wurde untersucht, ob und in welchem Zeitfenster 75% und 50% des ursprünglichen Zielwertes nach dem Messzeitpunkt T24 erreicht werden konnten (s. Abb. 9).

Entsprechend wurde nach dem Wechsel auf wieder 100% der vorgegebenen Zielkonzentration geprüft, ob und in welchem Zeitfenster ab dem Messzeitpunkt T26 75% bzw. 100% des Zielwertes erreicht wurden (s. Abb. 9). Für die Erfassung eines Unterschiedes wurde zunächst der Test nach Friedman verwendet. Lag ein signifikantes Ergebnis vor ($p < 0,05$), erfolgte der Test nach Wilcoxon paarweise.

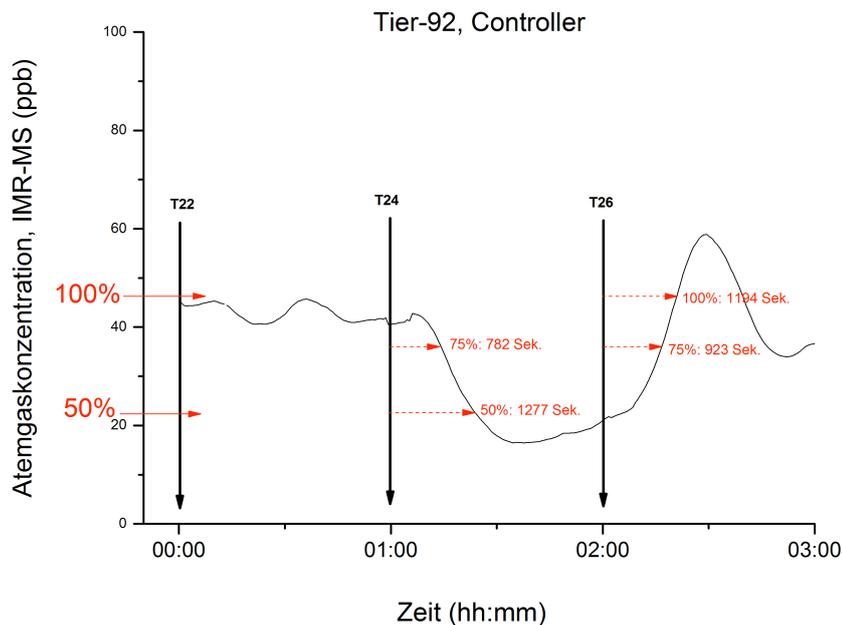


Abb. 9: Auswertschema für Regelkreis „Controller“ (Phase II) an einer beispielhaften Signalantwort (Tier-92). Die durch das IMR-MS gemessene Propofolkonzentration im Atemgas zum Messzeitpunkt T22 wurde als Ausgangswert für den Zielwert genommen und als 100% gesetzt.

Analyse des Zeitfensters bis zum Erreichen von 75% und 50% des Zielwertes im Atemgas, gemessen vom Messzeitpunkt T24.

Analyse der Zeitfenster bis zum Erreichen von 75% und 100% des Zielwertes, gemessen vom Messzeitpunkt T26.

IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, T: Zeitpunkt (Time Point), ppb: Parts per Billion.

Zielwert und Propofolkonzentration im Plasma

Um die Auswirkung der Änderungen des Zielwertes im Plasma untersuchen zu können, wurden die Propofolkonzentrationen im Plasma normiert. Die Propofolkonzentrationen im Plasma zum Messzeitpunkt T22 wurden zur Normierung als 100% gesetzt (Ausgangswert) und mit den Konzentrationen zu den Zeitpunkten T23 bis T28 im Verhältnis verglichen.

Für jeden Messzeitpunkt erfolgte die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Propofolkonzentrationen im Atemgas (IMR-MS bzw. GC-MS) und Plasma mit einer Korrelations- und Regressionsanalyse.

Zielwert und BIS

Der BIS wurden zu den Messzeitpunkten T22 bis T28 als Mittelwert über eine Messphase von 20 Sekunden bestimmt. Anschließend erfolgte der Vergleich der BIS-Wert zum Messzeitpunkt T22 mit den BIS-Werten der Messzeitpunkten T23 bis T28, um die Verbindung zwischen Änderung der Zielvariablen und der elektroenzephalographischen Aktivität zu untersuchen.

Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat, Atemgas und Plasma

Die Propofolkonzentrationen im Atemkondensat, Atemgas (IMR-MS und GC-MS) und Plasma wurden zu den Zeitpunkten TI bis TIV gegenübergestellt. Für die Erfassung eines Unterschiedes bei mehreren abhängigen Zeitpunkten wurde zunächst der Test nach Friedman verwendet. Lag ein signifikantes Ergebnis vor ($p < 0,05$), erfolgte der Test nach Wilcoxon paarweise.

Der Anteil der theoretischen Propofolkonzentration im Atemgaskondensat an den Propofolkonzentrationen im Atemgas (gemessen durch das IMR-MS) bei vollständiger Verdampfung (in %) wurde berechnet. Dafür wurde folgender Umrechnungsfaktor für die flüssige / gasförmige Phase verwendet:

1 Liter flüssiges H₂O hat 55,6 Mol

1 Mol gasförmiges H₂O hat 24,4 Liter, daraus ergibt sich:

Umrechnungsfaktor: $55,6 \times 24,4 = 1355$.

5. Ergebnisse

5.1 Untersuchungskollektiv

Es konnten 10 Tiere untersucht werden.

Die ersten zwei Untersuchungen (Tier-101 und Tier-90) wurden zur Etablierung des Untersuchungsprotokolls verwendet und wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Es konnten daher 8 Tiere in die endgültige Auswertung eingeschlossen werden (Tier-91 bis Tier-98). Die graphischen Darstellungen der Untersuchungen für Tier-101 und Tier-90 sind im Anhang (Abb. 21 und Abb. 22) zu finden.

Das Tier-95 entwickelte in Untersuchungsphase Regelkreis „Controller“ (Phase II) eine therapieresistente Hypothermie (Körpertemperaturen um 34,9°C), eine Bradycardie (Herzfrequenz um 50/Min.) und Hypotonie (RR um 80/40mmHg). Das Tier-98 musste zu Beginn der Untersuchung reanimiert werden und war über die Dauer der gesamten Untersuchung katecholaminpflichtig. Weitere Besonderheiten sind in der Tab. 2 aufgelistet.

Auffälligkeiten während den Untersuchungen, Tier-91 bis Tier-98

	Phase 0	Phase I	Phase II
Tier-91	Daten von Sensor 3 aus technischen Gründen nicht in die graphische Darstellung Origin überführbar		
Tier-92	Ausfall der Pumpe zur Luftzufuhr im Sensormodul bei Sensor 2 und 3 zu Beginn der Kalibrierungsmessung	Ausfall Sensor 2 zum Messzeitpunkt T13,T14	
Tier-93	Ausfall Sensor 1		kurzer Ausfall von Sensor 1, 2, 3 bei Einstellung von 50% des Zielwertes
Tier-94	IMR-MS zeichnet erst 5 Minuten nach Beginn der Propofolbegasung auf		
Tier-95			Therapieresistente Hypothermie und Bradycardie
Tier-96			
Tier-97			
Tier-98		Katecholamingabe	Katecholamingabe

Tab. 2: Auffälligkeiten für die Untersuchungsabschnitte (1) Kalibrierung (Phase 0), (2) periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) und (3) Regelkreis „Controller“ (Phase II).

Kalibrierung (Phase 0):

5.2 Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren mit einem künstlich hergestellten Propofolgas

Am Ort der Versuchsdurchführung konnten das IMR-MS und die Sensoren mit dem beschriebenen Verfahren reproduzierbar kalibriert werden. Die Abb. 10 zeigt beispielhaft einen Überblick des Untersuchungsabschnittes Kalibrierung (Phase 0) für Tier-96 mit Grundstrom, Signalstrom und Hub für die drei Sensoren und in Abb. 11 für das IMR-MS mit Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluft bzw. Propofolgas, sowie den Hub. Für die restlichen Tiere sind die graphischen Darstellungen der Kalibrierungen im Anhang (Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26) hinterlegt.

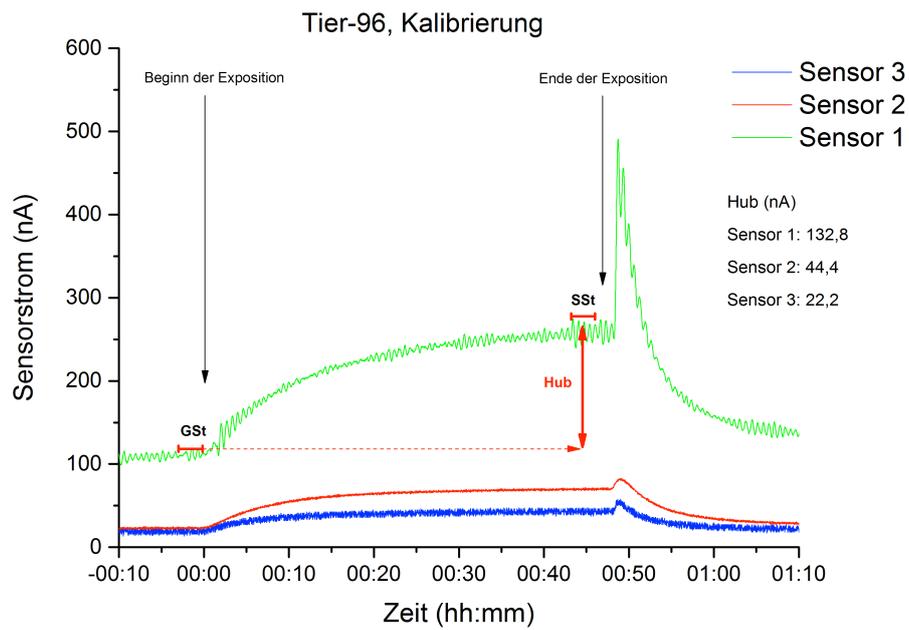


Abb. 10: Überblick Tier-96, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas (Beginn der Exposition) und anschließend Raumluft (Ende der Exposition), dargestellt mit Grundstrom, Signalstrom und Hub für Sensor 1. T: Zeitpunkt (Time Point), nA: Nanoampere, GSt: Grundstrom, SSSt: Signalstrom.

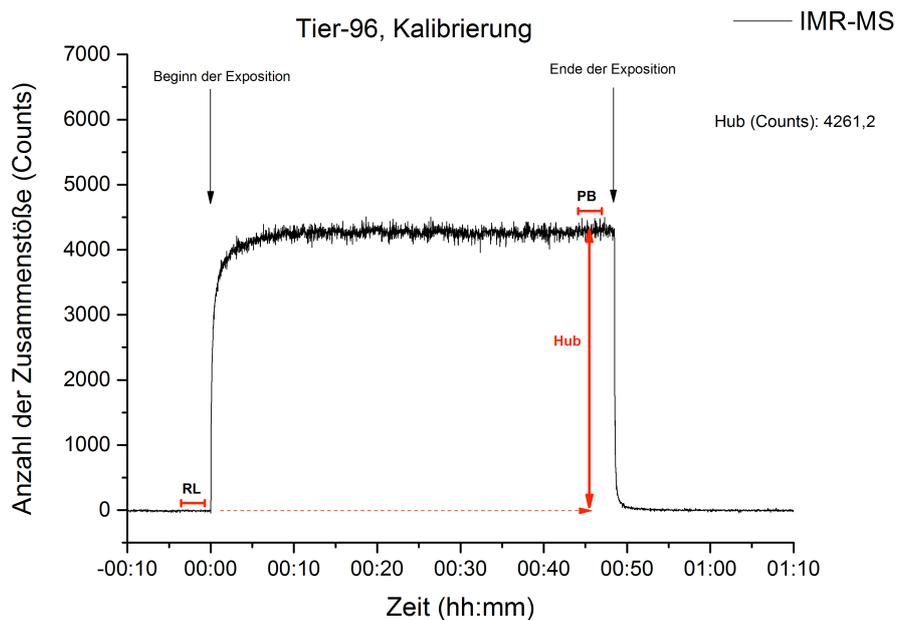


Abb. 11: Überblick Tier-96, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas (Beginn der Exposition) und anschließend Raumluft (Ende der Exposition), dargestellt mit Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluft bzw. Propofolbegasung und Hub für das IMR-MS.

IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, T: Zeitpunkt (Time Point), RL: Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluft, PB: Zusammenstöße bei Propofolbegasung.

Die Verfahren waren mit einem hohen technischen Aufwand verbunden. Bei drei Kalibrierungsmessungen mussten Abweichungen festgestellt werden (s. Tab. 2). Die Pumpe zur Luftzufuhr bei Sensor 2 und 3 fiel in der Untersuchung Tier-92 zu Beginn der Kalibrierung aus. Der Sensor 1 fiel in der Kalibrierungsmessung Tier-93 aus, das IMR-MS zeichnete bei einer Untersuchung (Tier-94) erst circa 5 Minuten nach Beginn der Propofolbegasung auf. Diese Daten sind nicht in die Auswertung mit eingeflossen.

Die Sensoren zeigten ein unterschiedliches Ansprechen auf Propofol nach Beginn der Begasung mit Propofol als das IMR-MS (s. Abb. 10 sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26 im Anhang).

Bei den Sensoren wurde nach Ende der Applikation des Propofolgasgemisches der ursprüngliche Grundstrom/Ausgangswert nur sehr langsam angestrebt und letzten Endes nicht erreicht (s. Abb. 10 sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26 im Anhang). Dieses wird als Drifteffekt bezeichnet und war ausschließlich bei

den Sensoren – und nicht jedoch bei dem IMR-MS – feststellbar (s. Abb. 10 und Abb. 11, sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26 im Anhang).

Das IMR-MS erreichte – im Gegensatz zu den Sensoren – nach Beendigung der Applikation wieder den Ausgangswert.

Nach Beendigung der Propofolgaszufuhr zeigten die Sensoren einen äußerst steilen und kurzzeitigen Anstieg im Sensorsignal (s. Abb. 10 sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26 im Anhang). Dieser Anstieg war auf den Wechsel von trockenem Propofolgas auf die angefeuchte Raumluft zurückzuführen. Dieser plötzliche und steile Anstieg hatte keinen Einfluss auf die Kalibrierung.

Die Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluft bzw. Propofolgas, Hub und Empfindlichkeit sind für das IMR-MS in Tab. 3 dargestellt.

Aus vertraglich vereinbarten Gründen musste auf eine Charakterisierung der Sensoren in der vorliegenden Arbeit verzichtet werden, die Darstellung der Charakteristika beschränkt sich daher auf das IMR-MS.

IMR-MS: Anzahl der Zusammenstöße bei Raumluft bzw. Propofolgas, Hub und Empfindlichkeit während der Kalibrierung

Parameter	Median	25% Perzentil	75% Perzentil
Anzahl der Zusammenstöße zum Start der Messung [Counts]	0	0	0
Anzahl der Zusammenstöße nach 15 Minuten Einlaufphase "Ausgangswert" [Counts]	-4,5	-8,1	-0,8
Anzahl der Zusammenstöße bei Propofolgas "Exposition" [Counts]	4387	4169	4635
Hub [Counts]	4391	4177	4643
Empfindlichkeit [Counts/ppb]	73,2	69,6	77,4

Tab. 3: Anzahl der Zusammenstöße zum Start der Messung, bei Raumluft nach 15 Minuten Einlaufphase bzw. bei Propofolgas sowie Hub und Empfindlichkeit während der Kalibrierung (Phase 0) für das IMR-MS. Anzahl der durchgeführten Messungen (n) = 7. IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie.

Die Zeitfenster, bis das IMR-MS nach dem Wechsel von Raumluft auf das Propofolgas 50% (T 0-50) bzw. 90% (T 0-90) des Hubs und nach dem Wechsel

von der Propofolbegasung zurück auf Raumlufthegasung 50% (T 100-50) bzw. 10% (T 100-10) des Hubs erreichte, sind in Tab. 4 dargestellt. Bei der Untersuchung Tier-92 wurde 10% des Hubs nach Beendigung der Propofolbegasung (T 100-10) nicht erreicht. Die Tab. 4 zeigt die jeweiligen Zeitfenster im Vergleich.

Kalibrierung: zeitlicher Verlauf des Hubs nach Beginn der Propofolbegasung und nach Beendigung der Propofolbegasung für das IMR-MS

zeitlicher Verlauf	T (0-50)	T (0-90)	T (100-50)	T (100-10)
Einheit	Sekunden	Sekunden	Sekunden	Sekunden
Anzahl der erreichten Hub-Zielwerte (N)	N = 7	N = 7	N = 7	N = 6
Tier-91	15	127	1	7
Tier-92	12	63	4	n.b.
Tier-93	4	78	8	39
Tier-94	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tier-95	6	33	4	18
Tier-96	9	98	3	14
Tier-97	3	77	6	19
Tier-98	7	88	13	23
Median	7	78	4	19
25% Perzentil	5	70	4	15
75% Perzentil	11	93	7	22

Tab. 4: Gegenüberstellung der Zeitfenster für das IMR-MS bis zum Erreichen von 50% (T 0-50) bzw. 90% (T 0-90) des Hubs nach Beginn der Propofolbegasung und 50% (T 100-50) bzw. 10% (T 100-10) des Hubs nach Beendigung der Propofolbegasung, Kalibrierung (Phase 0). IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, T: Zeitpunkt (Time Point), n.b.: nicht bestimmbar.

Für die Sensormodule 1 bis 3 sind vor und nach der Kalibrierungsmessung die Temperaturunterschiede bestimmt worden (s. Tab. 26 im Anhang).

Periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I):

5.3 Propofol im Plasma und Atemgas (kontinuierliche und diskontinuierliche Messung) bei regelmäßigen Änderungen der Propofoldosierung

Nach der Bolusgabe und dem Start der kontinuierlichen Infusion ließ sich Propofol im Atemgas durch das IMR-MS und die drei Sensoren kontinuierlich, sowie diskontinuierlich durch die GC-MS messen. Die gemessenen Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (IMR-MS und Sensor 1 bis 3) sind in der Tab. 5 und graphisch im Anhang (Abb. 27 und Abb. 28) dargestellt. Bei identischer Propofoldosierung waren interindividuelle Unterschiede von Propofol bei der Messung im Atemgas erkennbar.

Propofol im Plasma und Atemgas bei regelmäßigen Änderungen der Propofoldosierung

Parameter	Einheit	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	
Dosierung	mg/kg KG pro Stunde	0	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	18	20,4	
Sensor 1	Median	ppb	0,4	5,0	14,9	21,5	28,7	34,2	36,1	34,0	39,5
	25% Perzentil	ppb	0,1	3,2	9,6	10,4	16,0	19,3	25,6	27,4	25,2
	75% Perzentil	ppb	1,2	9,0	19,5	23,4	35,0	40,3	47,9	55,0	57,7
Sensor 2	Median	ppb	0,1	2,4	13,4	16,3	20,5	23,7	33,0	36,5	40,2
	25% Perzentil	ppb	-0,1	1,3	9,2	13,3	17,7	21,1	26,5	26,8	31,0
	75% Perzentil	ppb	0,1	3,9	14,8	22,3	31,5	32,8	39,7	47,5	57,0
Sensor 3	Median	ppb	0,0	6,5	16,3	16,0	22,0	26,9	31,0	35,5	41,0
	25% Perzentil	ppb	-0,8	2,6	13,8	14,1	18,8	21,3	24,3	24,3	26,0
	75% Perzentil	ppb	0,3	9,1	20,4	21,1	24,6	29,2	40,6	48,7	56,8
IMR-MS	Median	ppb	0,4	21,8	16,9	16,1	17,7	19,7	23,9	24,6	31,0
	25% Perzentil	ppb	0,2	16,8	13,1	12,5	14,6	16,5	20,6	20,9	22,3
	75% Perzentil	ppb	1,3	25,8	23,3	26,4	30,4	28,5	33,2	39,4	48,0
Plasma	Median	µg/ml	0,0	5,9	6,3	6,6	6,9	7,5	8,6	8,6	9,7
	25% Perzentil	µg/ml	0,0	5,5	6,0	6,2	6,6	6,9	8,0	7,5	8,6
	75% Perzentil	µg/ml	0,1	6,4	6,9	7,0	7,5	8,0	9,7	9,7	11,3

(a)

Parameter	Einheit	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	
Dosierung	mg/kg KG pro Stunde	16,8	21,6	15,6	22,8	14,4	24	14,4	
Sensor 1	Median	ppb	41,2	44,6	44,6	49,6	47,7	65,6	55,7
	25% Perzentil	ppb	25,1	28,3	26,5	32,0	33,4	41,3	36,8
	75% Perzentil	ppb	58,3	65,8	65,9	73,7	74,7	90,1	87,8
Sensor 2	Median	ppb	42,5	48,4	51,4	59,4	63,7	72,6	73,7
	25% Perzentil	ppb	34,5	40,7	40,6	50,4	49,4	58,3	63,8
	75% Perzentil	ppb	60,6	69,6	73,2	84,7	88,7	101,8	107,1
Sensor 3	Median	ppb	42,3	52,2	53,4	61,3	62,0	73,4	74,9
	25% Perzentil	ppb	27,4	32,5	31,1	40,0	43,2	48,2	50,0
	75% Perzentil	ppb	60,3	69,9	73,5	86,8	87,5	102,3	108,1
IMR-MS	Median	ppb	32,8	43,2	39,7	53,6	46,9	61,4	54,1
	25% Perzentil	ppb	21,9	25,8	24,2	32,3	29,2	40,0	35,4
	75% Perzentil	ppb	48,8	60,0	58,1	73,2	69,0	87,5	78,7
Plasma	Median	µg/ml	9,1	10,4	9,3	12,1	9,6	13,1	10,0
	25% Perzentil	µg/ml	7,9	9,1	7,4	9,3	7,7	10,7	9,2
	75% Perzentil	µg/ml	10,6	11,9	10,6	13,8	10,4	13,5	10,9

(b)

Parameter	Einheit	T16	T17	T18	T19	T20	T21	T22	
Dosierung	mg/kg KG pro Stunde	22,8	15,6	21,6	16,8	20,4	18	19,2	
Sensor 1	Median	ppb	59,5	61,1	64,6	62,3	64,8	62,8	62,9
	25% Perzentil	ppb	39,0	39,7	42,7	42,6	44,3	45,9	47,0
	75% Perzentil	ppb	95,7	97,0	102,0	101,7	102,9	107,5	108,9
Sensor 2	Median	ppb	80,8	81,9	89,4	89,7	90,2	89,6	91,6
	25% Perzentil	ppb	68,4	68,5	73,7	73,4	77,0	80,0	82,0
	75% Perzentil	ppb	119,8	118,7	127,8	131,2	132,6	134,1	138,8
Sensor 3	Median	ppb	83,8	83,1	88,5	88,8	89,3	89,2	91,5
	25% Perzentil	ppb	57,7	56,6	60,4	61,0	62,6	65,2	68,5
	75% Perzentil	ppb	118,6	119,2	123,5	122,2	126,7	134,1	136,2
IMR-MS	Median	ppb	69,0	62,3	73,2	67,5	70,6	68,8	71,7
	25% Perzentil	ppb	42,0	36,8	44,0	39,1	43,6	44,2	46,6
	75% Perzentil	ppb	98,5	91,1	103,6	96,5	103,3	102,1	114,0
Plasma	Median	µg/ml	12,9	11,0	13,4	11,5	12,4	11,4	11,7
	25% Perzentil	µg/ml	9,3	8,5	10,3	9,1	9,9	10,2	10,4
	75% Perzentil	µg/ml	13,9	11,8	14,2	11,9	13,0	12,5	13,1

(c)

Tab. 5: Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (IMR-MS und Sensor 1 bis 3) für die Messzeitpunkte (a) T0-T8, (b) T9-T15 und (c) T16-T22, periodische Änderungen der Dosierung „Oszillation“ (Phase I). T: Zeitpunkt (Time Point).

Die Abb. 12 zeigt für den Untersuchungsabschnitt der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) am Beispiel von Tier-95 die Verläufe der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (kontinuierlich mit dem IMR-MS und den 3 Sensoren sowie diskontinuierlich mit der GC-MS gemessen), den BIS-Verlauf und die Propofoldosierung. Die Übersichten der anderen Untersuchungen sind im Anhang dargestellt (s. Abb. 27 und Abb. 28).

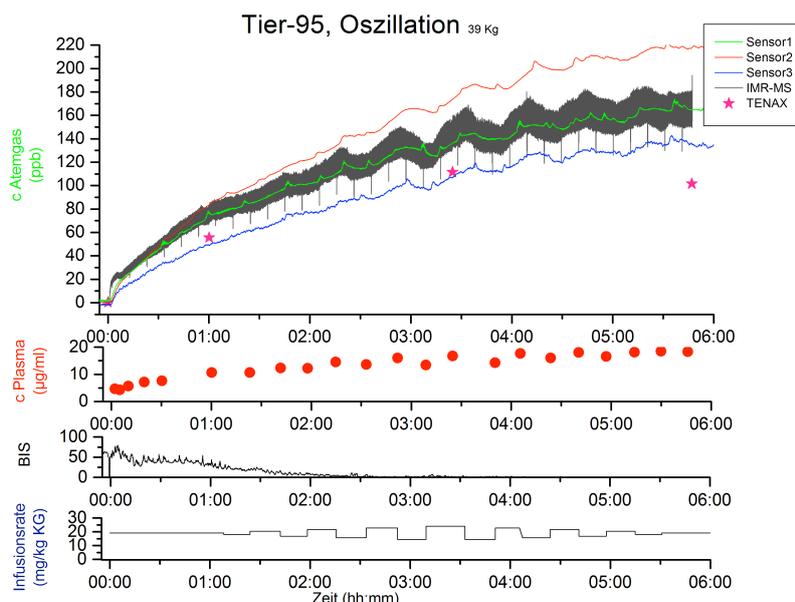


Abb. 12: Übersicht Phase der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Infusionsschema, BIS, Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS (grau), Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) und GC-MS/TENAX) beispielhaft für Tier-95.

BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit gemessen in Stunden und Minuten.

Die oszillierenden Änderungen der Propofoldosierung waren im IMR-MS und bei allen Sensoren in allen Untersuchungen in der Tendenz erkennbar (s. Abb.12 sowie Abb. 27 und Abb. 28 im Anhang). Dieses zeigte sich besonders ab dem Zeitpunkt T9.

Die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas stiegen mit zunehmender Untersuchungsdauer kontinuierlich an (s. Tab. 5 und Abb.12 sowie Abb. 27 und Abb. 28 im Anhang).

5.4 Vergleich IMR-MS und Sensoren im Signalverlauf

Die Signale der drei Sensoren verliefen im Trend zum IMR-MS parallel. Vor allem Sensor 1 zeigte in der Tendenz einen Verlauf, der dem des IMR-MS am nächsten kam (s. Tab. 5 und Abb.12 sowie Abb. 27 und Abb. 28 im Anhang).

Zu den Zeitpunkten, wo die größten Änderungen der Propofoldosierung vorgenommen wurden (zum Beispiel T13, T14, T15), waren auch die größten Veränderungen der Propofolkonzentrationen im Atemgas durch das IMR-MS detektierbar. Die von den Sensoren detektierten Änderungen im Atemgas vielen jedoch deutlich geringer aus. Das Ansprechverhalten aller Sensoren (die Reaktionsdauer bis der Sensor eine Konzentrationsänderung im Atemgas anzeigt) war im Vergleich zum IMR-MS verlangsamt (s. Abb.12 sowie Abb. 27 und Abb. 28 im Anhang).

Alle Sensoren zeigten bei zunehmender Untersuchungsdauer ein stetiges Abweichen vom IMR-MS, was als Messdrift zu beschreiben ist. Diese Messdrift war vor allem bei Sensor 2 und Sensor 3 zu erkennen (s. Bland-Altman-Vergleich: Tab.8 und Abb. 13 sowie Tab. 28, Abb. 29 und Abb. 30 im Anhang).

5.5 Vergleich kontinuierliche und diskontinuierliche Atemgasmessung (IMR-MS vs. GC-MS/TENAX)

Mit der GC-MS als weiterem Referenzverfahren konnte Propofol im Atemgas diskontinuierlich gemessen werden. Im Vergleich zur kontinuierlichen Messung mit dem IMR-MS hat die diskontinuierliche TENAX-Methode mit nachfolgender Bestimmung in der GC-MS niedrigere Werte gemessen (s. Tab. 6). Die Differenzen der Propofolkonzentrationen, die durch IMR-MS und GC-MS/TENAX zu dem Messzeitpunkten T0, T6, T14 und T22 gemessen wurden, sind in der Tab. 6 dargestellt.

Differenzen der Propofolkonzentrationen zwischen IMR-MS und GC-MS/TENAX

Messzeitpunkt	T0	T6	T14	T22
Einheit	ppb	ppb	ppb	ppb
Tier-91	-1,7	1,1	10,6	11,0
Tier-92	-0,30	2,4	3,2	16,8
Tier-93	-0,27	8,6	13,0	79,2
Tier-94	-0,85	8,3	18,2	22,7
Tier-95	-2,2	20,1	32,9	63,5
Tier-96	-7,1	8,5	34,7	45,0
Tier-97	-3,6	7,4	23,9	40,9
Tier-98	-7,9	4,0	0,42	-4,4
Median	-2,0*	7,9*	15,6*	31,8*
25% Perzentil	-4,4	3,6	8,7	15,4
75% Perzentil	-0,7	8,5	26,2	49,6

Tab. 6: Differenzen der Propofolkonzentrationen zwischen IMR-MS und GC-MS/TENAX zu den Messzeitpunkten T0, T6, T14 und T22, Phase periodischer Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Zwischen allen Messzeitpunkten bestanden signifikante Unterschiede (*) ($p < 0,05$). T: Zeitpunkt (Time Point).

Zwischen der Messung der Propofolkonzentration im Atemgas durch das IMR-MS und durch die GC-MS/TENAX bestanden für die vier Messzeitpunkte T1, T6, T14 und T22 signifikante Differenzen ($p < 0,05$).

5.6 Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße für IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX

Die Korrelationskoeffizienten (r) und Bestimmtheitsmaße (R^2) für den Vergleich zwischen IMR-MS und Sensor 1 bis 3, sowie IMR-MS und diskontinuierlicher GC-MS-Messung sind zusammengefasst in Tab. 7 dargestellt.

Die Korrelationskoeffizienten und Bestimmtheitsmaße für die Vergleiche sind für jede Untersuchung in Tab. 27 im Anhang gezeigt.

**Korrelationskoeffizienten (r) und Bestimmtheitsmaße (R²):
IMR-MS vs. Sensoren und IMR-MS vs. GC-MS**

IMR-MS vs.	r	R ²
Sensor 1	0,963	0,928
Sensor 2	0,977	0,955
Sensor 3	0,980	0,960
GC-MS	0,970	0,940

Tab. 7: Korrelationskoeffizienten (r) und Bestimmtheitsmaße (R²) für den Vergleich zwischen IMR-MS und diskontinuierlicher GC-MS-Messung sowie IMR-MS und Sensor 1 bis 3 für periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I).

5.7 Bland-Altman-Vergleich zwischen IMR-MS und den Sensoren 1-3

Der Vergleich der Messmethoden (IMR-MS vs. Sensor 1 bis 3) für die Propofolkonzentration im Atemgas sind im Bland-Altman-Vergleich dargestellt (s. Abb. 13 und Tab. 8). Die graphische und tabellarische Darstellung für den Bland-Altman-Vergleich für die Untersuchung Tier-91 bis Tier-98 im Einzelnen sind im Anhang hinterlegt (Abb. 29 und Abb. 30, Tab. 28).

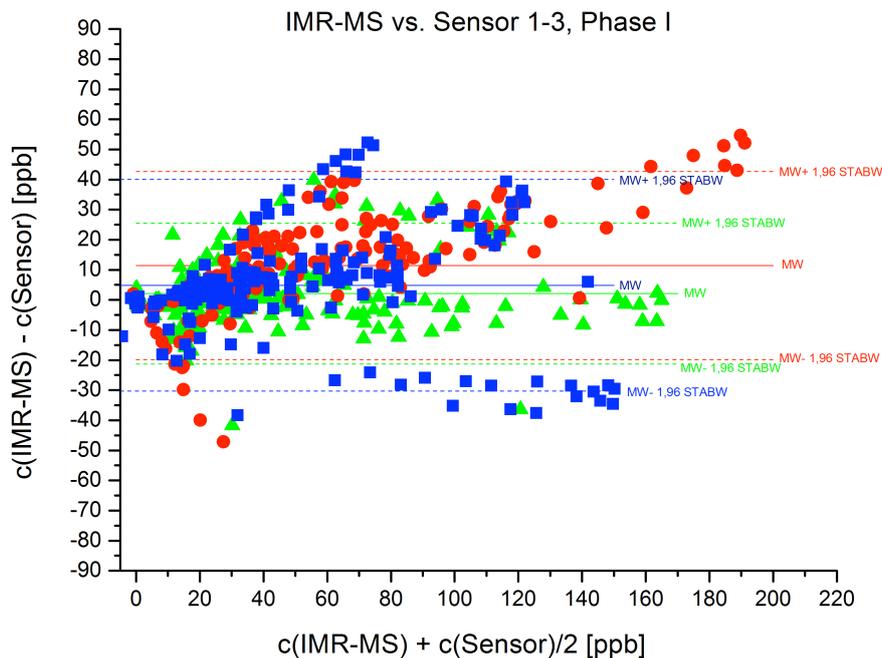


Abb. 13: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS, $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1-3, Phase I

	Sensor 1	Sensor 2	Sensor 3
Mittelwert (MW)	2,1 ppb	11,4 ppb	4,9 ppb
STABW	11,9 ppb	15,9 ppb	17,9 ppb
MW - 1,96 STABW	-21,3 ppb	-19,8 ppb	-30,3 ppb
MW + 1,96 STABW	25,5 ppb	42,7 ppb	40,1 ppb

Tab. 8: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 bis 3 für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), periodische Änderungen der Dosierung „Oszillation“ (Phase I). MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

Sensor 1 wies in den Untersuchungen die größte Übereinstimmung mit dem IMR-MS auf (Mittelwert = Bias 2,1). Sensor 2 (Mittelwert = Bias 11,4) und Sensor 3 (Mittelwert = Bias 4,9) maßen in der Tendenz höher als das IMR-MS (s. Tab. 28 im Anhang; Beispiele: Tier-91, Tier-92, Tier-93, Tier-94, Tier-96).

Bei Zunahme der Propofolkonzentration im Atemgas im Verlauf der Untersuchung nahmen bei allen Sensoren in der Tendenz die Übereinstimmungen mit dem IMR-MS ab (s. Abb. 13 sowie Abb. 29 und Abb. 30 im Anhang; Beispiele: Tier-91, Tier-92, Tier-93, Tier-94, Tier-95).

5.8 Detektion der Änderung der Infusionsrate durch die Veränderung der Atemgaskonzentration für Propofol (gemessen mit dem IMR-MS)

Das Intervall, bis eine Änderung der Infusionsrate durch eine Veränderung der Propofolkonzentration im Atemgas zu detektieren war, ist in Tab. 9 für jede Untersuchung aufgeführt. Die Auswertung erfolgte getrennt für die Erhöhung bzw. Reduzierung der Infusionsrate.

<i>Erhöhung</i>	Zeitintervall	T7-8	T9-10	T11-12	T13-14	T15-16	T17-18	T19-20	T21-22
	Einheit	Sekunden							
	Delta Änderung (ml/kg KG)	2,4	4,8	7,2	9,6	8,4	6	3,6	1,2
Tier-91		150	210	196	342	339	553	307	659
Tier-92		367	308	266	153	267	318	175	389
Tier-93		663	378	405	328	359	674	--	--
Tier-94		289	302	262	285	507	408	--	--
Tier-95		859	616	657	562	708	--	--	--
Tier-96		549	274	65	436	363	431	706	--
Tier-97		238	280	266	234	401	297	860	--
Tier-98		--	298	245	204	246	304	--	--
Median		367	300	264	307	361	408	507	524
Minimum		150	210	65	153	246	297	175	389
Maximum		859	616	657	562	708	674	860	659
Anzahl detektierter Änderungen (N)		N = 7	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 7	N = 4	N = 2
<i>Reduzierung</i>	Zeitintervall	T6-7	T8-9	T10-11	T12-13	T14-15	T16-17	T18-19	T20-21
	Einheit	Sekunden							
	Delta Änderung (ml/kg KG)	1,2	3,6	6	8,4	9,6	7,2	4,8	2,4
Tier-91		437	--	--	505	471	709	--	--
Tier-92		381	408	311	494	747	383	221	--
Tier-93		--	--	--	--	1174	--	--	--
Tier-94		529	--	251	--	905	--	--	379
Tier-95		--	--	--	--	--	--	--	--
Tier-96		--	--	--	--	1159	534	344	--
Tier-97		--	--	--	336	796	566	427	--
Tier-98		310	311	311	--	732	246	--	--
Median		409	360	311	494	796	534	344	379
Minimum		310	311	251	336	471	246	221	379
Maximum		529	408	311	505	1174	709	427	379
Anzahl detektierter Änderungen (N)		N = 4	N = 2	N = 3	N = 3	N = 7	N = 5	N = 3	N = 1

(a)

(b)

Tab. 9: Intervall bis zur Detektierung einer Änderung der Infusionsrate durch die Veränderung der Propofolkonzentration im Atemgas bei periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Die Auswertung erfolgte getrennt für die Erhöhung (a) bzw. Reduzierung (b) der Infusionsrate. T: Zeitpunkt (Time Point).

Die Erhöhung der Infusionsrate konnte in wenigstens 7 von 8 Fällen im Atemgas für das Zeitintervall T7-8 (N = 7), T9-10 (N = 8), T11-12 (N = 8), T13-14 (N = 8), T15-16 (N = 8) und T17-18 (N = 7) erkannt werden.

Die Reduzierung der Infusionsrate konnte im Atemgas nur für das Zeitintervall T14-15 (N = 7) in wenigstens 7 von 8 Fällen erkannt werden. Außerdem zeigten sich interindividuelle Unterschiede in der Dauer bis eine Änderung im Median als solche erkannt wurde.

In den Zeitintervallen, in denen die Größe der Delta-Änderung zunahm, wurden Änderungen besser erkannt. Vor allem bei Erhöhung der Infusionsrate zu Anfang und bei Steigerung der Infusionsrate wurden Änderungen im Atemgas sicher detektiert. Schwächer war das Erkennen der Änderungen der Infusionsrate im Atemgas, wenn die Zunahme der Delta-Änderung gering war. Nur bei maximaler Erniedrigung der Delta-Änderung konnten Änderungen im Atemgas bei Reduzierung der Infusionsrate gut erkannt werden.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass in der durchgeführten Versuchsanordnung Änderungen der Infusionsrate im Atemgas detektierbar waren. Nicht immer konnte eine Änderung erkannt werden. Bei Reduzierung der Infusionsrate konnten im Atemgas weniger Änderungen erkannt werden als bei Erhöhung der Infusionsrate.

5.9 Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (kontinuierliche Messung mit IMR-MS)

Zum Messzeitpunkt T0 war – wie durch die Plasmaproben nachgewiesen – kein Propofol im Kreislauf vorhanden. Für diesen Ausgangszustand zeigte das IMR-MS für die Propofolkonzentrationen im Atemgas Werte zwischen -1,8 und 1,8 ppb an.

Die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas zu den verschiedenen Messzeitpunkten sind in der Tab. 5 dargestellt. Bei identischer Propofoldosierung waren interindividuelle Unterschiede erkennbar - beispielhaft reichte die Spannbreite zum Messzeitpunkt T14 von 10,7 ppb (25% Perzentil) bis 13,5 ppb (75% Perzentil).

Die oszillierenden Änderungen der Propofoldosierung ließen sich im Plasma und Atemgas erkennen. Die Propofolkonzentrationen im Plasma zeigten - wie die im Atemgas - einen ansteigenden Verlauf. Der ansteigende Konzentrationsverlauf konnte auch für Zeitpunkte nach Reduzierung der Infusionsrate und für das Verringern der Differenzen der Dosierung (Delta-Änderung) bei Reduzierung der Infusionsrate gezeigt werden. Unterschiedliche Verläufe der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas ließen sich beobachten (s. Tab. 5).

Die normierten Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen durch das IMR-MS) wurden im relativen Bland-Altman-Vergleich gegenübergestellt. Die Abb. 14 zeigt beispielhaft die relative Bland-Altman-Darstellung für die Untersuchung Tier-97. Ein Vergleich aller Untersuchungen in der relativen Bland-Altman-Darstellung ist in der Abb. 15 und in der Tab. 10 dargestellt.

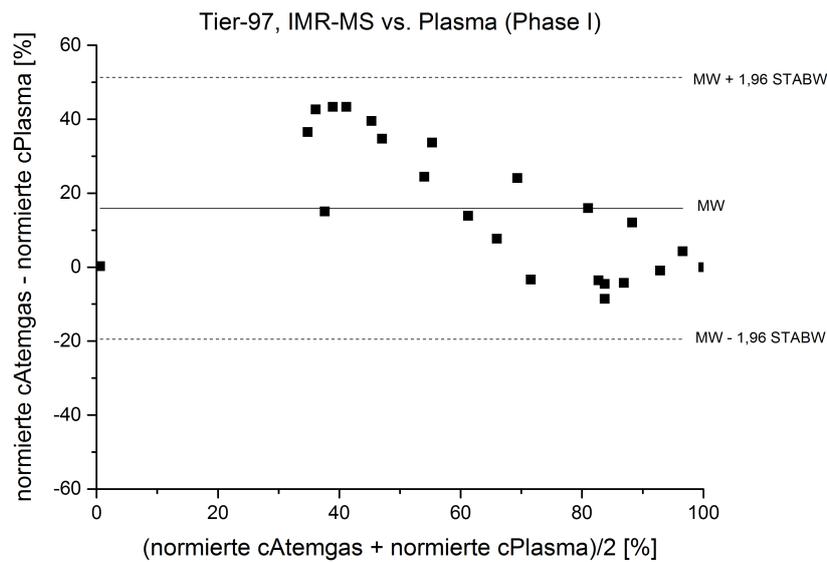


Abb. 14: relativer Bland-Altman-Vergleich zwischen normierter Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas - gemessen durch das IMR-MS - mit MW, STABW und MW \pm 1,96 STABW für die Untersuchung Tier-97, periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Zunahme der Propofolkonzentration führte zur Abnahme der Differenz der normierten Konzentrationen für Plasma und IMR-MS.
 cPlasma: Propofolkonzentration im Plasma, cAtemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

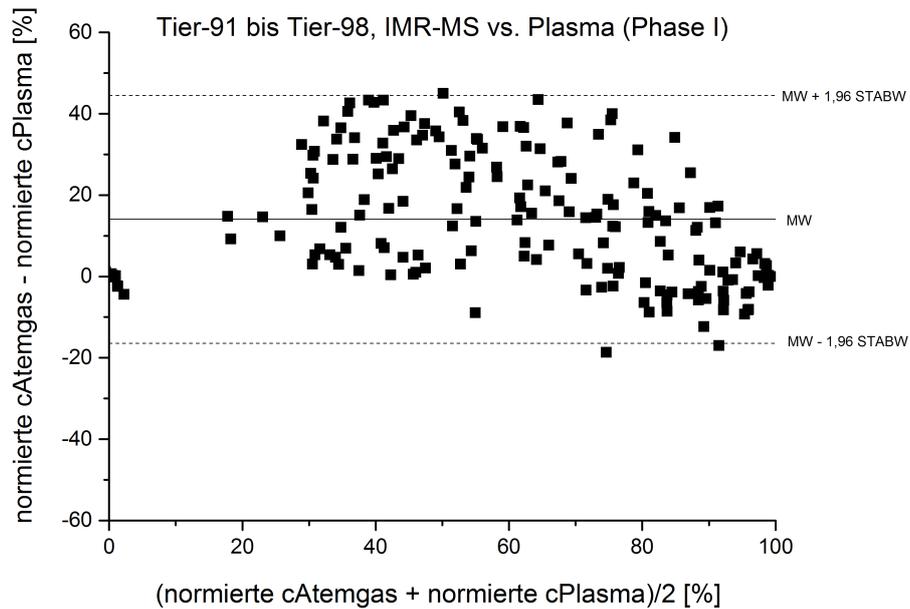


Abb. 15: Relativer Bland-Altman-Vergleich zwischen normierter Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas - gemessen durch das IMR-MS - mit MW, STABW und MW \pm 1,96 STABW für die Untersuchung Tier-91 bis Tier-98, periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Zunahme der Propofolkonzentration führte zur Abnahme der Differenz der normierten Konzentrationen für Plasma und IMR-MS.

cPlasma: Propofolkonzentration im Plasma, cAtemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

**Relativer Bland-Altman-Vergleich:
normierte Propofolkonzentration im Plasma vs.
normierte Propofolkonzentration im Atemgas**

	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Einheit	%	%	%	%
Tier-91	16,3	14,7	-12,6	45,1
Tier-92	17,0	19,3	-20,9	54,9
Tier-93	22,9	11,1	1,0	44,7
Tier-94	11,8	13,2	-14,1	37,7
Tier-95	4,6	6,6	-8,4	17,6
Tier-96	19,2	20,0	-20,1	58,4
Tier-97	15,9	18,1	-19,5	51,3
Tier-98	4,7	5,8	-6,7	16,1
Alle	14,0	15,5	-16,4	44,5

Tab. 10: relativer Bland-Altman-Vergleich zwischen normierter Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (gemessen durch das IMR-MS) für alle Untersuchungen, periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung).

Für alle untersuchten Tiere betrug der Mittelwert der Differenzen zwischen den normierten Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (IMR-MS) 14%, dazu reichte das 95%-Konfidenzintervall von -16,4% bis 44,5% (s. Tab 10). Zunehmende Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas führten zu einer Abnahme der Differenz der normierten Konzentrationen für Plasma und Atemgas (s. Abb. 14 und Abb.15).

Der Vergleich zwischen den Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas für die Messzeitpunkte T0 bis T22 (Phase I) ist in einer linearen Regressionsanalyse beispielhaft für Tier-95 in Abb. 16 dargestellt.

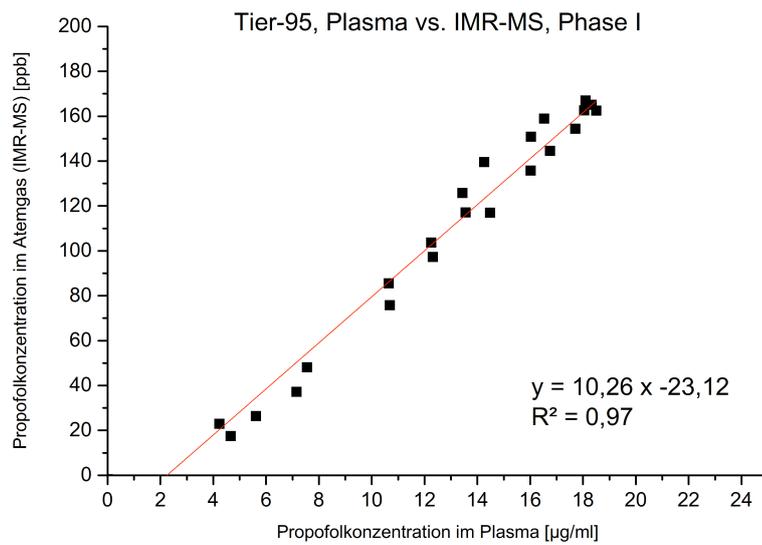


Abb. 16: Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma vs. Atemgas (IMR-MS) für Tier-95, periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). R^2 : Bestimmtheitskoeffizient.

Der Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (kontinuierlich gemessen mit dem IMR-MS) mit der Regressionsanalyse ist für alle Tiere in Tab. 11 dargestellt.

Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (IMR-MS), Phase I

	r	R ²	Steigung	Achsenabschnitt
Tier-91	0,89	0,79	3,48	-10,46
Tier-92	0,73	0,53	4,92	-9,31
Tier-93	0,89	0,79	9,25	-26,38
Tier-94	0,88	0,77	6,60	-13,58
Tier-95	0,99	0,97	10,26	-23,13
Tier-96	0,81	0,65	8,28	-31,21
Tier-97	0,84	0,70	7,68	-28,43
Tier-98	0,95	0,90	5,09	-0,81
Median	0,88	0,78	7,14	-18,36
25% Perzentil	0,83	0,69	5,05	-26,89
75% Perzentil	0,91	0,82	8,52	-10,17

Tab. 11: Regressionsanalysen zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS) für periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Korrelationskoeffizient (r), Bestimmtheitsmaß (R²), Steigung und Achsenabschnitt (Tier-91 bis Tier-98).

Bei 7 von 8 Tieren konnte eine stark positive Korrelation nachgewiesen werden ($r > 0,8$). Lediglich für Tier-92 wurde eine schwach positive Korrelation ermittelt ($r = 0,73$).

5.10 Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche Messung mit GC-MS/TENAX)

Der Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (diskontinuierlich mit der GC-MS/TENAX-Methode gemessen) mit der Regressionsanalyse ist in Tab. 12 dargestellt.

Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (GC-MS), Phase I

	r	R ²	Steigung	Achsenabschnitt
Tier-91	0,91	0,82	2,01	0,86
Tier-92	0,93	0,87	3,25	0,50
Tier-93	0,97	0,94	5,04	-2,30
Tier-94	0,94	0,89	3,36	-0,24
Tier-95	0,98	0,97	6,02	-1,59
Tier-96	0,86	0,74	3,45	2,81
Tier-97	0,89	0,80	3,00	-0,04
Tier-98	0,79	0,63	3,09	7,44
Median	0,92	0,85	3,31	0,23
25% Perzentil	0,88	0,78	3,07	-0,58
75% Perzentil	0,95	0,90	3,85	1,35

Tab. 12: Regressionsanalysen zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche TENAX-Proben mit anschließender Bestimmung in der GC-MS) für periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Korrelationskoeffizient (r), Bestimmtheitsmaß (R²), Steigung und Achsenabschnitt (Tier-91 bis Tier-98).

5.11 Propofolkonzentration im Plasma bzw. Atemgas und BIS (elektroenzephalographische Aktivität)

Ein BIS-Wert < 40 wurde bei 2 von den 8 Tieren während der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) nicht unterschritten. Bei den restlichen 6 Tieren wurde nach 415 Sekunden (Median) ein BIS-Wert < 40 unterschritten (s. Tab. 13). Nur bei zwei Tieren (Tier-93 und Tier-98) stieg der BIS im Verlauf wieder über > 40 an (s. Tab. 13).

**Analyse des bispektralen Index (BIS):
Zeitfenster bis zum Erreichen eines BIS-Wertes
kleiner 40 in Sekunden (Phase I)**

BIS	kleiner 40	Anstieg über 40 im Verlauf
Einheit	Sekunden	Sekunden
Anzahl (n)	n = 6	n = 2
Tier-91	-	-
Tier-92	505	-
Tier-93	325	3960
Tier-94	-	-
Tier-95	825	-
Tier-96	120	-
Tier-97	640	-
Tier-98	85	1860
Median	415	2910

Tab. 13: Zeitfenster (gemessen in Sekunden nach Versuchsbeginn) bis zum Erreichen eines BIS-Wertes kleiner 40 und Dauer bis zum Erreichen eines BIS-Anstiegs über 40 für jede Untersuchung für die Phase periodischer Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I).

Die periodisch geänderte Propofolkonzentration führte zu nachweisbaren Änderungen im Plasma und Atemgas. Diese Änderungen konnten jedoch im Untersuchungsabschnitt der periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) nicht im BIS erkannt werden.

Regelkreis „Controller“ (Phase II):

5.12 Steuerung der Propofolinfusion durch einen Regelkreis mit der Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert

Der vorgestellte Regelkreis mit der Verwendung der Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert (Set point) konnte erfolgreich angewendet werden (s. Abb. 17 sowie Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang).

Abb. 17 zeigt einen beispielhaften Überblick für die Untersuchung Tier-92 mit der angesteuerten Propofolkonzentration im Atemgas als Zielwert (Set point, SP), den Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (kontinuierlich gemessen mit dem IMR-MS und Sensor 1 bis 3 und diskontinuierlich gemessen mit GC-

MS/TENAX), sowie dem BIS. Die Abbildungen für die Untersuchungen Tier-91 bis Tier-98 sind im Anhang zu finden (Abb. 31 und Abb. 32).

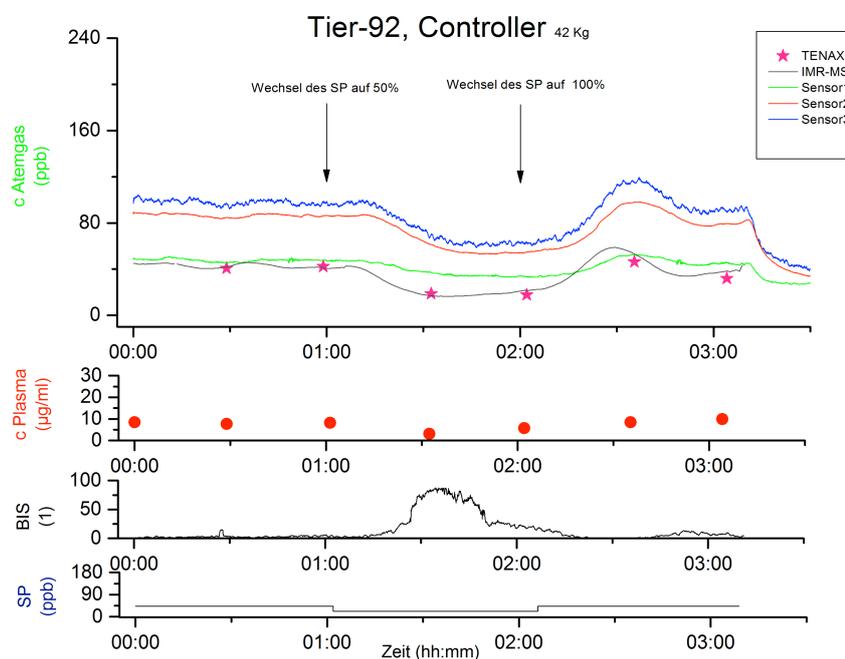


Abb. 17: Übersicht Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit Zielwert (SP), BIS, Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS (grau), Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) Sensor 3 (blau) und TENAX-Methode (Stern) mit anschließender Bestimmung in der GC-MS), beispielhaft für Tier-92.

SP: Zielwert (set point), BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit gemessen in Stunden und Minuten.

Die Veränderungen der Dosierung (Spritzenpumpe als Effektor) führten zu Veränderungen der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit der kontinuierlichen Messtechnik mit dem IMR-MS und den Sensoren sowie der diskontinuierlichen Messtechnik mit der GC-MS) und im BIS (s. Abb. 17 sowie Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang).

Die gemessenen Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas sind in der Tab. 14 dargestellt.

Gegenüberstellung der Propofolkonzentrationen zu den Messzeitpunkten T22 bis T28, Phase II

Einheit			T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
Sensor 1	Median	ppb	62,9	61,8	60,3	38,7	39,7	60,4	58,0
	25% Perzentil	ppb	47,0	44,8	46,0	33,5	32,3	50,3	45,9
	75% Perzentil	ppb	108,9	106,4	107,4	84,8	66,0	121,3	76,4
Sensor 2	Median	ppb	91,6	90,9	90,1	59,4	61,0	95,4	87,6
	25% Perzentil	ppb	82,0	80,3	80,7	51,1	47,8	84,5	76,7
	75% Perzentil	ppb	138,8	138,6	142,0	109,8	82,2	150,7	108,0
Sensor 3	Median	ppb	91,5	88,4	88,0	58,3	60,8	100,4	82,1
	25% Perzentil	ppb	68,5	70,6	69,7	41,5	42,2	72,8	71,5
	75% Perzentil	ppb	136,2	136,5	142,2	110,8	81,8	132,9	99,6
IMR-MS	Median	ppb	71,7	70,7	68,6	32,4	37,9	81,9	69,6
	25% Perzentil	ppb	46,6	43,6	39,5	20,5	23,8	47,0	40,9
	75% Perzentil	ppb	105,7	93,6	99,9	54,9	47,0	118,1	79,4
Plasma	Median	µg/ml	11,7	11,0	11,1	4,7	5,8	13,4	11,6
	25% Perzentil	µg/ml	10,4	9,6	9,8	4,0	5,6	10,9	10,5
	75% Perzentil	µg/ml	13,1	12,0	12,4	5,6	7,4	15,4	13,1

Tab. 14: Gegenüberstellung der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (IMR-MS sowie Sensor 1 bis 3) zu den Messzeitpunkten T22 bis T28, Regelkreis „Controller“ (Phase II). Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

Die Tab. 15 zeigt die normierten Atemgaskonzentrationen zu den Messzeitpunkten T22 bis T28. T22 wurde als Ausgangswert genommen und als 100% gesetzt. 100% des Ausgangswertes sollten über T23 und T24 gehalten werden. Bei T25 und T26 wurden 50% des Ausgangswertes angesteuert. Nachfolgend sollten bei T27 und T28 wieder 100% des Ausgangswertes angesteuert werden.

Normierte Atemgaskonzentrationen (gemessen mit dem IMR-MS) zu den Messzeitpunkten T22 bis T28, Phase II

Messzeitpunkt	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
Zielwert im Atemgas	100%	100%	100%	50%	50%	100%	100%
Einheit	%	%	%	%	%	%	%
Tier-91	100	98	97	40	59	117	104
Tier-92	100	92	81	43	49	94	78
Tier-93	100	87	94	49	46	111	81
Tier-94	100	94	94	48	52	110	94
Tier-95	100	102	99	92	62	73	107
Tier-96	100	92	96	62	44	119	71
Tier-97	100	102	98	42	53	118	102
Tier-98	100	109	108	78	64	97	58
Median	100	96	97	49	53	111	87
25% Perzentil	100	92	94	43	48	96	76
75% Perzentil	100	102	98	66	60	118	103

Tab. 15: Zielwert im normierten Atemgas in Relation zum Ausgangswert T22. Die Atemgaskonzentrationen wurden mit dem IMR-MS gemessen. Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

5.13 Vergleich kontinuierliche und diskontinuierliche Atemgasmessung (IMR-MS vs. GC-MS/TENAX) für Regelkreis "Controller" (Phase II)

Die durch die TENAX-Methode gesammelten und anschließend mit der GC-MS bestimmten diskontinuierlichen Referenzwerte waren niedriger als die mit dem IMR-MS gemessenen kontinuierlichen Werte. In der Tab. 16 sind die Differenzen zwischen den Propofolkonzentrationen im Atemgas (gemessen durch das IMR-MS und GC-MS/TENAX) angegeben. Zwischen den Zeitpunkten bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Differenzen.

Differenzen zwischen den Propofolkonzentrationen im Atemgas (IMR-MS und GC-MS/TENAX) für Phase II

Messzeitpunkt	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
Einheit	ppb						
Tier-91	11,0	6,3	8,2	5,1	8,4	15,1	6,0
Tier-92	16,8	4,2	-2,7	2,4	6,1	-0,4	6,0
Tier-93	45,9	50,7	14,8	4,8	7,4	42,7	14,6
Tier-94	22,7	19,1	22,8	7,5	9,6	25,1	26,4
Tier-95	63,5	45,3	74,4	87,3	33,5	7,1	101,1
Tier-96	45,0	53,7	44,8	24,9	17,8	59,4	10,8
Tier-97	40,9	23,2	25,7	3,7	13,9	36,2	25,3
Tier-98	-4,4	3,4	5,0	2,8	2,7	2,3	-4,8
Median	31,8	21,2	18,8	5,0	9,0	20,1	12,7
25% Perzentil	15,4	5,8	7,4	3,5	7,1	5,9	6,0
75% Perzentil	45,2	46,6	30,5	11,9	14,9	37,8	25,6

Tab. 16: Differenz zwischen kontinuierlich gemessenen Atemgaskonzentrationen (IMR-MS) und diskontinuierlich gemessenen Werte mit GC-MS/TENAX-Methode zu den Messzeitpunkten T22 bis T28 für Regelkreis „Controller“ (Phase II). Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

5.14 Vergleich IMR-MS und Sensoren im Signalverlauf für Regelkreis „Controller“ (Phase II)

Die Signalverläufe der Propofolkonzentrationen im Atemgas für IMR-MS und Sensoren waren im Trend parallel. Vor allem Sensor 1 zeigte einen dem IMR-MS sehr ähnlichen Verlauf (vergleiche Abb. 17 sowie Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang für Tier-91, Tier-92, Tier-93, Tier-94, Tier-95 und Tier-96).

5.15 Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße für IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX

Korrelations- und Regressionsanalyse für den Vergleich der Messung der Propofolkonzentrationen im Atemgas mit dem IMR-MS vs. Sensor 1-3 bzw. mit dem IMR-MS vs. GC-MS/TENAX sind in der Tab. 29 im Anhang aufgelistet.

Im Median wurden für die Sensoren bzw. GC-MS/TENAX folgende Korrelationen (r) und Bestimmtheitsmaße (R^2) ermittelt (s. Tab. 17):

Korrelations- (r) und Bestimmtheitsmaße (R^2): IMR-MS vs. Sensoren und IMR-MS vs. GC-MS

IMR-MS vs.	r	R^2
Sensor 1	0,914	0,836
Sensor 2	0,931	0,866
Sensor 3	0,910	0,828
GC-MS	0,798	0,639

Tab. 17: Korrelations- (r) und Bestimmtheitsmaße (R^2) für den Vergleich zwischen IMR-MS und diskontinuierlicher GC-MS-Messung sowie IMR-MS und Sensoren 1 bis 3 für Regelkreis „Controller“ (Phase II).

5.16 Bland-Altman-Vergleich zwischen IMR-MS und den Sensoren 1-3

Im Bland-Altman-Vergleich ist zwischen dem IMR-MS und den Sensoren 1-3 für die Propofolmessung im Atemgas verglichen worden (s. Abb. 18 und Tab. 18 sowie Abb. 33, Abb. 34 und Tab. 30 im Anhang).

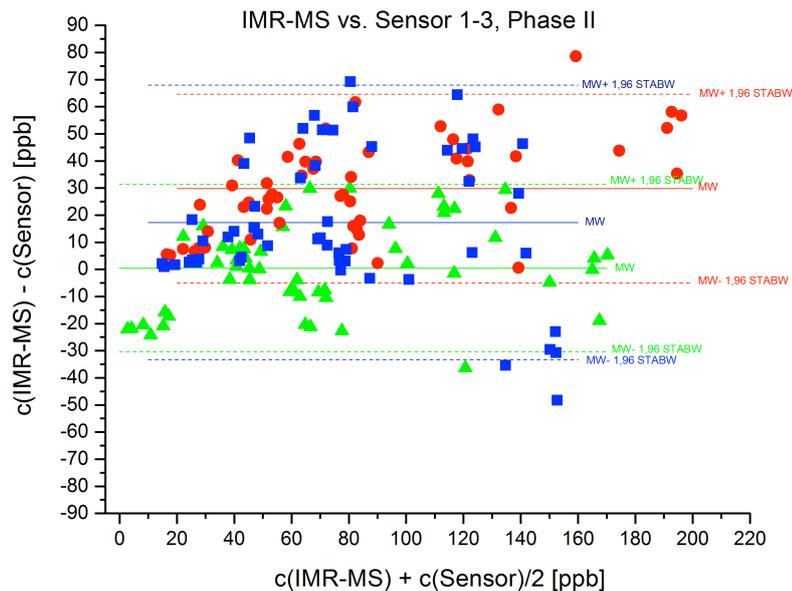


Abb. 18: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), Regelkreis „Controller“ (Phase II). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS; $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1-3, Phase II

	Sensor 1	Sensor 2	Sensor 3
Mittelwert (MW)	0,5	29,8	17,3
STABW	15,8	17,7	25,8
MW - 1,96 STABW	-30,4	-4,9	-33,4
MW + 1,96 STABW	31,4	64,6	67,9

Tab. 18: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 bis 3 für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), Regelkreis „Controller“ (Phase II). MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung.

Bei 6 von 8 Tieren (Tier-91 bis Tier-96) zeigte der Sensor 1 eine auffallend hohe Übereinstimmung mit dem IMR-MS (s. Abb. 18 und Tab. 18 sowie Abb. 33, Abb. 34 und Tab. 30 im Anhang). Sensor 2 und Sensor 3 zeigten größere Abweichungen im Messverhalten vom IMR-MS (s. Abb. 18 und Tab. 18 sowie Abb. 33, Abb. 34 und Tab. 30 im Anhang). Alle Sensoren, hier auch besonders Sensor 2 und Sensor 3, haben tendenziell höhere Propofolkonzentrationen im Atemgas gemessen (s. Abb. 18 und Tab. 18 sowie Tab. 30 im Anhang).

5.17 Ansteuerung einer vorgegebenen Zielkonzentration von Propofol im Atemgas

Der Regelkreis konnte die vorgegebenen Zielkonzentrationen in den 3 Abschnitten von Phase II ansteuern:

- a) Halten der ursprünglichen Zielkonzentration zum Zeitpunkt T22 für die Zeitpunkte T23 und T24 bei 100% (s. Tab. 15).
- b) Reduktion des Zielwertes auf 50% des Ausgangswertes (s. Tab. 15).
- c) Wiederherstellung von 100% des Ausgangswertes (s. Tab. 15).

Die Analyse der Zeitfenster bis zum Erreichen der vorgegebenen Zielkonzentrationen ist in Tab. 19 aufgeführt. Bei den Untersuchungen für Tier-95 und Tier-98 wurden 50% des Ausgangswertes innerhalb von 60 Minuten nicht erreicht.

Analyse der Zeitfenster bis zur Ansteuerung der vorgegebenen Zielkonzentration, Phase II

Ansteuerung des Controllers	Reduktion des Ausgangswertes auf 50%	Reduktion des Ausgangswertes auf 50%	Wiederherstellung des Ausgangswertes auf 100%	Wiederherstellung des Ausgangswertes auf 100%
Zielwert in %	75%	50%	75%	100%
Dauer	Sekunden	Sekunden	Sekunden	Sekunden
Tier-91	1092	1705	1136	1634
Tier-92	782	1277	923	1194
Tier-93	893	1830	965	1360
Tier-94	1039	2033	787	1168
Tier-95	1660	n.b.	1253	1793
Tier-96	1045	3048	1060	1335
Tier-97	1016	1637	1045	1395
Tier-98	2165	n.b.	1732	2179
Median	1042	1768*	1052	1378 *
25% Perzentil	985	1654	955	1300
75% Perzentil	1234	1982	1165	1674

Tab. 19: Zeitdauer bis zum Erreichen von 75% und 50% bei Erniedrigung auf 50% des ursprünglichen Ausgangswertes im Atemgas (weiß hinterlegt). Zeitdauer bis zum Wiedererreichen von 75% und 100% bei Wiederherstellung von 100% des ursprünglichen Ausgangswertes T22 (grau hinterlegt), gemessen ab Messzeitpunkt T24 (Erniedrigung) bzw. T26 (Wiederherstellung). Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mit einem * dargestellt. n.b.: nicht bestimmbar.

Der Vergleich der Zeitfenster für die Phasen der Reduzierung bzw. Wiederherstellung des ursprünglichen Zielwert (Teile b und c) zeigt, dass 75% des jeweiligen Zielwertes ähnlich schnell erreicht wurden, unabhängig von ab- bzw. aufsteigender Zielkonzentration (1042 vs. 1052 Sekunden im Median) (s. Tab. 19); es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,674$).

Für das Erreichen des jeweiligen endgültigen Zielwertes für die Phasen der Reduktion bzw. Wiederherstellung des ursprünglichen Zielwertes - Abschnitte b) und c) - konnte jedoch gezeigt werden, dass für den Abschnitt der Reduktion auf 50% dieser 390 Sekunden später erreicht wurde (1768 vs. 1378 Sekunden), es bestand ein signifikanter Unterschied von $p = 0,028$.

5.18 Normierte Propofolkonzentrationen im Plasma für die Messzeitpunkte T22 bis T28

Die Absolutwerte der Propofolkonzentrationen im Plasma für Phase II sind im Anhang in Tab. 31 zu finden. Die normierten Propofolkonzentrationen im Plasma zu den Messzeitpunkten T22 bis T28 sind in Tab. 20 und die Einzelwerte Tab. 32 im Anhang dargestellt.

Normierte Propofolkonzentrationen im Plasma, Phase II

Messzeitpunkt	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
Zielwert im Atemgas	100%	100%	100%	50%	50%	100%	100%
Einheit	%	%	%	%	%	%	%
Median	100	93	97	42	59	112	99
25% Perzentil	100	90	94	38	50	108	94
75% Perzentil	100	101	100	52	67	130	111

Tab. 20: Vergleich der normierten Propofolkonzentrationen im Plasma zu den Messzeitpunkten T22 bis T28. Die Propofolkonzentrationen im Plasma zum Messzeitpunkt T22 wurde als 100% gesetzt (Ausgangswert). Die Konzentrationen der folgenden Messzeitpunkte wurden dazu ins Verhältnis gesetzt. Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

Der Regelkreis konnte beim Konstanthalten der ursprünglichen Zielkonzentration im Atemgas (100% des Ausgangswert T22) stabile Propofolkonzentrationen im Plasma erreichen (vergleiche T22-T24, Tab. 20).

Die Änderungen der Zielkonzentration im Atemgas führten in den beiden weiteren Abschnitten im Plasma zu gleichsinnigen Veränderungen der Propofolkonzentrationen (s. Tab. 20 sowie Tab. 31 und Tab. 32 im Anhang). Bei der Reduktion des Zielwertes auf 50% des Ausgangswertes (T25 und T26) konnte gezeigt werden, dass die Einstellung von 50% der Atemgaskonzentration zu einer circa 50%igen Reduktion der Plasmakonzentration führte. Jedoch fällt auf, dass die Plasmakonzentration erst übersteuert war (vergleiche T25) und dann untersteuert wurde (vergleiche T26). Bei der Wiederherstellung von 100%

des Ausgangswertes konnte gezeigt werden, dass die Wiederherstellung von wieder 100% der Atemgaskonzentration zu einem circa 100%igen Anstieg der Plasmakonzentration führte; auch hier wurde erst übersteuert (vergleiche T27) und anschließend untersteuert (vergleiche T28) (s. Tab. 20).

5.19 Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (kontinuierliche Messung mit IMR-MS)

Die Regressionsanalyse der Untersuchung Tier-97 ist exemplarisch graphisch dargestellt (s. Abb. 19). Der Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS) mit der Regressionsanalyse ist für alle Untersuchungen (Tier-91 bis Tier-98) in Tab. 21 dargestellt.

Bei Tier-95 bestand eine negative Korrelation. Bei der Untersuchung Tier-98 ist die Korrelation nur schwach positiv. Bei allen anderen Tieren war sie stark positiv.

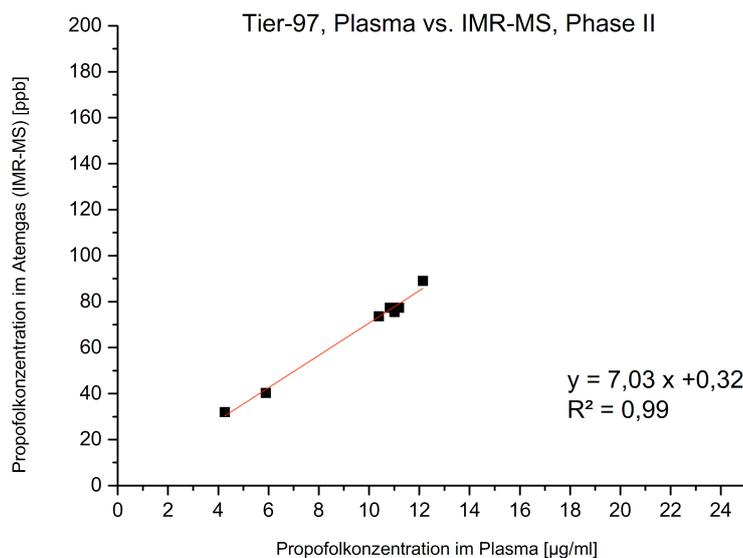


Abb. 19: Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma vs. Atemgas (IMR-MS) für Tier-97, Regelkreis „Controller“ (Phase II). R²: Bestimmtheitskoeffizient.

Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (IMR-MS), Phase II

	r	R ²	Steigung	Achsenabschnitt
Tier-91	0,91	0,83	2,89	2,03
Tier-92	0,81	0,65	3,89	8,85
Tier-93	0,85	0,73	7,07	12,97
Tier-94	0,99	0,98	5,68	4,63
Tier-95	-0,03	0,00	-0,21	153,18
Tier-96	0,86	0,75	6,48	16,71
Tier-97	1,00	0,99	7,03	0,32
Tier-98	0,06	0,00	0,21	19,77
Median	0,86	0,74	4,79	10,91
25% Perzentil	0,62	0,49	2,22	3,98
75% Perzentil	0,93	0,87	6,62	17,48

Tab. 21: Regressionsanalysen zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS) für Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit Korrelationskoeffizient (r), Bestimmtheitsmaß (R²), Steigung und Achsenabschnitt (Tier-91 bis Tier-98).

5.20 Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche Messung mit GC-MS/TENAX)

Der Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma vs. Atemgas (diskontinuierliche Messung mit TENAX-Proben und anschließender Bestimmung in der GC-MS) ist in Tab. 22 dargestellt.

Regressionsanalyse: Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (GC-MS), Phase II

	r	R ²	Steigung	Achsenabschnitt
Tier-91	0,79	0,63	2,15	1,92
Tier-92	0,70	0,49	3,50	7,17
Tier-93	0,81	0,65	3,53	21,23
Tier-94	0,94	0,89	3,16	9,10
Tier-95	0,81	0,66	4,23	21,04
Tier-96	0,92	0,84	3,61	11,74
Tier-97	0,84	0,70	3,36	10,73
Tier-98	0,41	0,17	1,42	13,01
Median	0,81	0,65	3,43	11,24
25% Perzentil	0,77	0,59	2,91	8,62
75% Perzentil	0,86	0,74	3,55	15,02

Tab. 22: Regressionsanalysen zwischen Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (diskontinuierliche TENAX-Proben mit anschließender Bestimmung in der GC-MS) für Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit Korrelationskoeffizient (r), Bestimmtheitsmaß (R²), Steigung und Achsenabschnitt (Tier-91 bis Tier-98).

5.21 Propofolkonzentration im Atemgas und BIS (elektroenzephalographische Aktivität)

Die BIS-Werte zu den Messzeitpunkten T22 bis T28 sind in der Tab. 23 verglichen.

In der Phase des Konstanthalten der ursprünglichen Zielkonzentration von 100% des Ausgangswertes im Atemgas änderte sich die BIS-Aktivität nur wenig. Die BIS-Werte waren relativ gleich bleibend (Ausnahme: Tier-91 und Tier-94). In der Phase der Reduktion des Zielwertes auf 50% kam es zu einer Zunahme der BIS-Aktivität. Besonders ausgeprägt war der BIS-Anstieg unmittelbar nach dem Wechsel des Zielwertes zum Messzeitpunkt T25. Beim Zeitpunkt T26 war der BIS immer noch höher im Vergleich zu den Messzeitpunkten T22-T24, hatte im Vergleich zu T25 jedoch wieder abgenommen. In der Phase der Wiederherstellung des Zielwertes auf 100% kam es zu einem Abfall der BIS-Aktivität. Die BIS-Aktivität zum Messzeitpunkt T27 war niedriger als zu T28.

BIS-Verhalten in Phase II

Messzeitpunkt	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
angesteuerter Zielwert im Atemgas	100%	100%	100%	50%	50%	100%	100%
Tier-91	15,9	14,7	5,5	81,7	17,8	2,6	7,5
Tier-92	1,0	3,4	4,4	49,9	20,5	0,50	43,9
Tier-93	24,9	20,9	20,4	87,7	79,5	1,8	6,7
Tier-94	25,2	45,5	55,2	83,3	55,4	22,1	73,2
Tier-95	0,29	0,38	1,1	2,5	9,1	0,40	41,2
Tier-96	5,0	5,4	6,3	16,1	40,7	1,7	2,1
Tier-97	18,9	19,8	26,6	75,5	70,5	5,0	20,3
Tier-98	56,8	54,4	66,0	64,3	70,3	66,0	78,0
Median	17,4	17,3	13,3	69,9	48,1	2,2	30,8
25% Perzentil	4,0	4,9	5,2	41,5	19,9	1,4	7,3
75% Perzentil	25,0	27,1	33,8	82,1	70,4	9,3	51,3

Tab. 23: Vergleich der BIS-Werte zu den Messzeitpunkten T22 bis T28, Regelkreis „Controller“ (Phase II). Die Propofolkonzentrationen im Atemgas zum Zeitpunkt T22 wurde als 100% Ausgangswert (Zielwert) genommen. Zu den Messzeitpunkten T23-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Ausgangswertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

5.22 Nachweis von Propofol im Atemgaskondensat

Propofol konnte bei allen Tieren, bei denen Kondensate gesammelt wurden (n = 6), mit der Hochleistungschromatographie (RP-HPLC), dem gleichen Verfahren wie bei der Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma, bestimmt werden (s. Abb. 20 sowie Tab. 33 im Anhang).

Der Vergleich der Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat, Plasma und Atemgas (IMR-MS und GC-MS/TENAX) ist in Abb. 20 dargestellt. Die Absolutwerte sind in Tab. 33 im Anhang zu finden.

Propofolkonzentrationen, Phase II

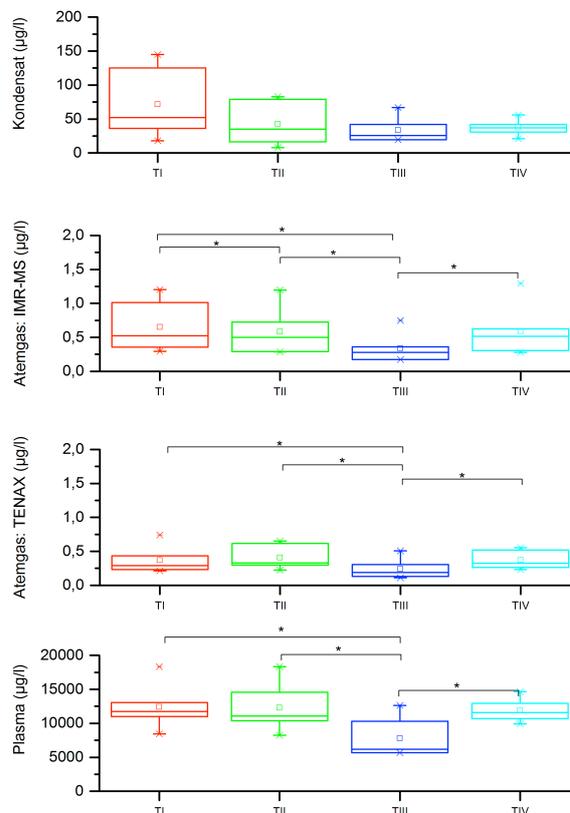


Abb. 20: Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma, Atemgas (GC-MS/TENAX und IMR-MS) und Atemgaskondensat. Zum besseren Vergleich wurden alle Konzentrationen in der gleichen Einheit dargestellt (µg/l). Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mit einem * dargestellt.

Die Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat lagen in ihrer Größenordnung zwischen denen für Plasma und Atemgas. Die Propofolkonzentrationen im Kondensat betragen im Median zu den Messzeitpunkten T I bis T IV: T I = 52 µg/l, T II = 35 µg/l, T III = 26 µg/l und T IV = 37 µg/l. Ein signifikanter Unterschied der Konzentrationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestand nicht ($p = 0,241$).

Für die Propofolkonzentrationen im Atemgas (kontinuierliche Messung mit dem IMR-MS) bestanden zwischen den Messzeitpunkten TI und TII, TI und TIII, TII und TIII, TIII und TIV signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Für die Propofolkonzentrationen im Atemgas (diskontinuierliche Messung mit GC-MS/TENAX) bestanden zu den Messzeitpunkten TI und TIII, TII und TIII, TIII und IV signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Für die Propofolkonzentrationen im

Plasma konnten für die Messzeitpunkte T I und T III, T II und T III sowie T III und T IV signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) festgestellt werden.

Der Anteil der theoretischen Propofolkonzentration im Atemgaskondensat an den Propofolkonzentrationen im Atemgas (gemessen durch das IMR-MS) kann bei vollständiger Verdampfung (in %) berechnet werden. Dieser Anteil der theoretischen Propofolkonzentration im Atemgaskondensat ist in Tab. 24 dargestellt. Dieser Wert ist bis auf eine Ausnahme im einstelligen Prozentbereich und kann daher als sehr gering betrachtet werden.

**Anteil der theoretischen Propofolkonzentration im
Atemgaskondensat an den Propofolkonzentrationen im
Atemgas**

Messzeitpunkt	T I	T II	T III	T IV
Einheit	%	%	%	%
Tier-91	4,5	4,3	8,3	5
Tier-92	7,5	7,1	8,3	1
Tier-93	4,2	8	8,6	4,9
Tier-94	18,6	6,7	5,9	4,8
Tier-95	8,8	5,1	6,6	3,2
Tier-97	6,3	1,2	7,8	4,7
Median	6,9	5,9	8,1	4,8
25% Perzentil	5,0	4,5	6,9	3,6
75% Perzentil	8,5	7,0	8,3	4,9

Tab. 24: Anteil der theoretischen Propofolkonzentration im Atemgaskondensat an den Propofolkonzentrationen im Atemgas (gemessen durch das IMR-MS) bei vollständiger Verdampfung (in %) zu den Messzeitpunkten T I bis T IV. T = Zeitpunkt (Time Point).

Die Propofolkonzentration im Atemgaskondensat folgte tendenziell dem Konzentrationsverlauf im Plasma und Atemgas. Eine Wechselbeziehung zwischen Kondensat und Atemgas kann als gering betrachtet werden.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden unter verschiedenen Bedingungen die Änderungen von Propofol im Atemgas charakterisiert:

1. Phase 0: Kalibrierung, on-off unter in vitro Bedingungen
2. Phase I: Modell mit periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ unter in vivo Bedingungen
3. Phase II: Atemgaskonzentration als Zielwert in einem geschlossenen Regelkreis „Controller“ unter in vivo Bedingungen

Zunächst werden die Hauptaussagen für Kalibrierung (Phase 0), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) und Regelkreis „Controller“ (Phase II) diskutiert, anschließend weitere Unterpunkte zusammenfassend für Phase I und II.

Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren (Phase 0):

(Hauptaussage)

Das IMR-MS zeigte ein rasches Ansprechen auf Propofol: Nach dem Wechsel von Raumluft auf Propofolgas konnten nach 7 bzw. 78 Sekunden (im Median) 50% bzw. 90% des endgültigen Hubs erreicht werden (s. Tab. 4).

Nach Beendigung der Applikation von Propofol und dem Wechsel auf Raumluft zeigte das IMR-MS ebenso ein rasches Abklingen: nach 4 bzw. 19 Sekunden im Median wurden 50% bzw. 10% des Hubs nach dem Wechsel der Begasung von Propofolgas auf Raumluft erreicht (s. Tab. 4). Ein Drifteffekt war beim IMR-MS nicht erkennbar - das heißt, das IMR-MS nahm die ursprünglichen Ausgangswerte wieder an.

Alle Sensoren zeigten im Vergleich zum IMR-MS ein langsames Ansprechverhalten (s. Abb. 10 und Abb. 11 sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25 und Abb. 26 im Anhang). Zwei Befunde sind bei den Sensoren hierbei auffällig:

(1) Die Sensoren erreichten nicht den Nullwert nach der Beendigung der Applikation von Propofolgas und dem Wechsel auf Raumluft. Dieses Verhalten ist als Drift zu werten und war in allen Untersuchungen erkennbar. Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt durch Änderungen der Temperatur während der Untersuchung bedingt ist. Die Sensoren wärmten sich während der Kalibrierung auf. Der Vergleich der Sensortemperaturen zum Beginn und zum Ende der

Kalibrierung zeigte, dass die Temperatur bei Sensor 1 um 1,25°C, bei Sensor 2 um 1,22°C und bei Sensor 3 um 0,78°C (im Median) stieg (s. Tab. 26).

(2) Die Sensoren zeigten nach der Beendigung der Applikation von Propofol und dem Wechsel auf Raumluft einen Peak im Kurvenverlauf (s. Abb. 10 und 11 sowie Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25 und Abb. 26 im Anhang). Dieser Peak ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Raumluft im Unterschied zum Propofolgas einen deutlich höheren Feuchtigkeitsgehalt hat. Durch den Kondensatfilm, der nun auf den Kunststoffteilen entstehen konnte, kam es zur Freisetzung des an den Wänden haftenden Propofols. Es bauten sich deutlich messbare Konzentrationen auf und ließen diesen Peak entstehen. Dies deutet darauf hin, dass die Feuchtigkeit im Atemgas möglicherweise einen Effekt auf die Sensoren haben kann.

Aus vertraglich geregelten Geheimhaltungsgründen konnten detailliertere Untersuchungsergebnisse zum zeitlichen Messverhalten der Sensoren nicht weiter veröffentlicht werden.

In weiteren Untersuchungen sollte daher der Einfluss von Temperatur und Feuchtigkeit, der auch von Gerätebauteilen abhängig ist, näher untersucht werden.

Offen ist bisher weiterhin, wie die Stabilität der Propofolkonzentration des künstlich hergestellten Propofolgases, das zur Kalibrierung verwendet werden soll, sichergestellt werden kann.

Die angewandte Form der Kalibrierung mit einem Gasgemisch, das Propofol enthält, ist ein Novum in der Messung von Propofol im Atemgas. Verschiedene Verfahren zur Kalibrierung der Messung von Propofol im Atemgas sind bisher verwendet worden: Für die Gaschromatographie-Massenspektrometrie wurde zur Kalibration eine definierte Menge Propofol verdampft und in thermodesorbierenden Röhrchen beaufschlagt [Grossherr et al, 2006]. Für weitere diskontinuierliche Verfahren wie die „headspace solidphase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry“ (HS-SPME-GC-MS) konnte eine Kalibrierung ebenfalls durch Verdampfung einer definierten Propofolmenge erfolgreich durchgeführt werden [Miekisch et al., 2008; Gong et al., 2009]. Für die Protonen-Transfer-Reaktion Massenspektrometrie (PTR-MS) als ein kontinuierliches Messverfahren, erfolgte die Kalibration in vergleichbarer

Weise. Ebenfalls wurde hier eine definierte Menge Propofol verdampft [Takita et al., 2007]. Für die Kalibrierung der „multi capillary column-ion mobility spectrometry“ (MCC-IMS) erzeugte ein Kalibrierungsgasgenerator (HovaCal 3834SC VOC) definierte Propofolgasgemische. Dieser Kalibrierungsgasgenerator ist in der Lage Gasgemische mit bis zu drei Komponenten im ppb bis ppt Bereich zu erzeugen mit einer relativen Feuchtigkeit bis zu 100 % [Perl et al., 2009].

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren möglich ist. Im Vergleich zum IMR-MS zeigten die Sensoren ein langsames Ansprechverhalten auf Propofol. Weiterhin gibt es in der vorliegenden Arbeit Hinweise darauf, dass die Sensoren durch Temperatur und Feuchtigkeit beeinflusst werden. Das vorgestellte Verfahren setzt die Stabilität des Kalibriergasgemisches voraus. Für folgende Größen besteht bei den Sensoren noch Verbesserungspotential: (1) Konstanz trotz der Änderungen von Temperatur und Feuchtigkeit, sowie (2) bei der Ansprechzeit.

Detektierbare Änderungen der Propofolkonzentration im Atemgas bei periodischen Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) (Hauptaussage)

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein periodisch ansteigendes und abfallendes Infusionsschema genutzt, das im Dosierungsverlauf einer Oszillation ähnelt. Hiermit sollte die Frage nach der Größe der Dosisänderung und dem Zeitfenster bis zur erkennbaren Änderung im Atemgas untersucht werden. Die ansteigenden und abfallenden Änderungen der Infusionsrate von Propofol konnten im Plasma und auch im Atemgas durch das IMR-MS erkannt werden (s. Tab. 5, Tab. 9 und Abb. 12 sowie Abb. 27 und Abb. 28 im Anhang).

Bei Erhöhung der Infusionsrate detektierte das IMR-MS deutlich (s. Tab 9). In allen Untersuchungen wurden mindestens 5 von 8 Änderungen im Atemgas bei Erhöhung der Infusionsrate erkannt. Bis die aufsteigenden Änderungen der Infusionsrate letztendlich durch die Veränderungen im Atemgas erkannt wurden, vergingen 310 Sekunden (im Median).

Bei Reduzierung der Infusionsrate konnte die Veränderungen im Atemgas hingegen nicht sicher detektiert werden. Bei einem Tier erkannte das IMR-MS keine (Tier- 96) und bei einem weiteren Tier nur eine Änderung (Tier-93). Bei

Reduzierung der Infusionsrate dauerte es 471 Sekunden (im Median) bis die absteigende Änderung detektiert werden konnte (s. Tab. 9).

Folgende Faktoren begünstigen die Detektierung im Atemgas: Früher Messzeitpunkt, Höhe der Amplitude, Erhöhung oder Reduzierung der Infusionsrate zu einem bestimmten Zeitpunkt (s. Tab. 9).

Für die Beurteilung, wie eine Änderung der Propofoldosierung sich im Atemgas darstellt, wurde zum ersten Mal dieses Modell verwendet. Die ansteigenden und abfallenden Dosierungen waren geeignet um in dem beschriebenen Modell Änderungen im Plasma und Atemgas zu erzeugen. Relativ schnell waren bei der Erhöhung der Infusionsrate die Änderungen im Atemgas erkennbar. Wenn die Erhöhungen zum Ende des Versuchsabschnittes hin wieder kleiner wurden, konnten jedoch die Änderungen im Atemgas schwerer erkannt werden.

Die Reduzierung der Dosierung ist im Plasma und Atemgas jedoch noch schwerer zu erkennen. Unterschiede konnten hier nur noch vor allem bei den größten Dosierungsänderungen detektiert werden (s. Tab. 9).

Änderungen sind vor allem am Anfang, bei einem nicht aufgesättigtem System besser und schnell erkennbar (s. Tab. 9). Nach längerer Infusionsdauer, die mit einer Aufsättigung einhergeht, wird die Zeit zur Detektierung im Atemgas länger. In nachfolgenden Untersuchungen sollte daher geklärt werden, welchen Einfluss die Änderung der Amplitude auf diese Zeit bis zur detektierbaren Veränderung hat und ob kleinere Dosierungsänderungen dafür möglich wären.

Durch ein standardisiertes Versuchsprotokoll wurde gewährleistet, dass eine vergleichbare Dosierung bei jedem Tier von Anfang an vorhanden war. Um sicherzustellen, dass ein Gleichgewichtszustand vor Beginn der Oszillation erreicht war, wurde in unseren Untersuchungen zu Beginn nach einem Bolus zur Aufsättigung Propofol mit 9,2 mg/kg KG pro Stunde über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Damit wurden die Anforderungen hinsichtlich der Einstellung eines Gleichgewichtes, die sich aus folgenden beiden Studien ergeben haben, berücksichtigt: Hiraoka et al. publizierten, dass die Propofolkonzentration nach konstanter Infusion nach circa 20 Minuten ein Pseudosteady state erreicht [Hiraoka et al., 2004]. Gepts et al. berichteten, der Steady-state-Zustand sei erst nach 40-60 Minuten erreicht [Gepts et al., 1987]. Die anschließende

Intervalldauer von 15 Minuten während der Oszillation ist daher möglicherweise kritikwürdig. Sie entspricht aber eher klinischen Gegebenheiten als ein längeres Intervall.

Die Pharmakologie für Propofol in der Lunge ist bisher nur ansatzweise geklärt [Grossherr et al., 2009a]. Bekannt ist, dass eine Verzögerung der Gleichgewichtseinstellung zwischen Plasma und Atemgas vorhanden ist [Grossherr et al., 2009b]. Das hier vorgestellte Modell der Dosisänderung ist ein Novum. Bisher gibt es keine Untersuchungen, die das Zeitfenster nach Änderung der Infusionsrate und messbaren Veränderungen der Atemgaskonzentration untersucht haben. Ebenfalls ungeklärt war bisher, wie groß die Amplitude der Änderung sein muss, um eine Veränderung in der Atemgasmessung zu erkennen.

Bisher sind lediglich Untersuchungen nach Bolusgaben von Propofol vorhanden: mit dem PTR-MS konnte unter klinischen Bedingungen nach einer propofolfreien Narkoseeinleitung bei einem Bolus von 2,0 mg/kg KG nach 41,8 +/- 8,0 Sekunden Propofol im Atemgas detektiert werden [Takita et al., 2007]. Die Dauer bis zum Erreichen des Peaks der Propofolkonzentration im Atemgas nach dieser Bolusgabe wurde mit 333,8 +/- 70,0 Sekunden angegeben [Takita et al., 2007].

In einer experimentellen Untersuchung konnte mit dem IMR-MS bei bereits laufender Propofolinfusion nach Bolusgabe von 4,0 bzw. 2,0 mg/kg KG nach circa 30 Sekunden Propofol im Atemgas detektiert werden. Hierbei wurde der Peak der Atemgaskonzentration bereits nach 112 Sekunden erreicht [Grossherr et al., 2011a].

Hornuss evaluierte 2012 den Nutzen des IMR-MS im non-steady-state, indem er die Atemgaskonzentration von Propofol und die zerebralen Propofol-Effekte durch Ableitung der BIS-Signale nach einem Bolus bestimmte. Er ermittelte die Zeit bis zur Detektion von Propofol im Atemgas und die Zeit bis zum Beginn eines erkennbaren Effektes im BIS. Im Atemgas wurden Veränderungen nach der Bolusgabe nach 43 +/- 21 Sekunden und im BIS nach 49 +/- 11 Sekunden erkannt. Die maximale Propofolkonzentration im Atemgas (Peak) mit 9,2 +/- 2,4 ppb wurde nach 208 +/- 57 Sekunden erreicht. Der entsprechend niedrigste BIS-Wert mit 23 +/- 4 wurde nach 219 +/- 62 Sekunden ermittelt [Hornuss et al., 2012].

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse müssen folgende Fakten berücksichtigt werden: Die Aufsättigung des Lungengewebes bei länger dauernden Propofolapplikationen könnte die Messung von Propofol im Atemgas beeinflussen. Das Zeitfenster bis zur erkennbaren Änderung bzw. die Größe der dazu erforderlichen Propofolmenge könnte durch eine Aufsättigung des Lungengewebes beeinflusst werden [Grossherr et al., 2009a].

Kritisch anzumerken ist, dass das Zeitfenster, bis eine Änderung der Propofoldosierung und der Plasmakonzentration im Atemgas entdeckt wird, mit 310 Sekunden bei aufsteigender Dosierung (im Median) bzw. 471 Sekunden bei absteigender Dosierung lange dauert. Es ist fraglich, ob dieses klinischen Ansprüchen zur Überwachung genügt.

Das in den Untersuchungen verwendete Oszillationsmodell war so aufgebaut, dass die Dosierung erst ansteigend und dann abfallend verändert wurde. In einer weiteren Untersuchung sollte die Analyse der Zeitfester erfolgen, wenn das Dosierungsmodell erst absteigend und dann aufsteigend – also entgegengesetzt - verändert wird.

Propofol im Atemgas als Zielwert für eine geschlossene Regelkreissteuerung (Closed-Loop-Steuerung) „Controller“ (Phase II) (Hauptaussage)

Die vorgestellte Arbeit konnte zeigen, dass im geschlossenen Regelkreis-System die Konzentration von Propofol im Atemgas als Zielvariable (Set point) verwendet werden kann. Die gewünschten Zielwerte im Atemgas konnte das System ansteuern und einstellen (s. Abb. 17, Tab. 14 und Tab. 15 sowie Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang). Die parallel erfolgten Untersuchung der Propofolkonzentrationen im Plasma (s. Tab. 14 und Tab. 20 sowie Tab. 31 und Tab. 32 im Anhang) und der BIS-Messung (s. Tab. 23) konnten belegen, dass sich entsprechend zum Atemgas-Zielwert die Propofolkonzentration im Plasma und die BIS-Werte änderten.

Mit diesem Versuch gelingt erstmals der Machbarkeitsnachweis, dass mit der Propofolkonzentration im Atemgas ein geschlossener Regelkreis gesteuert werden kann. Jedoch reagiert er noch sehr träge. Bis zum Erreichen von 75% bzw. 50% des Ausgangswertes bei Erniedrigung des Zielwertes wurden 1042 bzw. 1768 Sekunden (im Median) benötigt (s. Tab. 19). Bei Erhöhung des

Zielwertes wurden 1052 bzw. 1378 Sekunden benötigt, bis 75% bzw. 100% des Ausgangswertes wieder erreicht wurden (s. Tab. 19).

Weitere Nachbesserungen bestehen in Hinblick auf die Ansteuerung des Zielwertes. Beim Einstellen der Zielwerte auf 50% des Ausgangswertes für die Propofolkonzentration im Atemgas fiel eine Übersteuerung mit anschließender Untersteuerung des Systems für die Propofolkonzentration im Plasma sowie für den BIS auf (Tab. 20, Tab. 23 und Tab. 31 und Tab. 32 im Anhang).

Auch bei der Wiederherstellung von 100% des Zielwertes fällt nach 30 Minuten eine Übersteuerung mit hohen Propofolkonzentrationen im Plasma und entsprechend niedrigen BIS-Werten auf. Entsprechend konnte nach 60 Minuten im Plasma, Atemgas und BIS eine Untersteuerung festgestellt werden (s. Tab. 20, Tab. 23 und Tab. 32 und Tab. 32 im Anhang).

Das Modell des Closed-Loop-Controllers wird unter experimentellen und nur unter ausgewählten klinischen Bedingungen zur kontrollierten Medikamentenzufuhr eingesetzt und ist bisher nicht etabliert. Der Closed-Loop-Regelkreis charakterisiert sich durch eine Feedback-Steuerung, Fehlererkennung und Fehlerkorrektur. Die Fehlererkennung ist die Abweichung vom Zielwert. Die Fehlererkennung und –Korrektur beim Regelkreis bedeutet, dass der Regelkreis fortwährend in definierten Intervallen überprüft, ob der Zielwert erreicht wurde oder nicht. Durch die automatisierte Zufuhr können - in Abhängigkeit einer definierten Zielvariablen wie zum Beispiel des BIS - Medikamente dosiert werden [Reboso et al., 2012]. Ein Regelkreissystem kann die Titration von Medikamenten erleichtern und Über- bzw. Unterdosierungen vermeiden [Struys et al., 2006].

Bisher wurde der Closed-Loop-Controller in klinischen Studien mit den Zielvariablen BIS [Mortier et al., 1998; Morley et al., 2000; Absalom et al., 2002 und 2003; Locher et al., 2004; Puri et al., 2007; Liu et al., 2008; Agarwal et al., 2009] bzw. der Konzentration von volatilen Anästhetika [Franci et al., 2012] angewendet und getestet. Mortier et al. zeigten, dass sich der BIS als Kontrollvariable in einen Closed-Loop-System zur Narkosesteuerung eignet [Mortier et al., 1998]. Liu et al. wendeten einen Closed-Loop-Regelkreis mit der Kontrollvariable BIS für ein geschlossenes Regelkreissystem zur Steuerung einer

Propofolnarkose im Rahmen von Narkosen bei Lungentransplantationen an (Zielwert: BIS zwischen 40 und 60) [Liu et al., 2008]. Einen weiteren Vorteil des geschlossenen Regelkreissystems mit BIS als Kontrollvariablen im Vergleich zur manuell kontrollierten Narkose konnten Agarwal et al. demonstrieren. Die Narkoseüberwachung war sicherer und effizienter [Agarwal et al., 2009]: Es musste signifikant weniger Propofol dosiert werden, es kam zu weniger Überschreitungen des unteren und oberen BIS-Wertes und bessere mittlere arterielle Blutdrücke konnten mit dem Closed-Loop-Regelkreis eingestellt werden.

Ungeklärt bleibt in der vorliegenden Arbeit welchen Einfluss die Lunge und der bisherige geschlossene Regelkreis auf dessen Trägheit haben. Durch die Verschiebung vom Plasmakompartiment ins Atemgaskompartiment könnte es zu Verzögerungen kommen. Diese Verzögerungen könnten sich auf den Regelkreis auswirken und dazu führen, dass der Regelkreis träge reagiert. Es wäre auch möglich, dass das System Lunge nur einen geringen Einfluss auf die Regelkreissteuerung hat und das die Trägheit auf den Closed-Loop-Regelkreis zurückzuführen ist.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass das System des geschlossenen Regelkreises die Propofolkonzentration im Atemgas nutzen kann und sowohl mit einer reproduzierbaren Einstellung des Zielwertes als auch einer reproduzierbaren Wirkung im biologischen System überzeugt, erkennbar an den adäquaten Veränderungen der Plasmakonzentrationen und des BIS-Signals. Das System ist noch recht träge und muss ausgearbeitet werden, um Über- und Untersteuerungen zu reduzieren bzw. zu vermeiden.

Im Folgenden werden für Phase I (periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“) und Phase II (geschlossener Regelkreis „Controller“) die Nebenaussagen zusammengefasst diskutiert:

Vergleich der Messung von Propofol im Atemgas durch IMR-MS und Sensoren

Die kontinuierliche Messung von Propofol im Atemgas war in allen Untersuchungen auch mit den verschiedenen Sensoren möglich. Die

oszillierenden Änderungen der Propofoldosierung waren auch bei den Sensoren in allen Untersuchungen in der Tendenz erkennbar. Die Sensoren zeigten jedoch eine langsamere Ansprechzeit im Vergleich zum IMR-MS. Der Sensorverlauf verlief im Trend zum IMR-MS parallel (Tab. 5, Abb. 12 und Abb. 17 und Tab. 14 sowie Abb. 27, Abb. 28, Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang).

Eine enge Beziehung zwischen dem IMR-MS als etabliertes Messverfahren und den hier untersuchten Sensoren 1 bis 3 konnte für alle Untersuchungen der Phase I und Phase II gezeigt werden (Ausnahmen waren Tier-98 in der Phase I für alle Sensoren und Tier-95 in der Phase II für den Sensor 3). Zwischen dem IMR-MS und den verschiedenen Sensoren bestand in Phase I ein enger Zusammenhang (s. Tab 7 sowie Tab. 27 im Anhang), der für Phase II jedoch schwächer ausfiel (s. Tab. 17 sowie Tab. 29 im Anhang). Es ist zu vermuten, dass dieser Effekt auf die Messdrift zurückzuführen ist, der bei zunehmender Untersuchungsdauer und zunehmenden Konzentrationen aufgetreten ist. Mögliche Ursache dieses Driftverhaltens ist die Anfälligkeit der Sensoren gegenüber einer zunehmenden Feuchtigkeit im Beatmungssystem, erkennbar an dem vermehrten Kondensat dort.

Durch den Bland-Altman-Vergleich ist es möglich, die verschiedenen Messverhalten der Sensoren zu charakterisieren. Die Unterschiede im Messerverhalten sind durch die verschiedenen Bauarten der Sensoren bedingt. Die Sensoren detektierten grundsätzlich die Propofolkonzentration im Atemgas ähnlich dem IMR-MS (s. Abb. 13, Tab. 8, Abb. 18, Tab. 18 sowie Abb. 29, Abb. 30, Tab. 28, Abb. 33, Abb., 34 und Tab. 30 im Anhang).

Die Sensoren wurden bereits in ihrer ersten Entwicklungsphase vorgestellt und konnten als präklinisch einsetzbares online Messverfahren in der Atemgasanalytik 2005 evaluiert werden [Hengstenberg et al., 2006].

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Sensoren für die Atemgasmessung geeignet sind und folgende Leistungen erbringen:

(1) Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas als der Endstrecke des alveolären Kompartimentes, (2) Nachweis der intravenösen Applikation von Propofol und (3) Anzeige, ob die Propofolkonzentration im Plasma an- oder absteigt.

Die Sensoren könnten im Gegensatz zum IMR-MS in die klinische Routine zur Narkoseüberwachung etabliert werden, weil der Gebrauch einfacher, handlicher, ökonomisch günstig und der Einsatz örtlich flexibel ist. Das Messverfahren ist nicht-invasiv und könnte bei jedem Atemzug angewendet werden. Das Verfahren sollte im Bezug auf Stabilität und Drift optimiert werden.

Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS)

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem IMR-MS verlässlich Propofol im Atemgas detektiert werden kann. Die Propofolkonzentrationen im Atemgas, die mit dem IMR-MS bestimmt wurden, folgten denen im Plasma (s. Tab. 5, Abb. 12 und Abb. 17, Tab. 14, sowie Abb. 27, Abb. 18, Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang). Eine enge Beziehung zwischen der Plasma- und Atemgaskonzentration in Phase I und Phase II konnte gezeigt werden. Der Bestimmtheitskoeffizient R^2 als Maß des Zusammenhangs zwischen der Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas lag im Median bei 0,78 für Phase I und bei 0,74 für Phase II. Als Ausdruck der interindividuellen Variabilität variierten die Steigungen der Regressionsgeraden zwischen 3,48 und 10,26 für die Phase I und -0,21 und 7,07 für die Phase II (s. Tab. 11 bzw. Tab. 21). Die Gegenüberstellung der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas im relativen Bland-Altman-Vergleich konnte zeigen, dass bei steigenden Konzentrationen die Differenzen der normierten Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas als Ausdruck der engeren Beziehung geringer wurden (s. Abb. 14, Abb. 15, Tab. 10).

Zu Beginn der Phase I konnte mit dem IMR-MS zum Zeitpunkt T0 bereits Propofol detektiert werden (als Beispiel ist hier die maximale Propofolkonzentration zum Messzeitpunkt T0 1,79 ppb bei Tier-91 angeführt). Mögliche Ursachen dafür sind: (1) Propofol war im Beatmungsgerät von vorausgegangenen Untersuchungen in Spuren vorhanden, (2) bei der Kalibrierung ist Propofolgas durch die Sampling-line geflossen, diese wurde zu Beginn der Phase I nicht gewechselt und ist folglich als mit Propofol kontaminiert zu betrachten. Nach Wechsel der Sampling-line wäre der Schlauch unbelastet. Er würde jedoch zunächst Propofol aufnehmen und sich aufsättigen, was die Messung ebenfalls beeinflussen würde. Weil in unserer Untersuchung jedoch der

Verlauf der Atemgaskonzentration betrachtet wurde, hat die beschriebene Verschiebung zum Zeitpunkt T0 nur eine untergeordnete Bedeutung auf die Messergebnisse.

In den Untersuchungen für Tier-92 (Phase I), Tier-95 (Phase II) und Tier-98 (Phase II) sind nur schwach positive bzw. sogar schwach negative Korrelationen gefunden worden. Mögliche Einflussfaktoren könnten hier eine Änderung des Herzzeitvolumens (HZV) oder des Stoffwechsels durch Änderung der Körpertemperatur sein. Eine HZV-Änderung, hier Steigerung des HZVs mit Dobutamin, unter experimentellen Bedingungen bewirkt bei konstanter Propofoldosierung eine Verringerung der Plasmakonzentration [Kurita et al., 2002]. Takizawa beschreibt unter klinischen Bedingungen eine Beeinflussung der Propofolkonzentration im Blut bei Änderung des cardiac output mit Dopamin [Takizawa et al., 2005]. Kamysek et al. beobachteten unter experimentellen Bedingungen, dass bei zunehmenden HZV der Bestimmtheitskoeffizient zwischen Propofolkonzentration im arteriellen Blut und Atemgas ($R^2 = 0.783$ für GC-MS und $R^2 = 0.795$ für PTR-MS) sowie zwischen venösen Blut und Atemgas ($R^2 = 0,815$ für GC-MS und $R^2 = 0,838$ für PTR-MS) abnimmt. In der hier vorgestellten Untersuchung wurden sogar die diskontinuierlich und kontinuierlich gemessenen Propofolkonzentration im Atemgas getrennt voneinander betrachtet (Plasma vs. GC-MS; Plasma vs. PTR-MS). Eine Steigerung des HZVs führt in dieser Untersuchung ebenfalls zu einer Abnahme der Propofolkonzentration im Blut. Gleichzeitig wurde das Bestimmtheitsmaß als Ausdruck der Beziehung zwischen Propofolkonzentration im Blut und Atemgas schwächer. Zusätzlich wurde damit erstmals gezeigt, dass der Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Atemgaskonzentration unter einer HZV-Änderung abnimmt [Kamysek et al., 2011]. Bei erhöhten HZV ist die Vorhersagekraft der Propofolkonzentration in Blut durch Bestimmung der Konzentration im Atemgas eingeschränkt.

Die Autoren benutzten in Ihren Untersuchungen - im Gegensatz zu unseren Untersuchungen - Vollblut und nicht Plasma. Die Propofolkonzentration im Plasma und Vollblut kann aber als gleichwertig betrachtet werden [Grossherr et al., 2007].

Das HZV wurde in unseren Untersuchungen nicht erfasst. Bei Tier-98 ist zu beachten, dass nach dem Herzkreislaufstillstand unmittelbar nach Beginn der

Untersuchung eine kontinuierliche Katecholamingabe (Norepinephrin) erforderlich war, deren Dosierung über den weiteren Untersuchungsverlauf nach kurzer Zeit konstant war. Darunter waren die Kreislaufverhältnisse stabil. Jedoch ist nicht sicher auszuschließen, dass hier Veränderungen des HZVs vorlagen, die nicht detektiert wurden. Bei Tier-95 ist in der Phase II eine therapieresistente Hypothermie, sowie eine Bradycardie und Hypotonie aufgetreten. Ebenfalls kann hier die Vermutung aufgestellt werden, dass diese Änderungen der Kreislaufsituation zu Veränderungen der Propofolabatemung geführt haben könnten. Zu dieser Mutmaßung passt, dass auch die Propofolkonzentrationen im Plasma in Phase II für Tier-95 und Tier-98 von auffälligen Werten geprägt ist (s. Tab. 31).

Unsere Ergebnisse für den Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas zeigen insgesamt an verschiedenen Stellen Übereinstimmungen mit bisher publizierten Arbeiten. Zur Bestimmung von Propofol im Atemgas haben mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander verschiedene Methoden verwendet. In der Chronologie ihres Erscheinens sind diese:

1. Protonen-Transfer-Reaktions-Massenspektrometrie (proton transfer reaction-mass spectrometry, PTR-MS) [Harrison et al., 2003; Takita et al., 2007],
2. Gaschromatographie-Massenspektrometrie (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) [Grossherr et al., 2006, 2009a und 2009b]
3. Ionen-Molekül-Reaktionen-Massenspektrometrie (ion molecule reaction-mass spectrometry, IMR-MS) [Hornuss et al., 2007 und 2012; Grossherr et al., 2011a]
4. Festphasen-Mikroextraktion-Gaschromatographie-Massenspektrometrie (headspace solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry, HS-SPME-GC-MS) [Miekisch et al., 2008; Gong et al., 2009]
5. Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie in Verbindungen mit einer multikapillären Säule (ion mobility spectrometer coupled to a multicapillary column for pre-separation, MCC-IMS) [Perl et al., 2009]

Die verschiedenen Methoden können unterteilt werden in kontinuierliche bzw. diskontinuierliche Messverfahren. Zu den kontinuierlichen Messverfahren gehören die PTR-MS und das IMR-MS.

GC-MS, HS-SPME-GC-MS und MCC-IMS werden zur diskontinuierlichen Bestimmung von Propofol im Atemgas eingesetzt.

Für die kontinuierlichen Verfahren sind nur für die PTR-MS Vorgehensweisen zur Kalibrierung beschrieben worden. Im Gegensatz dazu gibt es für alle diskontinuierlichen Messverfahren Möglichkeiten zur Kalibrierung (s. Diskussion, Hauptaussage Phase 0).

Das in unseren Untersuchungen eingesetzte IMR-MS wurde bereits von Hornuss 2007 und 2012, sowie von Grossherr 2011 zum Detektieren von Propofol im Atemgas genutzt [Hornuss et al., 2007 und 2012; Grossherr et al., 2011a]. Mit dem IMR-MS ist es möglich, Atemgaskonzentrationen in Echtzeit kontinuierlich zu messen. Zudem können zwei Substanzen mit dem IMR-MS im Atemgas parallel bestimmt werden. Hornuss et al. nutzten den zweiten Messkanal des IMR-MS, um Propofol und in- und expiratorisches Kohlendioxid (CO₂) parallel zu messen, um damit die endexpiratorischen Propofolkonzentrationen im Atemgas zu bestimmen [Hornuss et al., 2007]. Diese Möglichkeit mit dem IMR-MS zwei Substanzen parallel zu messen, wurde in einer anderen Untersuchung genutzt um die zeitlichen Verläufe der Atemgaskonzentration von Propofol und Ethanol nach Boli-Gaben zu messen [Grossherr et al., 2011a].

Hornuss et al. konnten in zwei Untersuchungen unabhängig von einander unter klinischen Bedingungen die positive Korrelation zwischen der Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas nachweisen. Allerdings wurde in dieser Arbeit die durch das TCI-Verfahren angesteuerte Propofolkonzentration im Plasma verwendet. Die tatsächliche Plasmakonzentration bestimmte er nicht [Hornuss et al., 2007 und 2012].

Ein linearer Zusammenhang der Propofolkonzentration im Plasma bzw. Vollblut und Atemgas wurde bereits von Grossherr et al. (2006), Takita et al. (2007), Hornuss (2007), Miekisch et al. (2008) und Perl et al. (2009) beschrieben.

Zusammengefasst konnte übereinstimmend mit vorherigen Untersuchungen gezeigt werden, dass mit dem IMR-MS die Propofolkonzentration im Atemgas sicher, kontinuierlich und in Echtzeit bestimmt werden kann.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Beziehung von Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas sich linear verhält. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen tatsächlich bestimmter Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas demonstriert.

Interindividuelle Konzentrationsunterschiede von Propofol im Plasma und Atemgas

Zu den Zeitpunkten gleicher Propofoldosierungen variierten die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (s. Tab. 5 und Tab. 14).

Gründe für interindividuelle Unterschiede der Propofolkonzentration im Plasma bzw. Vollblut und Streuung der Konzentration im Plasma sind: Unterschiede in HZV, Metabolismus, Albuminbindung und Umverteilung [Mather et al., 1989; Cockshott et al., 1992; Reid et al., 1993; Short und Bufalari, 1999; Knibbe et al., 1999; Frölich et al., 2005].

Bisher konnten Propofolkonzentrationen alleine nur im Plasma bzw. Vollblut vor und nach der Lungenpassage bestimmt werden. Konzentrationsunterschiede von Propofol bei der Lungenpassage sind bekannt [Kuipers et al., 1999; Dawidowicz et al., 2000]. Spekuliert wurde unter anderem, dass es zu einer mengenmäßigen Abatmung von Propofol kommt [Kuipers et al., 1999] und dass bei der Lungenpassage eine Metabolisierung von Propofol stattfindet [Dawidowicz et al., 2000]. Außerdem könnte der Aufbau der Blut-Gas-Schranke der Lunge die Propofolkonzentrationen beeinflussen [Grossherr et al., 2009a].

Mit der mengenmäßigen Bestimmung von Propofol im Atemgas konnte nun gezeigt werden, dass die Ausscheidung von Propofol über die Lunge mengenmäßig nur sehr gering ist und die Konzentrationsunterschiede nicht erklärt [Grossherr et al., 2006 und 2009a, 2009b]. Zudem wird die Hypothese der pulmonalen Metabolisierung kontrovers diskutiert und ist umstritten [He et al., 2000].

Bekannt sind speziesabhängige Unterschiede der Propofolkonzentrationen. Beim Schwein zeigten die Propofolkonzentrationen im Plasma vor und nach der Lungenpassage nur geringe Abweichungen voneinander. Im Gegensatz dazu waren bei der Ziege die Propofolkonzentrationen nach der Lungenpassage um circa 25% erniedrigt [Grossherr et al., 2006].

Außerdem wurden Unterschiede in der Atemgaskonzentration in verschiedenen Spezies bereits beschrieben [Grossherr et al., 2006]. Bei Messzeitpunkten mit gleicher Propofoldosierung waren die Propofolkonzentrationen im Plasma beim Schwein im Vergleich zur Ziege höher. Zu den vergleichbaren Messzeitpunkten wurden zudem beim Schwein höhere Propofolkonzentrationen im Atemgas gemessen als bei den Ziegen. Ziegen atmeten folglich weniger Propofol ab als Schweine. Bei Ziegen war die abgeatmete Propofolkonzentration fast um den Faktor 10 niedriger.

Die Ursachen für die unterschiedliche Abatmung von Propofol konnten bisher nicht abschließend geklärt werden. Ob die interindividuellen Konzentrationsunterschiede im Atemgas auch auf Unterschiede im Verteilungsvolumen bzw. biologische Unterschiede zurückzuführen sind oder noch weitere Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen, war nicht vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit.

Zusammengefasst konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Atemgasanalytik grundsätzlich als Verfahren zur Abschätzung der Propofolkonzentration im Plasma einsetzbar ist. Sie ist in der Tendenz zuverlässig und empfindlich und liefert kontinuierlich und in Echtzeit eine Einschätzung zur Plasmakonzentration von Propofol.

Die vorliegende Arbeit bestätigt weiterhin, dass interindividuelle Konzentrationen im Atemgas innerhalb einer Spezies bestehen. Weitere als die bisher bekannten Gründe der interindividuellen Unterschiede konnten hier nicht umfassend geklärt werden.

Vergleich der Messmethoden für die Bestimmung von Propofol:

(1) kontinuierliche (mit dem IMR-MS) vs. diskontinuierliche Atemgas-Messung

Beim Vergleich der kontinuierlichen mit den diskontinuierlichen Messmethoden zur Bestimmung der Atemgaskonzentrationen von Propofol konnte für Phase I festgestellt werden, dass die Differenzen der Ergebnisse stetig zugenommen haben (s. Tab. 6). Die diskontinuierliche Methode hat dabei höhere Propofolkonzentrationen gemessen. In Phase II konnte ebenfalls bestätigt werden, dass mit der diskontinuierlichen Methode höhere Propofolkonzentrationen bestimmt wurden (s. Tab. 16). Vor allem bei hohen Propofolkonzentrationen im Atemgas nahm diese Differenz deutlich zu (siehe dazu die Beispiele T22, T23, T24, T27 und T28), als bei Zeitpunkten dazwischen, bei denen wieder eine niedrigere Propofolkonzentration im Versuchsprotokoll angestrebt wurde (T25, T26) (s. Tab. 16).

In Phase I sind ausgeprägt hohe positive Korrelationen (meist über 0,9) zwischen kontinuierlich und diskontinuierlich bestimmten Propofolkonzentrationen im Atemgas nachweisbar. Dieses konnte für die Phase II nicht bestätigt werden. Der Korrelationskoeffizient zwischen kontinuierlicher und diskontinuierlicher Propofolkonzentration im Atemgas lag bei Phase I im Median bei $r = 0,970$ und bei Phase II im Median bei $r = 0,798$ (s. Tab. 7, Tab. 17 sowie Tab. 27 und Tab. 29 im Anhang).

Der Vergleich der kontinuierlichen und diskontinuierlichen Atemgasmessung erfolgte bereits für das PTR-MS und die GC-MS mit einer hohen Übereinstimmung ($R^2 = 0,959$) [Kamysek et al., 2011].

(2) Plasma vs. diskontinuierliche Atemgas-Messung

Beim Vergleich der im Plasma und diskontinuierlich im Atemgas gemessenen Propofolkonzentrationen konnte für Phase I und zum überwiegenden Teil auch für die Phase II eine ausgeprägt hohe positive Korrelation gezeigt werden ($r = 0,92$ bzw. $r = 0,81$ im Median) (s. Tab. 12 bzw. Tab. 22). In Phase II waren die Korrelationen bei den Tieren Tier-91, Tier-92 bzw. Tier-98 jedoch nur schwach positiv ($r = 0,79$, $r = 0,70$ bzw. $r = 0,41$) (s. Tab. 22).

(3) Plasma vs. kontinuierliche Atemgas-Messung (mit dem IMR-MS)

Beim Vergleich der im Plasma und kontinuierlich im Atemgas gemessenen Propofolkonzentration war sowohl für die Phase I als auch für Phase II eine ausgeprägt hohe positive Korrelation ermittelt worden ($r = 0,88$ bzw. $r = 0,86$) (s. Tab. 11 und Tab. 21).

Für die diskontinuierliche Bestimmung von Propofol im Atemgas wurden die TENAX-Röhrchen mit Atemgas beaufschlagt, das Propofol enthält und anschließend in der GC-MS analysiert. Endtidale Atemgasproben konnten hiermit gesammelt werden. Der Vorteil dieser endtidalen Probensammlung ist, dass damit eindeutig die alveoläre Konzentration von Propofol im Atemgas bestimmt werden kann. Außerdem ermöglicht die diskontinuierliche Messung den Vergleich von Propofolbestimmungen im Atemgas an verschiedenen Analyseorten. Sie kann daher im Rahmen eines Ringvergleiches eingesetzt werden [Grossherr et al., 2009].

In Phase II sind - wie oben aufgeführt - die Korrelationen für kontinuierliche vs. diskontinuierliche Messung im Atemgas, sowie Plasma vs. diskontinuierlich im Atemgas weniger ausgeprägt hoch. Im Gegensatz dazu konnten zwischen Plasma und IMR-MS für diese Phase weiterhin ausgeprägt hohe positive Korrelationen gezeigt werden (Ausnahmen waren die Tier-95 und Tier-98, bei denen eine therapieresistente Hypothermie auftrat bzw. eine Kreislaufunterstützung erforderlich war).

Mögliche Ursachen für schwächere Korrelationen in Phase II sind die Zunahme der Feuchtigkeit und die vermehrte Bildung von Atemgaskondensat in den Beatmungsschläuchen. Das für die kontinuierliche Messung verwendete IMR-MS besitzt einen beheizbaren Probeentnahmeschlauch und wurde möglicherweise daher durch die Kondensatbildung weniger beeinflusst.

Die Bedeutung des Atemgaskondensates für die verschiedenen Messverfahren, das erstmalig in dieser Untersuchung bestimmt wurde, muss in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden. Für die oben beschriebenen schwächeren Korrelationen in Phase II gibt es abschließend keine sichere Begründung.

Zusammengefasst zeigt dieser Teil der vorliegenden Arbeit, dass sich das hier angewandte diskontinuierliche Messverfahren (TENAX-Röhrchen zur Probensammlung und anschließender Bestimmung in der GC-MS) als Referenzverfahren eignet. Dieses bestätigt die Ergebnisse von vorherigen Untersuchungen [Grossherr et al. 2006 und 2009b].

Aufsättigungseffekt

In den Untersuchungen konnte vor allem in Phase I beobachtet werden, dass die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas bei zunehmender Untersuchungsdauer einen deutlich ansteigenden Verlauf hatten und nicht in ein Plateau übergegangen sind (s. Tab. 5, Abb. 12 sowie Abb. 27 und Abb.28 im Anhang). Trotz Verringerung der Infusionsrate stieg die Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas in Phase I weiter an (s. Plasma- und Atemgaskonzentrationen zum Messzeitpunkt T6 und T22, Tab. 5). Der Ausgangswert im Plasma und Atemgas vor Beginn der Oszillation wurde nach Beendigung der Oszillation trotz gleicher Infusionsraten in keiner Untersuchung wieder unterschritten. Es ist daher anzunehmen, dass es im Laufe der Untersuchung zu einer Aufsättigung gekommen ist und hohe Plasmakonzentrationen eingestellt wurden.

Das hier verwendete Dosierungsmodell ist nachträglich für diese hohen Konzentrationen verantwortlich. Es kamen deutlich höhere Propofoldosierungen zum Einsatz als bei einer regulären Anästhesie. Die regulär angestrebten Propofolkonzentrationen im Plasma bei Narkosen eines erwachsenen Menschen liegen zwischen 2 bis 8 µg/ml [Larsen 2010a; Harrison et al., 2003]. In den hier vorliegenden Untersuchungen wurden Plasmakonzentrationen bis 18,5 µg/ml erreicht (Tier-95, Messzeitpunkt T18). Ziel der Untersuchung war es, zum einen mit den Veränderungen der Propofolinfusion sicher Unterschiede bei den Atemgaskonzentrationen zu erkennen. Deswegen wurden in dem Modell primär hohe Propofoldosierungen auch gewählt. Zum anderen wurden erstmals für ausgeprägt hohe Plasmakonzentrationen vergleichbar hohe Werte im Atemgas beschrieben.

In weiteren Untersuchungen sollte daher geprüft werden, ob die auf- und absteigend Änderungen der Dosierung (Oszillationen) auch bei niedrigeren Dosierungen erkennbar sind. Auch hier sollte dann überprüft werden, ob es zur

Aufsättigung der Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas kommt. Als Konsequenz könnte bereits nach der Bolusgabe die kontinuierliche Infusion niedriger gewählt werden, denn eine ausreichend hohe Propofolkonzentration im Plasma und eine ausreichende Narkosetiefe im BIS als Elektroenzephalogramm (EEG) waren schon bereits bei Untersuchungsbeginn erkennbar.

Im Rahmen der Aufsättigung muss das 3-Kompartiment-Modell von Schnider et al. Beachtung finden [Schnider und Minto, 2008]: Das 3-Kompartiment-Modell besteht aus einem zentralen Kompartiment (Plasma), einem langsamen peripheren Kompartiment (schlecht durchblutetes Gewebe, zum Beispiel Fettgewebe) und einem schnellen peripheren Kompartiment (gut durchblutetes Gewebe, zum Beispiel Muskulatur). Nach dem Erreichen eines Gleichgewichtes (steady state) zwischen den einzelnen Kompartimenten wird die Substanzmenge, die zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts nötig ist, von der Eliminierungsgeschwindigkeit bestimmt. In Abhängigkeit von der Medikamentenkonzentration kommt es zu einem bestimmten klinischen Effekt am Wirkort, zum Beispiel dem zentralen Nervensystem, dem Effektor-Kompartiment. Die Effekte dort können mit dem BIS als weiterentwickeltem EEG detektiert werden. Das Effektor-Kompartiment hat ein sehr geringes Verteilungsvolumen. Veränderungen der Plasmakonzentration führen so zeitnah zu Veränderungen der Konzentration im Effektor-Kompartiment. In unseren Untersuchungen war bereits zu Beginn der periodischen Änderungen der Infusionsrate (Beginn der Oszillation) - also nach 60 Minuten kontinuierlicher Infusionsrate - sehr wahrscheinlich ein steady state im Plasma erreicht.

Es ist anzunehmen, dass (1) durch das ansteigende Dosierungsschema und (2) durch die damit verbunden sehr hohen Propofoldosierungen und (3) bei einer konstanten Eliminationsrate es zu einer frühzeitigen Aufsättigung der Kompartimente kam.

BIS

Ein BIS kleiner 40 in der Phase I wurde bei zwei Tieren (Tier-91 und Tier-94) in den vorliegenden Untersuchungen nie erreicht (s. Tab. 13). Bei den restlichen sechs Tieren dauerte es im Median 415 Sekunden bis ein BIS kleiner 40 erreicht wurde. Im weiteren Verlauf kam es bei 2 Tieren (Tier-93 und Tier-98) wieder zu

einem BIS-Anstieg über 40 (s. Tab. 13). Die Propofolkonzentrationen im Plasma waren jedoch bei allen Tieren außerordentlich hoch, wie eben diskutiert (s. Tab. 5). Bereits zum Messzeitpunkt T1 wurden Plasmakonzentrationen von 5,9 µg/ml im Median bestimmt (s. Tab. 5).

Ein BIS von 40 bis 60 gilt als Maß für eine suffiziente Narkose für klinische Studien. In der klinischen Routine wird ein BIS zwischen 40 und 60 für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie empfohlen [Rampil IJ, 1998; Johansen und Sebel, 2000]. Für experimentelle Untersuchungen bei Tieren existieren bisher keine Empfehlungen für den BIS. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine präklinische Studie. Bei einem BIS von 40 ist von einer tiefen Narkose auszugehen. Die periodischen Änderungen der Propofoldosierung bzw. die daraus resultierenden Änderungen der Plasmakonzentrationen konnten vom BIS nicht detektiert werden (s. Abb. 27 und Abb. 28). Zusammengefasst kann spekuliert werden, dass bei den vorhandenen hohen Propofolkonzentrationen im Plasma die Veränderungen im Rahmen der periodischen Änderungen der Propofoldosierung in Phase I keine detektierbaren Veränderungen des BIS-Signals bei der Spezies Hausschwein erzeugt haben.

In der Phase II konnte der BIS einen zum Zielwert adäquaten Anstieg beim Einstellen von 50% des Ausgangsmesswertes für die Propofolkonzentration im Atemgas zeigen (s. Tab. 23 sowie Abb. 31 und Abb. 32 im Anhang): Beim ersten Messzeitpunkt nach 30 Minuten wurde ein BIS-Wert im Median von 69,9 und nach weiteren 30 Minuten ein BIS-Wert von 48,1 ermittelt. Dieses deutet darauf hin, dass der Regelkreis zunächst zu niedrig dosiert wurde und dann zum nächsten Messzeitpunkt wieder adaptiert wurde.

Beim Wiedereinstellen von 100% des Ausgangswertes der Propofolkonzentration im Atemgas erreichte der BIS außerordentlich niedrige Messwerte, zum ersten Messzeitpunkt nach 30 Minuten im Median Werte von 2,2 und nach weiteren 30 Minuten 30,8. Am Verlauf der BIS-Werte zu den Messzeitpunkten T25 und T26 bzw. T27 und T28 ist die Über- bzw. Untersteuerung des Regelkreises besonders gut erkennbar (s. Tab. 23).

Das Verhalten der Propofolkonzentrationen im Plasma im Regelkreis ist im Abschnitt „Propofol im Atemgas als Zielwert für eine geschlossene

Regelkreissteuerung (Closed-Loop-Steuerung) „Controller“ (Phase II) (Hauptaussage)“, dargestellt und diskutiert.

Für die Phase II konnte zusammengefasst gezeigt werden, dass die durch die Änderung der Propofolkonzentration im Atemgas als Zielgröße bedingten Veränderungen im Plasma auch im BIS abgebildet wurden. Der BIS erkannte die durch die Änderungen der Plasmakonzentrationen bedingten Veränderungen der elektroenzephalographischen Hirnaktivität und zeigte adäquate Änderungen an.

Der sichere Einsatz des BIS als Mittel der Narkoseüberwachung wird kontrovers diskutiert. Sleigh berichtete 1999 von Unzuverlässigkeiten der BIS-Messung [Sleigh et al, 1999]: Bei der Narkoseeinleitung mit Propofol, das individuell titriert wurde (zwischen 80 und 300 mg), konnten 2-5% Patienten trotz eines BIS-Wertes der einer tiefen Narkose entsprachen (BIS 55) verbale Antworten geben. Die Gründe konnten nicht geklärt werden.

Bei der Einleitung einer Propofolsedierung bei 19 Patienten zur Kardioversion wurden die BIS-Werte mit dem klinischen Zustand Wachheit bzw. Narkose verglichen. Es zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen der BIS-Werte beim Einsetzen des Schlafes verglichen mit den BIS-Werten bei Wachheit. Bei der Kardioversion sind zudem trotz Sedierung BIS-Werte bis 94 gemessen worden. Veränderungen der BIS-Werte lagen circa 60 Sekunden hinter der klinischen Beobachtung der Narkosetiefe zurück [Baker et al., 2000]. Høymork et al. konnte keine Wechselbeziehung zwischen Propofolkonzentrationen, die mit dem TCI-Verfahren angestrebt wurden, und BIS bei standardisierten chirurgischen Eingriffen nachweisen: auch bei relativ hohen Propofolkonzentrationen wurden hohe BIS-Werte gemessen [Høymork et al., 2000].

Leslie et al. konnten nur einen schwachen Zusammenhang des sinkenden BIS-Wertes bei steigender Propofolkonzentration im Plasma ($R^2 = 0.47$) zeigen [Leslie et al., 1995]. Auch Doi publizierte eine nur schwache Korrelation ($r = 0,734$) von BIS und TCI-kalkulierter Propofolkonzentration im Plasma [Doi et al., 1997].

Die BIS-Messung ist somit nur bedingt als sicheres Monitoring geeignet. In der vorliegenden Arbeit konnte die BIS-Messung in der Phase I nicht als Monitoringverfahren überzeugen, weil trotz offensichtlich hoher

Propofolkonzentrationen im Plasma nicht ausreichend entsprechende BIS-Werte gezeigt wurden. In Phase II konnten im Gegensatz dazu adäquate BIS-Verläufe dokumentiert werden.

Propofolnachweis im Atemgaskondensat

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Propofol im Atemgaskondensat quantitativ messbar ist.

Interindividuelle Unterschiede der Propofolkonzentrationen im Kondensat ließen sich hier zeigen (s. Abb. 20 sowie Tab. 33 im Anhang). Beispielhaft bestehen Unterschiede um den Faktor 8 (Vergleiche Tier-95 und Tier-91).

Der Verlauf der Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat ist für alle Tiere jedoch vergleichbar. Die Konzentrationen im Atemgaskondensat folgten in der Tendenz den Konzentrationen im Plasma. Die Propofolkonzentrationen für das Atemgaskondensat liegen in der Größenordnung zwischen den Werten für die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (s. Abb. 20 sowie Tab. 33 im Anhang).

Der Nachweis von Propofol im Atemgaskondensat ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Der Nachweis von Propofol gelang bisher nur in der bronchoalveolären Lavage [Grossherr et al., 2011b].

Der Effekt der Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat auf die Propofolkonzentrationen im Atemgas ist bisher nicht bekannt. Die Konzentrationen im Atemgaskondensat wurden unter der theoretischen Annahme einer vollständigen Verdampfung des Propofols in Konzentrationen der Gasphase umgerechnet und zu den tatsächlichen Konzentrationen im Atemgas in Relation gesetzt. Der Anteil der theoretischen Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat an den Propofolkonzentrationen im Atemgas bei vollständiger Verdampfung liegt zwischen 1% und 18% (s. Tab. 24). In weiteren Untersuchungen sollte geklärt werden, welche Faktoren die Höhe der Konzentration im Atemgaskondensat beeinflussen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Propofolkonzentration im Atemgaskondensat tendenziell dem Konzentrationsverlauf im Plasma folgte.

Eine Wechselbeziehung zwischen Kondensat und Atemgas kann als gering erachtet werden.

Ausblick

Ein Konzept zur Überwachung eines intravenös applizierten Narkotikums wie Propofol - ähnlich der in- und expiratorischen Konzentrationsmessung im Atemgas bei volatilen Anästhetika - ist bisher nicht verfügbar. Bei volatilen Anästhetika ermöglicht eine Infrarotmessmethode eine kontinuierliche, nicht-invasive, ökonomische und patientennahe Überwachung der in- und expiratorischen Narkosegase in Echtzeit. Das Konzept der Atemgasmessung ist bei den volatilen Anästhetika erst standardmäßig in die klinische Routine eingeführt worden, nachdem in jahrzehntelangen Laboruntersuchungen mit massenspektrometrischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass eine solche Messung möglich ist und damit der Machbarkeitsbeweis durchgeführt wurde [Dorsch und Dorsch, 1994]. Anschließend wurde das Konzept mit einer weiteren Messmethode, der Infrarot-Messmethode, einfach realisiert und konnte einem breiten Anwenderspektrum zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus konnte mit der Etablierung des Prinzips der minimalen alveolären Konzentration (MAK) diese Anwendung für die tägliche Arbeit in der Anästhesie fest etabliert werden. Das MAK-Prinzip besagt, dass bei einem bestimmten Messwert eine Abwehrreaktion nach einem Hautschnitt bei 50% der Population verhindert wird und der Patient somit sicher anästhesiert ist [Schäfer und Söding, 2010].

Aus der Infrarotmessung ergibt sich die Möglichkeit, ein Anästhetikum in Echtzeit zu überwachen und Veränderungen der Wirkkonzentration zu erfassen. Die Entwicklung zielte darauf ab, mit Hilfe eines Wertes die Narkose zu überwachen und mit anderen Parametern, wie z.B. Blutdruck, in Beziehung zu setzen.

In Untersuchungen, bei denen diese pharmakokinetische Abschätzung der volatilen Narkotikakonzentration in Echtzeit vorgenommen wird, ist die Zahl der intraoperativen Wachheit geringer und damit die Narkose sicherer [Ghoneim, 2000].

In der Anästhesie wird seit Jahrzehnten die Dosierung von Propofol vor allem durch Beurteilung von Herzfrequenz und Blutdruck, vegetativen Parametern, Bewegungsreaktionen und Atmungsparameter beurteilt und abgeschätzt

[Martner, 1982]. Beispielsweise kann der Anästhesist die Narkotikagabe über den PRST-Score (P= blood pressure, R= pulse rate, S= sweating and T= Tear produktion) beurteilen [Evans et al., 1987]. Das Beurteilungsprinzip, das John M. Evans 1987 beschrieb, beruht auf einer Bewertung der vegetativen Parameter systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Schwitzen und Tränenfluss. Aber auch diese Methode ist nicht für die sichere Überwachung der Propofolnarkose geeignet, weil eine zu flache Narkose durch den Score nicht sicher erkannt werden kann [Moerman et al., 1993; Smajic et al., 2011] und große interindividuelle Variabilität anzunehmen ist [Domino et al., 1999; Ghoneim et al., 2009]. Außerdem können Herzfrequenz und Blutdruck durch β -Blocker beeinflusst werden und erlaubt dann keine sicheren Rückschlüsse mehr [Hirata et al., 2010]. Eine direkte Aussage über den Funktionszustand des zentralen Nervensystems kann nicht immer sicher getroffen werden.

Eine Überwachung der intravenösen Narkotikagabe und Abschätzung der Propofolkonzentration im Plasma wird derzeit versucht durch elektroenzephalographisch-abgeleitete Signale mit Bestimmung des BIS [Vernon et al., 1995; Liu et al., 1997; Gan et al., 1997; Sebel et al., 1997; Struys et al., 1998 und 2002; Ge et al., 2002; Powers et al., 2005] bzw. mit weiteren Ansätzen unter Einbeziehung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modellrechnungen (Target Controlled Infusion, TCI) [Glen, 1998; Pandin et al., 2000; Struys et al., 2000].

Für die BIS-Methode konnte jedoch wiederholt gezeigt werden, dass die Überwachung der Narkose nur bedingt aussagekräftig ist. Trotz BIS-Messung im Zielbereich können Phasen intraoperativer Wachheit auftreten [Avidan et al., 2008 und 2011]. Die Inzidenz für das Auftreten einer intraoperativen Wachheit wird mit 0,028% angegeben und tritt in 29% der Fälle trotz vorhandenem BIS-Monitorings ein [Morimoto et al., 2011]. Der BIS-Wert lässt sich durch verschiedene Faktoren beeinflussen. (1) Bei neuromuskulären Blockaden nimmt der BIS ab und kann so eine tiefere Narkose suggerieren, als sie tatsächlich ist [Messner et al., 2003]. (2) Es kommt zu einem Ansteigen des BIS-Wertes beim Einsatz von volatilen Anästhetika [Detsch et al., 2000]. (3) Die Anwendung von Phenytoin [Bithal et al., 2009] und Ketamin [Sengupta et al., 2011] haben einen Einfluss auf den BIS. (4) Bei der Narkose mit potenten volatilen Anästhetika ist die Inzidenz von intraoperativer Wachheit geringer, trotz hoher BIS-Werte

[Avidan et al., 2008]. (5) Die Warm-Luft-Therapie am Kopf ist ein Störfaktor für die Ableitung elektroenzephalographischer Signale [Hemmerling und Fortier, 2002].

Für die TCI wurden die tatsächlichen Konzentrationen im Plasma und die durch das TCI-Modell vorausgesagten Propofolkonzentrationen verglichen. Es zeigte sich, dass die TCI-Methode die aktuelle Plasmakonzentration nur mit einer schwachen Präzision vorhersagen kann [Frölich et al., 2005]. Beim Einstellen einer Zielkonzentration von Propofol im Plasma mit TCI von 1 µg/ml konnte die aktuelle tatsächliche Plasmakonzentration bei einem 95%-Konfidenzintervall nur mit einer Variationsbreite von 0,44 bis 1,38 µg/ml vorhergesagt werden. Aus Unsicherheit, Hypnotika durch eine Mikroprozessortechnik gesteuert zu infundieren, wurde das TCI-Konzept durch die nationale Aufsichtsbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) in den USA sogar bis heute nicht zugelassen [Egan und Shafer, 2003].

Die tatsächliche Propofolkonzentration im Plasma kann bislang nur mit einer Blutprobenentnahme bestimmt werden. Ein etabliertes Verfahren ist dabei die Bestimmung mit der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) [Knibbe et al., 1998; Teshima et al., 2001; Seno et al., 2002; Grossherr et al., 2006]. Die HPLC wurde in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Propofolkonzentration in Plasma und Atemgaskondensat als etabliertes Messverfahren eingesetzt. Das Verfahren ist sehr aufwendig und benötigt Stunden, um ein jeweiliges Ergebnis zu liefern.

Die Entwicklung eines Gerätes, das innerhalb von 4 Minuten die Propofolkonzentration im Plasma bestimmen kann [Cowley et al., 2012], zeigt die Notwendigkeit, die Lücke der Überwachung der Propofolnarkose zu schließen.

Nachteil der Blutentnahmen sind jedoch weiterhin (1) die zeitliche Verzögerung der Bestimmung und (2) die Notwendigkeit durch eine Punktion Blut abzunehmen (Invasivität und Blutverlust).

Mit der Messung der Propofolkonzentration im Atemgas eröffnet sich eine neue Möglichkeit, ein intravenöses Narkotikum zu überwachen. Die Atemgasanalytik von Propofol könnte ein nichtinvasives Monitoringverfahren darstellen und

kontinuierlich und in Echtzeit dem Anästhesisten Informationen zur Plasmakonzentration und ihrer Veränderung liefern.

Mit der Atemgasmessung könnten zukünftig zum einen Propofol-Unterdosierungen mit der Gefahr einer zur flachen Narkose und intraoperativer Wachheit vermieden werden [Morimoto et al., 2011]. Zum anderen könnten Propofol-Überdosierungen mit Gefährdung des Patienten durch Kreislaufdepression [Kanto, 1988; Rouby et al., 1997; Larsen, 2010a] und hämodynamischer Instabilität [Hug et al., 1993] erkannt werden. Durch kürzere Aufwach- und Überwachungszeiten könnte zudem eine bessere Wirtschaftlichkeit bei Propofolnarkosen dann erreicht werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die kontinuierliche Messung und Bestimmung von Propofol im Atemgas in Echtzeit mit dem IMR-MS und den Sensoren möglich ist. Das Messverfahren ist nicht-invasiv und könnte bei jedem Atemzug angewendet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden über mehrere Stunden sehr komplexe Untersuchungen in drei Abschnitten (Phase 0, I und II) durchgeführt und ausgewertet, um verschiedene Fragestellungen zu klären.

Eine Kalibrierung des IMR-MS und der Sensoren konnte erstmals am Ort der Anwendung mit einem künstlich hergestellten Propofolgas durchgeführt werden (Phase 0). Es wurde gezeigt, dass die Sensoren langsamer auf Propofol reagieren als das IMR-MS.

Im Atemgas können Änderungen der Propofoldosierung erkannt werden, die periodisch ansteigend und abfallend im Sinne einer Oszillation verändert wurden (Phase I). Eine Erhöhung der Infusionsrate wird hierbei schneller erkannt als eine Erniedrigung.

Die Propofolkonzentration im Atemgas kann als Zielvariable für eine automatische Steuerung einer Narkose im Sinne eines geschlossenen Regelkreises verwendet werden (Phase II). Änderung der Zielkonzentration im Atemgas führten im geschlossenen Regelkreis zu entsprechenden Veränderung im Plasma und BIS, der elektroenzephalographischen Überwachung.

Beim Vergleich von IMR-MS und Sensoren ist stets eine gleichsinnige Tendenz im Messverhalten erkennbar. Zwischen den Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas bestand ein starker Zusammenhang. Dieses bietet die Grundlage für die Atemgasmessung von Propofol als zeitnahe und kontinuierliche Überwachung der Narkose.

Der Nachweis von Propofol im Atemgaskondensat ist erstmals gelungen. Die dortige Konzentration liegt in der Größenordnung zwischen denen im Plasma und Atemgas. Eine Wechselwirkung zwischen dem Propofol im Atemgaskodensat und dem im Atemgas kann als gering erachtet werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die kontinuierliche Atemgasanalytik von Propofol ein neues Monitoringverfahren für ein intravenös verabreichtes Anästhetikum darstellen kann.

8. Literaturverzeichnis

Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN (2002) Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 96(1):67-73

Absalom AR, Kenny GN (2003) Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth* 90(6):737-41

Agarwal J, Puri GD, Mathew PJ (2009) Comparison of closed loop vs. manual administration of propofol using the Bispectral index in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 53(3):390-7

Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH (2006) The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 23(12):990-8

Altman DG, Bland JM (1983) Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 32:307-17

Altman DG, Bland JM (1999) Statistics notes: variables and parameters. *BMJ* 318(7199):1667

Aranake A, Mashour GA, Avidan MS (2013) Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* 68(5):512-22

Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS (2008) Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 358(11):1097-108

Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA (2011) Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 365(7):591-600

Baker GW, Sleight JW, Schmidt P (2000) Electroencephalographic indices related to hypotension and amnesia during propofol anaesthesia for cardioversion. *Anaesth Intensive Care* 28(4):386-91

BDAktuell/DGAInfo (2013): Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten e.V.; Mindestanforderungen an den anästhesiologischen Arbeitsplatz. In: *Anästh Intensivmed* 54:39-42, Aktiv Druck & Verlag GmbH, Ebelsbach, 2013

Bithal PK, Pandia MP, Chouhan RS, Prabhakar H, Rath GP, Dash HH, Marda MK (2009) Effects of phenytoin therapy on bispectral index and haemodynamic changes following induction and tracheal intubation. *Indian J Anaesth* 53(2):187-92

Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-10

Bland JM, Altman DG (1995) Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346(8982):1085-7

Bland JM, Altman DG (1999) Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 8(2):135-60

Bland JM, Altman DG (2007) Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 17(4):571-82

Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ (1992) The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* 22(3):369-75

Cowley NJ, Laitenberger P, Liu B, Jarvis J, Clutton-Brock TH (2012) Evaluation of a new analyser for rapid measurement of blood propofol concentration during cardiac surgery. *Anaesthesia* 67(8):870-4

Davies BW, Pennington GA, Guyuron B (1993) Clinical office anesthesia: the use of propofol for the induction and maintenance of general anesthesia. *Aesthetic Plast Surg* 17(2):125-8

Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A (2000) The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 93(4):992-7

Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C (2000) Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 84(1):33-7

Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN (1997) Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 78(2):180-4

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW (1999) Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 90(4):1053-61

Dorsch JA, Dorsch SE: Gas Monitoring. In: Dorsch JA, Dorsche SE (Hrsg.): *Understanding anesthesia equipment*. 3. Auflage, 547-607, Williams&Wilkins, Baltimore, 1994

Dowrie RH, Ebling WF, Mandema JW, Stanski DR (1996) High-performance liquid chromatographic assay of propofol in human and rat plasma and fourteen rat tissues using electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 678(2):279-88

Egan TD, Shafer SL (2003) Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: surfing USA not! *Anesthesiology* 99(5):1039-41

Evans JM1, Bithell JF, Vlachonikolis IG (1987) Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *Br J Anaesth.* 59(11):1346-55

Favetta P, Guitton J, Degoute CS, Van Daele L, Boulieu R (2000) High-performance liquid chromatographic assay to detect hydroxylate and conjugate metabolites of propofol in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 742(1):25-35

Franci P, Bertamini A, Bertamini O, Pilla T, Busetto R (2012) Clinical evaluation of an end-tidal target-controlled infusion closed-loop system for isoflurane administration in horses undergoing surgical procedures. *Vet J* 192(2):206-11

Frölich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ (2005) Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *Br J Anaesth* 94(4):434-7

Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P (1997) Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 87(4):808-15

Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li Hat (2002) Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 89(2):260-4

Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ (1987) Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66(12):1256-63

Ghoneim MM (2000) Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* 92(2):597-602

Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ (2009) Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 108(2):527-35

Glen JB (1998) The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 53(1):13-21

Gong Y, Li E, Xu G, Wang H, Wang C, Li P, He Y (2009) Investigation of propofol concentrations in human breath by solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *J Int Med Res* 37(5):1465-71

Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Gerlach K, Gehring H (2006) Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation. *Anesthesiology* 104(4):786-90

Grossherr M, Spies E, Scheel A, Hengstenberg A, Gehring H, Dibbelt L (2007) Differences of propofol concentrations in mammalian whole blood and in corresponding plasma samples analyzed by high performance liquid chromatography. *Clin Lab* 53(5-6):315-9

Grossherr M, Hengstenberg A, Dibbelt L, Igl BW, Noel R, Knesebeck Av, Schmucker P, Gehring H (2009a) Blood gas partition coefficient and pulmonary extraction ratio for propofol in goats and pigs. *Xenobiotica* 39(10):782-7

Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Igl BW, Ziegler A, Schmucker P, Gehring H (2009b) Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 102(5):608-13

Grossherr M, Varadarajan B, Dibbelt L, Schmucker P, Gehring H, Hengstenberg A (2011a) Time course of ethanol and propofol exhalation after bolus injection

using ion molecule reaction-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 401(7):2063-7

Grossherr M, Hengstenberg A, Papenberg H, Dibbelt L, Wollenberg B, Schmucker P, Gehring H, Meier T (2011b) Propofol in bronchoalveolar lavage during anaesthesia. *Clin Chim Acta* 412(1-2):190-3

Harrison GR, Critchley AD, Mayhew CA, Thompson JM (2003) Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study. *Br J Anaesth* 91(6):797-9

He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I (2000) Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 93(4):986-91

Hemmerling TM, Fortier JD (2002) Falsely increased bispectral index values in a series of patients undergoing cardiac surgery using forced-air-warming therapy of the head. *Anesth Analg* 95(2):322-3

Hengstenberg A, Grossherr M, Meier T, Dibbelt L, Gehring H (2006) Continuous Real-Time Monitoring of Propofol in Breathing Gas during Anesthesia. *Anesthesiology* 105: A 577

Hiraoka H, Yamamoto K, Okano N, Morita T, Goto F, Horiuchi R (2004) Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther* 75(4):324-30

Hirata N, Miyashita R, Watanabe A, Yamakage M (2010) Low-dose continuous infusion of landiolol can reduce adrenergic response during tracheal intubation in elderly patients with cardiovascular disease. *J Anesth* 24(5):786-8

Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J, Thiel M, Schelling G (2007) Real-time monitoring of

propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 106(4):665-74

Hornuss C, Wiepcke D, Praun S, Dolch ME, Apfel CC, Schelling G (2012) Time course of expiratory propofol after bolus injection as measured by ion molecule reaction mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 403(2):555-61

Høymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA (2000) Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 44(9):1138-44

Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH (1993) Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 77(4):21-9

Johansen JW, Sebel PS (2000) Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 93(5):1336-44

Jung M, Hoffmann C, Kiesslich R, Brackertz A (2000) Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy* 32(3):233-8

Kamysek S, Fuchs P, Schwoebel H, Roesner JP, Kischkel S, Wolter K, Loeseken C, Schubert JK, Miekisch W (2011) Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Anal Bioanal Chem* 401(7):2093-102

Kanto JH (1988) Propofol, the newest induction agent of anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 26(1):41-57

Karow T, Lang-Roth R: Anästhesie - Propofol. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage, 503-504, Karow/Lang, Köln, 2008

Kita F, Furuno K, Miyawaki T, Shimada M (2002) Determination of propofol in blood by high performance liquid chromatography. Okayama Shigakkai Zasshi 21:191-4

Knibbe CA, Koster VS, Deneer VH, Stuurman RM, Kuks PF, Lange R (1998) Determination of propofol in low-volume samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 706(2):305-10

Knibbe CA, Voortman HJ, Aarts LP, Kuks PF, Lange R, Langemeijer HJ, Danhof M (1999) Pharmacokinetics, induction of anaesthesia and safety characteristics of propofol 6% SAZN vs propofol 1% SAZN and Diprivan-10 after bolus injection. Br J Clin Pharmacol 47(6):653-60

Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AG, Bovill JG (1999) First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. Anesthesiology 91(6):1780-7

Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S (2002) Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. Anesthesiology 96(6):1498-503

Langley MS, Heel RC (1988) Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. Drugs 35(4):334-72

Larsen R (2010a): Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika – Propofol. In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie. 9. Auflage, 56-59, Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München, 2010

Larsen R (2010b): Inhalationsanästhetika. In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie. 9. Auflage, 29-31, Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München, 2010

Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K (1995) Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 81(6):1269-74

Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P (2005) Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 100(6):1804-6

Liu J, Singh H, White PF (1997) Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 84(1):185-9

Liu N, Chazot T, Trillat B, Michel-Cherqui M, Marandon JY, Law-Koune JD, Rives B, Fischler M (2008) Closed-loop control of consciousness during lung transplantation: an observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22(4):611-5

Locher S, Stadler KS, Boehlen T, Bouillon T, Leibundgut D, Schumacher PM, Wymann R, Zbinden AM (2004) A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. *Anesthesiology* 101(3):591-602

Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J (2000) Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for bland and altman analysis. *Anesth Analg* 90(3):593-602

Martner J, Biber B (1982) Anaesthesia and cardiovascular regulation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 76:20-31

Mather LE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF (1989) Propofol: assay and regional mass balance in the sheep. *Xenobiotica* 19(11):1337-47

McGaughran L, Voss LJ, Oliver R, Petcu M, Schaare P, Barnard JP, Sleigh JW (2006) Rapid measurement of blood propofol levels: a proof of concept study. *J Clin Monit Comput* 20(2):109-15

McKeage K, Perry CM (2003) Propofol, a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 17(4):235-72

Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH (2010a) An iterative process of global quality improvement: the International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Can J Anaesth* 57(11):1021-6

Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH (2010b) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Can J Anaesth* 57(11):1027-34

Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschakowsky K (2003) The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 97(2):488-91

Miekisch W, Fuchs P, Kamysek S, Neumann C, Schubert JK (2008) Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS. *Clin Chim Acta* 395(1-2):32-7

Moerman N, Bonke B, Oosting J (1993) Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 79(3):454-64

Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K (2011) Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth* 25(1):72-7

Morley A, Derrick J, Mainland P, Lee BB, Short TG (2000) Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia* 55(10):953-9

Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G (1998) Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 53(8):749-54

Pandin PC, Cantraine F, Ewalenko P, Deneu SC, Coussaert E, d'Hollander AA (2000) Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery. *Anesthesiology* 93(3):653-61

Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009) Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 103(6):822-7

Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kohli SM, Yin H, van der Jagt EW, Sullivan JS, Rubenstein JS (2005) Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics* 115(6):1666-74

Puri GD, Kumar B, Aveek J (2007) Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study. *Anaesth Intensive Care* 35(3):357-62

Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology* 89(4):980-1002

Reboso JA, Méndez JA, Reboso HJ, León AM (2012) Design and implementation of a closed-loop control system for infusion of propofol guided by bispectral index (BIS). *Acta Anaesthesiol Scand* 56(8):1032-41

Reid J, Nolan AM, Welsh E (1993) Propofol as an induction agent in the goat: a pharmacokinetic study. *J Vet Pharmacol Ther* 16(4):488-93

Rouby JJ, Andreev A, Léger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch I, Viars P (1997) Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 75(1):32-42

Schäfer R und Söding P: Inhalationsanästhetika In: Schäfer R und Söding P [Hrsg.]: Klinikleitfaden Anästhesie. 6. Auflage, 253-260, Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München, 2010

Schnider T, Minto C (2008) Pharmacokinetic models of propofol for TCI. *Anaesthesia* 63(2):206

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

Sengupta S, Ghosh S, Rudra A, Kumar P, Maitra G, Das T (2011) Effect of ketamine on bispectral index during propofol-fentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Middle East J Anesthesiol* 21(3):391-5

Seno H, He YL, Tashiro C, Ueyama H, Mashimo T (2002) Simple high-performance liquid chromatographic assay of propofol in human and rat plasma and various rat tissues. *J Anesth* 16(1):87-9

Short CE, Bufalari A (1999) Propofol anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29(3):747-78

Sleigh JW, Donovan J (1999) Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 82(5):666-71

Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z (2011) Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh* 65(4):216-20

Stetson PL, Domino EF, Sneyd JR (1993) Determination of plasma propofol levels using gas chromatography-mass spectrometry with selected-ion monitoring. *J Chromatogr* 620(2):260-7

Struys M, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D, De Mey JC, De Deyne C, Rolly G (1998) Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 42(6):628-36

Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G (2000) Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 92(2):399-406

Struys M, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP (2002) Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 96(4):803-16

Struys MM, Mortier EP, De Smet T (2006) Closed loops in anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20(1):211-20

Takita A, Masui K, Kazama T (2007) On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* 106(4):659-64

Takizawa D, Nishikawa K, Sato E, Hiraoka H, Yamamoto K, Saito S, Horiuchi R, Goto F (2005) A dopamine infusion decreases propofol concentration during epidural blockade under general anesthesia. *Can J Anaesth* 52(5):463-6

Teshima D, Nagahama H, Makino K, Kataoka Y, Oishi R (2001) Microanalysis of propofol in human serum by semi-microcolumn high-performance liquid chromatography with UV detection and solid-phase extraction. *J Clin Pharm Ther* 26(5):381-5

Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P (1995) Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 80(4):780-5

9. Anhang

Messzeitpunkte und Entnahmezeiten, Phase II

Messzeitpunkt		Zeit	Zielwert	Plasmaprobe	TENAX	Kondensat
(hh:mm)						
T22	T I	00:00	Ende Phase I, 100%	A22	P4	K1
T23		00:30	100%	A23	P5	
T24	T II	01:00	100%	A24	P6	K2
T25		01:30	50%	A25	P7	
T26	T III	02:00	50%	A26	P8	K3
T27		02:30	100%	A27	P9	
T28	T IV	03:00	100%	A28	P10	K4

Tab. 25: Messzeitpunkte und Probenentnahmezeiten mit den jeweiligem angesteuerten Zielwert in Prozent (%) und Probenentnahmen für Regelkreis „Controller“ (Phase II). T: Zeitpunkt (Time Point), hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, A: arterielle Blutprobe, P: Atemgasprobe gesammelt mit GC-MS/TENAX, K: Kondensatprobe.

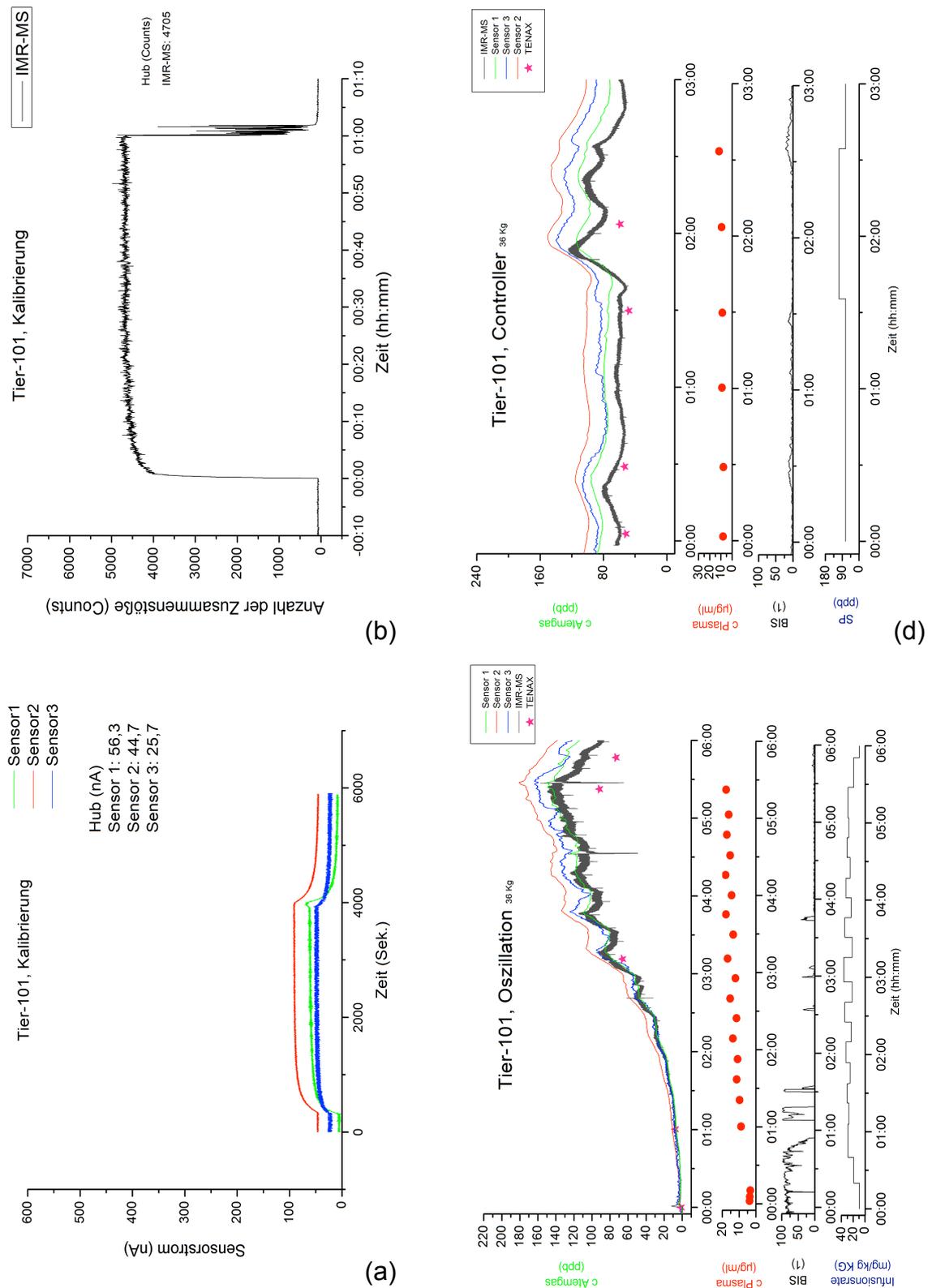


Abb. 21: Überblick Tier-101 mit Kalibrierung (Phase 0) der Sensoren (a), Kalibrierung des IMR-MS (b), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) (c) und Regelkreis „Controller“ (Phase II) (d). hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma.

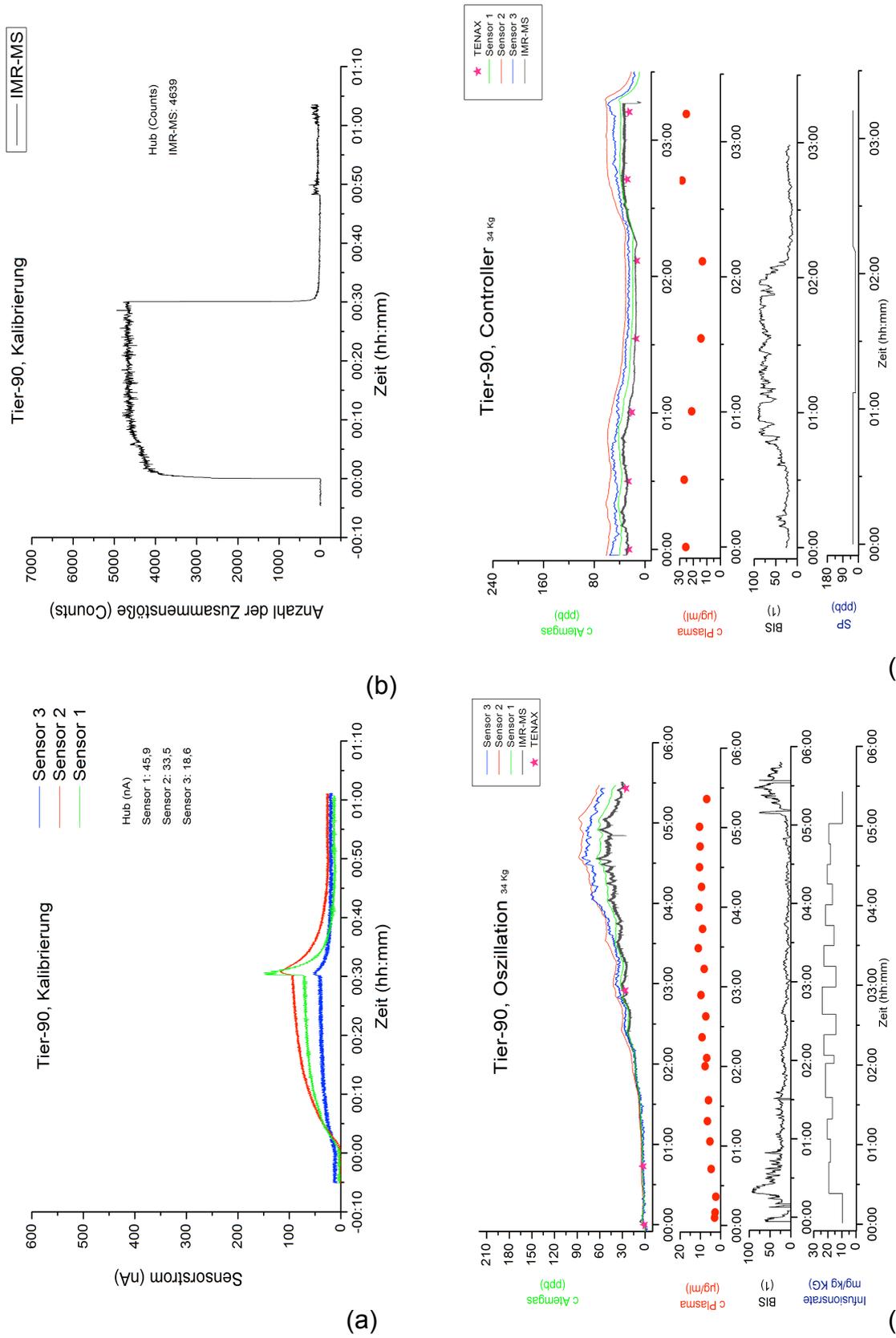


Abb. 22: Überblick Tier-90 mit Kalibrierung (Phase 0) der Sensoren (a), Kalibrierung des IMR-MS (b), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) (c) und Regelkreis „Controller“ (Phase II) (d). hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma.

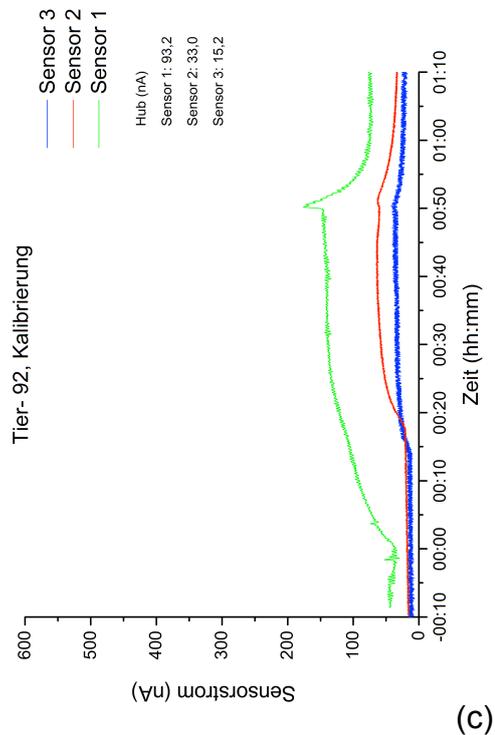
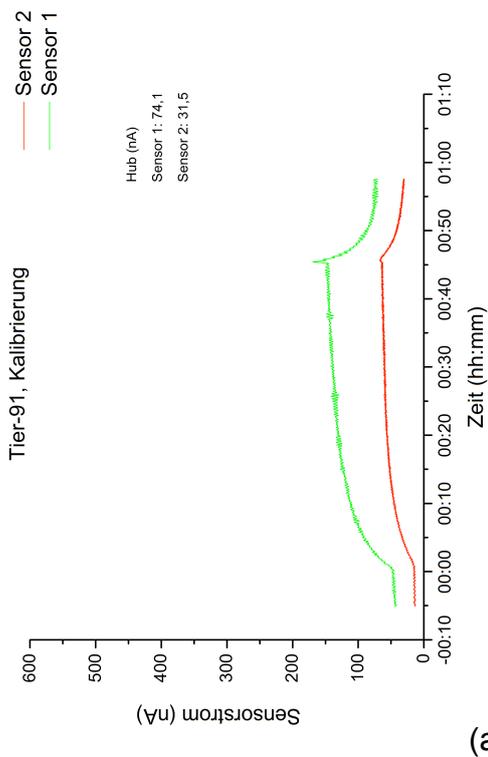
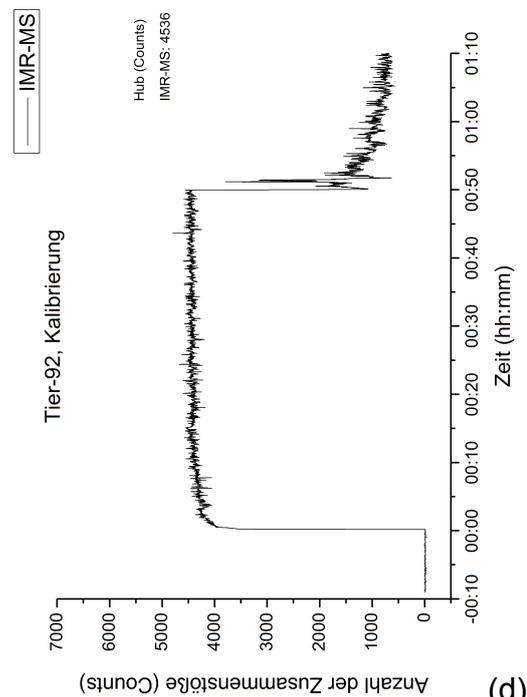
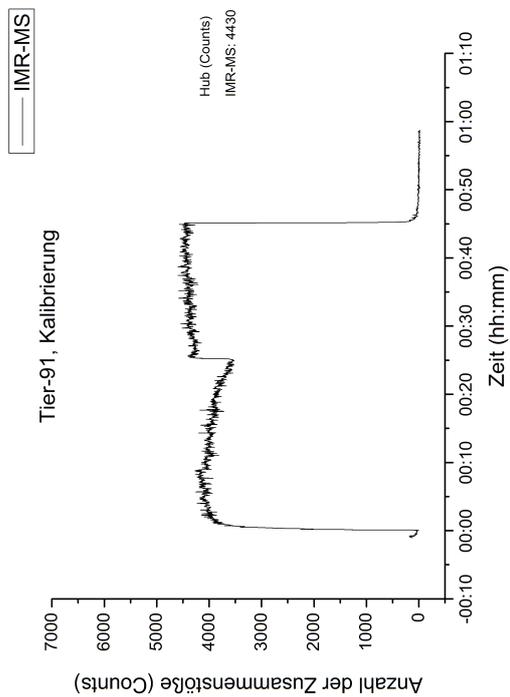
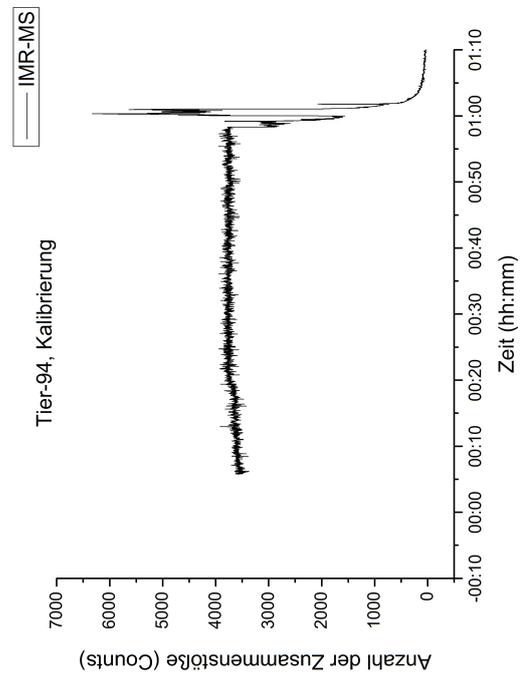
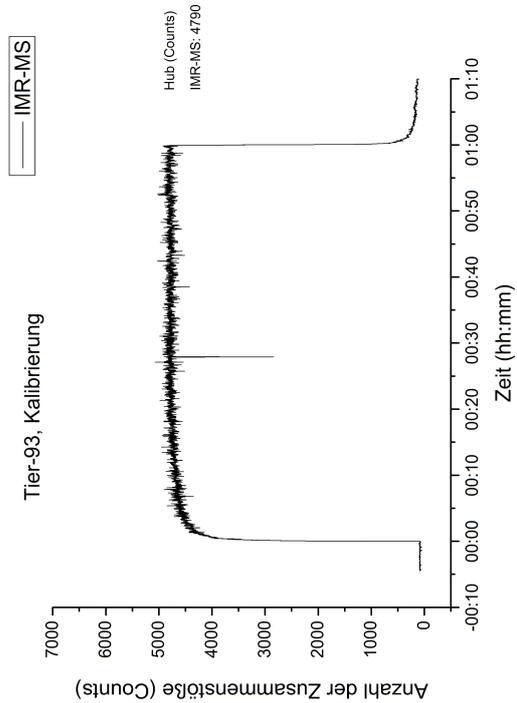
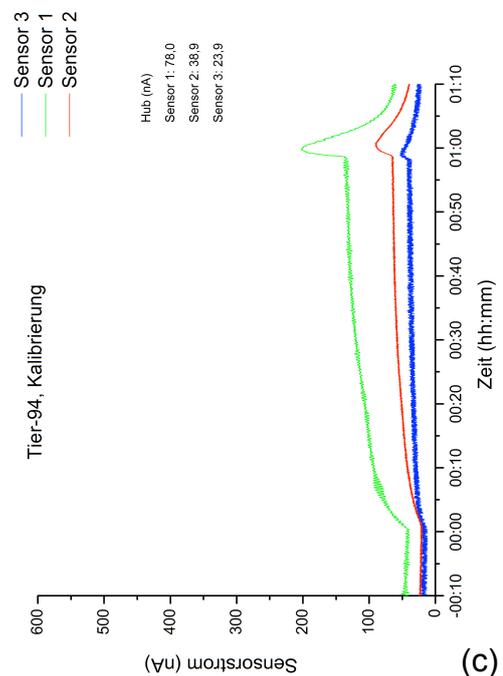
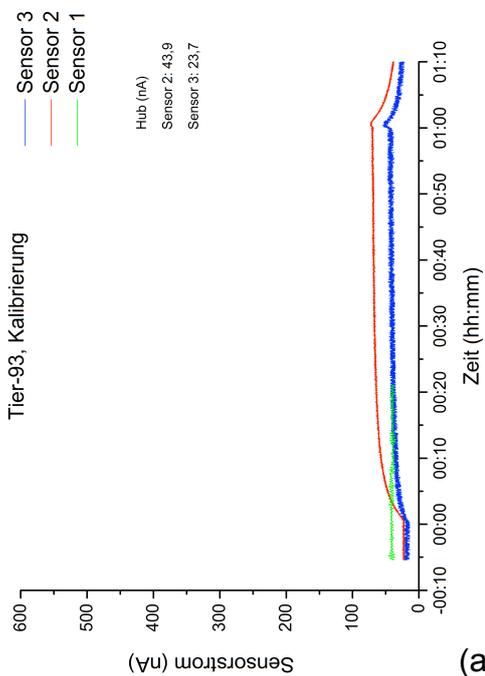


Abb. 23: Überblick Tier-91 und Tier-92, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas und anschließend Raumluft für Sensoren 1 bis 3 (a und c) und IMR-MS (b und d). IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.



(b)

(d)



(a)

(c)

Abb. 24: Überblick Tier-93 und Tier-94, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas und anschließend Raumluft für Sensoren 1 bis 3 (a und c) und IMR-MS (b und d). IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

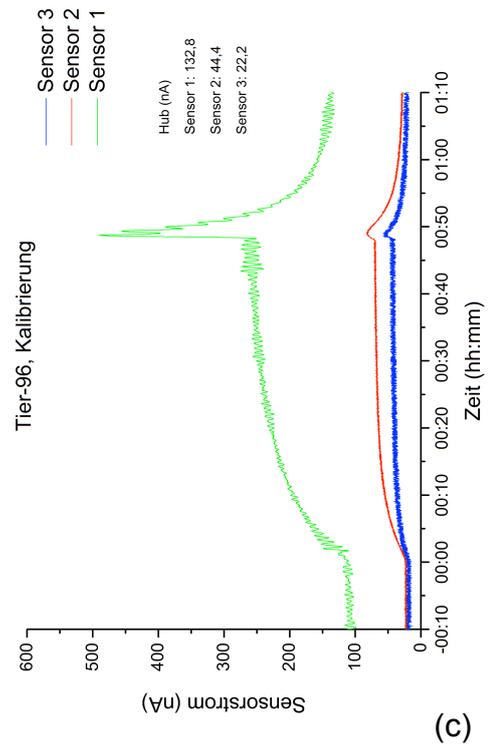
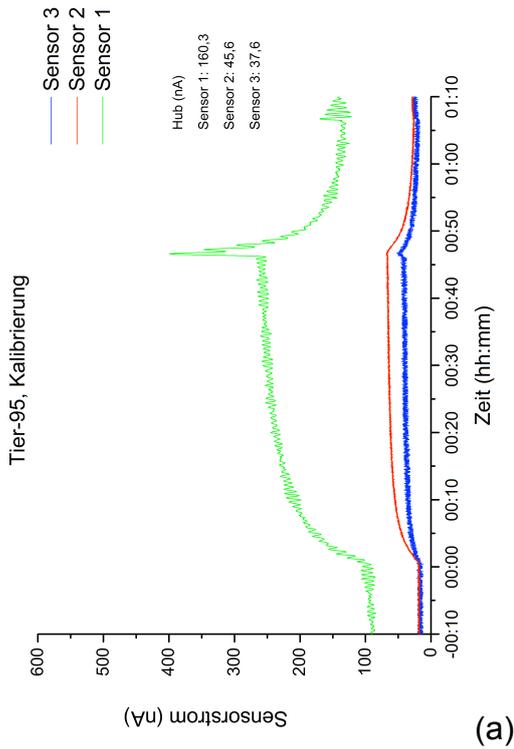
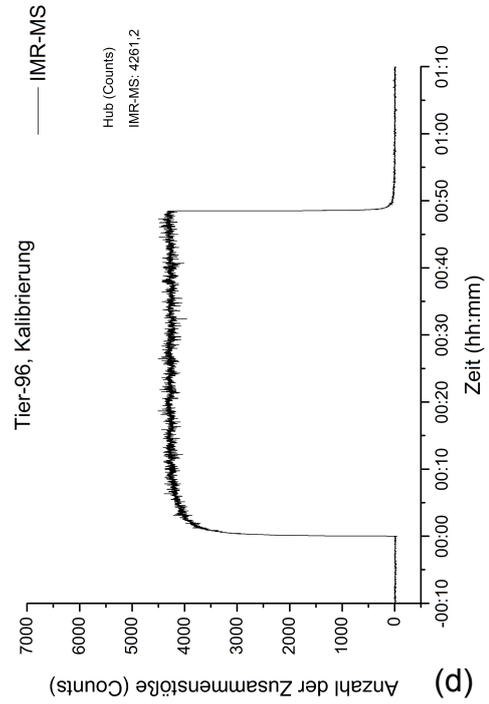
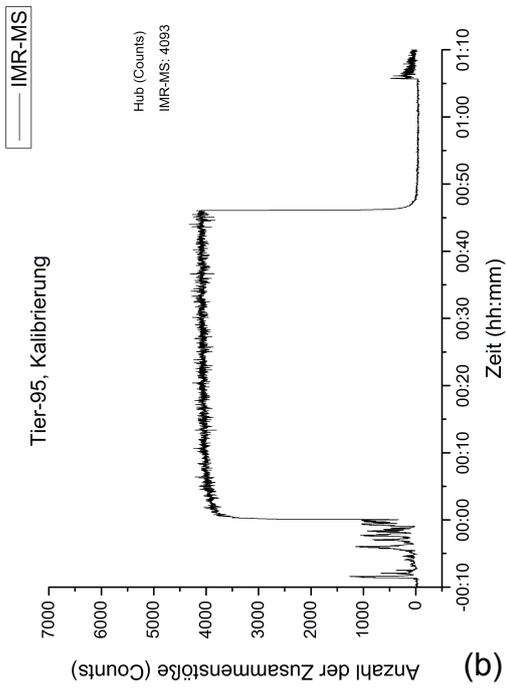


Abb. 25: Überblick Tier-95 und Tier-96, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas und anschließend Raumluft für Sensoren 1 bis 3 (a und c) und IMR-MS (b und d). IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

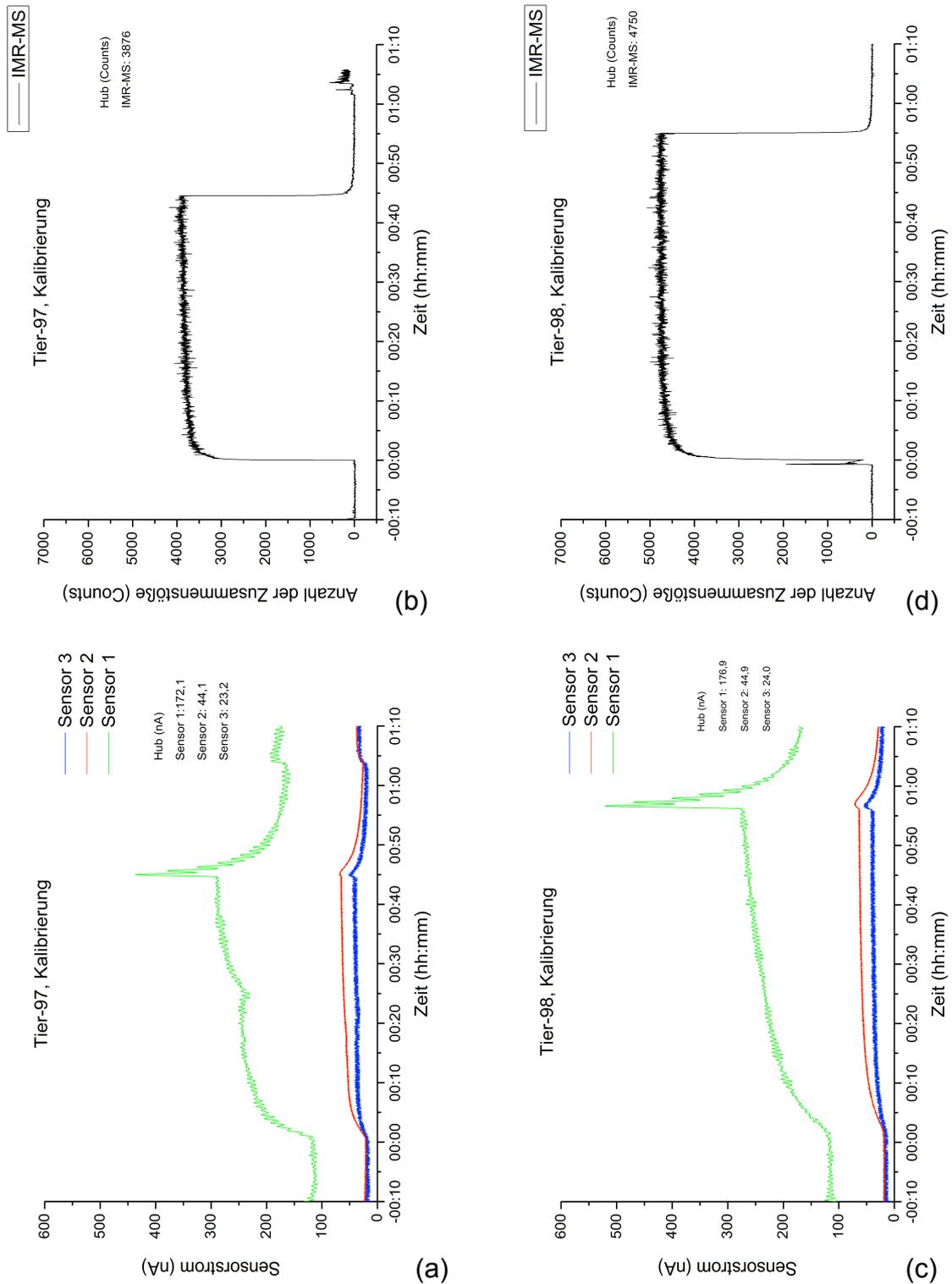


Abb. 26: Überblick Tier-97 und Tier-98, Kalibrierung (Phase 0). Kalibrierung mit Raumluft, dann mit 60 ppb Propofolgas und anschließend Raumluft für Sensoren 1 bis 3 (a und c) und IMR-MS (b und d). IMR-MS: Ionen Molekül Reaktion-Massenspektrometrie, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

Sensor 1:	Einheit	Temp. zu Beginn	Temp. zum Ende	Differenz
Tier-91	C°	24,8	28,8	4,0
Tier-92	C°	28,5	31,1	2,62
Tier-93	C°	29,1	26,9	-2,15
Tier-94	C°	25,5	28,0	2,51
Tier-95	C°	27,2	28,9	1,67
Tier-96	C°	28,1	28,9	0,79
Tier-97	C°	27,8	28,7	0,83
Tier-98	C°	27,3	28,0	0,69
Median	C°	27,5	28,7	1,25
25% Perzentil	C°	26,8	28,0	0,77
75% Perzentil	C°	28,2	28,9	2,54

(a)

Sensor 2:		Temp. zu Beginn	Temp. zum Ende	Differenz
Tier-91	C°	24,5	28,4	3,94
Tier-92	C°	27,1	28,7	1,61
Tier-93	C°	29,4	31,7	2,26
Tier-94	C°	26,2	28,8	2,60
Tier-95	C°	28,2	28,8	0,59
Tier-96	C°	28,4	28,5	0,15
Tier-97	C°	27,3	27,7	0,40
Tier-98	C°	26,7	27,6	0,83
Median	C°	27,2	28,6	1,22
25% Perzentil	C°	26,6	28,3	0,54
75% Perzentil	C°	28,2	28,8	2,35

(b)

Sensor 3:		Temp. zu Beginn	Temp. zum Ende	Differenz
Tier-91	C°	30,0	31,0	1,04
Tier-92	C°	27,3	29,6	2,32
Tier-93	C°	30,1	31,0	0,87
Tier-94	C°	27,1	29,3	2,20
Tier-95	C°	28,4	28,7	0,35
Tier-96	C°	28,5	28,6	0,15
Tier-97	C°	28,2	28,2	-0,03
Tier-98	C°	27,3	28,0	0,69
Median	C°	28,3	29,0	0,78
25% Perzentil	C°	27,3	28,5	0,30
75% Perzentil	C°	28,8	30,0	1,33

(c)

Tab. 26: Gegenüberstellung der gemessenen Temperaturen im Sensormodul für jede Untersuchung zu Beginn und Ende der Kalibrierung (Phase 0), sowie die sich hieraus ergebenden Temperaturdifferenzen für (a) Sensor 1, für (b) Sensor 2 und für (c) Sensor 3. °C: Grad Celsius, Temp.: Temperatur

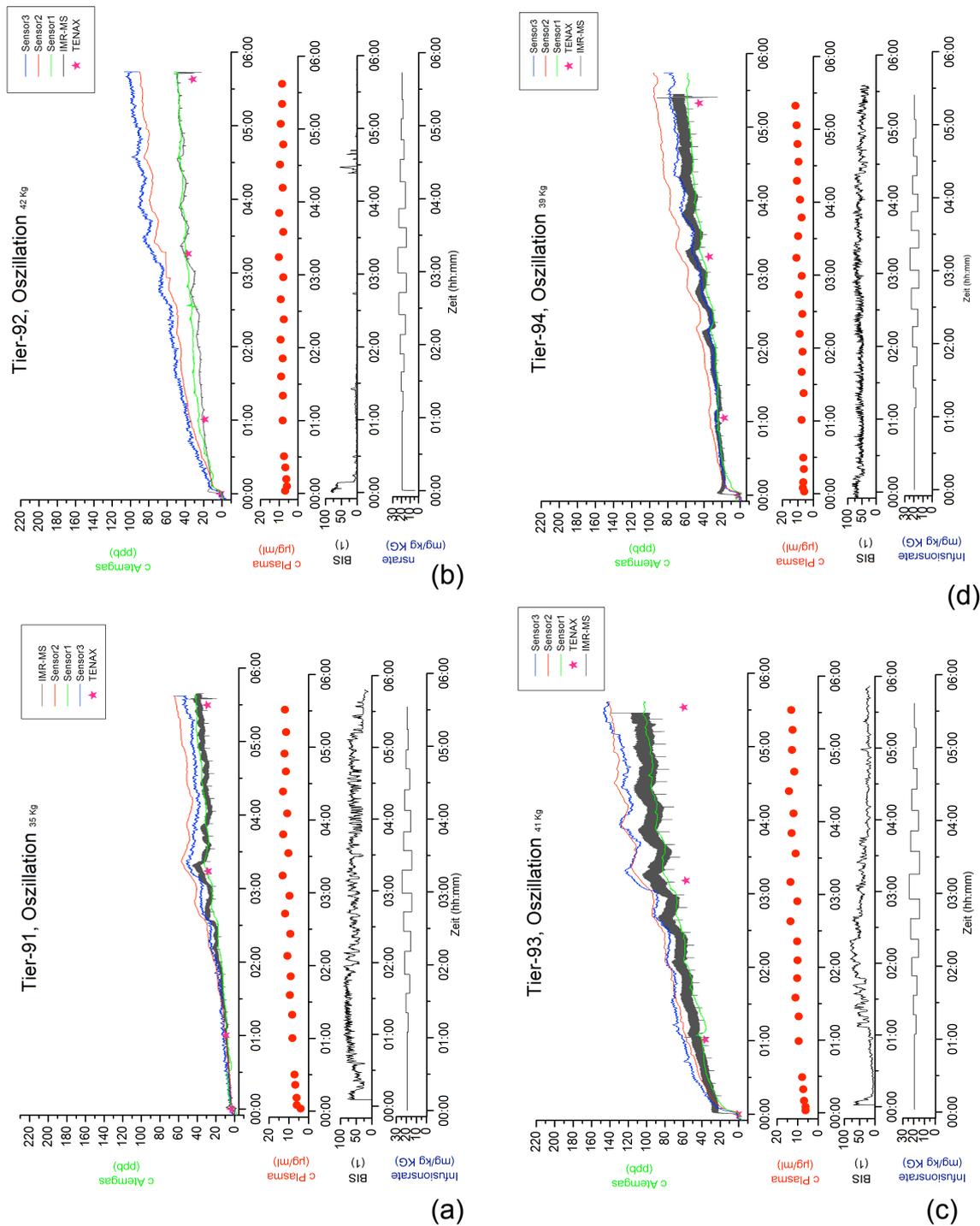


Abb. 27: Überblick Tier-91 (a), Tier-92 (b), Tier-93 (c) und Tier-94 (d), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Infusionsschema, BIS, Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (gemessen mit IMR-MS (grau), Sensoren 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) und GC-MS/TENAX). BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit gemessen in Stunden und Minuten.

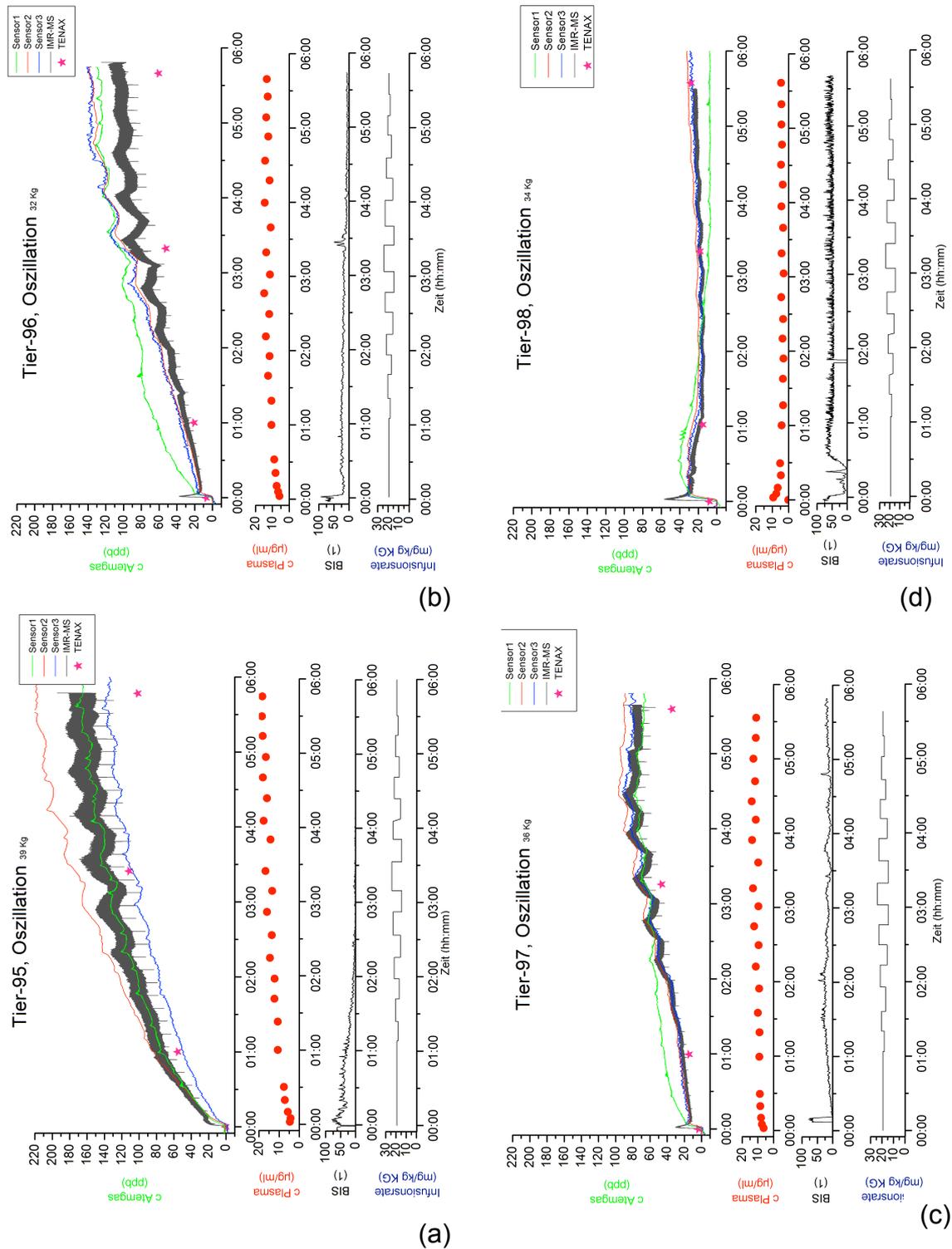


Abb. 28: Überblick Tier-95 (a), Tier-96 (b), Tier-97 (c) und Tier-98 (d), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I) mit Infusionsschema, BIS, Propofolkonzentration im Plasma und Atemgas (gemessen mit IMR-MS (grau), Sensoren 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) und GC-MS/TENAX). BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit gemessen in Stunden und Minuten.

Parameter Einheit	Sensor 1 ppb	Sensor 2 ppb	Sensor 3 ppb	GC-MS/ TENAX ppb	
Tier-91	0,979	0,987	0,981	1,000	r
	0,958	0,974	0,962	1,000	R ²
Tier-92	0,954	0,976	0,979	0,954	r
	0,909	0,952	0,958	0,910	R ²
Tier-93	0,973	0,970	0,976	0,841	r
	0,946	0,941	0,953	0,708	R ²
Tier-94	0,959	0,973	0,973	1,000	r
	0,921	0,946	0,947	1,000	R ²
Tier-95	0,997	0,995	0,996	0,981	r
	0,994	0,990	0,991	0,963	R ²
Tier-96	0,967	0,992	0,993	0,999	r
	0,935	0,984	0,986	0,999	R ²
Tier-97	0,922	0,979	0,984	0,951	r
	0,850	0,958	0,968	0,905	R ²
Tier-98	0,241	0,151	0,483	0,865	r
	0,058	0,023	0,233	0,748	R ²
Median	0,963	0,977	0,980	0,970	r
	0,928	0,955	0,960	0,940	R ²
25% Perzentil	0,946	0,972	0,976	0,930	r
	0,895	0,945	0,952	0,866	R ²
75% Perzentil	0,974	0,988	0,986	1,000	r
	0,949	0,977	0,973	0,999	R ²

Tab. 27: Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX, periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Der Vergleich ist bezogen auf das IMR-MS. r: Korrelationskoeffizient, R²: Bestimmtheitskoeffizient.

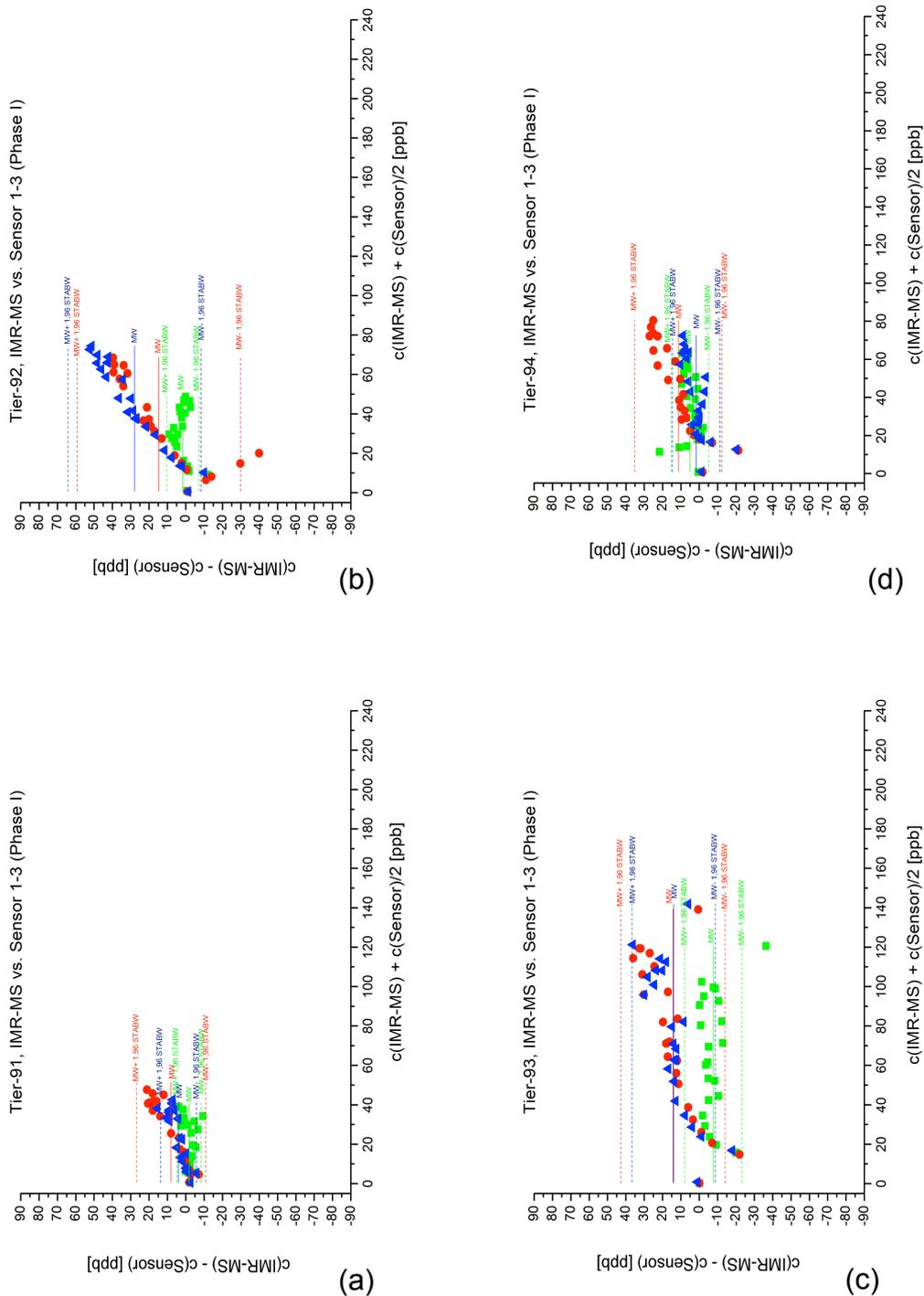


Abb. 29: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich (Tier-91 bis 94) für periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS; $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor. (a) Tier-91, (b) Tier-92, (c) Tier-93 und (d) Tier-94.

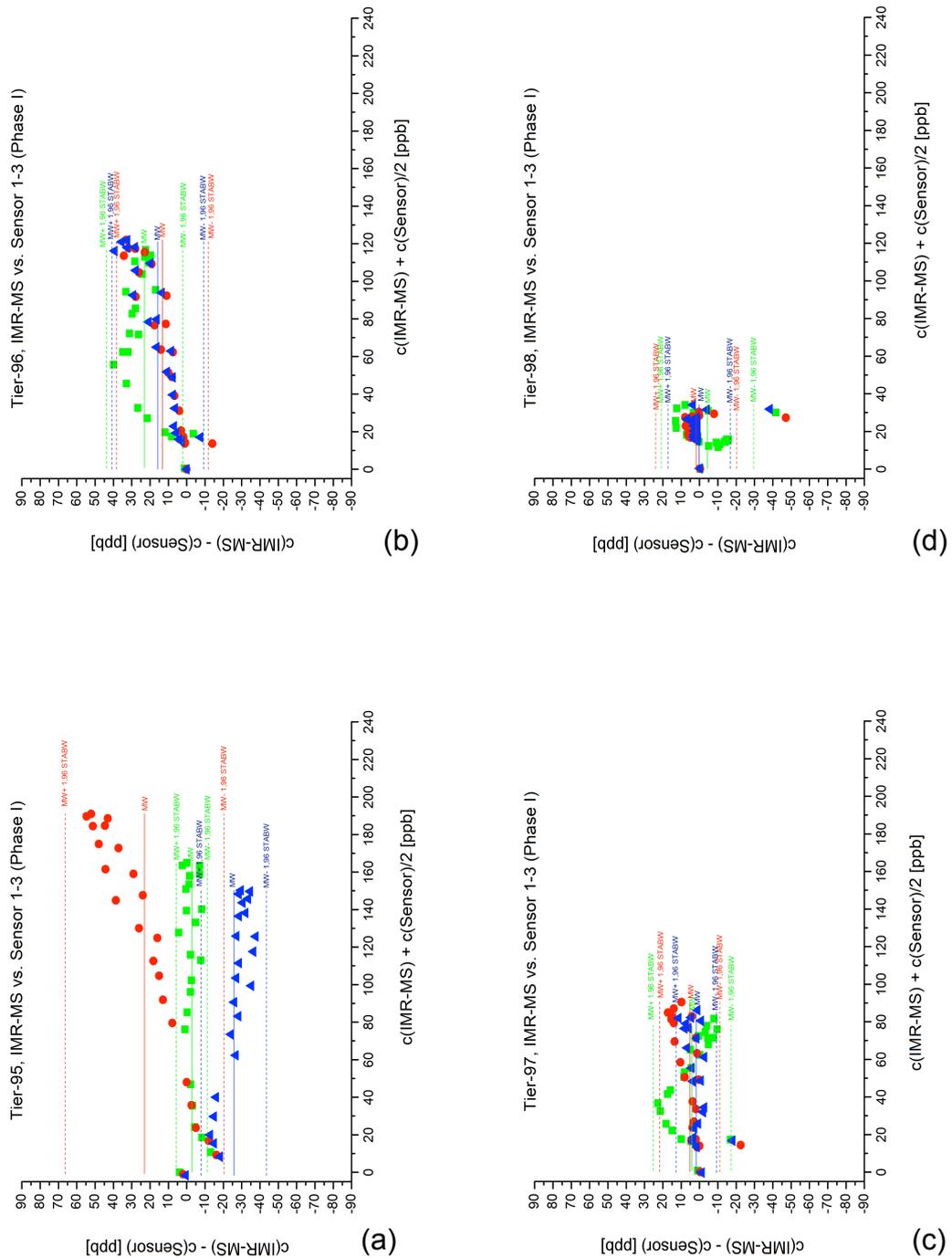


Abb. 30: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich (Tier-95 bis 98) für periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS; $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor. (a) Tier-95, (b) Tier-96, (c) Tier-97 und (d) Tier-98.

Sensor1	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	-1,8	-3,3	4,6	-8,3
Tier-92	1,6	-4,5	10,4	-7,2
Tier-93	-7,7	-7,9	7,9	-23,2
Tier-94	5,0	5,2	-5,1	15,2
Tier-95	-2,8	-4,3	5,6	-11,2
Tier-96	23,0	-10,6	43,9	2,2
Tier-97	4,1	-10,8	25,2	-17,1
Tier-98	-4,3	-12,9	20,9	-29,6
Median	-0,1	-6,2	9,1	-9,7
25% Perzentil	-3,2	-10,7	5,4	-18,6
75% Perzentil	4,3	-4,0	22,0	-4,8

(a)

Sensor 2	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	8,0	-9,7	27,0	-10,9
Tier-92	14,8	-22,7	59,3	-29,7
Tier-93	14,3	-14,5	42,6	-14,0
Tier-94	11,4	-12,1	35,2	-12,3
Tier-95	23,0	-22,1	66,3	-20,3
Tier-96	13,3	-12,8	38,3	-11,7
Tier-97	5,3	-8,4	21,7	-11,1
Tier-98	1,9	-11,2	23,9	-20,2
Median	12,4	-12,4	36,7	-13,2
25% Perzentil	7,4	-16,4	26,2	-20,2
75% Perzentil	14,4	-10,8	46,8	-11,6

(b)

Sensor 3	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	4,0	-5,0	13,8	-5,8
Tier-92	27,9	-18,5	64,1	-8,3
Tier-93	14,0	-11,5	36,6	-8,6
Tier-94	1,6	-6,6	14,5	-11,4
Tier-95	-25,7	-9,2	-7,7	-43,6
Tier-96	15,9	-12,8	40,9	-9,2
Tier-97	1,9	-5,6	12,9	-9,2
Tier-98	0,2	-8,6	17,0	-16,7
Median	2,9	-8,9	15,8	-9,2
25% Perzentil	1,2	-11,9	13,5	-12,7
75% Perzentil	14,5	-6,4	37,7	-8,5

(c)

Tab. 28: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 bis 3 für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), periodische Änderungen der Propofoldosierung „Oszillation“ (Phase I). MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung. (a) Sensor 1, (b) Sensor 2 und (c) Sensor 3.

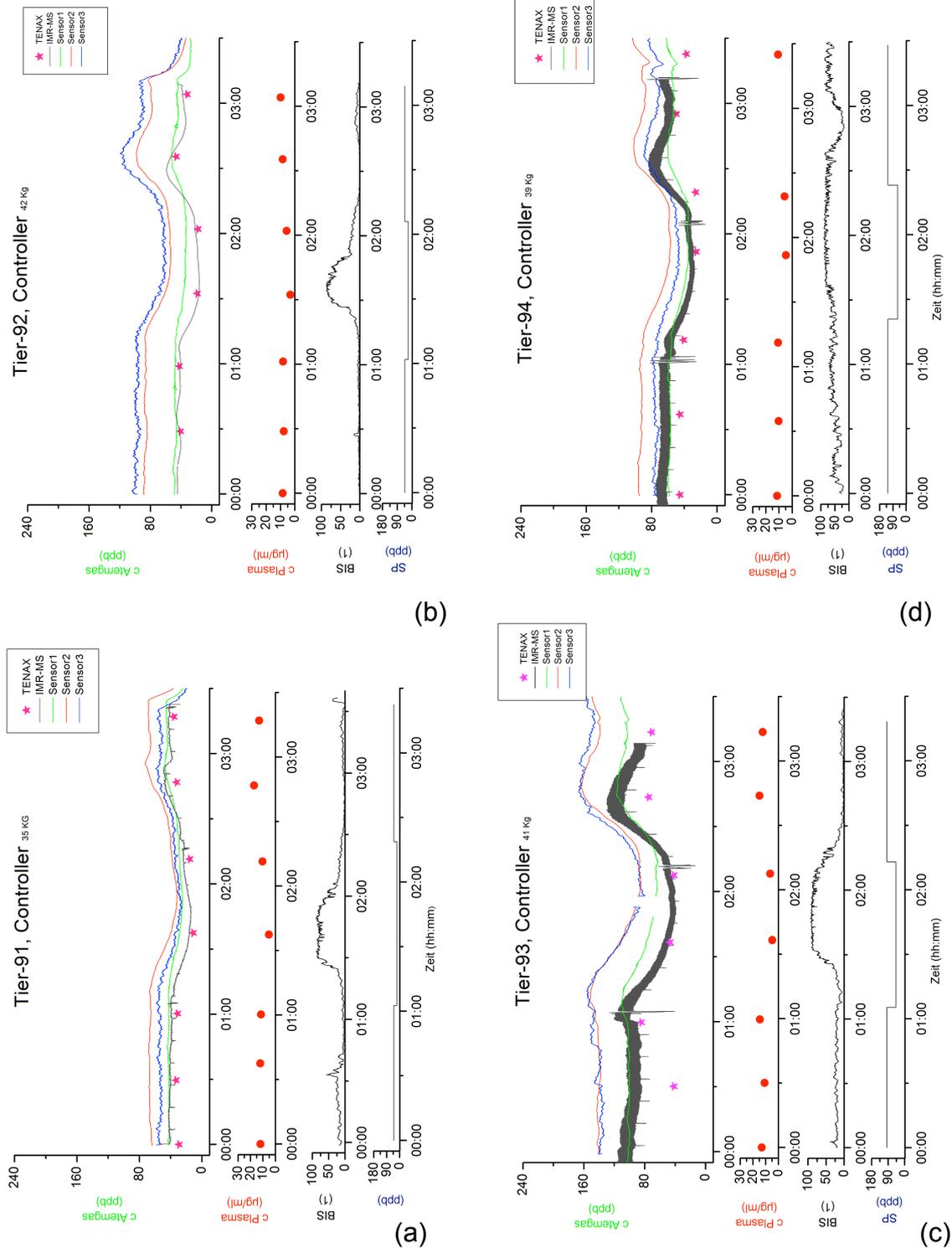


Abb. 31: Überblick Tier-91 (a), Tier-92 (b), Tier-93 (c) und Tier-94 (d) Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit Zielwert (SP), BIS, Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS (grau), Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) Sensor 3 (blau) und GC-MS/TENAX (Stern). SP: Zielwert (set point), BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

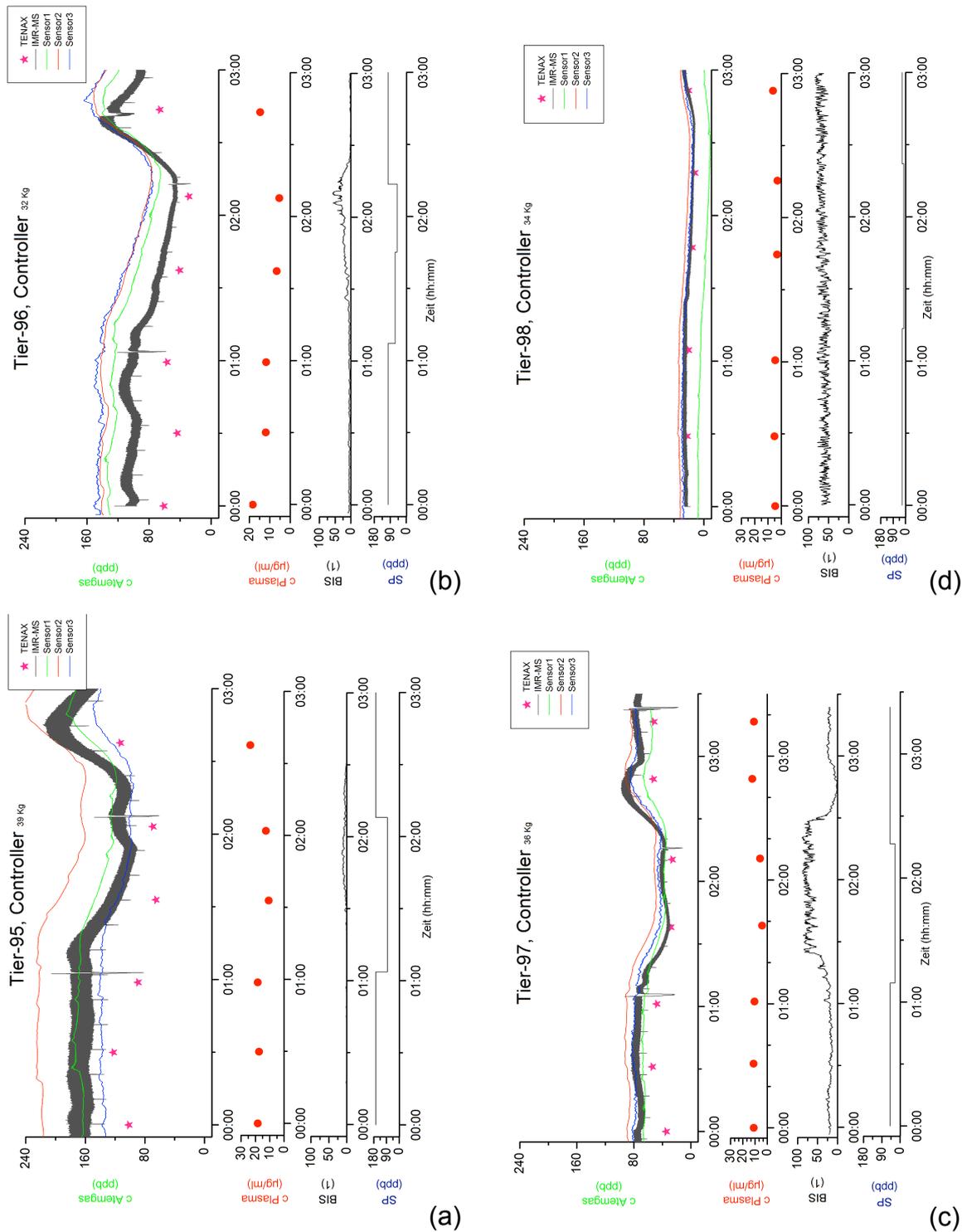


Abb. 32: Überblick Tier-95 (a), Tier-96 (b), Tier-97 (c) und Tier-98 (d) Regelkreis „Controller“ (Phase II) mit Zielwert (SP), BIS, Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas (gemessen mit dem IMR-MS (grau), Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) Sensor 3 (blau) und GC-MS/TENAX (Stern). SP: Zielwert (set point), BIS: bispektraler Index, c Plasma: Propofolkonzentration im Plasma, c Atemgas: Propofolkonzentration im Atemgas, hh:mm: Zeit, gemessen in Stunden und Minuten.

Parameter	Sensor 1	Sensor 2	Sensor 3	GC-MS/ TENAX	
Einheit	ppb	ppb	ppb	ppb	
Tier-91	0,947	0,924	0,890	0,954	r
	0,898	0,854	0,791	0,910	R ²
Tier-92	0,917	0,935	0,922	0,839	r
	0,841	0,875	0,851	0,705	R ²
Tier-93	0,828	0,806	0,813	0,529	r
	0,685	0,650	0,662	0,280	R ²
Tier-94	0,911	0,949	0,939	0,969	r
	0,830	0,900	0,881	0,939	R ²
Tier-95	0,853	0,876	0,778	0,159	r
	0,728	0,767	0,605	0,025	R ²
Tier-96	0,895	0,926	0,897	0,757	r
	0,802	0,857	0,805	0,573	R ²
Tier-97	0,919	0,961	0,981	0,859	r
	0,844	0,923	0,963	0,738	R ²
Tier-98	0,923	0,996	0,995	0,692	r
	0,853	0,991	0,990	0,479	R ²
Median	0,914	0,931	0,910	0,798	r
	0,836	0,866	0,828	0,639	R ²
25% Perzentil	0,885	0,912	0,871	0,652	r
	0,783	0,832	0,759	0,43	R ²
75% Perzentil	0,920	0,952	0,949	0,883	r
	0,846	0,906	0,902	0,781	R ²

Tab. 29: Korrelationskoeffizient und Bestimmtheitsmaße IMR-MS vs. Sensor 1-3 und IMR-MS vs. GC-MS/TENAX, Regelkreis „Controller“ (Phase II) (der Vergleich ist bezogen auf das IMR-MS). r: Korrelationskoeffizient, R²: Bestimmtheitskoeffizient.

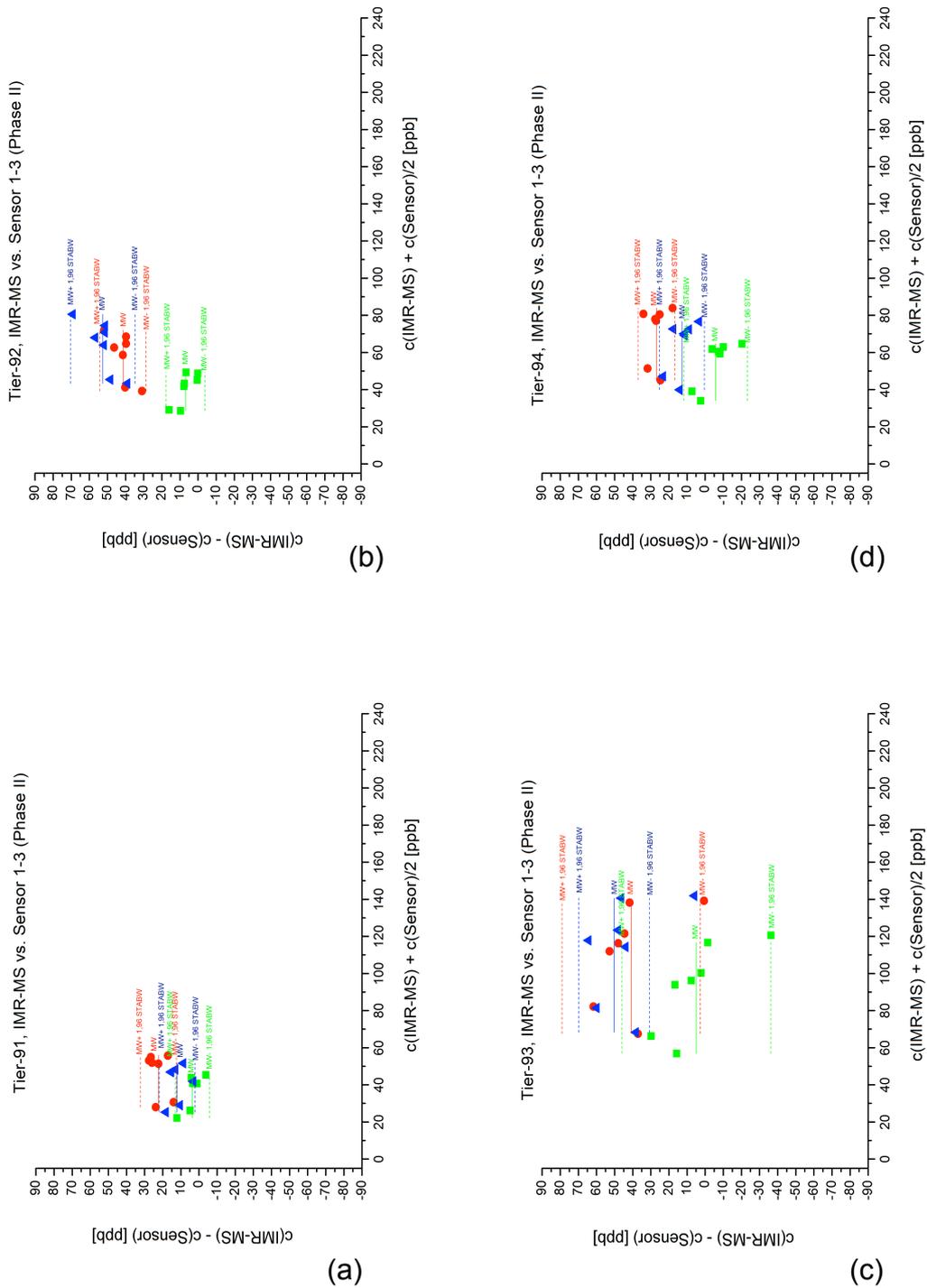


Abb. 33: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich (Tier-91 bis 94) für Regelkreis „Controller“ (Phase II). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS; $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor. Tier-91 (a), Tier-92 (b), Tier-93 (c) und Tier-94 (d).

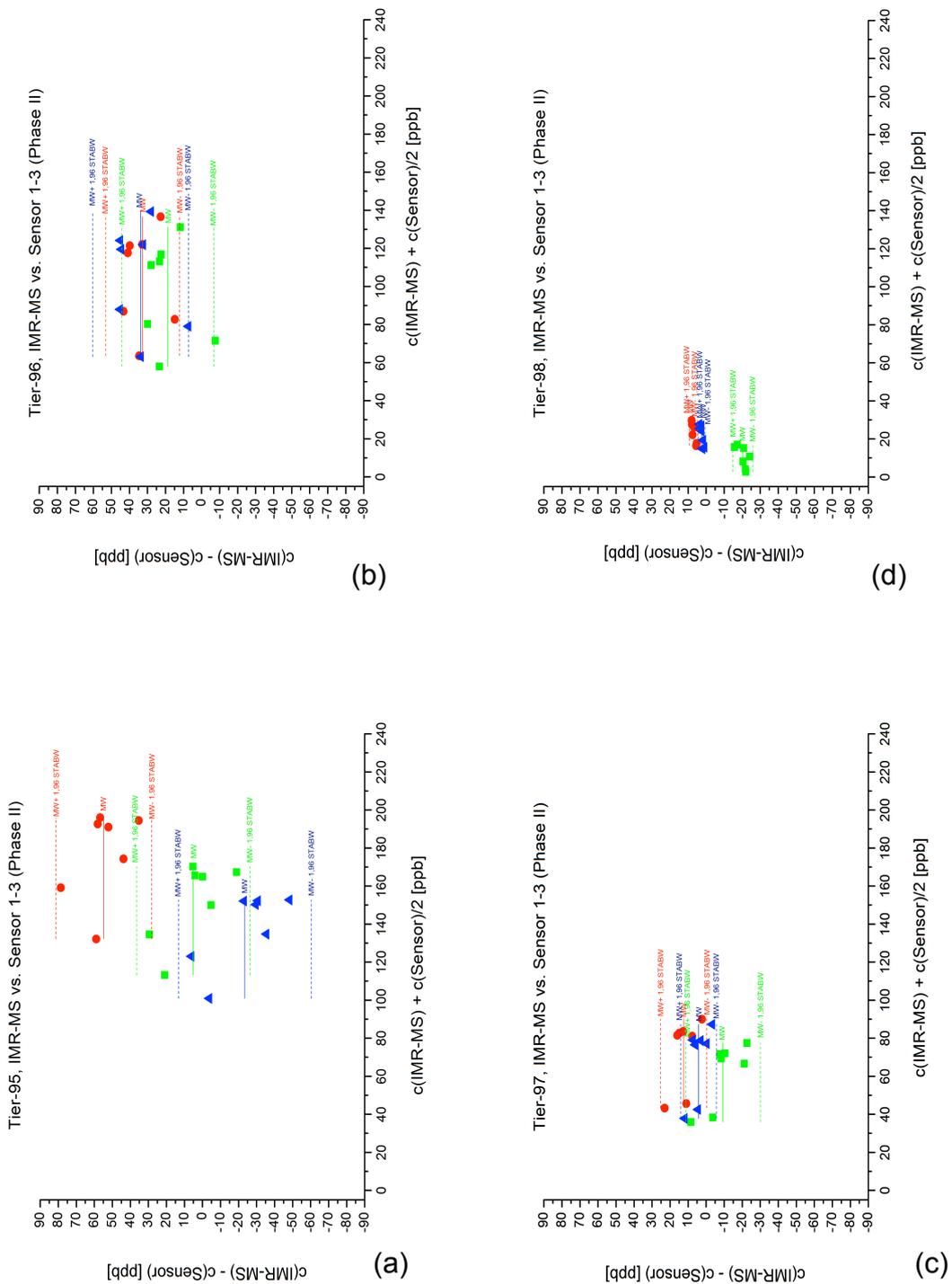


Abb. 34: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 (grün), Sensor 2 (rot) und Sensor 3 (blau) für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich (Tier-95 bis 98) für Regelkreis „Controller“ (Phase II). Gegenüberstellung von Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. $c(\text{IMR-MS})$: Propofolkonzentration gemessen mit IMR-MS; $c(\text{Sensor})$: Propofolkonzentration gemessen mit dem Sensor. Tier-95 (a), Tier-96 (b), Tier-97 (c) und Tier-98 (d).

Sensor 1	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	3,6	-4,8	13,0	-5,8
Tier-92	6,9	-5,5	17,6	-3,8
Tier-93	4,9	-21,0	46,0	-36,2
Tier-94	-5,8	-9,0	11,8	-23,3
Tier-95	5,1	-16,0	36,5	-26,3
Tier-96	18,7	-13,0	44,1	-6,7
Tier-97	-9,4	-10,6	11,3	-30,1
Tier-98	-20,4	-2,9	-14,7	-26,1
Median	4,3	-9,8	15,3	-24,7
25% Perzentil	-6,7	-13,7	11,7	-27,2
75% Perzentil	5,6	-5,3	38,4	-6,5

(a)

Sensor 2	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	22,4	-5,1	32,5	12,4
Tier-92	41,4	-6,5	54,2	28,7
Tier-93	40,9	-19,5	79,0	2,8
Tier-94	26,9	-5,2	37,1	16,7
Tier-95	54,8	-13,6	81,4	28,2
Tier-96	32,7	-10,4	53,2	12,2
Tier-97	12,5	-6,6	25,3	-0,4
Tier-98	7,0	-1,2	9,3	4,6
Median	29,8	-6,5	45,1	12,3
25% Perzentil	20,0	-11,2	30,7	4,1
75% Perzentil	41,0	-5,2	60,4	19,5

(b)

Sensor 3	MW	STABW	MW - 1,96 STABW	MW + 1,96 STABW
Tier-91	12,1	-5,1	22,0	2,1
Tier-92	52,6	-9,1	70,5	34,8
Tier-93	50,2	-10,0	69,7	30,6
Tier-94	12,9	-6,3	25,2	0,5
Tier-95	-23,5	-18,8	13,3	-60,3
Tier-96	33,8	-13,6	60,5	7,1
Tier-97	4,2	-5,0	14,0	-5,6
Tier-98	2,5	-1,0	4,4	0,6
Median	12,5	-7,7	23,6	1,3
25% Perzentil	3,8	-10,9	13,8	-1,1
75% Perzentil	37,9	-5,1	62,8	13,0

(c)

Tab. 30: Vergleich der Messmethoden IMR-MS vs. Sensor 1 bis 3 für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas im Bland-Altman-Vergleich für alle Untersuchungen (Tier-91 bis 98), Regelkreis „Controller“ ((Phase II).

MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung. (a) Sensor 1, (b) Sensor 2 und (c) Sensor 3.

	Einheit	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
angesteuerter Zielwert	%	100	100	100	50	50	100	100
Tier-91	µg/ml	11,9	12,1	11,5	5,2	10,3	17,1	12,9
Tier-92	µg/ml	8,5	7,7	8,2	3,1	5,7	8,4	9,9
Tier-93	µg/ml	13,0	10,8	14,6	4,8	6,5	14,9	12,3
Tier-94	µg/ml	11,5	10,3	10,6	4,7	5,7	11,7	10,7
Tier-95	µg/ml	18,3	17,4	18,3	10,7	12,6	23,4	14,6
Tier-96	µg/ml	13,3	12,0	11,7	6,6	5,3	14,7	13,4
Tier-97	µg/ml	11,0	11,2	10,4	4,3	5,9	12,1	10,8
Tier-98	µg/ml	4,5	5,1	4,6	3,1	2,9	6,2	6,9
Median	µg/ml	11,7	11,0	11,1	4,7	5,8	13,4	11,6
25% Perzentil	µg/ml	10,4	9,6	9,8	4,0	5,6	10,9	10,5
75% Perzentil	µg/ml	13,1	12,0	12,4	5,6	7,4	15,4	13,1

Tab. 31: Propofolkonzentrationen im Plasma (Absolutwerte), Regelkreis „Controller“ (Phase II). Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

Tiernummer	Messzeitpunkt	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28
	Zielwert im Atemgas	100%	100%	100%	50%	50%	100%	100%
	Einheit	%	%	%	%	%	%	%
Tier-91		100	101	96	44	86	143	109
Tier-92		100	91	97	37	67	99	117
Tier-93		100	83	112	37	50	114	95
Tier-94		100	89	92	41	49	101	93
Tier-95		100	95	100	58	69	128	80
Tier-96		100	90	88	50	40	111	101
Tier-97		100	102	94	39	54	110	98
Tier-98		100	112	101	69	64	136	151
Median		100	93	97	42	59	112	99
25% Perzentil		100	90	94	38	50	108	94
75% Perzentil		100	101	100	52	67	130	111

Tab. 32: Vergleich der Propofolkonzentrationen im Plasma zu den Messzeitpunkten T22 bis T28. Die Propofolkonzentrationen im Plasma zum Messzeitpunkt T22 wurde als 100% gesetzt (Ausgangswert). Die Konzentrationen der folgenden Messzeitpunkte wurden dazu ins Verhältnis gesetzt. Zu den Messzeitpunkten T22-T24, sowie T27-T28 wurden 100% des Zielwertes angesteuert (grau hinterlegt). Zu den Messzeitpunkten T25 und T26 wurden 50% des Zielwertes angesteuert (weiß hinterlegt). T: Zeitpunkt (Time Point).

Messzeitpunkt	T I	T II	T III	T IV
Einheit	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
Tier-91 Plasma	11920	11480	10309	12944
Tier-92 Plasma	8456	8224	5668	9898
Tier-93 Plasma	13049	14559	6467	12343
Tier-94 Plasma	11535	10648	5699	10684
Tier-95 Plasma	18331	18329	12626	14633
Tier-97 Plasma	11012	10390	5893	10828
(a)				
Tier-91 IMR-MS	0,29	0,29	0,17	0,31
Tier-92 IMR-MS	0,36	0,29	0,17	0,28
Tier-93 IMR-MS	1,0	0,73	0,36	0,63
Tier-94 IMR-MS	0,50	0,46	0,26	0,47
Tier-95 IMR-MS	1,2	1,2	0,75	1,3
Tier-97 IMR-MS	0,55	0,54	0,29	0,56
(b)				
Tier-91 TENAX	0,21	0,23	0,11	0,26
Tier-92 TENAX	0,23	0,31	0,13	0,23
Tier-93 TENAX	0,44	0,62	0,30	0,52
Tier-94 TENAX	0,33	0,30	0,19	0,27
Tier-95 TENAX	0,74	0,65	0,51	0,55
Tier-97 TENAX	0,25	0,35	0,19	0,38
(c)				
Tier-91 Kondensat	18,0	16,5	19,6	20,9
Tier-92 Kondensat	36,3	27,8	19,6	38,0
Tier-93 Kondensat	57,1	79,0	42,1	42,0
Tier-94 Kondensat	125	42,5	20,7	30,7
Tier-95 Kondensat	145	83,0	67,0	56,0
Tier-97 Kondensat	47,0	8,0	31,0	36,0
(d)				

Tab. 33: Gegenüberstellung der Propofolkonzentrationen im Plasma (a), Atemgas (IMR-MS (b) und GC-MS/TENAX (c)) und Atemgaskondensat (d) für die Messzeitpunkte TI bis TIV, Regelkreis „Controller“ (Phase II)
T. Zeitpunkt (Time Point).

Publikationen

Grossherr M, Beisenherz K, Dibbelt L, Gehring H. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Propofol im Atemgaskondensat. Deutscher Anästhesie Kongress (DAK) 2011, 14-17.Mai 2011.



Propofol im Atemgaskondensat



M. Großherr¹, K. Beisenherz², L. Dibbelt³, H. Gehring⁴
¹Klinik für Anästhesiologie, ²Institut für Klinische Chemie des UK S-H, Campus Lübeck

Fragestellung

Propofol ist auf der Basis verschiedener technologischer Verfahren im Atemgas standardisiert messbar [1-5]. Die volatile Komponente von Propofol ist gering. In dieser Studie soll die Frage geklärt werden, ob (1) Propofol auch im Atemgaskondensat mit der Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) bestimmt werden kann [6]. (2) Der Effekt der Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat auf die Propofolkonzentrationen im Atemgas ist bisher nicht bekannt. Die Konzentrationen im Atemgaskondensat wurden unter der theoretischen Annahme einer vollständigen Verdunstung des Propofols in Konzentrationen der Gasphase umgerechnet und zu den tatsächlichen Konzentrationen im Atemgas in Relation gesetzt.



Abb. 1: Wildtp des Modellers (links), Versuchsleiter (rechts)



Abb. 2: Atemgaskondensat sammelt sich während einer Anästhesie (←→)



Abb. 3: Lithium-Heparin-Röhrchen zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma und im Atemgaskondensat



Abb. 4: TENAX-Röhrchen zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Atemgas

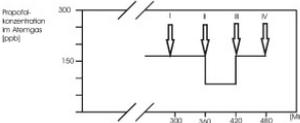


Abb. 5: Abschnezeitpunkte für die Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma, Atemgas und Atemgaskondensat

Material und Methode

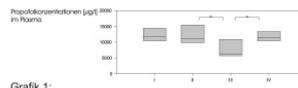
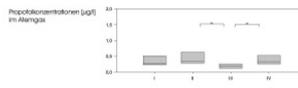
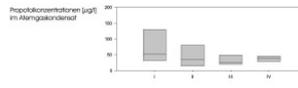
Nach Genehmigung durch die zuständige Aufsichtsbehörde wurde im Rahmen einer fortlaufenden Studie bei Schweinen (n=6) eine Intubationsnarkose mit laufender BIS-Überwachung durchgeführt (Frischgasflow O₂: 0,5 l/min; Air: 1,5 l/min) (Abb. 1). Das Atemgaskondensat (Abb. 2) wurde zur Bestimmung der Propofolkonzentrationen in Lithium-Heparin-Röhrchen gesammelt (Abb. 3) und zur Analyse in die RP-HPLC transferiert. Parallel dazu wurden die Propofolkonzentrationen im Plasma [6] (Abb. 3) und im Atemgas [1] (Abb. 4) bestimmt. Die Zeltdauer der Kondensatsammlung lag beim Messzeitpunkt I bei 5h, bei den folgenden Messzeitpunkten II, III und IV jeweils bei 1h (Abb. 5). Vom Start der Untersuchung bis zum Messzeitpunkt I war über den Zeitraum von 5h durchschnittlich 20mg/kg x h Propofol infundiert worden. Die Propofoldosierungen wurden so gewählt, dass im Atemgas zu den Messzeitpunkten II und IV der 100 % Wert bzw. beim Messzeitpunkt III der 50% Wert der Atemgaskonzentrationen vom Messzeitpunkt I angestrebt wurde (Abb. 5). Die Daten wurden mit nicht-parametrischen Testen verglichen, als signifikant wurde p<0,05 betrachtet.

Ergebnis

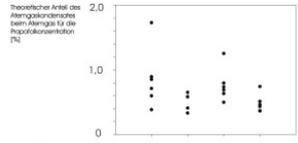
Die RP-HPLC ist in der Lage, Propofol im Atemgaskondensat nachzuweisen (Tabelle 1). Die Propofolkonzentrationen für das Atemgaskondensat liegen in der Größenordnung zwischen den Werten für die Propofolkonzentrationen im Plasma und Atemgas.

Tabelle 1
Propofolkonzentrationen [µg/l] im Plasma, Atemgas und Atemgaskondensat (n=6)

Messzeitpunkt	I	II	III	IV
Atemgaskondensat	52,1	42,5	25,9	37
Atemgas	0,291	0,329	0,191	0,326
Plasma	11723	11044	6180	11585



Grafik 1:
Propofolkonzentrationen [µg/l] im Plasma, Atemgas und Atemgaskondensat (n=6)



Grafik 2:
Theoretischer Anteil der Propofolkonzentration im Atemgaskondensat an der Propofolkonzentration im Atemgas.

Schlussfolgerung

Die Propofolkonzentrationen im Atemgaskondensat und Atemgas folgen denen im Plasma tendenziell. Eine Wechselwirkung zwischen dem Propofol im Atemgaskondensat und im Atemgas kann als gering erachtet werden.

Literatur

- 1) Anesthesiology (2008) 104: 788-90
- 2) Anesthesiology (2007) 106: 659-64
- 3) Anesthesiology (2007) 106: 665-74
- 4) Clin Chem Acta (2008) 388: 32-7
- 5) Br J Anaesth (2009) 103: 822-7
- 6) Clin Lab (2007) 53: 315-9
- 7) <http://www.vaisala.de/Newscenter.html>

Appendix

- 1) Umrechnung Volumen H₂O beim Wechsel von der flüssigen in die gasförmige Phase:
 (a) 55,8 mol / l flüssiges H₂O und
 (b) 24,4 Liter gasförmiges H₂O / mol H₂O
 (a) und (b) = 55,8 mol / Liter flüssiges H₂O x 24,4 Liter gasförmiges H₂O / mol = 1355 Liter gasförmiges H₂O / Liter flüssiges H₂O
 um den Faktor 1355 verdünnt sich daher die Konzentration einer Substanz, wenn H₂O komplett verdunstet
 2) Bei Anästhesie-Wasserdrückdruck bei 37°C und 100% r.H. beträgt 6,2 kPa [7].

Kontakt: martin.grossherr@uk-sh.de

Berggreen A, Varadarajan B, Beisenherz K, Gehring H, Grossherr M. University of Luebeck, Luebeck, Germany. Propofol in the Exhaled Alveolar Gas As a Setpoint for Closed-loop Controlling. American Society of Anesthesiology, October 16, A1162, 2012.

Propofol in the Exhaled Alveolar Gas As a Setpoint for Closed-loop Controlling

Astrid E. Berggreen, M.D., Balamurugan Varadarajan, Ph.D., Katharina Beisenherz, Student, Hartmut Gehring, M.D., Martin Grossherr, M.D.
University of Luebeck, Luebeck, Germany

Background

Different methods are available to measure propofol concentration in exhaled alveolar gas in real time. This information may help in the assessment of anesthesia quality and underlay the current anesthetic monitoring with indices about plasma levels of propofol (1). Closed-loop techniques enable an automatic controlling of the anesthesia. Until this time in anesthesia data of the bispectral index (BIS) and the expiratory concentration of volatile anesthetics were introduced as setpoints for closed-loop techniques (2). In this study the question should be answered if the propofol concentration measured in the exhaled alveolar gas can serve as a setpoint for a closed loop controlling in anesthesia.

Methods

After approval from the regional department in charge we investigated 7 pigs in general anesthesia with propofol. The propofol concentration in the expiratory gas as the setpoint for the closed loop controller was continuously measured with the ion molecule reaction mass-spectrometer (IMR-MS) in ppb. A controller in the control loop regulated the infusion rate of propofol over the infusion pump Fresenius Base A. With this experimental design the question should be cleared if a defined target concentration of propofol in the exhaled alveolar gas as a setpoint in the closed-loop controller could be reached in a set time of 60 minutes. For additional monitoring and detection the propofol concentration in the expiratory gas and in the plasma was measured at 4 times (T1 to T4) discontinuously. T1 was at the beginning of the experiment, T2, T3 and T4 at the end of each interval, in which the targeted concentration of propofol in the expiratory gas as setpoint should be reached (figure 1). As information about the propofol side effect the BIS was also recorded continuously.

Results

The infusion rate of the infusion pump could be regulated with the controller, so that within 15min a 50% lower respectively 50% higher targeted concentration of propofol in expiratory gas measured with the IMR-MS could be reached as the setpoint and the steady state could be maintained until the next change of the setpoint (figure 1 and 2). The discontinuous measurements of propofol in the exhaled alveolar gas and in the plasma demonstrated a comparable progress. In parallel the BIS rose respectively declined in an adequate manner.

Conclusion

Propofol concentration in the expiratory gas can be used in an experimental setting as a setpoint for a closed loop controller. Anesthesia profile monitoring has a further dimension.

Literature

1. Hornuss C. Anesthesiology. 2007 106(4):665-74.
2. Absalom A. Anesthesiology. 2002 96(1): 67-73

Figure 1

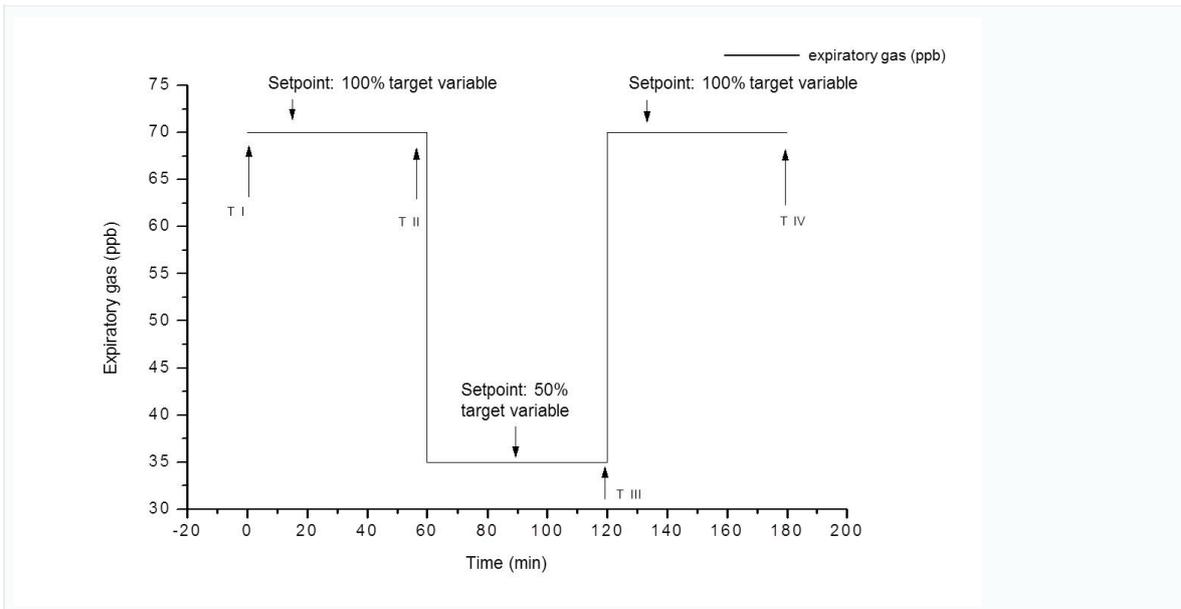
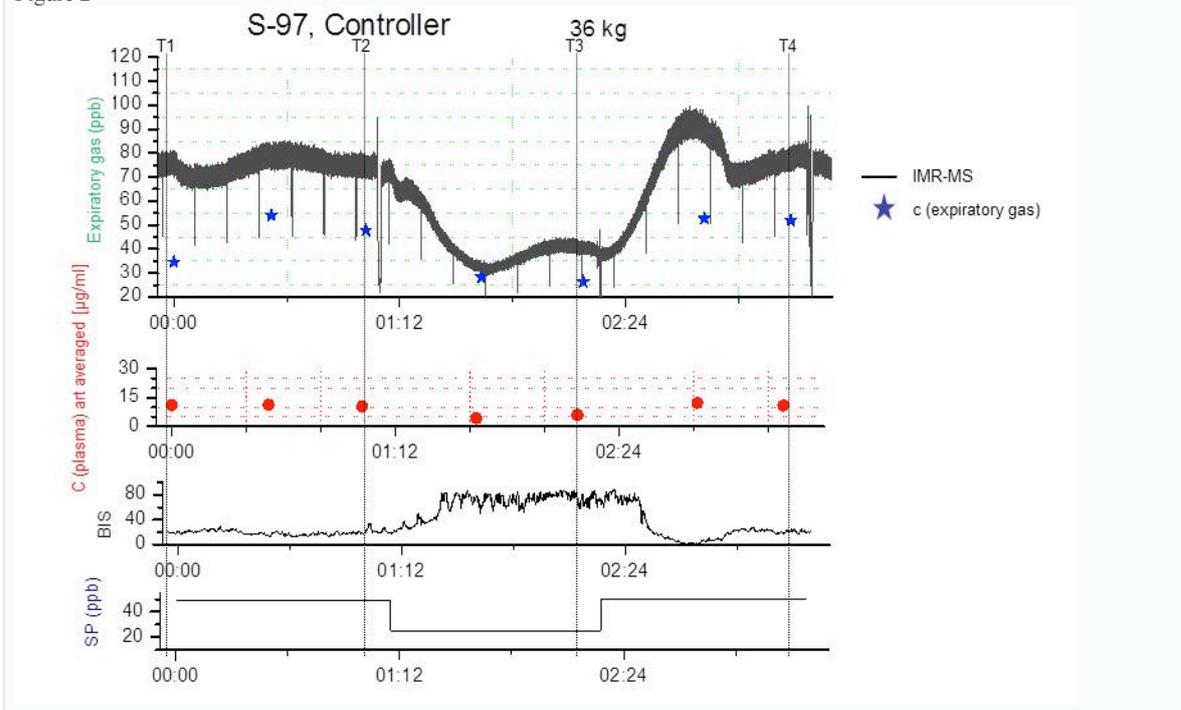


Figure 2



Copyright © 2012 American Society of Anesthesiologists

Genehmigung des Ministeriums für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Land Schleswig-Holstein

Ministerium für Landwirtschaft,
Umwelt und ländliche Räume
des Landes Schleswig-Holstein

Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume |
Postfach 50 09 | 24082 Kiel

Herrn
Dr. Martin Großherr
Anästhesiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Inr. Antrag vom: 18.07.2008
Mein Zeichen: V 313-72241-122-16 (66-7096)
Frau Hinz
Telefon: 0431 986-7224
Telefax: 0431 986-7042

nachrichtlich:
Herrn Dr. R. Noël
Gemeinsame Tierhaltung
der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

09. September 2008

Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Sehr geehrter Herr Dr. Großherr,

gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 18. Mai 2006 (BGBl. I S. 1206), zuletzt geändert durch Gesetz vom 18. Dezember 2007 (BGBl. I S. 3001), erteile ich Ihnen die Genehmigung, im Rahmen des Versuchsvorhabens

Kontinuierliches Monitoring der Propofolkonzentration im Alerngas – Vergleich der Messung mit elektrochemischen Sensor und Massenspektrometer unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen

zu Versuchszwecken Eingriffe und Behandlungen an Tieren vorzunehmen.

Die Genehmigung ist mit folgenden Nebenbestimmungen verbunden:

1. Es dürfen bis zu 6 Schweine verwendet werden.
2. Die Genehmigung ist bis zum 30. September 2010 befristet.
Sie kann auf formlosen, hinreichend begründeten Antrag um ein Jahr verlängert werden, sofern keine wesentlichen Änderungen der Genehmigungsvoraussetzungen eingetreten sind.

Dienstagebäude, Mercatorstraße 3, 5, 7, 24106 Kiel | Telefon 0431 986-0 | Telefax 0431 986-7239 | poststelle@lrk.schlw-holst.de
www.land.schlw-holst.de | E-Mail-Adressen: Kein Zugang für elektronisch signierte oder verschlüsselte Dokumente

- 2 -

3. Leiter des Versuchsvorhabens:
Herr Dr. Martin Großherr
4. Sein Stellvertreter:
Herr Dr. Torsten Meier
5. Wechselt der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter, so ist mir diese Änderung unverzüglich anzuzeigen; die Genehmigung gilt weiter, wenn sie nicht innerhalb eines Monats widerrufen wird.
6. Verantwortlicher Tierarzt nach § 9 Abs. 2 Nr. 8 Tierschutzgesetz:
Herr Dr. R. Noël
7. Weitere Nebenbestimmungen:
Keine.

Die Bestimmungen der §§ 8, 9 und 9a Tierschutzgesetz sowie der §§ 116 und 117 des Landesverwaltungsgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. Juni 1992 (GVBl. Schl.-H. S. 243) sind zu beachten.

Ich weise insbesondere darauf hin, dass Tierversuche nur durch den in § 9 Abs. 1 Tierschutzgesetz genannten Personenkreis durchgeführt werden dürfen.

Rechtsbehelfsbelehrung
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Zustellung schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle Klage beim Verwaltungsgericht Schleswig-Holstein in 24837 Schleswig, Brockdorff-Rantau-Straße 13, erhoben werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Irmer
Dr. Irmer



Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume |
Postfach 71 51 | 24171 Kiel

Herrn
Dr. Martin Großherr
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Ihr Antrag vom: 27.08.2010

Mein Zeichen: V 312-72241.122-16 (66-7/08)

Herr Buttcherell

Telefon: 0431 588-7-28
Telefax: 0431 588-7042

nachrichtlich:
Herrn Dr. R. Noël
Gemeinsame Tierhaltung
der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

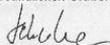
9. Juli 2010

Verwendung von Wirbeltieren zu Versuchszwecken

Sehr geehrter Herr Dr. Großherr,

aufgrund Ihres o. a. Antrages verlängere ich die Gültigkeitsdauer meiner Genehmigung vom 9. September 2008 für das Versuchsvorhaben „Kontinuierliches Monitoring der Propofolkonzentration im Atemgas – Vergleich der Messung mit elektrochemischen Sensor und Massenspektrometer unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen“ bis zum 30. September 2011.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Sekulla



Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume |
Postfach 71 51 | 24171 Kiel

Herrn
Dr. Martin Großherr
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 150
23538 Lübeck

Ihr Antrag vom: 12.10.2010

Mein Zeichen: V 312-72241.122-16 (66-7/03)

Herr Buttcherell

Telefon: 0431 988-7128
Telefax: 0431 988-7042

nachrichtlich:
Herrn Dr. R. Noël
Gemeinsame Tierhaltung
der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

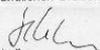
11. November 2010

Verwendung von Wirbeltieren zu Versuchszwecken

Sehr geehrter Herr Dr. Großherr,

aufgrund Ihres o. a. Antrages können im Rahmen meiner Genehmigung vom 9. September 2008 für das Versuchsvorhaben „Kontinuierliches Monitoring der Propofolkonzentration im Atemgas – Vergleich der Messung mit elektrochemischen Sensor und Massenspektrometer unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen“ weitere 4 Schweine verwendet werden.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Sekulla

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher keinem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Schmucker, bis 2013 Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck und dessen Nachfolgerin Frau Prof. Dr. med. Carla Nau, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck, die es mir ermöglicht haben meine Dissertation in ihrer Klinik zu erstellen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Martin Großherr und Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Gehring für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die sehr wertvollen Ratschläge und Anregungen.

Herr PD Dr. med. Martin Großherr hat durch die Übernahme der Betreuung, die stets konstruktive Zusammenarbeit, seine Ermutigungen und sein großes und beständiges Engagement das Gelingen meiner Dissertation ermöglicht. Ich möchte Herrn PD Dr. med. Martin Großherr sehr herzlich dafür danken.

Herrn Dr. rer. nat. Andreas Hengstenberg, Firma Dräger Lübeck, danke ich sehr für die hervorragende Zusammenarbeit, die technische Unterstützung sowie konstruktive Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich bei der Arbeitsgruppe und allen beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und des Labors für Klinische Chemie. Insbesondere gilt mein Dank Frau Ellen Spies und Herrn Dr. Leif Dibbelt für die Zusammenarbeit.

11. Lebenslauf

Katharina Viktoria König, geb. Beisenherz



Geburtsdatum: 8. Dezember 1985

Geburtsort: Hamburg

Schulen: 1992 - 1996 1.- 4. Klasse
Kath. Grundschule Böhmestraße, Hamburg

1996 - 2005 Kath. Gymnasium
Sankt-Ansgar-Schule, Hamburg
Abschluss: Abitur

Studium: Oktober 2005 bis April 2012
Medizin, Universität zu Lübeck

März 2008
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)

Juni 2010 bis Juli 2015
Doktorarbeit in der Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin bei PD Dr. med. Martin Großherr,
Thema „Messung der Propofolkonzentration im
Atemgas mit Ionen Molekül Reaktion-
Massenspektrometrie und Sensoren“.

März - Juli 2010
Wahlfach Neonatologie, Kinderklinik der Universität zu
Lübeck, Prof. Dr. med. W. Göpel

April 2012
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Mai 2012

Approbation als Ärztin

Beruf:

November 2012 - Dezember 2013

Westküstenklinikum Heide, Kinder- und
Jugendmedizin, Frau PD Dr. med. Seitz

Seit Dezember 2013

Krankenhaus Reinbek, St. Adolf-Stift, Abteilung
Anästhesiologie und Intensivmedizin, Herr PD Dr. med.
Krause