

**Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

Propofol im Atemgas und Target-Controlled-Infusion

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Mortimer Frederick Coley

aus Hamburg

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hartmut Gehring

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Elke Muhl

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.04.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
1. EINLEITUNG	1
1.1 Propofol im Plasma und Target-Controlled-Infusion	1
1.2 Propofol im Atemgas.....	2
1.3 Ziel der Studie	4
2. TIERE, MATERIAL UND METHODE.....	5
2.1 Versuchstiere	5
2.2 Prämedikation und Anästhesie der Versuchstiere.....	5
2.3 Messzeitpunkte, Probenentnahme.....	6
2.4 Material und Methoden.....	7
2.4.1 Bestimmung von Propofolkonzentrationen im Plasma	7
2.4.2 Bestimmung von Propofol – Target-Controlled-Infusion	8
2.4.2.1 Pharmakokinetische Modelle.....	8
2.4.2.2 Das Marsh- vs. Schnider-Modell	10
2.4.2.3 Berechnung der Propofolkonzentration anhand von TCI-Modellen	11
2.4.3 Bestimmung von Propofol im Atemgas	12
2.4.4 Statistische Auswertung	15
3. ERGEBNISSE.....	19
3.1 Vergleich von arteriellen und gemischtvenösen Propofolkonzentrationen im Plasma.....	21
3.2 Vergleich von arteriellen und durch TCI nach Marsh berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma.....	24
3.3 Vergleich von arteriellen und durch TCI nach Schnider berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma.....	29

3.4	Vergleich von arteriellen Propofolkonzentrationen im Plasma und Propofolkonzentrationen im Atemgas	33
4.	DISKUSSION	35
4.1	Propofolkonzentrationen im arteriellen und gemischtvenösen Plasma	35
4.2	Target-Controlled-Infusion.....	36
4.3	Propofol im Atemgas	41
4.4	Fazit und Ausblick	44
5.	ZUSAMMENFASSUNG	46
6.	LITERATURVERZEICHNIS	49
7.	ANHANG	53
8.	DANKSAGUNG	69
9.	LEBENS LAUF	70

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
a	Regressionskonstante / Schnittpunkt
Abb.	Abbildung
APE	absolute performance error
b	Regressionskoeffizient / Steigung
BET	Bolus-Elimination-Transfer
$c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$	Propofolkonzentration im Atemgas [ppb]
cm	Zentimeter
c_m	gemessene Konzentration
c_p	berechnete Konzentration
$c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$	Propofolkonzentration im arteriellen Plasma [µg/ml]
$c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$	Propofolkonzentration im gemischtvenösen Plasma [µg/ml]
$c_{\text{TCI-MARSH}}(\text{Prop})$	Nach Marsh berechnete Propofolkonzentration im arteriellen Plasma [µg/ml]
$c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$	Nach Schnider berechnete Propofolkonzentrationen im arteriellen Plasma [µg/ml]
e	Ladung
etCO ₂	endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
g	Erdanziehungskraft, $g=9,81 \text{ m/s}^2$ / Gramm
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
hr	Stunde
HZV	Herzzeitvolumen

I:E	Inspirations-Expirations-Verhältnis
IMR-MS	Ionen-Molekül-Reaktions-Massenspektrometrie
k₁₀	Ratenkonstante der Eliminierung
k₁₂	Transferrate vom 1. ins 2. Kompartiment in Einheiten/min
k₁₃	Transferrate vom 1. ins 3. Kompartiment in Einheiten/min
k₂₁	Transferrate vom 2. ins 1. Kompartiment in Einheiten/min
k₃₁	Transferrate vom 3. ins 1. Kompartiment in Einheiten/min
kD	Kilodalton
k_{e0}	Eliminierungsrate direkt aus der Effect-Site
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
k_{ij}	Transferrate zwischen den Kompartimenten <i>i</i> und <i>j</i> in Einheiten/min
l	Liter
LBM	Lean Body Mass
m / m	Meter / Masse
MdAPE	Median des absolute performance error
MdPE	Median des performance error
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mol	Mol
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
PE	performance error
pg	Picogramm
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration

pKa	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
pmol	Picomol
Pop	Tierpopulation
ppb	parts-per-billion
Prop	Propofol
PTR-MS	Protonentransferreaktions-Massenspektrometer
r	Korrelationskoeffizient
R²	Bestimmtheitsmaß
s	Standardabweichung
SPME	Solid Phase Microextraction
t	Messzeitpunkt
Tab.	Tabelle
TCI	Target-Controlled-Infusion
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
v/v	volume per volume; entspricht Volumenanteilen der entsprechenden Substanz in 100 ml Flüssigkeit
V1	Zentrales / Vaskuläres Kompartiment
V2	Schnelles (rapid) Kompartiment
V3	Langsames (slow) Kompartiment
Vd_{ss}	Verteilungsvolumen im Steady-State
VK	Variationskoeffizient

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Infusionsschema zur TIVA mit Propofol	6
Abb. 2:	Drei-Kompartiment pharmakokinetisches Modell ergänzt durch ein 4. Kompartiment (Effect Site).....	8
Abb. 3:	Schematischer Versuchsaufbau zur Gewinnung von Atemgasproben.	12
Abb. 4:	Chromatogramm der gaschromatografischen Propofolanalyse	13
Abb. 5:	Exemplarische Darstellung der Zielvariablen der Versuchsreihe für ein Tier	19
Abb. 6:	Interindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{PL-VEN}(Prop)$	22
Abb. 7:	Bland-Altman-Diagramm von $C_{PL-ART}(Prop)$ und korrespondierenden $C_{PL-VEN}(Prop)$ für die gesamte Tierversuchsgruppe.....	23
Abb. 8:	Interindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{TCI-MARSH}(Prop)$..	25
Abb. 9:	Bland-Altman-Diagramm von $C_{PL-ART}(Prop)$ und korrespondierenden $C_{TCI-MARSH}(Prop)$ für die gesamte Tierversuchsgruppe	26
Abb 10:	Darstellung der Verteilung der <i>performance errors</i> (PE_{ij}) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz nach Marsh et al.) als Boxplot an den einzelnen Messpunkten	27
Abb. 11:	Interindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)$	30
Abb. 12:	Bland-Altman-Diagramm von $C_{PL-ART}(Prop)$ und korrespondierenden $C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)$ für die gesamte Tierversuchsgruppe	31
Abb. 13:	Darstellung der Verteilung der <i>performance errors</i> (PE_{ij}) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz nach Schnider et al.) als Boxplot an den einzelnen Messpunkten	32
Abb. 14:	Interindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{ATEMGAS}(Prop)$	34

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{PL-VEN}(Prop)$	21
Tab. 2: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{TCI-MARSH}(Prop)$	24
Tab. 3: Kenngrößen der TCI nach Marsh	26
Tab. 4: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)$..	29
Tab. 5: Kenngrößen der TCI nach Schnider	32
Tab. 6: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $C_{PL-ART}(Prop)$, $C_{ATEMGAS}(Prop)$	33

1. Einleitung

Das Monitoring einer Narkose hat in der Anästhesie bei der Verwendung von volatilen Anästhetika inzwischen einen hohen Stellenwert erreicht.

Dabei liefert die Messung von Narkosegaskonzentrationen im endtidalen, alveolären Atemgas Informationen über die Gasaufnahme und die entsprechende Narkosetiefe. Als Maß der anästhetischen Potenz ist der Begriff der minimalen alveolären Konzentration (MAC) entwickelt worden. Es ist die Konzentration in den Alveolen, mit der bei 50% der Patienten Abwehrbewegungen auf einen Stimulus verhindert werden. Betrachtet man den Bereich der total intravenösen Anästhesie (TIVA) und dessen Hauptvertreter Propofol, blieb dieser Aspekt bisher unberücksichtigt. Es existiert bis dato kein Standardverfahren, das die nicht-invasive und kontinuierliche Messung von Propofolkonzentrationen im Plasma ermöglicht.

Die Wirkung von Propofol hängt neben der individuellen Sensitivität des Patienten von der Konzentration am Wirkort, dem Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizienten und letztlich auch von der Plasmakonzentration ab. Daher könnte eine kontinuierliche nicht-invasive Messung dieser Zielkonzentration ein effizientes Narkosemanagement ermöglichen und indirekte Messmethoden, wie z.B. die Konzepte des Target-Controlled-Infusion (TCI) oder den Bispectral Index, ersetzen bzw. ergänzen.

1.1 Propofol im Plasma und Target-Controlled-Infusion

Propofol, 2,6-Di-isopropylphenol, wird als rasch wirkende Substanz seit Anfang der achtziger Jahre als intravenöses Hypnotikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie verwendet.

Die Entwicklung des TCI-Konzeptes basiert auf der Arbeit von Krüger-Thimer aus dem Jahre 1968, in der ein theoretischer Ansatz zum Erreichen einer Gleichgewichtskonzentration eines Pharmakons durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben wurde (Krüger-Thierner, 1968).

Schwilden et. al entwickelten im Jahre 1981 ein Interface zwischen einem Mikrocomputer und einer Infusionspumpe und demonstrierten damit die klinische Anwendung des Bolus-Eliminations-Transfer-Systems (BET), welches optimale Propofolkonzentrationen im Plasma erreichen und halten sollte (Schwilden, 1981).

Inzwischen nutzen moderne TCI-Systeme modifizierte Kompartiment-Modelle, um als indirekte Methode patientenspezifische Propofolkonzentrationen zu berechnen. Die Modelle nach Marsh und Schnider werden heute in kommerziell erhältlichen TCI-Systemen genutzt und sind somit Gegenstand dieser Untersuchung (Marsh et al., 1991; Schnider et al., 1998).

Obwohl TCI-Systeme regelhaft die gewünschten klinischen Effekte erzielen, können die berechneten Zielkonzentrationen erheblich, und zwar bis zu 25 %, von den aktuellen Konzentrationen abweichen (Veselis et al., 1997). Trotz dieser möglichen Abweichungen wurde in einer Vielzahl von Studien die klinische Anwendung der sich stetig weiterentwickelnden TCI-Konzepte als positiv bewertet. Ungeachtet der aktuellen Datenlage verwehrt die in den USA ansässige Food and Drug Administration (FDA) den TCI-Systemen für den nordamerikanischen Markt bisher die Zulassung (Shafer und Egan, 2003). Als maßgebliche Argumente werden hier unter anderem die mangelnde Berücksichtigung der Patientenvariabilität, die damit verbundene potentielle Zunahme gesundheitsgefährdender Komplikationen sowie die ungenügend kritischen Reflektionen angesichts der betont positiven Literatur aufgeführt (Bazaraal und Ciarkowski, 1995).

Ein weiterer Aspekt ist, dass TCI-Systeme derzeit nur als offene Verfahren existieren, bei dem die Plasmakonzentrationen ohne Feedback aus dem Körper per Computersimulation dargestellt werden. Daher bleiben die aktuellen Plasmakonzentrationen bei der Infusionsberechnung hier unberücksichtigt.

1.2 Propofol im Atemgas

Der Nachweis von Propofol im Atemgas und das Verhältnis zur Plasmakonzentration könnten einen neuen Standard im nicht-invasiven Monitoring von Propofolkonzentrationen im Plasma definieren.

Derzeit existieren unterschiedliche Verfahren, die sowohl eine diskontinuierliche als auch kontinuierliche Messung von Propofol im Atemgas ermöglichen.

Die kontinuierliche Messung von Propofol konnte durch die Verwendung der Protonentransferreaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS), Ionen-Molekül-Reaktions-Massenspektrometrie (IMR-MS) sowie eines elektrochemischen Sensors realisiert werden (Harrison et al., 2003; Hengstenberg, 2006; Hornuss et al., 2007). Im Gegensatz dazu kann zur diskontinuierlichen Analyse der Propofolkonzentration im Atemgas die Festphasenmikroextraktion (SPME) oder

die in dieser Untersuchung eingesetzte TENAX[®]-Methode angewendet werden (Grossherr et al., 2006; Miekisch et al., 2008).

Die Einführung einer solchen Methode erfordert die Umsetzung einer kontrollierten experimentellen Untersuchung, in welcher auch kleine Änderungen der Propofol-infusionsrate sowohl im Plasma (arteriell und gemischtvenös) als auch im Atemgas detektiert werden. Hierbei wird das Verhältnis zwischen Plasma- und Atemgaskonzentrationen durch eine gleichzeitige Probenentnahme aus beiden Medien unter Beachtung individueller Einflussfaktoren beschrieben.

Als Vergleichswerte dienen die nach den TCI-Modellen Schnider und Marsh vorhergesagten Propofolkonzentrationen im Plasma.

1.3 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist, das Verfahren der Messung von Propofol im Atemgas als alternative Methode gegenüber dem der TCI zur Bestimmung von Propofolkonzentrationen im Plasma darzustellen.

Zur Erarbeitung des Ziels sind die folgenden Fragestellungen aufgeführt worden:

1. Bestehen signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen dem gemischtvenösen und arteriellen Kompartiment?
2. In welchem Verhältnis stehen die nach den TCI-Modellen Marsh und Schnider berechneten Plasmakonzentrationen zu den laborchemisch gemessenen Plasmakonzentrationen?
3. Sind systematische Unterschiede zwischen den Modellen nach Marsh und Schnider festzustellen?
4. Stehen die Propofolkonzentrationen im Atemgas in einem vergleichbaren Verhältnis zu den Plasmakonzentrationen?

In diesem Zusammenhang sind die folgenden Hypothesen aufgestellt worden:

1. Es gibt keine signifikanten Differenzen zwischen den gemischtvenösen und arteriellen Propofolkonzentrationen im Plasma.
2. Die TCI-Modelle nach Marsh und Schnider berechnen die aktuellen Propofolkonzentrationen im Plasma unter experimentellen Bedingungen korrekt und führen somit zu keiner systematischen Über- bzw. Unterschätzung.
3. Die gemessenen Plasmakonzentrationen von Propofol korrelieren mit den Atemgaskonzentrationen von Propofol.

2. Tiere, Material und Methode

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine klinisch-experimentelle Untersuchung im Tiermodell.

Hierbei werden im Rahmen von Narkosen an Schweinen die arteriellen und gemischtvenösen Propofolkonzentrationen im Plasma gemessen.

Im Anschluss werden diese mit den im Atemgas gemessenen sowie den nach TCI-Methoden berechneten Propofolkonzentrationen verglichen.

2.1 Versuchstiere

In die klinische Untersuchungsserie wurden 12 Schweine eingeschlossen, welche im Rahmen eines Ausbildungsprogrammes in der Chirurgie für die anästhesiologische Untersuchung zur Verfügung standen.

Die Versuchsdurchführung erfolgte nach Freigabe durch das Ministerium für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein (Aktenzeichen: V742-72241.122-16, Datum des Schreibens: 19.11.2004).

2.2 Prämedikation und Anästhesie der Versuchstiere

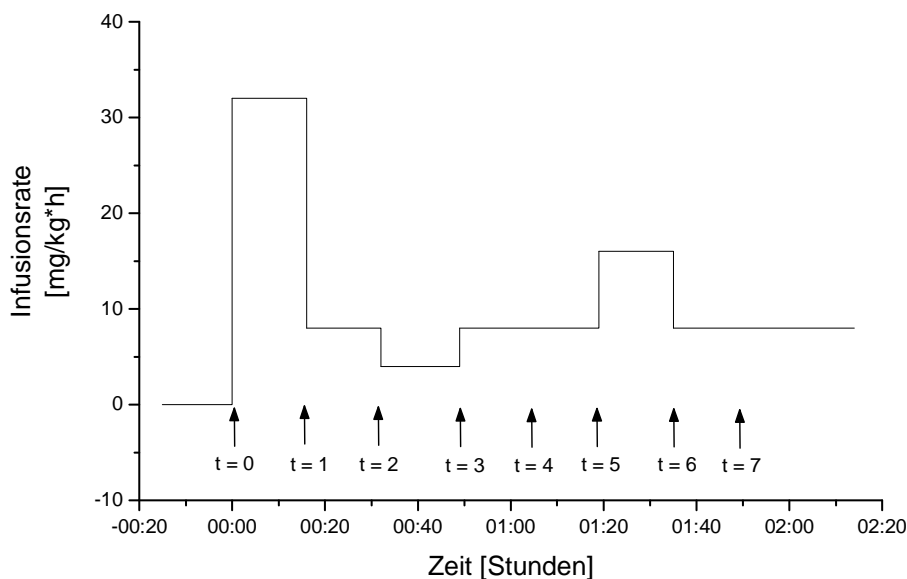
Nach intramuskulärer Prämedikation mit Ketaminhydrochlorid 10% (4 mg/kgKG), Atropin (10 µg/kgKG) und Xylazin (1,5 mg/kgKG) erfolgte die Anlage eines intravenösen Zugangs sowie die endotracheale Intubation.

Anschließend erhielten die Tiere sowohl zur Probenentnahme als auch für das hämodynamische Monitoring einen arteriellen Zugang und einen Pulmonalarterienkatheter. Die kardiovaskuläre Überwachung wurde unter Anwendung eines Elektrokardiogramms (EKG) vervollständigt.

Nach Abnahme der Nullwertprobe ($t = 0$) erfolgte die Gabe von Propofol (Disoprivan® 2%, Astra Zeneca, Wedel, Germany) per Perfusor nach dem in Abb. 1 dargestellten Infusionsschema.

Alle Tiere wurden unter Normokapnie ventiliert. Hierbei wurde das Atemzugvolumen so variiert, dass bei einer Atemfrequenz von 10/Minute (min) und einem Inspirations-Expirations-Verhältnis (I:E) von 1:2 ein endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck (etCO₂) von 36-44 mmHg erreicht wurde.

Abb. 1: Infusionsschema zur TIVA mit Propofol



Die Gabe hämodynamisch wirksamer Substanzen erfolgte nach allgemeinen anästhesiologischen Gesichtspunkten im Rahmen der zugelassenen Medikamente; verwendet wurden Hydroxyethylstärke (HAES 6%) sowie Ringer-Lactat-Lösung. Das durch Fasten verursachte Volumendefizit wurde durch entsprechende Volumenzufuhr ausgeglichen. Blutungsassoziierte Volumenverluste wurden als gering betrachtet.

2.3 Messzeitpunkte, Probenentnahme

Zur Bestimmung der Propofolkonzentration im Plasma wurden jeweils drei Proben in einem 10-minütigen Intervall, zeitgleich aus dem gemischtvenösen sowie arteriellen Kompartiment, entnommen. Hierzu wurden Lithium-Heparin-Röhrchen (Sarstedt, Nuembrecht, Germany) verwendet.

Um Propofol im Atemgas bestimmen zu können, wurden nach der Methode von Schubert et al. jeweils zwei Proben aus dem alveolären Atemgas entnommen und durch mit TENAX[®] befüllte Röhrchen (Supelco, Bellefonte, PA, USA) geleitet (Birken et al., 2006). Diese Röhrchen enthalten ein feinporiges Polymer auf der Basis von Poly-2,6-Diphenyl-p-phenylenoxid, das nach Probenentnahme die Adsorption von gasförmigen und leicht flüchtigen organischen Stoffen ermöglicht.

Die Vollblut- und Atemgasproben wurden direkt nach der Gewinnung zur Weiterverarbeitung und Analyse in das Zentrallabor des UKSH Campus Lübeck bzw. zur Dräger Safety AG & Co. KGaA verbracht.

2.4 Material und Methoden

2.4.1 Bestimmung von Propofolkonzentrationen im Plasma

Die quantitative Bestimmung des Plasmapropofolspiegels erfolgte mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) im Rahmen einer modifizierten Methode nach Kita et al. (Grossherr et al., 2007; Kita et al., 2002).

Nach Zentrifugierung der entsprechenden Vollblut- und Plasmaproben wurden sowohl diese als auch die mit Propofol bespickten Standard- und Kontrollproben bei 20 °C eingefroren.

Vor einer Konzentrationsbestimmung ist es notwendig, das unpolare, lipophile Propofol aus den Plasmaproben zu extrahieren, um es quantitativ chromatographisch bestimmen zu können.

Nach dem Auftauen der Proben wurden diese mit dem doppelten Volumen an Methanol, welches den internen Standard (2,4-di-t-Butylphenol) mit einer Konzentration von 1000 µg/l enthielt, versetzt. Der interne Standard ist notwendig, da während des Extraktionsprozesses mit dem Verlust von Probenbestandteilen zu rechnen ist und systematische Fehler bei der Analyse ausgeschlossen werden müssen. Der besagte Standard ist eine probenfremde Komponente, die dem zu analysierenden Stoff ähnlich, jedoch nicht identisch mit ihm ist. Wichtig ist, dass die Retentionszeiten im HPLC denen des Propofols ähnlich sind und somit der Standard als relative Bezugsgröße verwendet werden kann.

Die Lösungen wurden zunächst bei 4 °C inkubiert und nach 20 Minuten bei 20.000 g = 9,81 m/s² / Gramm für 10 Minuten zentrifugiert. Im Anschluss wurden 30 µl Überstand auf eine Synergi Fusion-RP-Säule (250 x 4,6 mm) appliziert, die mit einer Polar-RP (4 x 3,0 mm) Sicherheitskartusche (Phenomex[®], Aschaffenburg, Germany) ausgestattet war.

Die Analyten wurden mittels 0,1 mol/l KH₂PO₄, dem Lösungsmittel Acetonitril (60%, v/v) bei einem pH von 2,3 und Flussraten von 1,1 bis 1,5 ml/min fluorometrisch detektiert (Exzitation: 270 nm, Emission: 310 nm).

Als Grundlage für diese Modelle dienen pharmakokinetische Studien von Populationen, in denen Konzentrationsprofile eines Anästhetikums nach Bolus- oder Infusionsgabe im arteriellen oder venösen Plasma über den Applikationszeitraum erhoben werden (Bryson et al., 1995; Gepts et al., 1987; Schüttler, 1990; Simons et al., 1988).

Das Kompartiment, in welches das Anästhetikum injiziert wird, wird per Definition als zentrales Blut- und Plasmakompartiment (V_1) bezeichnet. Das Volumen dieses Kompartimentes stellt das initiale Verteilungsvolumen dar.

Das zweite Kompartiment (V_2 , Muskulatur und Organe) ist das schnelle (rapid) Körperkompartiment, da eine schnelle Verteilung zwischen V_1 und V_2 stattfindet. Folglich wird das dritte Kompartiment (V_3 , Fett- und Bindegewebe) auch als langsames (slow) Kompartiment bezeichnet. Die Summe aus V_1 , V_2 und V_3 ergibt das sogenannte „Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand“ $V_{d_{ss}}$.

Einige Modelle werden zusätzlich durch ein 4. Kompartiment (V_4 , Zentrales Nervensystem) ergänzt, welches das Volumen am Wirkort (Effect Site) beschreibt. Zu beachten ist, dass die erwähnten Volumina theoretische Konstrukte sind, die zur Vorhersage von Anästhetikakonzentrationen im Blut verwendet werden und keinen physiologischen Bezug aufweisen.

So beinhaltet das zentrale Kompartiment zwar das Blutvolumen, geht aber bei dem Idealpatienten (männlich, 70 kgKG) weit über dieses hinaus.

Zum Erreichen einer gewünschten Propofolkonzentration im Plasma berechnen die TCI-Modelle, anhand der Größe des zentralen Kompartimentes (V_1) sowie der aktuell vorherrschenden Plasmakonzentration, den zu infundierenden Bolus.

Dieser wird beendet, sobald die Zielkonzentration erreicht ist. Eine nun stufenweise sinkende Infusion beginnt, um den Efflux aus dem zentralen Kompartiment auszugleichen. Hierbei definieren die Konstanten k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} sowie k_{10} den Anteil von Propofol, der pro Zeiteinheit zwischen den Kompartimenten transferiert bzw. aus dem zentralen Kompartiment eliminiert wird.

In der Steady-State-Phase herrscht ein Fließgleichgewicht zwischen den Kompartimenten, sodass die Transfer- und Eliminationsvorgänge zu einer stabilen Gleichgewichtskonzentration von Propofol führen.

Dem Herabsetzen der Zielkonzentration folgt das Beenden der Infusion bis die neue Zielkonzentration erreicht ist. Hierbei ist der Abfall der Propofolkonzentration sowohl von der Eliminationsrate als auch von den Konzentrationsgradienten zwischen den Kompartimenten abhängig. Sofern die Propofolkonzentration in den

peripheren Kompartimenten höher ist als diejenige im zentralen Kompartiment, führt die Rückdiffusion von Propofol aus den peripheren Kompartimenten zu einem verlangsamten Konzentrationsabfall im zentralen Kompartiment. Ist die neue Zielkonzentration erreicht, wird diese durch eine neu berechnete Infusionsrate aufrechterhalten.

2.4.2.2 Das Marsh- vs. Schnider-Modell

Das wohl bekannteste pharmakokinetische Modell ist das 3-Kompartiment-Modell von Marsh et al., welches eine Anpassung an das Modell von Gepts et al. darstellt (Gepts et al., 1987; Marsh et al., 1991). In diesem Modell ist das Volumen des zentralen Kompartimentes (V_1) linear abhängig vom Gewicht des Patienten, während die übrigen Parameter festgesetzt sind. Die Variable „Alter“ spielt im Marsh-Modell keine Rolle, lediglich ein Mindestalter von 16 Jahren ist Voraussetzung zur Funktion des Modells.

Seither haben Studien gezeigt, dass die Variablen „Alter, Geschlecht, Größe“ sowie die Applikationsform (Bolus oder Infusion) einen Einfluss auf die Parameter eines Modells haben. Schüttler et al. entwickelten daraufhin auf der Basis von Studien der Propofolkinetik in Erwachsenen und Kindern ein Modell, das alle oben genannten Variablen berücksichtigt und für alle Altersgruppen anwendbar ist (Schüttler und Ihmsen, 2000).

Eine Weiterentwicklung stellt das Modell nach Schnider et al. dar. Dieses Modell nutzt ein konstantes V_1 und V_3 (daher auch k_{13} und k_{31}), Alter als Covariable für die Berechnung von V_2 (daher auch k_{12} und k_{21}) sowie Gewicht, Größe und Lean Body Mass (LBM) als Covariablen zur Berechnung der Elimination (Schnider et al., 1998).

Fakt ist jedoch, dass sich die gängigen TCI-Modelle von Marsh und Schnider in der Praxis unterscheiden. So zeigt sich ein großer Unterschied in der Größe des zentralen Kompartiments (V_1). In der Standardeinstellung für alle Patienten weist das Marsh-Modell ein V_1 von 15,9 l, das Schnider-Modell hingegen nur 4,27 l auf. In der Folge ergeben sich nach Bolusgaben oder hohen Infusionsraten große Differenzen in den geschätzten Zielkonzentrationen.

Die Anwendung des „Roberts“ Infusionsregimes (1 mg/kgKG Bolus, 10 mg/kg/hr für 10 Minuten, 8 mg/kg/hr für 10 Minuten, ausschleichend 6 mg/kg/hr) zeigt für

beide Modelle große Konzentrationsunterschiede, insbesondere in der Induktionsphase (Roberts et al., 1988). Eine Minute nach Bolusgabe berechnet das Marsh-Modell eine Zielkonzentration von 4,0 µg/ml, das Schnider-Modell hingegen kalkuliert einen Wert von 8,2 µg/ml. Nach 10 Minuten sind die Unterschiede weniger signifikant. Nach 30 Minuten werden die Zielkonzentrationen im Marsh-Modell mit 2,7 µg/ml und im Schnider-Modell mit 3,0 µg/ml angegeben (Struys und Absalom, 2004). Sobald die Infusion beendet wird, ergeben sich wieder größere Differenzen. Es zeigt sich, dass der Abfall der Zielkonzentrationen aufgrund des kleineren V_1 sowie größeren Werten für k_{10} und k_{e0} im Schnider-Modell weitaus größer ist als im Marsh-Modell. Wird das Schnider-Modell genutzt, so wird kumulativ über die Zeit bei gleicher Zielkonzentration weniger Propofol infundiert als im Marsh-Modell. Als Resultat setzen klinische Effekte, wie z.B. der Bewusstseinsverlust unter dem Schnider-Modell, später ein als unter dem Marsh-Modell, sodass das Schnider-Modell bei älteren Patienten mit einer reduzierten Verteilungsrate zwischen V_1 und V_2 sicherer erscheint als das Marsh-Modell (Struys et al., 2004).

2.4.2.3 Berechnung der Propofolkonzentration anhand von TCI-Modellen

Auf der Basis des zugrundeliegenden Infusionsregimes erfolgte die Berechnung der Propofolkonzentrationen im Plasma anhand der TCI-Modelle nach Marsh und Schnider (Marsh et al., 1991; Schnider et al., 1998).

Die Ergebnisse wurden mithilfe der Software STANPUMP von S. Shafer (Stanford University, CAL, USA) erstellt.

Die Simulation des Narkoseprotokolls erfolgte anhand der nachfolgend genannten Vorgaben: Infusionsschema (µg/min), Körpergewicht (kg) sowie den Konstanten Größe (150 cm), Geschlecht (männlich) und Alter (20 Jahre). Die Wahl der Konstanten erfolgte anhand der geschätzten Werte eines entsprechenden Idealpatienten, da die aktuellen Parameter entweder nicht bekannt oder nicht auf die für den Menschen konzipierten Modelle übertragbar waren.

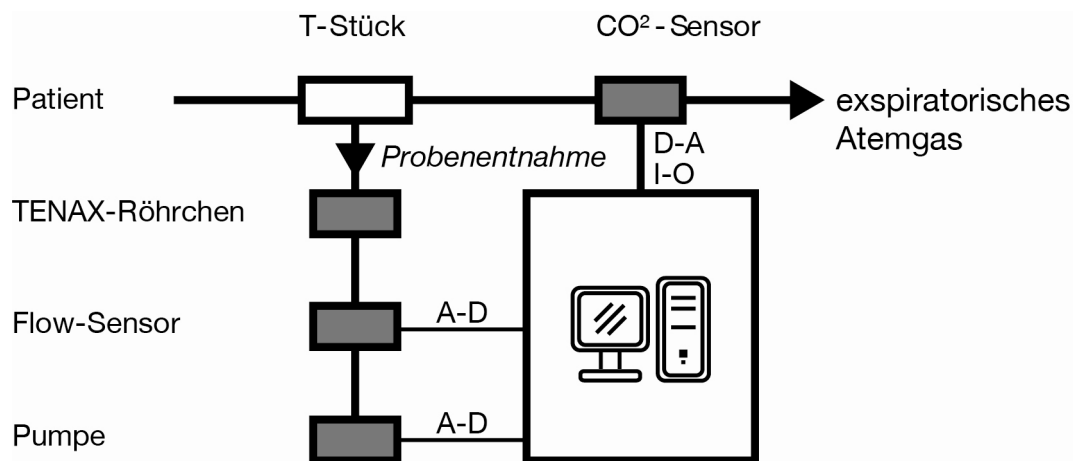
2.4.3 Bestimmung von Propofol im Atemgas

Synchron zu der Entnahme der Blutproben wurden zu jedem Messzeitpunkt zwei Proben aus dem endtidalen Gasfluss in mit TENAX[®] gefüllte Röhren gepumpt (siehe Abb. 3).

Abb. 3: Schematischer Versuchsaufbau zur Gewinnung von Atemgasproben

A-D: Analog-Digital-Wandler
I-O: Input-/Output-Eingänge

D-A: Digital-Analog-Wandler



Alveoläres Atemgas wurde mit Hilfe eines am Trachealtubus zwischengeschalteten Kapnometriergerätes detektiert. Beim Passieren einer endexpiratorischen CO₂-Konzentration von 25 mmHg wurde eine Pumpe aktiviert und deaktiviert, die die mit TENAX[®] befüllten Röhren über ein T-Stück mit 50 ml alveolärem Atemgas beaufschlagte.

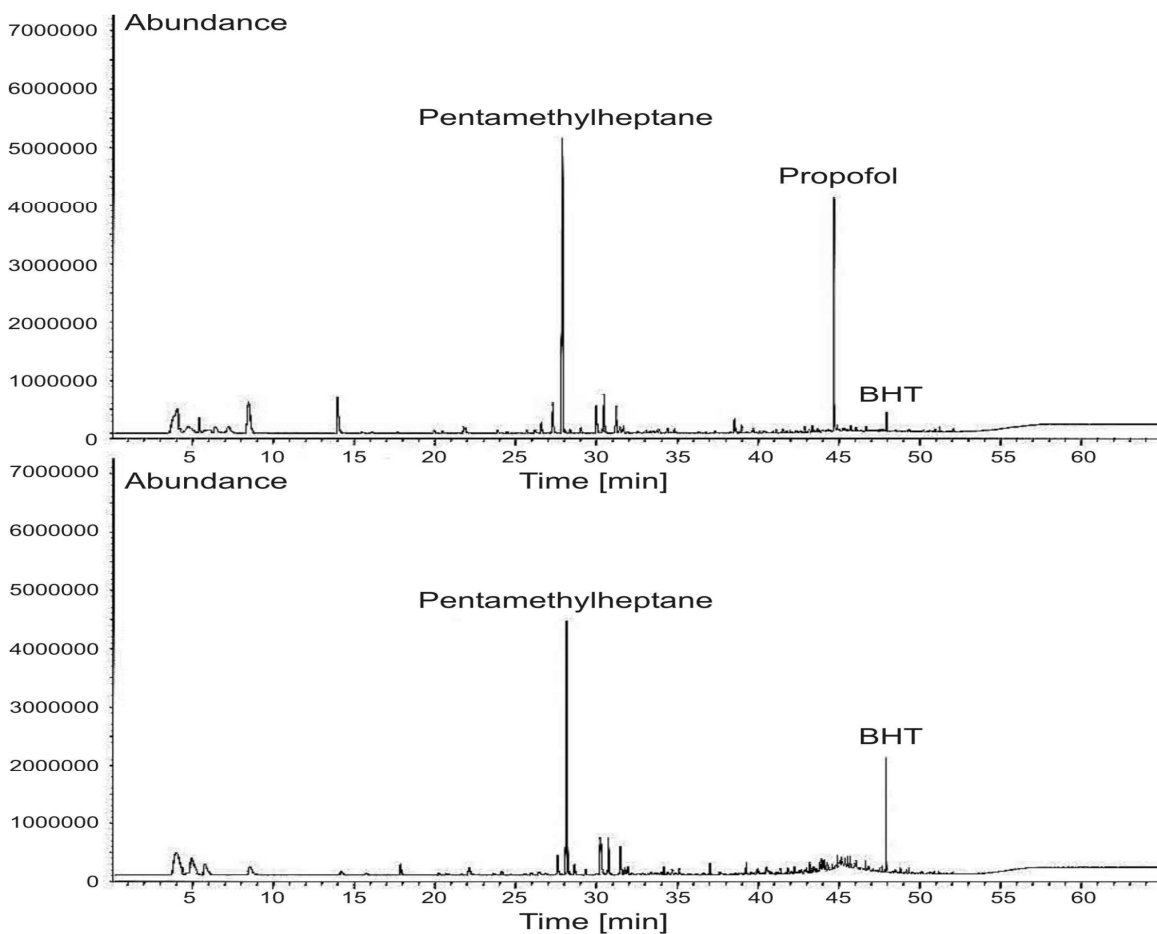
Die darauffolgende Untersuchung dieser Proben erfolgte nach thermischer Desorption mittels eines Gaschromatographen mit Massenspektrometrie (GC-MS).

Mit der Gaschromatographie können nur Substanzen analysiert werden, die einen ausreichenden Dampfdruck besitzen (Siedepunkt < ca. 450 °C, Siedepunkt Propofol: 256 °C) und sich ohne Zersetzung in den gasförmigen Zustand überführen lassen. Eine besonders wirkungsvolle und eindeutige Identifizierung der getrennten Substanzen bietet die Verwendung eines Massenspektrometers, da sich dort die Elemente in ihre Isotope aufspalten lassen. Organische Stoffe liefern im Massenspektrometer charakteristische Bruchstücke, die auf bestimmte Verbindungen hinweisen. Beschießt man chemische Elemente oder organische Verbindungen im Hochvakuum mit Elektronen, so werden sie durch Heraus-

schlagen von Elektronen ionisiert, d.h. in positiv geladene Teilchen oder Bruchstücke verwandelt. Diese Bruchstücke werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und im Anschluss daran durch ein magnetisches Feld abgelenkt. Der Grad der Ablenkung hängt nun von dem Verhältnis von Masse (m) zur Ladung (e) ab, also vom Verhältnis m/e . Die Ladung ist häufig +1, da meistens nur ein Elektron herausgeschlagen wird oder beim Auseinanderbrechen von Verbindungen nur einfach positiv geladene Bruchstücke entstehen. Die relative Häufigkeit der Teilchen bei den einzelnen Massenwerten wird durch ein elektrisches Registriergerät ermittelt; sie gibt also gewissermaßen als Fingerabdruck Auskunft über die ursprüngliche Zusammensetzung des Stoffes. So liefert Propofol z.B. die in Abb. 4 angegebenen Bruchstücke bzw. stoff-spezifischen Intensitäten (Abundance).

Abb. 4: Chromatogramm der gaschromatographischen Propofolanalyse

X-Achse: Zeit (Time) in Minuten Y-Achse: Intensität (Abundance)
 Obere Grafik: Chromatogramm in Anwesenheit von Propofol
 Untere Grafik: Chromatogramm in Abwesenheit von Propofol



Die Kombination eines Massenspektrometers mit einem Gaschromatographen hat den Vorteil, dass die hinter dem Gaschromatographen erhaltenen, getrennten chemischen Substanzen im Massenspektrometer identifiziert werden. Dieses als Massenfragmentographie oder kurz GC-MS bezeichnete Verfahren gehört zu den genauesten und wirksamsten Methoden, um geringste Mengen einer Substanz (z.B. im pg-Bereich) qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Die Analyse der in der vorliegenden Studie gewonnenen Proben fand in der Analysetechnik der Dräger Safety AG & Co. KGaA statt. Hier wurde die Auswertung gemäß den anerkannten Verfahren VDI 4300 Blatt 6 und DIN/ISO 16000-6 durchgeführt. Die auf dem Thermodesorptionsröhrchen angereicherten Substanzen wurden thermisch desorbiert. Das inerte Trägergas (Helium) überführte diese Stoffe über die Kühlfalle in den Gaschromatographen (GC 6890 Plus, Hewlett-Packard®).

Die Trennung des Substanzgemisches erfolgte über eine Kapillargaschromatographie (HP-5MS, Agilent Technologies®, Kapillarsäule MN Optima-5-MS® 60 m * 0,25 mm * 2,5 µm). Die anschließende Analyse wurde durch einen massenselektiven Detektor (Massenspektrometer 5973, Hewlett-Packard®) durchgeführt. Die Identifizierung erfolgte anhand der Retentionszeiten sowie eines computergestützten Vergleiches der aufgenommenen Massenspektren mit einer Bibliothek (ca. 280 000 Spektren).

Im Ergebnis werden die gemessenen Propofolkonzentrationen als parts-per-billion (ppb) wiedergegeben (7,3 ng Propofol / l Gas = 1 ppb; siehe Anlage, Tab. 9).

2.4.4 Statistische Auswertung

Als Grundlage für die Datenanalyse wurde aus den zu jedem Messzeitpunkt vorliegenden drei Messwerten der Plasmakonzentration sowohl der entsprechende Mittelwert (MW) als auch die Standardabweichung (s) sowie der Variationskoeffizient (VK) berechnet. Die Berechnung der Varianzkoeffizienten für die Atemgaswerte wurde nicht durchgeführt, da hier zu jedem Zeitpunkt nur zwei Messwerte erhoben wurden.

$$MW_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (1) \quad s_j = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - MW)^2} \quad (2) \quad VK_j(\%) = \frac{s}{MW} * 100 \quad (3)$$

$$j = \text{Messzeitpunkt}, j = 0,1...7 \quad x_i = \text{Probe}, i = 1,2,3 \quad n = \text{Probenanzahl}, n = 1,2,3$$

Der Vergleich zwischen den gemessenen Plasmakonzentrationen [$c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$] und den mittels TCI berechneten Plasmakonzentrationen [$c_{\text{TCI-MARSH}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$] sowie den gemessenen Atemgaskonzentrationen [$c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$] erfolgte zu jedem Messzeitpunkt anhand linearer Regressions- und Korrelationsanalysen. Diese wurden für jedes Tier und im Anschluss für das Gesamtkollektiv durchgeführt, um die intra- und interindividuellen Verhältnisse der Messmethoden zueinander zu verdeutlichen. Die univariable lineare Regressionsanalyse untersucht die Abhängigkeit zwischen einer metrisch skalierten abhängigen Variablen Y und einer unabhängigen Einflussvariablen X. Somit können Zusammenhänge aufgedeckt und Prognosen erstellt werden. Das Regressionsmodell beschreibt die Zielvariable durch die Regressionsgleichung $Y = a + b * X$, mit a = Achsenabschnitt und b = Steigung der Regressionsgeraden. Die Berechnung der Parameter a und b erfolgt anhand der Gaußschen Methode der kleinsten Fehlerquadrate. Die Steigung b der Regressionsgeraden wird als Regressionskoeffizient bezeichnet. An ihm lässt sich der Beitrag der Einflussvariablen X für die Erklärung der Zielgröße Y ablesen. Der Achsenabschnitt a wird auch als Regressionskonstante bezeichnet und stellt den Wert der Zielgröße Y bei $X = 0$ dar (Schneider et al., 2010). Die Güte des Regressionsmodelles wird anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 bewertet. Das R^2 gibt an, welcher Anteil der Gesamtstreuung (Varianz) der abhängigen Variablen von der geschätzten Geraden erklärt wird. Hierbei kann das R^2 Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher er sich an 1 befindet, desto

besser bildet die Schätzung die Daten ab und desto höher ist damit die Wahrscheinlichkeit eines linearen Zusammenhanges. Je näher sich das R^2 an 0 befindet, desto schlechter ist die Anpassungsgüte (<http://www.bw.fh-jena.de>). Im Rahmen der Korrelationsanalyse gibt der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) Auskunft über die Stärke und Richtung eines Zusammenhanges zwischen zwei metrisch skalierten Variablen. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r erfolgt anhand der empirischen Kovarianz sowie der Standardabweichungen der zu korrelierenden Messwerte X und Y . Der Korrelationskoeffizient nimmt Werte zwischen -1 und $+1$ an. Hierbei beschreibt ein Koeffizient von $r = 1$ einen perfekten linearen Zusammenhang, sodass alle Messwerte auf einer steigenden Geraden liegen. Bei einer perfekten negativen Korrelation ($r = -1$) liegen alle Messwerte auf einer sinkenden Geraden. Je näher der Betrag von r bei 0 ist, desto geringer ist der lineare Zusammenhang.

Zum weiteren Vergleich der Messmethoden und der Grenzen ihrer Übereinstimmung wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt.

Hierbei wurden diejenigen Messverfahren miteinander verglichen, die die Propofolkonzentrationen direkt im Plasma messen bzw. berechnen [$c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCI-MARSH}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$].

Das Bland-Altman-Diagramm ermöglicht hierbei den grafischen Vergleich zwischen einem neuen und einem Standardverfahren. In dieser Form des Streudiagramms werden die intraindividuellen Differenzen der Messwerte beider Methoden und die korrespondierenden Mittelwerte gegeneinander aufgetragen. Zur leichteren Interpretation werden der Mittelwert aller Differenzen (MW) sowie die Übereinstimmungsgrenzen ($\text{MW} \pm 1,96 \cdot \text{Standardabweichung [s]}$) anhand durchgezogener Linien dargestellt.

Die oberen und unteren Grenzen der Übereinstimmung definieren den Bereich, in dem 95 % der Unterschiede zwischen den Methoden liegen.

Das Bland-Altman-Diagramm gestattet eine optimale Einschätzung systematischer Fehler. So lässt sich anhand der Verteilung der Datenpunkte um den Nullwert bereits visuell einschätzen, ob eine Methode generell höhere Messergebnisse liefert als die andere. Des Weiteren kann geprüft werden, ob die Differenzen oder die Streuung der Differenzen abhängig von der Höhe der Messwerte sind.

Das Verfahren der Atemgasmessung lässt sich nicht in die Bland-Altman-Analyse einschließen, da sich zwei unterschiedliche Zielgrößen (Atemgas- vs. Plasmakonzentration) nicht auf ihre Übereinstimmung überprüfen lassen.

Zur weiteren Quantifizierung der Leistungsfähigkeit der TCI-Systeme dieser experimentellen Untersuchung wurde die Methode nach Varvel et al. angewandt (Varvel et al., 1992).

Hierbei wurde initial zu jedem Messzeitpunkt der Vorhersagefehler (performance error, PE) bestimmt (Brandt, 2006; Kiefer, 2009).

Der PE stellt die Abweichung der berechneten Konzentration (c_p) von der gemessenen Konzentration (c_m) in Prozent dar.

$$PE_{ij} = \frac{c_m - c_p}{c_m} \times 100 \quad \begin{array}{l} i = \text{Tier}, i = 1, 2 \dots 12 \\ j = \text{Messzeitpunkt}, j = 1, 2 \dots 7 \end{array} \quad (4)$$

Der absolute Fehler der Vorhersage (absolute performance error, APE) entspricht der Abweichung der berechneten Konzentration (c_p) von der gemessenen Konzentration (c_m) in Prozent (Kiefer, 2009).

$$APE = \frac{|c_m - c_p|}{c_m} \times 100 \quad (5)$$

Der Median des PE_{ij} (MdPE) wird als Bias bezeichnet und informiert über das Maß der Über- oder Unterprädiktion der gemessenen Konzentrationen (Kiefer, 2009).

Der Median des APE (MdAPE) ist ein Maß für die Präzision und gibt Auskunft über den Gesamtfehler eines TCI-Systems, unabhängig davon, ob die tatsächlichen Konzentrationen über- oder unterschätzt werden (Kiefer, 2009).

Die Verwendung des Medians im Gegensatz zum arithmetischen Mittel wird hier bevorzugt, da der Median weniger durch etwaig auftretende Extremwerte oder eine asymmetrische Verteilung der Daten beeinflusst wird.

$$MdPE_i = \text{Median}\{PE_{ij}\} \quad (6)$$

$$MdAPE_i = \text{Median}\{APE_{ij}\} \quad (7)$$

Als Streumaß der PE_{ij} wurde der von Varvel konstruierte *wobble* berechnet (Varvel et al., 1992). Dieser ist der Median der Differenz zwischen den einzelnen PE_{ij} und dem $MdPE_i$. Der *wobble* stellt somit ein Maß für die Schwankungen und die intraindividuelle Konstanz der Werte dar (Kiefer, 2009).

$$wobble_i = Median\{PE_{ij} - MdPE_i\} \quad (8)$$

Unter dem $MdPE_{Pop}$, $MdAPE_{Pop}$ und dem $wobble_{Pop}$ versteht man den $MdPE$, $MdAPE$ bzw. *wobble* der gesamten Tierpopulation (Pop).

Die drei Parameter wurden anhand der „two-stage“ Methode nach Varvel berechnet (Varvel et al., 1992).

Eine Gewichtung der einzelnen Messwertpaare ist nicht notwendig, da sowohl die Anzahl der Messwerte als auch die Messzeitpunkte bei allen Versuchstieren identisch sind.

$$MdPE_{Pop} = MW\{MdPE_i\} \quad Pop = Tierpopulation \quad (9)$$

$$MdAPE_{Pop} = MW\{MdAPE_i\} \quad (10)$$

$$wobble_{Pop} = MW\{wobble_i\} \quad (11)$$

Die Ergebnisse der Analyse der Leistungsfähigkeit der TCI-Systeme wurden tabellarisch und grafisch in Form von Boxplots dargestellt.

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mittels SPSS[®] 18.0 (SPSS, Inc., Illinois, USA). Sigmaplot[®] 10.0 (Systat Software Inc., San Jose, USA) und Origin[®] 8.1 (OriginLab Inc., Northampton, USA) dienten zur grafischen Darstellung der Ergebnisse.

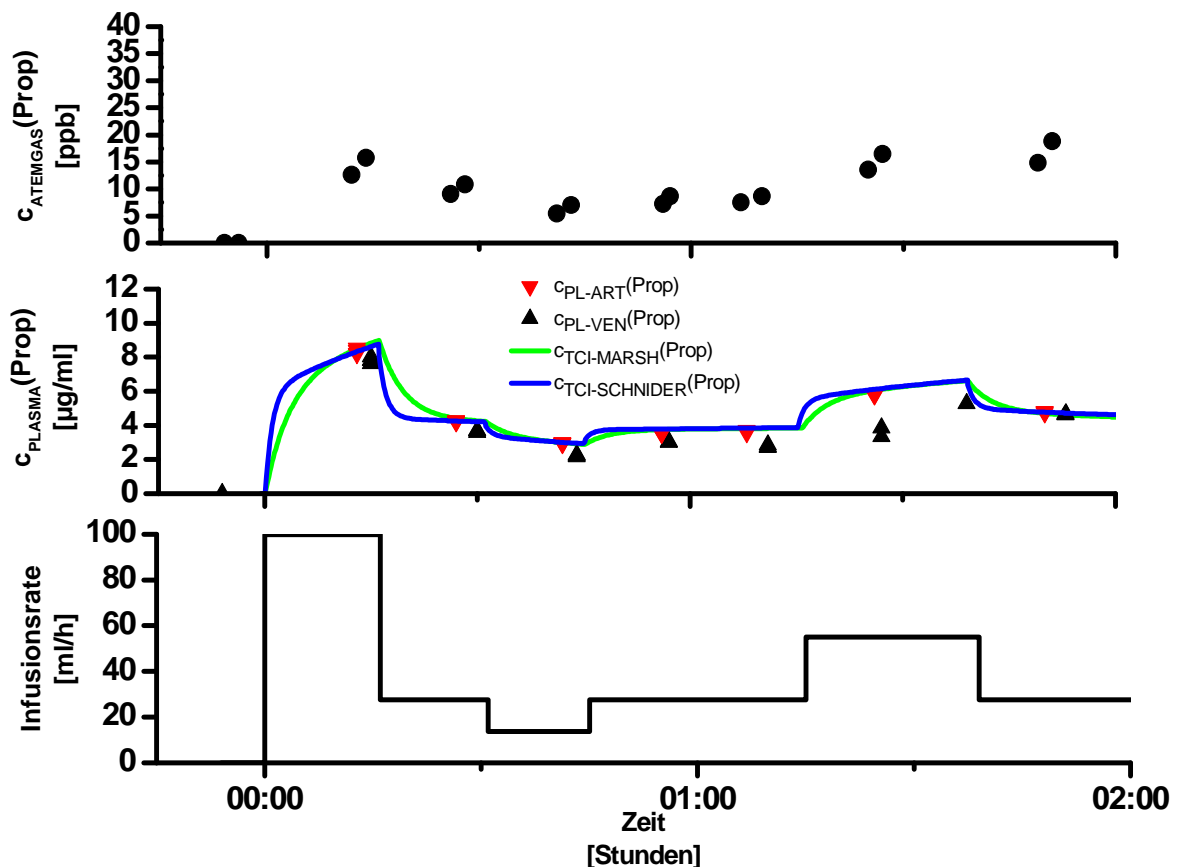
3. Ergebnisse

Propofol konnte bei allen Versuchstieren sowohl im Atemgas als auch im Plasma erfolgreich nachgewiesen werden.

Exemplarisch für ein Versuchstier stellt Abb. 5 zusammenfassend den zeitlichen Verlauf der Propofolkonzentrationen aller entnommenen Proben (arteriell, gemischtvenös und Atemgas) sowie die korrespondierenden, nach Marsh und Schnider berechneten Werte dar.

Abb. 5: Exemplarische Darstellung der Zielvariablen der Versuchsreihe für ein Tier

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0, 1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h



Auf alle Versuchstiere übertragen beträgt die Bandbreite der vaskulären Konzentrationen 2,19 - 10,42 $\mu\text{g/ml}$ im arteriellen sowie 1,72 - 10,94 $\mu\text{g/ml}$ im gemischtvenösen Kompartiment. Dem gegenüber stehen die nach Marsh und Schnider im TCI-Modell berechneten Plasmakonzentrationen im arteriellen Kompartiment. Hier ergeben sich nach dem Marsh-Modell Bandbreiten von

2,93 - 9,39 $\mu\text{g/ml}$ sowie 1,70 - 8,36 $\mu\text{g/ml}$ nach dem Schnider-Modell.

Für die Konzentrationen im Atemgas kann eine Bandbreite von 1,30 - 30,88 ppb festgestellt werden.

Betrachtet man die Präzision der Messwerte innerhalb der einzelnen Messzeitpunkte, so wurden Varianzkoeffizienten der Plasmakonzentrationen von 0,26 - 15,50 % im arteriellen sowie 0,01 - 15,26 % im gemischtvenösen Kompartiment berechnet (siehe Anlage, Tab. 1 und 2). Bei den Berechnungen nach Marsh und Schnider ergeben sich Varianzkoeffizienten von 0,00 - 0,51 %, respektive 0,00 - 1,8 % (siehe Anlage, Tab. 3 und 4).

Die Beziehung zwischen den gemessenen und berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma sowie den im Atemgas gemessenen Konzentrationen wird durch die lineare Regressions- und Korrelationsanalyse verdeutlicht.

3.1 Vergleich von arteriellen und gemischtvenösen Propofol- konzentrationen im Plasma

Betrachtet man jedes Tier im Rahmen einer intraindividuellen Analyse, so liefert die Regressions- und Korrelationsanalyse die in Tab. 1 ersichtlichen Ergebnisse. Die R^2 -Werte der Regressionsfunktionen für den Vergleich des arteriellen mit dem venösen Kompartiment liegen zwischen 0,39 - 1,00, wobei der mediane R^2 -Wert 0,96 beträgt. Anhand der Korrelationskoeffizienten, die zwischen 0,63 - 1,00 liegen, wird der gleichsinnig positive Zusammenhang der Propofolkonzentrationen im arteriellen und gemischtvenösen Kompartiment verdeutlicht. Sowohl die Regressionskoeffizienten (b) als auch die Regressionskonstanten spiegeln die individuelle Variabilität der Versuchstiere in Bezug auf die arterio-gemischtvenösen Propofolkonzentrationen wieder. Die lineare Beziehung von $c_{PL-VEN}(Prop)$ zu $c_{PL-ART}(Prop)$ hatte Steigungen von 0,96 - 1,33 und eine Ordinate, die mit Werten zwischen (-1,82) - (+0,50) $\mu\text{g/ml}$ von Null abweicht.

Tabelle 1: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $c_{PL-ART}(Prop)$, $c_{PL-VEN}(Prop)$

$$y = a + bx$$

Abhängige Variable: $c_{PL-VEN}(Prop)$ [$\mu\text{g/ml}$]

Unabhängige Variable: $c_{PL-ART}(Prop)$ [$\mu\text{g/ml}$]

	Steigung (b)	Schnittpunkt (a)	Korrelationskoeffizient (r)	R^2
Tier 1	0,98	-0,60	0,97	0,94
Tier 2	1,22	-1,09	0,98	0,96
Tier 3	1,17	-0,43	1,00	0,99
Tier 4	1,08	-0,32	0,98	0,96
Tier 5	1,12	-1,41	0,98	0,95
Tier 6	0,96	-0,05	1,00	1,00
Tier 7	1,04	-0,57	0,98	0,95
Tier 8	1,20	-1,15	0,99	0,98
Tier 9	1,07	-0,33	1,00	1,00
Tier 10	1,09	0,50	0,63	0,39
Tier 11	1,33	-1,82	0,98	0,95
Tier 12	1,08	-0,60	0,99	0,97

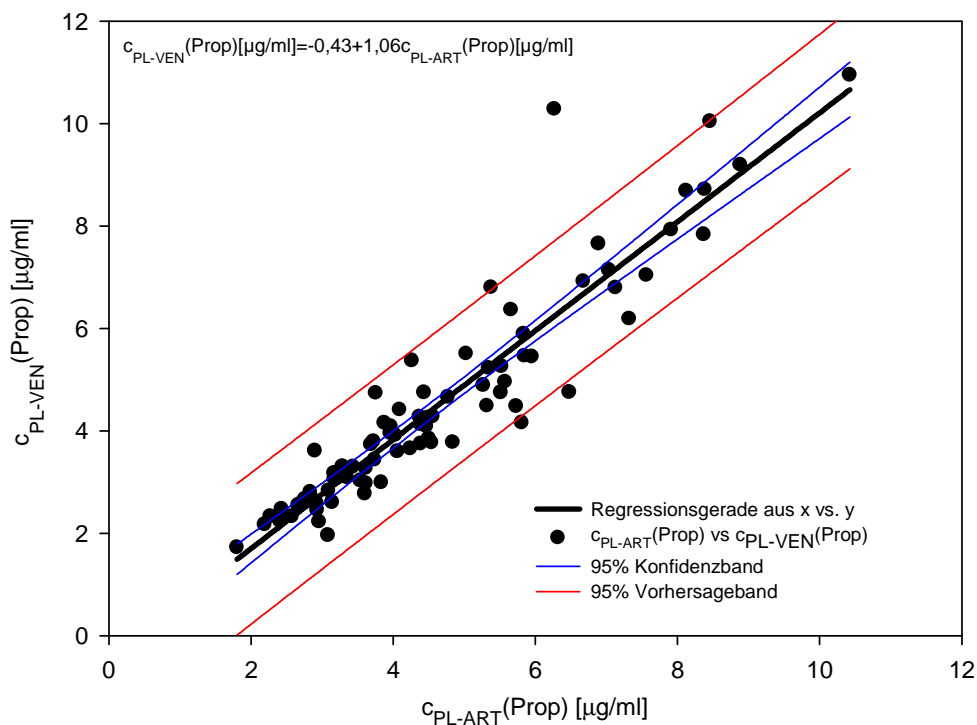
Im untersuchten Kollektiv stellt Versuchstier Nr. 10 eine Ausnahme dar. So konnten im Vergleich zum untersuchten Kollektiv mit Ausnahme vom Messzeitpunkt $t = 1$ vergleichsweise hohe gemischtvenöse Propofolkonzentrationen festgestellt werden. Insbesondere zu den Messzeitpunkten $t = 6$ und $t = 7$ imponieren Differenzen der Propofolkonzentration im Plasma von 4,00 $\mu\text{g/ml}$

respektive 1,41 µg/ml. Zudem ist auffällig, dass zum Messzeitpunkt $t = 1$ die arterielle Propofolkonzentration die gemischtvenöse Konzentration übersteigt. Somit erklären die inkonstanten Konzentrationsdifferenzen zwischen den Kompartimenten den niedrigen R^2 -Wert von 0,39.

Die Regressionsanalyse aller einzelnen Messwertpaare führte für die gesamte Versuchstierreihe zu dem in Abb. 6 dargestellten Ergebnis.

Abb. 6: Interindividuelle Regressionsanalyse: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$

x-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im arteriellen Plasma in µg/ml
y-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im venösen Plasma in µg/ml



Die Beziehung von $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$ zu $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ hat ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,87 sowie einen Korrelationskoeffizienten r in Höhe von 0,94. Der Regressionskoeffizient (b) beträgt 1,06, die zugehörige Konstante (a) misst einen Wert von -0,43.

Die Ergebnisse der Analyse der Übereinstimmung und die Verteilung der erhobenen Unterschiede der Messpunktpaare nach Bland-Altman werden in Abb. 7 dargestellt.

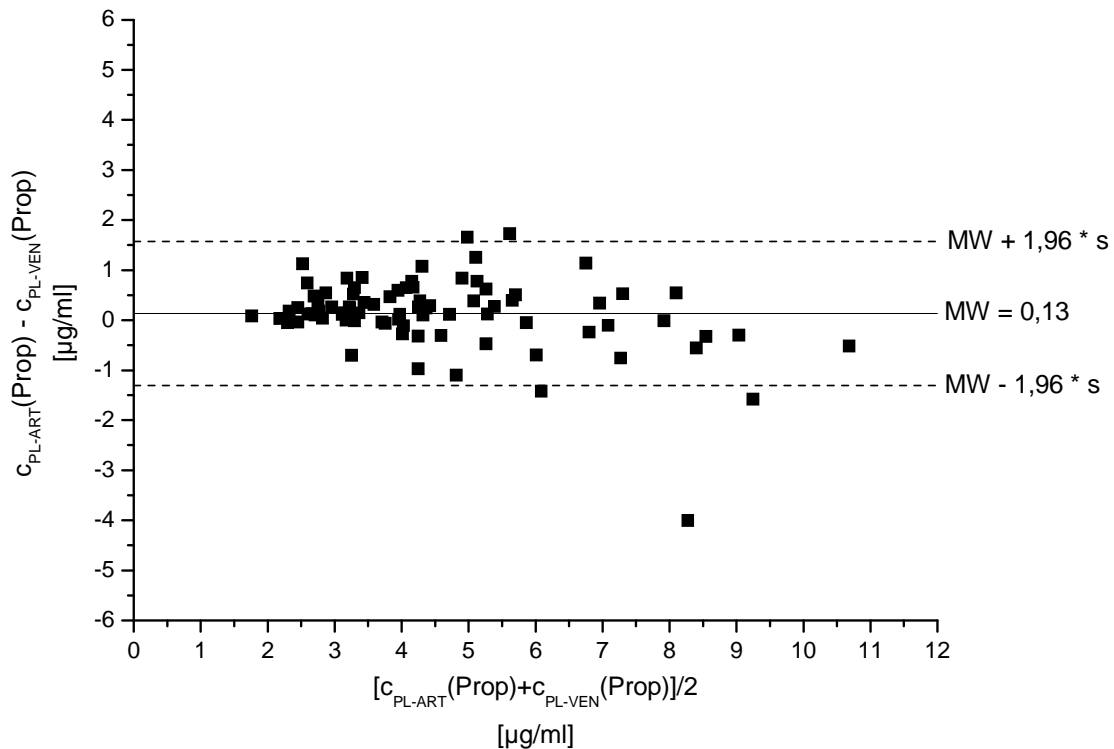
Abb. 7: Bland-Altman-Diagramm von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und korrespondierenden $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$ für die gesamte Tierversuchsgruppe

x-Achse: Mittelwert aus $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$

y-Achse: Differenz aus $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$

Schwarze Linie: Mittelwert der Differenzen (MW)

Gestrichelte Linien: Übereinstimmungsintervalle ($\text{MW} \pm 1,96 * s$)



Der mittlere Unterschied (Bias, MW) zwischen $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$ war $0,13 \mu\text{g/ml}$ mit einer Standardabweichung (s) von $0,73 \mu\text{g/ml}$. Die Grenzen der Übereinstimmung wurden definiert als der mittlere Unterschied $\text{MW} \pm 1,96 * s$, sodass die Abweichungen der einzelnen Messwerte zu 95 % in einem Bereich von $(-1,30) - (+1,56) \mu\text{g/ml}$ liegen. Die Streuung der Unterschiede verteilt sich gleichmäßig entlang der Abszisse und zeigt somit keine Zeichen systematischer Fehler.

3.2 Vergleich von arteriellen und durch TCI nach Marsh berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma

Der Vergleich zwischen den im arteriellen Plasma gemessenen und nach Marsh berechneten Propofolkonzentrationen wurde durch die lineare Regressions- und Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigen sich im intraindividuellen Vergleich R^2 -Werte von 0,73 - 0,98, wobei der mediane R^2 -Wert bei 0,95 liegt. Die korrespondierenden Korrelationskoeffizienten r reichen von 0,86 - 0,99 (siehe Tab. 2), sodass ein funktionaler linearer Zusammenhang angenommen werden kann.

Tabelle 2: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $c_{PL-ART}(Prop)$, $c_{TCI-MARSH}(Prop)$				
$y = a + bx$				
Abhängige Variable: $c_{TCI-MARSH}(Prop)$ [$\mu\text{g/ml}$]				
Unabhängige Variable: $c_{PL-ART}(Prop)$ [$\mu\text{g/ml}$]				
	Steigung (b)	Schnittpunkt (a)	Korrelationskoeffizient (r)	R^2
Tier 1	1,02	0,28	0,96	0,93
Tier 2	1,58	-2,17	0,97	0,95
Tier 3	1,62	-0,06	0,98	0,96
Tier 4	1,12	0,33	0,92	0,85
Tier 5	1,02	-0,89	0,98	0,97
Tier 6	1,23	0,31	0,99	0,98
Tier 7	1,07	-0,06	0,98	0,97
Tier 8	1,10	0,02	0,99	0,98
Tier 9	0,98	0,16	0,94	0,89
Tier 10	1,27	-1,21	0,86	0,73
Tier 11	1,11	-1,05	0,96	0,92
Tier 12	0,82	0,10	0,99	0,97

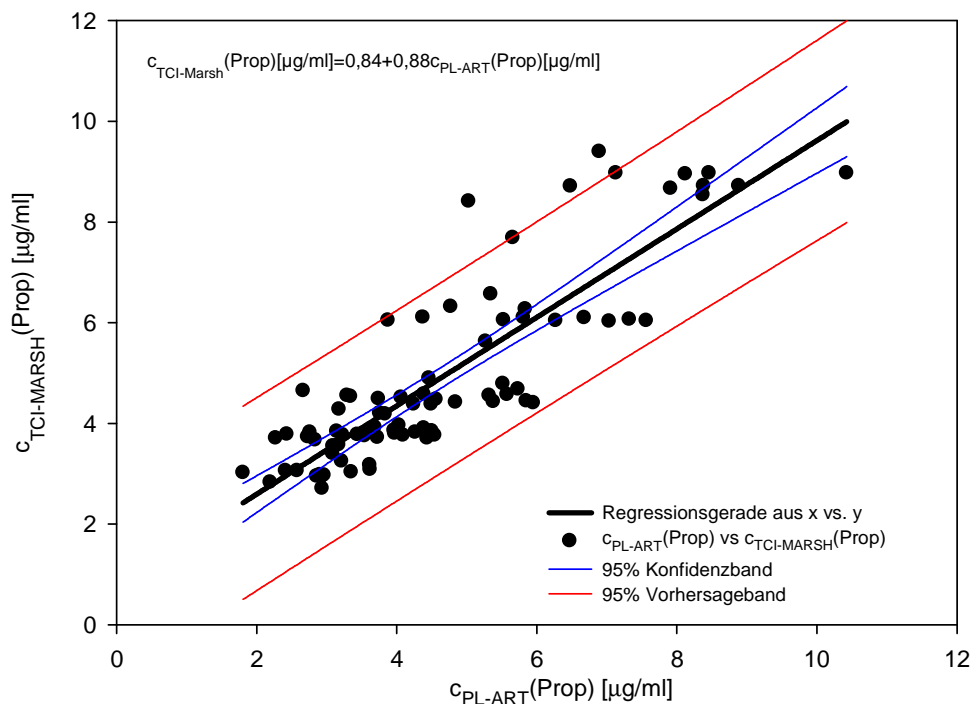
Ähnlich wie im arterio-gemischtvenösen Vergleich fällt hier Versuchstier Nr. 10 mit dem niedrigsten R^2 - sowie r -Wert in Höhe von 0,73 beziehungsweise 0,86 auf. Die individuelle Variabilität wird durch die Steigung bzw. Regressionskoeffizienten (b) der Regressionsfunktion definiert. Diese rangieren zwischen 0,82 - 1,62 und unterstreichen somit den positiven Zusammenhang zwischen $c_{PL-ART}(Prop)$ und $c_{TCI-MARSH}(Prop)$. Der Schnittpunkt der Regressionsfunktion mit der Ordinate bewegt sich zwischen (-2,17) - (+0,33) $\mu\text{g/ml}$ um den Nullpunkt.

Die Ergebnisse der interindividuellen Analyse aller einzelnen Messwertpaare führten für die gesamte Versuchstierreihe zu dem in Abb. 8 dargestellten Ergebnis.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 der Regressionsfunktion beträgt 0,74.

Der Korrelationskoeffizient r weist einen Wert von 0,86 auf. Die Steigung der linearen Funktion wird durch den Regressionskoeffizienten (b) in Höhe von 0,88 definiert, während der Ordinatenschnittpunkt (a) bei 0,84 $\mu\text{g/ml}$ liegt.

Abb. 8: Interindividuelle Regressionsanalyse: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCl-MARSH}}(\text{Prop})$
 x-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im arteriellen Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im venösen Plasma in $\mu\text{g/ml}$



Im Folgenden ist mittels der Bland-Altman-Analyse der interindividuelle Vergleich der beiden Messungen von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{TCl-MARSH}}(\text{Prop})$ dargestellt (Abb. 9). Die laborchemisch bestimmten arteriellen Propofolkonzentrationen liegen im Mittel $-0,27 \mu\text{g/ml}$ unter den berechneten arteriellen Propofolkonzentrationen.

Die Standardabweichung (s) beträgt $0,95 \mu\text{g/ml}$. Die Grenzen der Übereinstimmung wurden als der mittlere Unterschied $MW \pm 1,96 * s$ definiert, sodass die Abweichungen der einzelnen Messwerte zu 95 % in einem Bereich von $(-2,13) - (+1,59) \mu\text{g/ml}$ liegen. Die Streuung der Unterschiede verteilt sich mit Ausnahme weniger Messpunkte gleichmäßig entlang der Abszisse und zeigt somit keinen systematischen Bias.

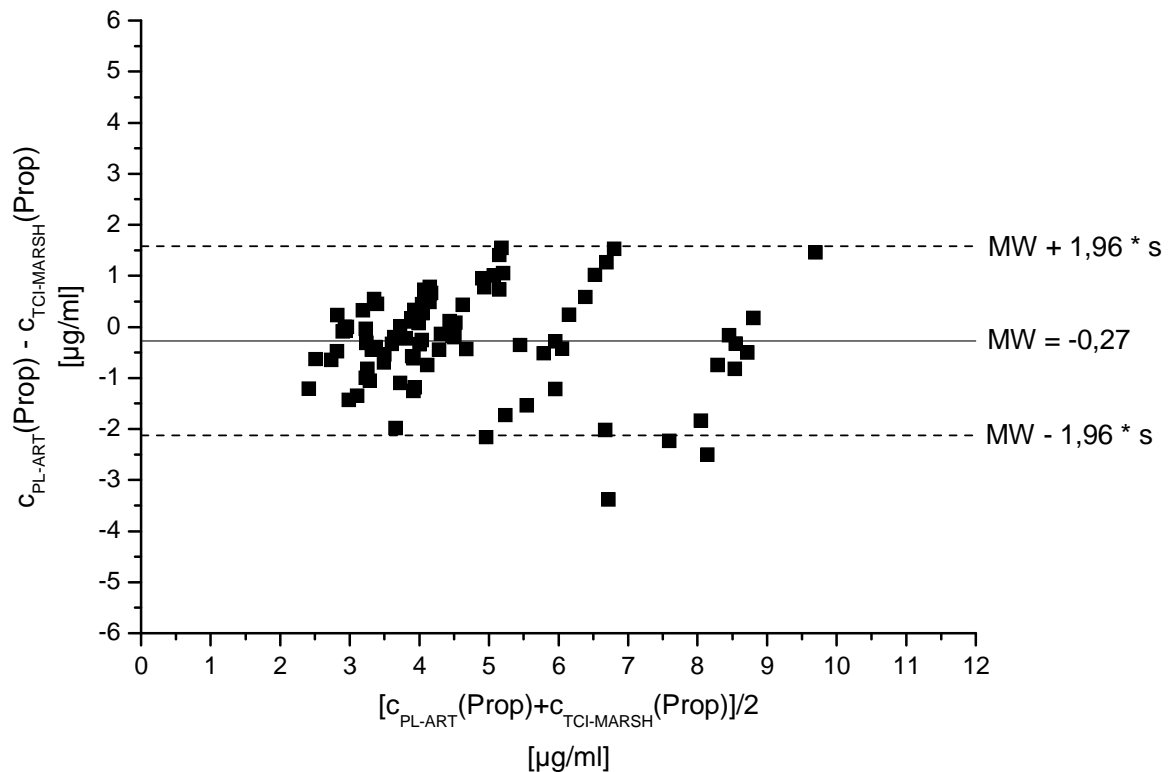
Abb. 9: Bland-Altman-Diagramm von $c_{PL-ART}(Prop)$ und korrespondierenden $c_{TCI-MARSH}(Prop)$ für die gesamte Tierversuchsgruppe

x-Achse: Mittelwert aus $c_{PL-ART}(Prop)$ und $c_{TCI-MARSH}(Prop)$

y-Achse: Differenz aus $c_{PL-ART}(Prop)$ und $c_{TCI-MARSH}(Prop)$

Schwarze Linie: Mittelwert der Differenzen (MW)

Gestrichelte Linien: Übereinstimmungsintervalle ($MW \pm 1,96 * s$)



Der in der Bland-Altman Analyse erhobene Bias kann auch in der hier durchgeführten Leistungsanalyse nach Varvel beobachtet werden (Varvel et al., 1992). Ein nach Formel (4) berechneter negativer PE_{ij} bedeutet, dass die vorhergesagte Konzentration größer ist als die tatsächliche Plasmakonzentration (siehe Anlage, Tab. 5). Demnach neigt der Parametersatz nach Marsh zu einer Überschätzung der Werte ($MdPE_{Pop} = -9,45 \%$, siehe Tab. 3). Trotz einer hohen interindividuellen Variabilität der Vorhersagen bietet das TCI-System nach Marsh eine Präzision ($MdAPE_{Pop}$) von 17,48 %. Des Weiteren deutet ein $wobble_{Pop}$ von 4,49 % auf eine hohe intraindividuelle Konstanz der vorhergesagten Konzentrationen hin.

Tabelle 3: Kenngrößen der TCI nach Marsh

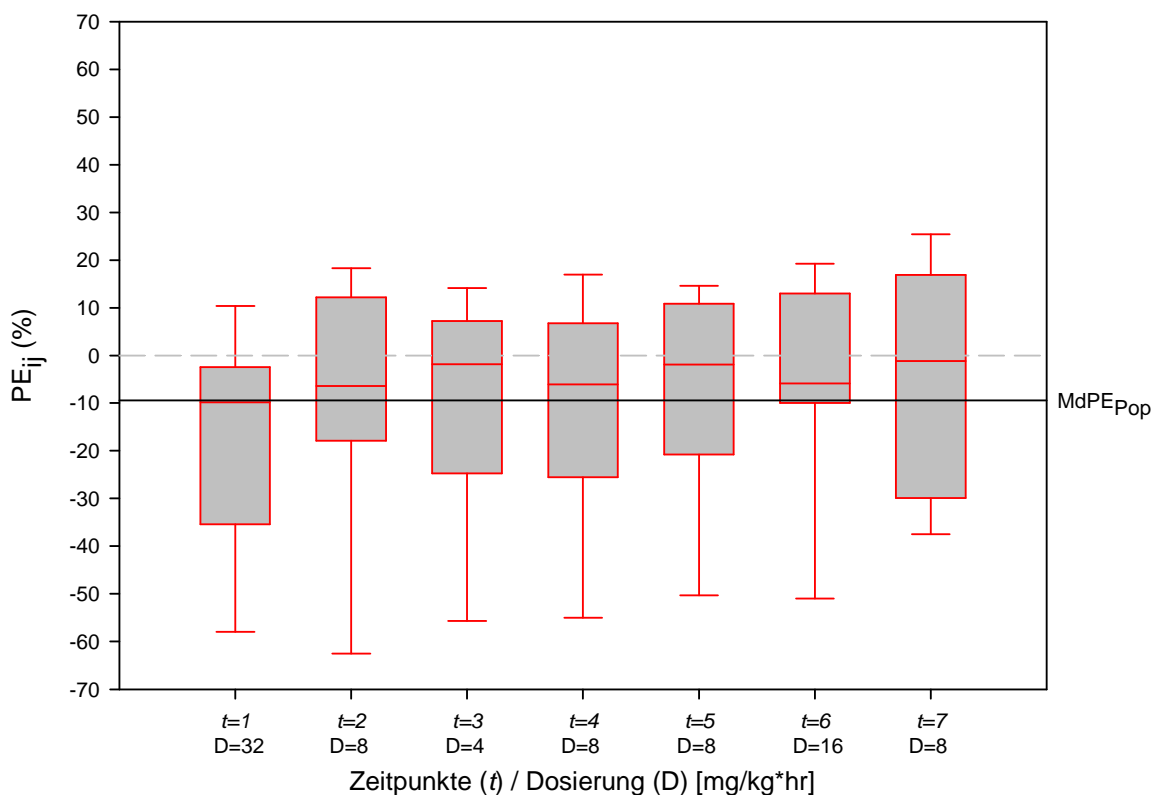
$MdPE_{Pop} [\%]$	$MdAPE_{Pop} [\%]$	$wobble_{Pop} [\%]$
-9,45	17,48	4,49

MdPE: median performance error, MdAPE: median absolute performance error

Die oben aufgeführten Werte geben die Mediane über den gesamten Verlauf und Tierversuchsgruppe wieder. Die durchgeführte Untersuchung erstreckte sich jedoch über unterschiedliche Dosierungsphasen, sodass Abb. 10 die Verteilung der einzelnen PE_{ij} zu den entsprechenden Dosierungsintervallen über die gesamte Tierversuchsgruppe als Boxplot darstellt.

Abb. 10: Darstellung der Verteilung der *performance errors* (PE_{ij}) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz nach Marsh et al.) als Boxplot an den einzelnen Messpunkten

Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50 % der Werte dar. Die waagerechten Striche über und unter den Kästen stellen den 95 % Normbereich mit Ausreißern dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Zusätzlich wird der entsprechende $MdPE_{Pop}$ als schwarze waagerechte Linie dargestellt.



Die einzelnen PE_{ij} , die Kenngrößen der TCI-Leistungsanalyse ($MdPE_j$, $MdAPE_j$) sowie die Parameter der univariaten deskriptiven Statistik sind in Tab. 5 der Anlage ersichtlich.

Die Werte der relativen Differenzen (PE_{ij}) zwischen den tatsächlichen und nach Marsh berechneten Propofolkonzentrationen haben eine Spannweite von (-74,43) - (+26,02) %.

Im zeitlichen Verlauf fällt auf, dass insbesondere zum Zeitpunkt $t = 1$ die Propofolkonzentration bei 10 von 12 Tieren deutlich überschätzt wird ($MdPE_{j=1} = -9,81$ %). Innerhalb der Versuchstiergruppe wurde bei 3 Tieren die tatsächliche

Propofolkonzentration während des gesamten Infusionszeitraumes überschätzt (siehe Anlage, Tab. 5; Tier 1, 4, 6).

Die Reduzierung der Infusionsdosis von 32 mg/kg*hr auf 8 mg/kg*hr ($t = 2$) und anschließend 4 mg/kg*hr ($t = 3$) führte zu einer Abnahme des Bias ($MdPE_{j=2} = -6,45 \%$, $MdPE_{j=3} = -1,83 \%$). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung der Dosis zu den Zeitpunkten $t = 4$ und $t = 6$ jeweils zu einer Zunahme des Bias führten ($MdPE_{j=4} = -6,04 \%$, $MdPE_{j=6} = -5,88 \%$).

Die Präzision ($MdAPE_j$) der Vorhersagen rangierte während des Infusionsverlaufes zwischen 9,80 - 13,44 %. Lediglich zum Messzeitpunkt $t = 7$ konnte eine Abnahme der Präzision auf 20,22 % festgestellt werden.

3.3 Vergleich von arteriellen und durch TCI nach Schnider berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma

Die intraindividuelle Betrachtung der Versuchstierreihe ergab für den Vergleich von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ mit $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$ die in Tab. 4 aufgeführten Ergebnisse. Die R^2 -Werte reichen von 0,69 - 0,99. Der mediane R^2 -Wert liegt bei 0,93. Ein gleichsinnig positiver Zusammenhang zwischen den im arteriellen Kompartiment gemessenen und nach Schnider berechneten Propofolkonzentrationen im Plasma kann anhand der Korrelationskoeffizienten und der Regressionsfunktionen nachgewiesen werden. Die entsprechenden r-Werte liegen zwischen 0,83 - 1,00.

Tabelle 4: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$				
y = a + bx				
Abhängige Variable: $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$ [$\mu\text{g/ml}$]				
Unabhängige Variable: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ [$\mu\text{g/ml}$]				
	Steigung (b)	Schnittpunkt (a)	Korrelationskoeffizient (r)	R^2
Tier 1	0,98	0,20	1,00	0,99
Tier 2	0,90	-1,00	0,98	0,96
Tier 3	0,94	-0,01	0,98	0,97
Tier 4	0,73	0,29	0,94	0,88
Tier 5	0,66	-0,38	0,97	0,95
Tier 6	0,64	0,44	0,98	0,96
Tier 7	0,52	1,05	0,86	0,74
Tier 8	0,65	0,16	0,99	0,98
Tier 9	0,52	0,22	0,95	0,90
Tier 10	1,10	-0,09	0,87	0,76
Tier 11	1,01	-0,51	0,94	0,89
Tier 12	0,40	0,76	0,83	0,69

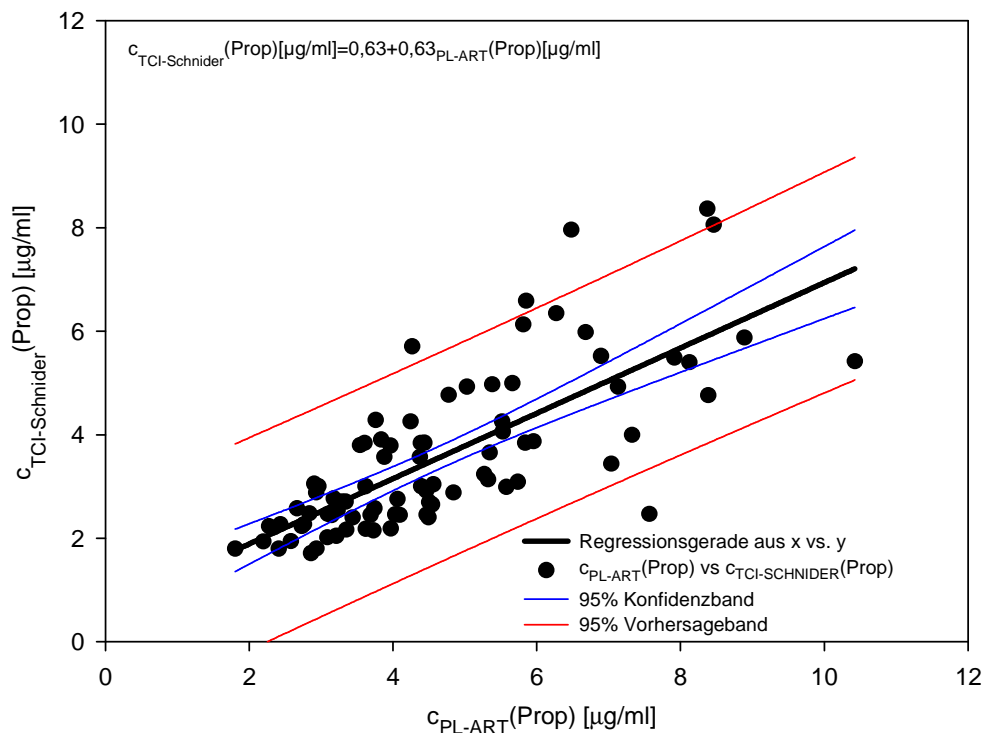
Die Regressionskoeffizienten (b) und Regressionskonstanten (a) weisen auf eine individuelle Variabilität hin. Die Steigungen der einzelnen Regressionfunktionen reichen von 0,40 - 1,10, wobei die Ordinate mit Schnittpunkten zwischen (-1,00) - (+1,05) $\mu\text{g/ml}$ imponiert.

Abb. 11 stellt die Ergebnisse der interindividuellen Regressionsanalyse aller einzelner Messwertpaare für den Vergleich gemessener $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und nach Schnider berechneten Propofolkonzentrationen $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$ im Plasma dar. Das Bestimmtheitsmaß R^2 der Regressionsfunktion beträgt 0,56.

Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,75. Die lineare Funktion weist einen Regressionskoeffizienten (b) in Höhe von 0,63 auf. Die Regressionskonstante hat als Schnittpunkt mit der Ordinate einen Wert von 0,63 $\mu\text{g/ml}$.

Abb. 11: Interindividuelle Regressionsanalyse: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$

x-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im arteriellen Plasma in $\mu\text{g/ml}$
y-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im venösen Plasma in $\mu\text{g/ml}$



Im Folgenden ist mittels der Bland-Altman-Analyse der interindividuelle Vergleich der beiden Messungen von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$ dargestellt (Abb. 12).

Die laborchemisch bestimmten arteriellen Propofolkonzentrationen liegen im Mittel 1,08 $\mu\text{g/ml}$ unter den berechneten arteriellen Propofolkonzentrationen.

Die Standardabweichung (s) beträgt 1,21 $\mu\text{g/ml}$. Die Grenzen der Übereinstimmung wurden definiert als der mittlere Unterschied $MW \pm 1,96 \cdot s$, sodass die Abweichungen der einzelnen Messwerte zu 95 % in einem Bereich von (-1,29) - (+3,45) $\mu\text{g/ml}$ liegen.

Die Streuung der Unterschiede verteilt sich mit Ausnahme einzelner Messpunkte gleichmäßig entlang der Abszisse und zeigt somit keine Zeichen für einen systematischen Fehler.

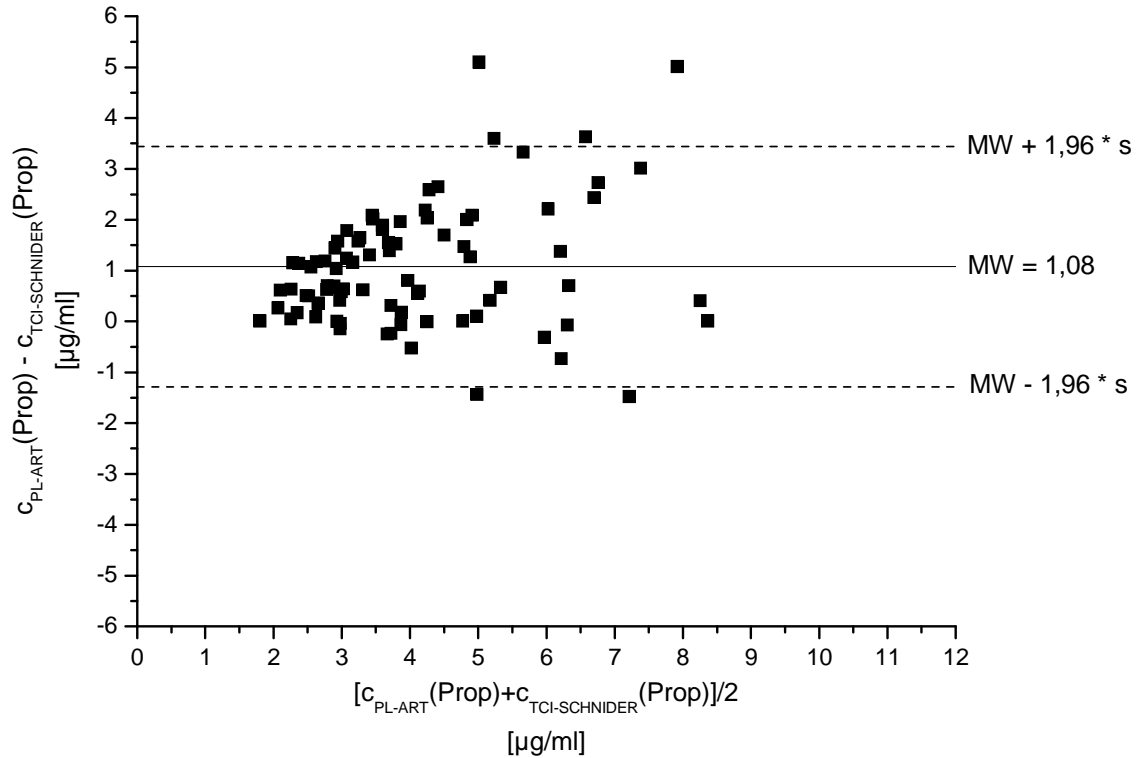
Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und korrespondierenden $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$ für die gesamte Tierversuchsgruppe

x-Achse: Mittelwert aus $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$

y-Achse: Differenz aus $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{TCI-SCHNIDER}}(\text{Prop})$

Schwarze Linie: Mittelwert der Differenzen (MW)

Gestrichelte Linien: Übereinstimmungsintervalle ($\text{MW} \pm 1,96 \cdot s$)



Die Leistungsanalyse nach Varvel et al. bestätigt den in der Bland-Altman-Analyse erhobenen Bias des Parametersatzes nach Schnider (Varvel et al., 1992).

Ein nach Formel 4 berechneter positiver PE_{ij} bedeutet, dass die vorhergesagte Konzentration geringer ist als die tatsächliche Plasmakonzentration (siehe Anlage, Tabelle 7).

Demnach neigt der Parametersatz nach Schnider zu einer Unterschätzung der Werte ($MdPE_{\text{Pop}} = 21,38 \%$, siehe Tab. 5). Die Spannweite der Unterschätzung reicht hierbei von 0,46 - 51,14 % und gilt als Hinweis für die interindividuelle Variabilität.

Lediglich bei zwei Versuchstieren wurden die Plasmakonzentrationen an 5 von 7 Messzeitpunkten überschätzt. Hierbei stellt Tier 10 mit Werten von (-1,22) - (-33,76)% eine Ausnahme dar (siehe Anlage, Tab. 7).

Trotz der interindividuellen Variabilität der Vorhersagen bietet das TCI-System nach Schnider eine Präzision ($MdAPE_{\text{Pop}}$) von 23,31 %.

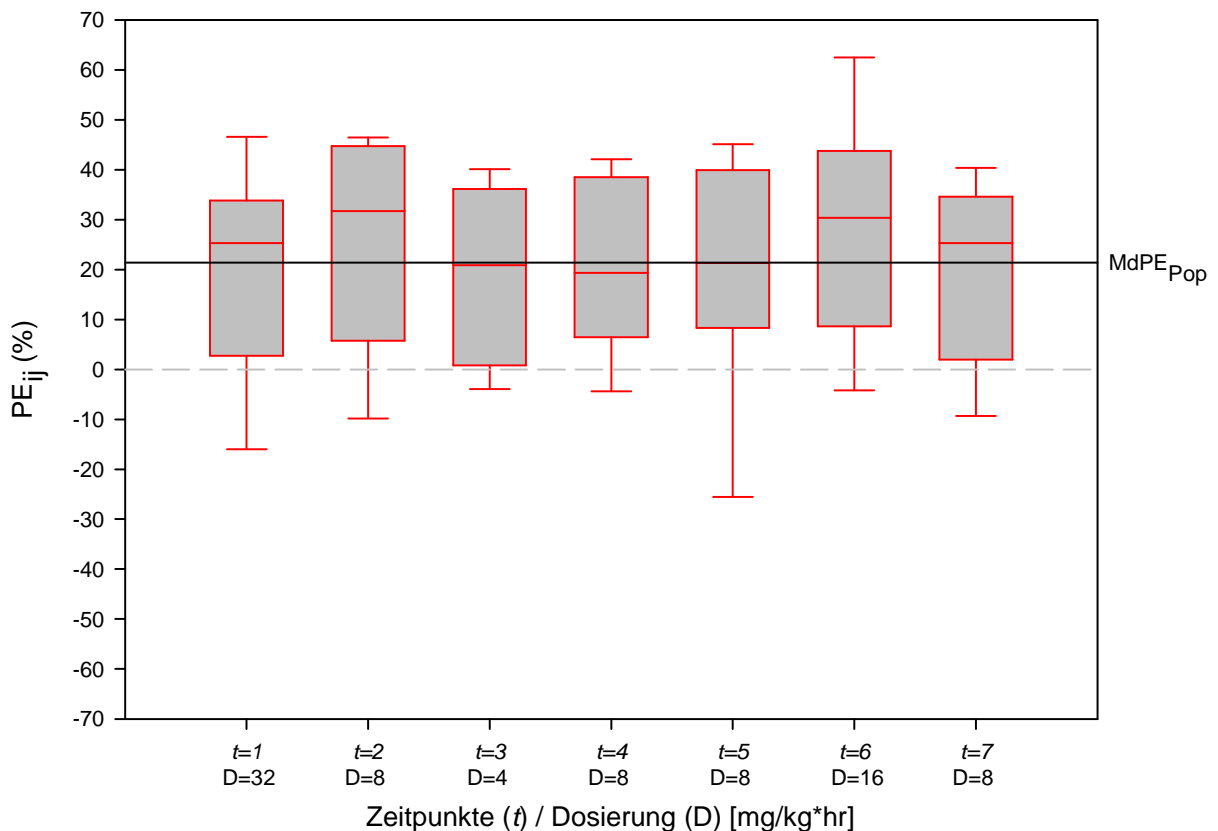
Des Weiteren deutet ein $wobble_{Pop}$ von 4,73 % auf eine hohe intraindividuelle Konstanz der vorhergesagten Konzentrationen hin.

Tabelle 5: Kenngrößen der TCI nach Schnider		
MdPE _{Pop} [%]	MdAPE _{Pop} [%]	wobble _{Pop} [%]
21,38	23,31	4,73
MdPE: median performance error, MdAPE: median absolute performance error		

Abb. 13 stellt die Verteilung der einzelnen PE_{ij} zu den entsprechenden Dosierungsintervallen über die gesamte Tierversuchsgruppe als Boxplot dar. Die jeweiligen PE_{ij}, die Kenngrößen der TCI-Leistungsanalyse (MdPE_j, MdAPE_j) sowie die Parameter der univariaten deskriptiven Statistik sind in Tab. 7 der Anlage ersichtlich.

Abb. 13: Darstellung der Verteilung der performance errors (PE_{ij}) der vorhergesagten Plasmakonzentrationen (Parametersatz nach Schnider et al.) als Boxplot an den einzelnen Messpunkten

Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50 % der Werte dar. Die waagerechten Striche über und unter den Kästen stellen den 95 % Normbereich mit Ausreißern dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Zusätzlich wird der entsprechende MdPE_{Pop} als schwarze waagerechte Linie dargestellt.



Im Gegensatz zum Marsh-Modell lassen sich im Schnider-Modell keine dosierungsabhängigen Trends erkennen. Nach dem Einleitungsintervall mit einer Dosierung von 32 mg/kg*hr ($t = 1$) wurde die tatsächliche Propofolkonzentration bei 11 von 12 Tieren mit einem Bias ($MdPE_j$) von 26,76 % unterschätzt. Die Reduzierung der Dosierung auf 8 mg/kg*hr ($t = 2$) führte im Gegensatz zum Marsh-Modell hier zu einer Zunahme der Unterschätzung ($MdPE_j = 31,68$ %). Im weiteren Verlauf ($t = 3, 4, 5$) lagen sowohl der Bias ($MdPE_j$) als auch die Präzision ($MdAPE_j$) der Einzelzeitpunkte unterhalb der gesamt $MdPE_{Pop}$ bzw. $MdAPE_{Pop}$. Der $MdPE_j$ stieg nach der Dosiserhöhung (16 mg/kg*hr) zum Zeitpunkt $t = 6$ dann wiederum auf 30,39 %, um zum Ende des Infusionsregimes bei einer Dosierung von 8 mg/kg*hr auf 25,35 % abzufallen.

3.4 Vergleich von arteriellen Propofolkonzentrationen im Plasma und Propofolkonzentrationen im Atemgas

Im intraindividuellen Vergleich der arteriellen Propofolkonzentrationen im Plasma mit den korrespondierenden Propofolkonzentrationen im Atemgas imponierte eine Verteilung der R^2 -Werte von 0,22 - 0,94 (siehe Tab. 6). Der mediane R^2 -Wert beträgt 0,46.

Tabelle 6: Intraindividuelle Regressionsanalyse: $c_{PL-ART}(Prop)$, $c_{ATEMGAS}(Prop)$				
$y = a + bx$				
Abhängige Variable: $c_{ATEMGAS}(Prop)$ [ppb]				
Unabhängige Variable: $c_{PL-ART}(Prop)$ [$\mu\text{g/ml}$]				
	Steigung (b)	Schnittpunkt (a)	Korrelationskoeffizient (r)	R^2
Tier 1	1,57	3,74	0,70	0,49
Tier 2	1,99	-0,92	0,79	0,62
Tier 3	2,97	2,97	0,53	0,28
Tier 4	2,92	-3,25	0,65	0,43
Tier 5	1,27	2,81	0,77	0,59
Tier 6	2,32	13,78	0,65	0,42
Tier 7	0,57	2,00	0,68	0,46
Tier 8	2,20	2,81	0,97	0,94
Tier 9	1,53	0,65	0,68	0,47
Tier 10	2,63	0,37	0,56	0,31
Tier 11	0,15	1,15	0,47	0,22
Tier 12	3,06	0,39	0,97	0,93

Die Korrelationskoeffizienten liegen zwischen 0,47 - 0,97. Im Hinblick auf die Regressionskoeffizienten (b) ergeben sich Werte von 0,15 - 3,06. Die Regressionskonstanten weisen als Schnittpunkt mit der Ordinate Werte von (-3,25) - (+13,78) ppb auf.

Der interindividuelle Vergleich aller einzelnen Messwertpaare für $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ liefert anhand der Regressionsanalyse das in Abb. 14 dargestellte Ergebnis.

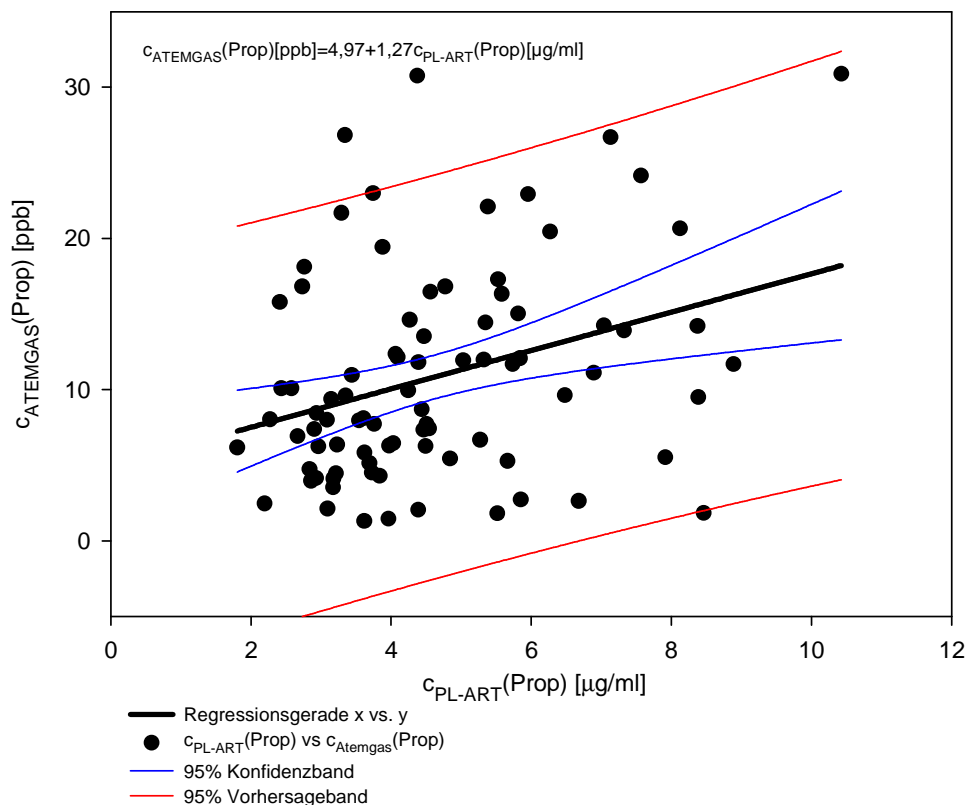
Die Regressionsfunktion hat ein Bestimmtheitsmaß R^2 in Höhe von 0,11 sowie einen Korrelationskoeffizienten r von 0,33, womit kein enger Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen festgestellt werden kann.

Der Regressionskoeffizient (a) beträgt 1,27.

Da der Schnittpunkt mit der Ordinate bei 4,97 ppb liegt, zeigt sich eine Überschätzung der Atemgasmessung gegenüber der laborchemisch durchgeführten Plasmapropofolmessung.

Abb. 14: Interindividuelle Regressionsanalyse: $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$, $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$

x-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im arteriellen Plasma in $\mu\text{g/ml}$
y-Achse: gemessene Propofolkonzentrationen im venösen Plasma in $\mu\text{g/ml}$



4. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass Propofolkonzentrationen im Plasma sowohl mittels TCI als auch der Atemgasanalyse abgeschätzt werden können. Hierbei folgen sowohl die gemessenen als auch die berechneten Propofolkonzentrationen dem zugrundeliegenden Infusionsschema (siehe Anhang, Abb. 1 - 12).

4.1 Propofolkonzentrationen im arteriellen und gemischtvenösen

Plasma

Als Vergleichswerte von berechneten (TCI) und im Atemgas gemessenen Propofolkonzentrationen dienten die im Plasma gemessenen Propofolkonzentrationen. Hier zeigten Grossherr et al., dass die Bestimmung mittels HPLC geeignet und die Verwendung von Plasma im Gegensatz zu Vollblut zu präferieren ist (Grossherr et al., 2007). Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde durch eine dreifache Probenabnahme zu jedem Zeitpunkt gesichert, welche mit Varianzkoeffizienten von 0,01 - 0,07 % [$c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$] respektive 0,01 - 0,04 % [$c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$] verdeutlicht wurde.

Sowohl die intraindividuellen als auch die interindividuelle Regressionsanalyse zeigen einen engen linearen Zusammenhang von $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$. Vergleicht man die intraindividuellen und die interindividuelle Analysen miteinander, so erkennt man eine Abnahme des R^2 -Wertes auf 0,87.

Diese Tatsache weist auf die durch die Steigung b ausgedrückte interindividuelle Variabilität des Propofolstoffwechsels hin.

Die Analyse nach Bland-Altman zeigt, dass im Mittel keine größeren Differenzen zwischen $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-VEN}}(\text{Prop})$ bestehen (MW = 0,13 $\mu\text{g/ml}$).

Die Datenanalyse identifizierte bei Versuchstier Nr. 10 erhebliche interkompartimentelle Differenzen der Propofolkonzentrationen. Diese könnten zum einen im Rahmen der Propofolkinetik durch das auffällig niedrige Körpergewicht von 23 kg des Versuchstieres im Vergleich zum Gesamtkollektiv ($35,45 \pm 9,67$ kg) verursacht worden sein. Zum anderen können Fehler bei der Probenentnahme oder der sich anschließenden laborchemischen Analytik nicht unbedingt ausgeschlossen werden.

In der Studie von Kurita et al., in der der Zusammenhang von Propofol und dem Herzzeitvolumen (HZV) an 13 Schweinen untersucht wurde, konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen dem gemischtvenösen und arteriellen Kompartiment nachgewiesen werden (Kurita et al., 2002). Daher wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die Lunge nur eine minimale Rolle in der Propofolelimination spielt. Deutliche Konzentrationsgradienten zwischen dem arteriellen und gemischtvenösen Kompartiment hätten auf eine Propofolextraktion während der Lungenpassage hingewiesen. Kurita et al. fanden sogar zu einigen Messzeitpunkten negative Extraktionswerte, die zeigten, dass Propofol aus dem Lungengewebe in das vaskuläre Kompartiment abgegeben worden war und somit $C_{PL-ART}(Prop) > C_{PL-VEN}(Prop)$ wurde. Die höchsten Extraktionswerte konnten bereits nach zwei Minuten verzeichnet werden. Im Verlauf nahmen diese ab und wiesen während des variierenden Infusionsregimes keine signifikanten Differenzen auf.

Eine weitere Untersuchung von Grossherr et al. beschäftigte sich mit dem pulmonalen Extraktionsverhältnissen bei Ziegen und Schweinen (Grossherr et al., 2009). Während für Schweine ebenfalls niedrige oder sogar negative Extraktionskoeffizienten nachgewiesen werden konnten, zeigten sich bei Ziegen hohe Konzentrationsgradienten über das vaskuläre Lungenkompartiment. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Lunge eines Schweines im Gegensatz zu der einer Ziege kaum in der Lage ist, Propofol aufzunehmen und zu speichern.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass keine signifikanten Differenzen zwischen den arteriellen und gemischtvenösen Propofolkonzentrationen im Plasma nachgewiesen werden konnten. Die Lunge hat somit nur eine untergeordnete Rolle in der Propofolelimination.

4.2 Target-Controlled-Infusion

Die Berechnung der Propofolkonzentrationen im Plasma erfolgte mittels der pharmakokinetischen Modelle nach Marsh und Schnider (Marsh et al., 1991; Schnider et al., 1999).

Die Vorhersagegenauigkeit des zugrundeliegenden pharmakokinetischen Modells hinsichtlich der berechneten Plasmakonzentrationen bestimmt hierbei die Eignung des Gerätes für die Anwendung im klinisch-experimentellen Setting.

Diesbezüglich müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden. Zum einen könnte das gewählte System die aktuellen Plasmakonzentrationen einer gesamten Population systematisch über- oder unterschätzen. Zum anderen könnte innerhalb einer definierten Gruppe die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik zu Vorhersageungenauigkeiten führen.

In unserem Versuch zeigen die Regressionsanalysen einen deutlichen linearen Zusammenhang zwischen gemessenen $[C_{PL-ART}(Prop)]$ und berechneten $[C_{TCI-MARSH}(Prop), C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)]$ Propofolkonzentrationen im Plasma. Im direkten individuellen Vergleich weisen die Daten nach dem Marsh-Modell höhere Bestimmtheitsmaße gegenüber dem Schnider-Modell auf (siehe Tab. 2 und 3).

Der Einfluss individueller Variabilität zeigt sich in der interindividuellen Analyse. Zwar fällt der R^2 -Wert für die Gruppenanalyse von $C_{PL-ART}(Prop)$ gegen $C_{TCI-MARSH}(Prop)$ erwartungsgemäß ab ($R^2 = 0,74$), zeigt jedoch gegenüber den nach Schnider berechneten Daten ein weiterhin höheres Maß an Bestimmtheit ($R^2 = 0,56$).

Des Weiteren zeigt die Methode nach Marsh in der Bland-Altman-Analyse einen sehr kleinen mittleren Unterschied der Einzelmessungen ($-0,27 \mu\text{g/ml}$), wohingegen der Bias bei der Methode nach Schnider bei $1,07 \mu\text{g/ml}$ liegt. Ähnliches gilt für die Grenzen der Übereinstimmung. Liegen diese bei der Methode nach Marsh bei $(-2,12) - (+1,58)$, so weist das Modell nach Schnider Grenzen von $(-1,28) - (+3,44)$ auf.

Die Leistungsanalyse nach Varvel et al. bestätigt, dass der Parametersatz nach Marsh die tatsächlichen Propofolkonzentrationen überschätzt ($MdPE_{Pop} = -9,45 \%$). Ebenso konnte bestätigt werden, dass der Parametersatz nach Schnider die tatsächlichen Propofolkonzentrationen unterschätzt ($MdPE_{Pop} = 21,38 \%$). Des Weiteren konnte das Marsh-Modell mit einem $MdAPE_{Pop}$ von $17,48 \%$ gegenüber dem Schnider-Modell ($MdAPE_{Pop} = 23,31 \%$) ein höheres Maß an Präzision erzielen.

Der Parameter $wobble_{Pop}$ indiziert, dass im zeitlichen Verlauf sowohl das Marsh- ($wobble_{Pop} = 4,49 \%$) als auch das Schnider-Modell ($wobble_{Pop} = 4,73 \%$) stabile Werte um den jeweiligen $MdPE_i$ hervorsagen. Dies bedeutet, dass unter beiden Modellen keine unerwartet hohen Schwankungen auftreten und diese folglich, allerdings unter Beachtung des Bias, für die Applikation von Propofol geeignet sind.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der PE_{ij} , so gibt es bei beiden Modellen Auffälligkeiten. Während das Marsh-Modell insbesondere zum Zeitpunkt $t = 1$ bei 10 von 12 Tieren die aktuellen Propofolkonzentrationen im Plasma überschätzt ($MdPE_{j=1} = -9,81 \%$), so unterschätzt das Schnider-Modell die aktuellen Plasmakonzentrationen in 11 von 12 Fällen ($MdPE_{j=1} = 26,76 \%$).

Das Marsh-Modell berechnet zwar lediglich für 3 Tiere über den gesamten Zeitraum zu hohe Plasmakonzentrationen (siehe Anhang, Abb. 1, 3 und 6), das Schnider-Modell unterschätzt jedoch mit wenigen Ausnahmen (Tiere 1 und 10) systematisch die aktuellen Plasmakonzentrationen. Anhand klinischer Studien am Menschen schlagen einige Autoren vor, dass TCI-Systeme mit einem Bias ($MdPE$) von max. 10 - 20 % sowie einer Präzision ($MdAPE$) von 20 - 30 % als klinisch akzeptiert gelten sollten (Fechner et al., 1998; Schüttler et al., 1998).

Im klinischen Setting unseres Tierversuches bedeutet dies, dass das Marsh-Modell gegenüber dem Schnider-Modell zu favorisieren ist.

Die Ursachen für die beobachteten Differenzen zwischen $c_{PL-ART}(Prop)$ und $c_{TCI-MARSH}(Prop) / c_{TCI-SCHNIDER}(Prop)$ könnten durch die Höhe der Infusionsrate zu erklären sein. Hier postulierten Vuyk et al., dass hohe Infusionsraten bzw. Bolusgaben von Propofol aufgrund einer inkompletten Durchmischung zu unerwartet hohen Konzentrationen im zentralvenösen Kompartiment gegenüber dem arteriellen Kompartiment führen (Vuyk et al., 1995). Dieser Effekt wurde sowohl durch die Applikationsform (kontinuierliche Infusion) als auch einen ausreichenden zeitlichen Abstand zwischen Beginn / Änderung der Infusion und der Blutentnahme minimiert (Kiefer, 2009). Hoeft et al. bestätigten mittels der Indikatorverdünnungsmethode, dass der Effekt der inkompletten Durchmischung eines Stoffes nach der zweiten Rezirkulation nur sehr gering ist (Hoeft et al., 1994). Darüber hinaus reduzieren hohe Propofolkonzentrationen das HZV und folglich den hepatischen Blutfluss, sodass eine in der Folge reduzierte Clearance höhere Differenzen zwischen gemessenen und berechneten Plasmakonzentrationen erwarten lässt (Sear et al., 1994; Vuyk et al., 1995).

In unserem Tierversuch konnten zu den Zeitpunkten hoher Infusionsraten ($t = 1$, $t = 6$) im Vergleich zu den berechneten Konzentrationen nach Schnider in 11 von 12 Fällen ($t = 1$) und in 12 von 12 Fällen ($t = 6$) höhere gemessene Propofolkonzentrationen nachgewiesen werden (siehe Anhang, Abb. 1-12). Da jedoch das

Schnider-Modell die tatsächlichen Propofolkonzentrationen systematisch über den gesamten zeitlichen Verlauf unterschätzt, lassen sich die beschriebenen Effekte nicht isolieren. Die in unserem Versuch nach Marsh berechneten Daten können die aufgeführten Thesen ebenfalls nicht unterstützen. So zeigte sich zum Zeitpunkt $t = 1$ nur in einem Fall, zum Zeitpunkt $t = 6$ lediglich in drei Fällen eine höhere gemessene als berechnete Propofolkonzentration im Plasma.

Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Parameter der TCI-Systeme (V_1 , k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} und k_{31}) und deren Co-Variablen (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) stellen weitere Einflussgrößen auf die Vorhersagegenauigkeit der Modelle dar.

Während sich im Marsh-Modell das Volumen des zentralen Kompartimentes proportional zum Gewicht verhält, sind im Schnider-Modell die zentralen Kompartimente V_1 und V_3 von konstanter Größe. Im Gegensatz zum Marsh-Modell sind jedoch im Schnider-Modell die Transferraten k_{ij} abhängig vom Gewicht, Alter, Größe sowie LBM. Absalom et al. zeigten, dass das kleine zentrale Kompartiment im Schnider-Modell bei definierter Target-Konzentration zu einer geringeren Initialdosis führt als im Marsh-Modell. Dieser Effekt treffe für alle normalgewichtigen Patienten, mit Ausnahme derer mit einem äußerst geringen Körpergewicht, zu und relativiere sich innerhalb von 10 Minuten nach einer Target-Konzentrationsänderung (Absalom et al., 2009). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei normalgewichtigen Patienten und einer definierten körperlsgewichts-adaptierten Dosis eine gewünschte Target-Konzentration im Schnider-Modell schneller erreicht wird als im Marsh-Modell. Dieses Phänomen war in unserem Versuch zum Zeitpunkt $t = 1$ insbesondere bei Tieren mit einem Körpergewicht von über 35 kg zu beobachten (Ausnahme Tier 10).

Des Weiteren konnte zu den Zeitpunkten $t = 1$ und $t = 6$ bis zum Ende des Dosierungsintervalles ein kontinuierlicher Anstieg der berechneten Plasmakonzentrationen beobachtet werden. Dies spricht für das Nicht-Erreichen eines Steady-States zwischen den Kompartimenten. Im Gegensatz dazu wurden zu den übrigen Zeitpunkten, nach dem initialen Abfall der Konzentrationen, nahezu konstante Werte berechnet. Das heißt, dass sich die Konzentrationen der Kompartimente einem Equilibrium angenähert haben und die durch Metabolismus verloren gegangene Propofolfraktion durch die entsprechende Infusionsdosis ersetzt wurde.

Während zum Zeitpunkt $t = 1$ die größten Differenzen zwischen den berechneten Konzentrationen bestanden, reduzierte sich dieser Effekt über den weiteren

Verlauf. Hierbei bestimmen die modellspezifischen Verteilungs- und Metabolisierungsraten den Konzentrationsverlauf. Innerhalb des Marsh-Modells sind sowohl die Verteilungsraten in das schnelle und langsame Kompartiment ($k_{12/21}$, $k_{13/31}$) als auch die Metabolisierungsrate (k_{10}) lediglich abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Im Schnider-Modell wird die Verteilungsrate in das schnelle Kompartiment durch das Alter, die Metabolisierungsrate durch das LBM (Einflussvariablen: Größe, Gewicht) und das gesamte Körpergewicht beeinflusst. Die Verteilungsrate in das langsame Kompartiment ist im Schnider-Modell konstant. Diese Tatsache deutet auf einen Nachteil der Methodik unserer Studie hin. Da das Alter der Versuchstiere nicht bekannt war und die Größe der Versuchstiere nicht auf die Standards des Menschen zu übertragen waren, wurde das Alter auf 20 Jahre und die Körpergröße auf 150 cm festgesetzt. Das Schnider-Modell würde im Normalfall bei konstanter Infusionsdosis bei einem höheren Alter höhere Plasmakonzentrationen berechnen. Im Gegensatz dazu würde ein Anstieg der Körpergröße einen Abfall der berechneten Plasmakonzentrationen bedingen.

Ein weiterer Nachteil der Studie ist, dass die Modelle nach Marsh und Schnider anhand von Studien unter klinischen Bedingungen konzipiert wurden. Inwiefern die einzelnen Parameter auf Tierspezies bzw., wie in unserem Fall, auf Schweine zu übertragen sind, bleibt unklar. Performancestudien von TCI in Verbindung mit Remifentanyl bzw. Alfentanyl am Menschen zeigten, dass sowohl das Marsh- als auch das Schnider-Modell die gemessenen Plasmakonzentrationen systematisch unterschätzten (Coetzee et al., 1995; Vuyk et al., 1995; Wietasch et al., 2006). Aufgrund dieser Unterschätzung würde eine TCI-gesteuerte Anästhesie nach Schnider in unserem klinisch-experimentellen Setting zu einer erhöhten Dosierung führen. In der Folge wäre bei den Versuchstieren mit hämodynamischen Instabilitäten und einem verzögerten Aufwachen zu rechnen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl die nach Marsh als auch die nach Schnider berechneten Plasmakonzentrationen in einem stabilen, linearen Verhältnis zu den laborchemisch gemessenen Plasmakonzentrationen stehen. Es zeigten sich jedoch systematische Unterschiede zwischen den jeweiligen TCI-Modellen. Das Marsh-Modell wies im Gegensatz zum Schnider-Modell ein höheres Maß an Bestimmtheit, einen geringeren Bias sowie eine höhere Präzision auf.

4.3 Propofol im Atemgas

Die Analyse des endtidalen, alveolären Atemgases zeigte, dass in allen Proben der Versuchstiere Propofol nachgewiesen werden konnte.

Hierbei wurden bei korrespondierenden Plasmakonzentrationen $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ von 2,19 - 10,42 $\mu\text{g/ml}$ nur geringe Atemgaskonzentrationen $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ von 1,30 - 30,88 ppb gemessen.

Die Konzentrationen zeigen einen schwachen linearen Zusammenhang zu den entsprechenden Plasmakonzentrationen. Liegen im intraindividuellen Vergleich die R^2 -Werte zwischen 0,22 - 0,93, so wird die interindividuelle Variabilität durch einen R^2 -Wert von 0,10 unterstrichen.

Propofol kann als volatiler Stoff nur in geringen Mengen im alveolären Gas nachgewiesen werden. Somit bestehen hohe technische Anforderungen sowohl an die Probenentnahme als auch an die sich anschließende Analyse.

Die in dieser Untersuchung angewendete Methode wurde durch Grossher et al. entwickelt und unterstützt die Identifikation von Propofol im Atemgas durch folgende Maßnahmen: 1. Vergleich der Retentionszeit der gemessenen Substanz mit jener der 2,6-Diisopropylphenol-Referenzprobe in der HPLC, 2. Identifikation der spezifischen Ionenfragmente in der Massenspektrometrie, 3. Auswahl der drei höchsten Peaks zur quantitativen Messung und 4. Demonstration eines konstanten Verhältnisses dieser Peaks (Grossherr et al., 2006).

Harrison et al. präsentierten eine Studie, in der sie bei intubierten Frauen Propofol im Atemgas durch PTR-MS nachweisen konnten (Harrison et al., 2003).

Während der Anästhesie wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten eine quasi-kontinuierliche Analyse über einen Seitenarm des expiratorischen Schenkels des Kreisteils durchgeführt. Hierzu wurde im Vorwege eine Zählimpulsrate der Messsignale (counts per second) definiert und korrespondierende Propofolkonzentrationen von 5 - 50 ppb angenommen.

Diese Werte sind zwar vergleichbar mit denen dieser Studie (0 - 20 ppb), können jedoch aufgrund der unterschiedlichen Probeentnahmetechnik nicht direkt miteinander verglichen werden. So benutzten Harrison et al. zur Probengewinnung ein unerhitztes Röhrchen von 4 m Länge und nutzten dieses zum quasi-kontinuierlichen Monitoring von ventilerten Patienten. Dieses Verfahren beinhaltet jedoch einige Nachteile. Zum einen wurden die Proben aus gemischtem,

nicht-alveolärem expiratorischem Gas entnommen, zum anderen könnte die Kondensation von Feuchtigkeit auf der inneren Seite des Röhrchens zu falschen Ergebnissen führen.

Die in unserer Studie angewandte Methode mittels mit TENAX[®] gefüllten Röhrchen und anschließender GC-MS bietet dahingehend Vorteile, als eine Kalibrierung des Systems mit 2,6-Diisopropylphenol durchgeführt wurde. Zusätzlich wurde das alveoläre Gas mehrerer Atemzüge über das Polymer des mit TENAX[®] gefüllten Röhrchens geleitet, sodass auch geringste Mengen (ab 1 ppb) nachgewiesen werden konnten (Grossherr et al., 2006).

Takita et al. benutzten ebenfalls die PTR-MS zum Nachweis von Propofol im Atemgas bei narkotisierten Menschen. Hierbei diente ein digitales Thermometer zum Nachweis der alveolären Fraktion des Atemgases. Die Probenentnahme erfolgte bei kontinuierlicher Propofolinfusion im Steady-State, welches im Vorwege durch das pharmakokinetische Modell nach Marsh et al. berechnet wurde (Marsh et al., 1991). In dieser Phase konnte ein stabiles Verhältnis zwischen $C_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ und $C_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ mittels linearer Regression sowie modifizierter Bland-Altman-Analyse nachgewiesen werden (Takita et al., 2007).

Hornuss et al. konnten Propofol im Atemgas mittels Ionen-Molekül-Reaktions-Massenspektrometrie (IMR-MS) nachweisen (Hornuss et al., 2007).

Hierzu bedienten sie sich sowohl einer in-vitro offline Methode als auch einer in-vivo online Methode. Während der Anästhesie mittels TCI nach Marsh erfolgten die Probenentnahmen 30 Minuten nach Änderungen des errechneten Infusionsregimes, um eine Analyse der Proben im Steady-State zu gewährleisten. Sowohl die Gasphase als auch das entsprechende Vollblut einer arteriellen Probe wurden während der offline-Analyse hinsichtlich Propofolkonzentrationen untersucht. Die perioperative in-vivo Analyse erfolgte durch das Zwischenschalten eines T-Stückes zwischen Tubus und respiratorischen Schenkeln des Narkosegerätes und Anschluss des IMR-MS.

Alveoläres Atemgas wurde durch die Verwendung einer parallel geschalteten Kapnometrie identifiziert. Die enge Korrelation zwischen den Signalen der IMR-MS und den Propofolkonzentrationen des Vollblutes ermöglichte das online-Monitoring von $C_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ ohne die genaue Kenntnis der absoluten Werte des $C_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$. Änderungen der $C_{\text{PL-ART}}(\text{Prop}) > 0,5 \mu\text{g/ml}$ konnten somit nachgewiesen werden.

Sowohl Grossherr et al. als auch Takita et al. beschrieben eine verzögerte Reaktion der $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ auf Änderungen der $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$. Erreichten nach Bolusgaben die Propofolkonzentrationen im Plasma ihre Höchstwerte bereits nach einer Minute, so konnten die korrespondierenden Höchstwerte im Atemgas erst nach 2 bzw. 5 Minuten verzeichnet werden (Grossherr et al., 2010; Takita et al., 2007). Dieses Phänomen könnte auf eine pulmonale Elimination hindeuten. Zusätzlich zeigten Grossherr et al. in einer klinischen Studie an kardiochirurgischen Patienten, dass während der ersten 20 Minuten unter kontinuierlicher Propofolinfusion kein Steady-State zwischen $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ eintrat. Obwohl nach 10 Minuten keine Änderungen der $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ beobachtet werden konnten, stieg $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ kontinuierlich an (Grossherr et al., 2009). Diese Ergebnisse könnten der Grund dafür sein, dass in unserem Versuch Änderungen der Infusionsrate zwar direkte Reaktionen der Atemgaswerte zur Folge hatten, diese jedoch zu diesem frühen Zeitpunkt nur in einem schwachen Verhältnis zur Plasmakonzentration standen. Folglich sollte ein Stadium des Steady-State angestrebt werden, um die genauen Verhältnisse zwischen $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ sowie die verzögerte Reaktion von $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ auf Änderungen der Propofoldosierung zu beschreiben.

Boer berichtete in seinem Review, dass es sich bei den Stoffen mit signifikanter pulmonaler Aufnahme um einfache Amine mit einem pKa-Wert > 8 handelt (Boer, 2003). Propofol hat einen pKa-Wert von 11, sodass die pulmonale Aufnahme von Propofol als sehr wahrscheinlich gilt. Da Propofol jedoch sowohl eine hohe Plasmaeiweißbindung (96 - 98 %) als auch ein hohes Molekulargewicht (178 kD) aufweist, ist nur eine geringe Fraktion des gesamten Propofols in der Lage, die alveokapilläre Membran als freies Propofol zu passieren (Dawidowicz et al., 2008; Henderson et al., 1988).

Der Vergleich zwischen $c_{\text{ATEMGAS}}(\text{Prop})$ und $c_{\text{PL-ART}}(\text{Prop})$ erfordert also genaue Kenntnisse über das Ausmaß der pulmonalen Aufnahme sowie Clearance von Propofol. Mehrere Autoren konnten die spezieübergreifende Teilnahme der Lunge am Propofolstoffwechsel nachweisen (Boer, 2003; He et al., 2000; Kuipers et al., 1999; Mather et al., 1989). Ungeklärt bleibt, in welchem Verhältnis die Aufnahme von Propofol in ein tieferes Lungenkompartiment und die Elimination zueinander stehen.

Unsere Ergebnisse bei Schweinen zeigen, dass Propofol nur in geringen Mengen abgeatmet wird. Diese geringen Mengen bewirken keinen Konzentrationsgradienten über dem Lungenkompartiment. Die Ergebnisse sind kongruent mit denen von He et al. (He et al., 2000). So konnten He et al. in einer Studie am Menschen nachweisen, dass Propofol nach Bolusgabe im Rahmen eines First-Pass-Effektes in die Lunge aufgenommen wurde (He et al., 2000). Jedoch führte die Rückdiffusion von Propofol aus dem Lungengewebe in das vaskuläre Kompartiment bereits während dieser ersten Lungenpassage zu einer raschen Abnahme des Konzentrationsgradienten über dem Lungenkompartiment (He et al., 2000). Auch bei einer konstanten Infusion von Propofol konnte bereits nach 2 Minuten kein Konzentrationsunterschied zwischen dem gemischtvenösen und arteriellen Kompartiment festgestellt werden (He et al., 2000).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Propofol zwar quantitativ im Atemgas gemessen werden kann, der qualitative Zusammenhang in Bezug auf die gemessenen Plasmakonzentrationen jedoch ein schwaches Verhältnis aufweist.

4.4 Fazit und Ausblick

Die für den humanmedizinischen Gebrauch konzipierten TCI-Modelle konnten in dieser experimentellen Untersuchung erfolgreich zur Berechnung der plasmatischen Propofolkonzentration bei Tieren angewendet werden. Grundsätzlich gilt, dass die verfügbaren TCI-Systeme als nicht-invasive Verfahren anhand der pharmakokinetischen Datensätze nur Modellrechnungen durchführen. Dies hat zur Folge, dass die aktuelle Konzentration erheblich von der berechneten Konzentration abweichen kann. Da während der klinischen Anwendung von TCI keine Messungen der aktuellen Konzentrationen zur Kontrolle der Prädiktivität durchgeführt werden, könnte ein etabliertes Verfahren der Atemgasmessung aktuelle Plasmakonzentrationen liefern und somit innerhalb eines damit geschlossenen Verfahrens Dosisanpassungen ermöglichen. Die TCI-Modelle nach Marsh und Schnider lieferten in dieser Untersuchung erfolgreiche Ergebnisse, wobei das Marsh-Modell zu präferieren ist, da es in unserem Versuch einen vergleichsweise geringen Bias aufwies. Allerdings muss auf die Notwendigkeit einer populationsspezifischen Untersuchung und eine Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter von Propofol hingewiesen

werden. Zusätzlich müssen zukünftige TCI-Systeme die Effekte von Medikamenteninteraktionen sowie Änderungen der Hämodynamik berücksichtigen. Nur auf diesem Wege lassen sich die klinischen Konsequenzen einer systematischen Über- oder Unterschätzung von Propofolkonzentrationen im Rahmen eines offenen Systems minimieren.

Die in dieser Versuchstierreihe durchgeführte Messung von Propofol im Atemgas zeigt, dass diese zwar quantitativ möglich ist, qualitativ jedoch einer zu großen Variabilität unterliegt. Die Daten dieser Untersuchung lassen vermuten, dass die Propofolkonzentrationen im Atemgas und deren zeitlicher Verlauf unter dem Einfluss individuell biologischer und technischer Faktoren stehen. Es gilt so nunmehr, standardisierte Verfahren zu definieren, um diese Faktoren zu identifizieren und zu analysieren.

Im Gegensatz zu dem hier angewendeten diskontinuierlichen Verfahren bietet eine kontinuierliche Messmethode dagegen den Vorteil, dass sie Schätzwerte der aktuellen Plasmakonzentration in Echtzeit liefert und somit als Grundlage für zukünftige Monitoringtechniken dienen kann.

Gelingt auf der Basis von zukünftigen Untersuchungen die Reduktion der interindividuellen Variabilität, könnte die nicht-invasive, kontinuierliche Atemgasmessung die derzeitigen Limitationen von TCI-Systemen im klinischen Setting reduzieren.

5. Zusammenfassung

In der Anästhesie gilt die Beurteilung der Narkosetiefe als ein maßgeblicher Bestandteil eines effizienten Narkosemanagements. Hierfür sind bisher nur indirekte Verfahren etabliert. Bei der Anwendung von Narkosegasen hat sich die Messung der endtidalen, alveolären Konzentration in der klinischen Anwendung als ein Verfahren dargestellt, mit welchem Rückschlüsse auf die Wirksamkeit im Gehirn geschlossen werden. Für die Anwendung von intravenösen Anästhetika, wie Propofol, existiert bisher keine vergleichbare Methode. Ein mathematisch kalkuliertes Modellverfahren, wie das der Target-Controlled-Infusion (TCI), kann hierbei nur eine unsichere Einschätzung anbieten.

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob die Messung von Propofol im Atemgas eine potentiell neue, nicht-invasive Methode gegenüber dem indirekten Verfahren der TCI zur Beurteilung von Propofolkonzentrationen im Plasma darstellen könnte.

Im Rahmen einer Untersuchung im Tiermodell wurde eine total intravenöse Anästhesie unter der Verwendung von Propofol an 12 Schweinen durchgeführt. Dem Untersuchungsprotokoll lag ein festgelegtes Infusionsschema für Propofol zugrunde. Entsprechend dem Ablauf waren 7 Messpunkte definiert, an denen sowohl arterielle als auch gemischtvenöse Blutproben entnommen wurden. Das Thermodesorptionsverfahren mit Hilfe von TENAX[®] befüllten Röhrchen diente zum Zwecke der Probengewinnung aus alveolärem Atemgas. Das an TENAX[®] adsorbierte Propofol im Atemgas wurde nachgeschaltet im Labor extrahiert und die Konzentration in einem Gaschromatographie-Massenspektrometer (GC-MS) analysiert.

Unter Verwendung der Software STANPUMP wurden im Anschluss die tierspezifischen Plasmakonzentrationen von Propofol berechnet, wobei sowohl das Marsh- als auch das Schnider-Modell zur Anwendung kamen.

Die statistische Analyse der Daten basiert auf dem Verfahren der linearen Regression, der Korrelationsanalyse sowie der Methode nach Bland-Altman.

Zusätzlich wurde die Vorhersagequalität der TCI-Systeme anhand der Leistungsanalyse nach Varvel festgelegt (Varvel et al., 1992).

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die TCI-Methode als auch die Atemgasanalyse Rückschlüsse auf die Propofolkonzentrationen im Plasma ermöglichen.

Basierend auf der Annahme, dass Propofol in einer nachweisbaren Menge über die Lunge extrahiert wird, wurde in der vorliegenden Arbeit keine gesicherte Differenz aus der gemischtvenösen und arteriellen Plasmakonzentration von Propofol nachgewiesen. Es bestand jedoch ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Konzentrationen ($R^2=0,87$).

Während die Atemgaskonzentrationen im intraindividuellen Vergleich nur in einem schwachen linearen Verhältnis zu den entsprechenden Plasmakonzentrationen stehen (R^2 : 0,22 - 0,93), zeigen die TCI-Daten sowohl im intraindividuellen als auch im interindividuellen Vergleich einen höheren linearen Zusammenhang und nur geringen Bias. Festzustellen ist, dass in dieser Studie das Marsh-Modell mit einem R^2 -Wert von 0,74 und einem Bias von -0,27 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{MdPE}_{\text{Pop}} = -9,45 \%$) präzisere Ergebnisse ($\text{MdAPE}_{\text{Marsh}} = 17,48 \%$ vs. $\text{MdAPE}_{\text{Schnider}} = 23,31 \%$) als das Schnider-Modell (R^2 : 0,56, Bias: 1,07 $\mu\text{g/ml}$, $\text{MdPE}_{\text{Pop}} = 21,38 \%$) aufweist, welches die gemessenen Propofolkonzentrationen systematisch unterschätzt.

Die Studienergebnisse verdeutlichen das hohe Maß an individueller Variabilität bezüglich der plasmatischen und alveolären Propofolkonzentrationen innerhalb eines standardisierten Verfahrens.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Messung im Atemgas noch keine Verbesserung gegenüber dem alternativen Verfahren der Anwendung von TCI vorweisen. Die Messung von Propofol im Atemgas unterliegt in dieser Arbeit einem diskontinuierlichen Verfahren, was eine nachgeschaltete und aufwendige laborchemische Analyse erfordert. Es kann in dieser Studie nicht demonstriert werden, inwieweit ein kontinuierliches, am Patienten anwendbares System die Messgenauigkeit und auch die Sicherheit der Datengewinnung verbessert. Zusätzlich ist die Funktion der Lunge im Rahmen der Elimination von Propofol im Atemgas intensiver in die Betrachtung einzubeziehen. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann an dieser Stelle noch nicht die Schlussfolgerung abgeleitet

werden, dass die Messung von Propofol im Atemgas Vorteile gegenüber alternativen Verfahren aufweist.

6. Literaturverzeichnis

- Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM (2009). "Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail." Br J Anaesth 103(1): 26-37.
- Bazaraal MG, Ciarkowski A (1995). "Food and drug administration regulations and computer-controlled infusion pumps." Int Anesthesiol Clin 33(3): 45-63.
- Birken T, Schubert J, Miekisch W, Noldge-Schomburg G (2006). "A novel visually CO2 controlled alveolar breath sampling technique." Technol Health Care 14(6): 499-506.
- Boer F (2003). "Drug handling by the lungs." Br J Anaesth 91(1): 50-60.
- Brandt A (2006). "Propofol und Remifentanyl bei aortokoronaren Bypassoperationen. Vergleich einer TCI- mit einer EEG- gesteuerten Narkoseführung." Med. Diss. Homburg / Saar, 2006: 24-29.
- Bryson HM, Fulton BR, Faulds D (1995). "Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation." Drugs 50(3): 513-59.
- Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L (1995). "Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets." Anesthesiology 82(6): 1328-45.
- Dawidowicz AL, Kobielski M, Pieniadz J (2008). "Anomalous relationship between free drug fraction and its total concentration in drug-protein systems I. Investigation of propofol binding in model HSA solution." Eur J Pharm Sci 34(1): 30-6.
- Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schuttler J (1998). "[Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Disoprifusor TCI" system]." Anaesthesist 47(8): 663-8.
- 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.
- Grossherr M, Hengstenberg A, Dibbelt L, Igl BW, Noel R, Knesebeck A, Schmucker P, Gehring H (2009). "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, 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, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Igl BW, Ziegler A, Schmucker P, Gehring H (2009). "Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery." Br J Anaesth 102(5): 608-13.
- 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, Varadarajan B, Dibbelt L, Schmucker P, Gehring H, Hengstenberg A (2010). "Time course of ethanol and propofol exhalation after bolus injection using ion molecule reaction-mass spectrometry." Anal Bioanal Chem.
- 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.
- Henderson RF, Bechtold WE, Medinsky MA, Fischer JP, Lee TT (1988). "The effect of molecular weight/lipophilicity on clearance of organic compounds from lungs." Toxicol Appl Pharmacol 95(3): 515-21.
- Hengstenberg A, M. Grossherr, T. Meier, L. Dibbelt, H. Gehring (2006). "Continuous real-time monitoring of propofol in breathing gas during anesthesia." Anesthesiology 105: A577.
- Hoelt A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H (1994). "Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery." Anesthesiology 81(1): 76-86.
- 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.
- <http://www.bw.fh-jena.de>: "Kapitel-2-Grundlagen-der-Regressionsanalyse.pdf" (Tag des Zugriffs: 08.05.2012).
- Kiefer N (2009). "Leistungsfähigkeit pharmakokinetischer Parametersätze bei der Vorhersage des Propofol bei kardiochirurgischen Patienten." Med. Diss. Bonn, 2009: 83.
- Kita F, Furuno K, Miyawaki T, Masahiko S (2002). "Determination of propofol in blood by high performance liquid chromatography." Okayama Shigakkai Zasshi(21): 191-4.

- Krüger-Thiemer E (1968). "Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation." Eur J Pharmacol 4(3): 317-24.
- 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.
- Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN (1991). "Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children." Br J Anaesth 67(1): 41-8.
- Mather LE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF (1989). "Propofol: assay and regional mass balance in the sheep." Xenobiotica 19(11): 1337-47.
- 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.
- Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C (1988). "Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme." Anaesthesia 43 Suppl: 14-7.
- Schneider A, Hommel G, Blettner M (2010). "Lineare Regressionsanalyse." Dtsch Arztebl 107(44): 776-782.
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ (1998). "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers." Anesthesiology 88(5): 1170-82.
- Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ (1999). "The influence of age on propofol pharmacodynamics." Anesthesiology 90(6): 1502-16.
- Schüttler J (1990). "Pharmakokinetik und -dynamik des intravenösen Anästhetikums Propofol." Springer, Berlin.
- Schüttler J, Ihmsen H (2000). "Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study." Anesthesiology 92(3): 727-38.
- Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H (1998). "Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion." Anaesthesia 43 Suppl: 2-7.
- Schwilden H (1981). "A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics." Eur J Clin Pharmacol 20(5): 379-86.

- Sear JW, Diedericks J, Foex P (1994). "Continuous infusions of propofol administered to dogs: effects on ICG and propofol disposition." Br J Anaesth 72(4): 451-5.
- Shafer SL, Egan TD (2003). "Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: Surfing USA not!" Anesthesiology 99(5): 1039-41.
- Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M (1988). "Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol." Xenobiotica 18(4): 429-40.
- Struys M, Absalom AR (2004). "An overview of TCI & TIVA." Academia Press Belgium(4th Edition): 4-20.
- Takita A, Masui K, Kazama T (2007). "On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients." Anesthesiology 106(4): 659-64.
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL (1992). "Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps." J Pharmacokinet Biopharm 20(1): 63-94.
- Veselis RA, Glass P, Dnistrian A, Reinsel R (1997). "Performance of computer-assisted continuous infusion at low concentrations of intravenous sedatives." Anesth Analg 84(5): 1049-57.
- Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG (1995). "Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets." Anesth Analg 81(6): 1275-82.
- Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG (1995). "The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women." Anesthesiology 83(1): 8-22.
- Wietasch JK, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knuferrmann P, Brauer U, Hoeft A (2006). "The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanil: a clinical investigation with two propofol formulations." Anesth Analg 102(2): 430-7.

7. Anhang

Tabelle 1: Varianzkoeffizienten (%) $c_{PL-ART}(Prop)$							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Tier 1	1,87	0,95	0,83	0,41	2,25	0,76	0,72
Tier 2	2,13	2,28	0,35	0,62	0,73	1,07	0,38
Tier 3	0,08	1,57	0,79	0,68	1,29	0,76	0,95
Tier 4	2,52	0,72	0,87	2,23	0,54	0,31	1,83
Tier 5	2,35	0,49	0,73	1,07	1,11	2,27	1,29
Tier 6	7,04	0,49	1,01	0,26	2,06	2,68	0,63
Tier 7	1,01	1,54	1,27	0,72	1,75	3,09	1,67
Tier 8	2,34	2,99	2,06	0,36	2,16	0,36	2,67
Tier 9	0,30	1,62	0,40	3,50	0,27	0,50	1,67
Tier 10	3,01		0,53	15,50		1,93	1,29
Tier 11	1,66	0,58	3,60	3,71	0,27	2,67	1,36
Tier 12	3,23	2,06	0,67	1,12	2,02	1,22	0,89

Tabelle 2: Varianzkoeffizienten (%) $c_{PL-VEN}(Prop)$							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Tier 1	2,64	1,65	2,84	0,73	2,93	23,99	0,95
Tier 2	2,46	0,73	0,29	0,95	1,70	0,73	3,46
Tier 3	0,98	1,36	1,06	17,4	1,06	2,38	0,80
Tier 4	2,33	2,46	0,26	3,44	1,18	2,14	2,78
Tier 5	0,39	0,17	0,17	0,06	0,01	0,15	0,09
Tier 6	3,33	0,20	1,43	1,01	1,33	1,04	2,02
Tier 7	1,33	4,40	2,36	3,20	1,75	1,43	2,99
Tier 8	3,48	3,57	4,84	1,01	4,58	1,40	1,98
Tier 9	1,00	1,97	1,16	2,57	1,04	2,29	1,66
Tier 10	0,99	2,98	1,08	15,26	0,73	2,47	3,04
Tier 11	4,04	1,40	0,34	1,51	0,91	1,89	1,79
Tier 12	3,16	1,64	3,11	2,25	1,04	1,39	2,71

Tabelle 3: Varianzkoeffizienten (%) $c_{TCI-MARSH}(Prop)$							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Tier 1	0,35	0,23	0,21	0,05	0,01	0,17	0,18
Tier 2	0,35	0,28	0,22	0,05	0,00	0,14	0,08
Tier 3	0,61	0,42	0,24	0,07	0,01	0,20	0,17
Tier 4	0,44	0,21	0,22	0,07	0,02	0,17	0,11
Tier 5	0,51	0,33	0,21	0,07	0,01	0,19	0,14
Tier 6	0,44	0,26	0,23	0,07	0,01	0,17	0,14
Tier 7	0,44	0,29	0,22	0,03	0,00	0,16	0,14
Tier 8	0,44	0,44	0,19	0,05	0,01	0,67	0,11
Tier 9	0,51	0,25	0,21	0,07	0,01	0,19	1,34
Tier 10	0,51	0,11	0,22	0,07	0,01	0,19	0,11
Tier 11	0,44	0,33	0,23	0,05	0,01	0,19	0,11
Tier 12	0,44	0,33	0,21	0,07	0,01	0,19	0,11

Tabelle 4: Varianzkoeffizienten (%) $c_{TCI-SCHNIDER}(Prop)$							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Tier 1	0,30	0,05	0,16	0,02	0,02	0,13	0,06
Tier 2	0,31	0,09	0,18	0,00	0,01	0,12	0,15
Tier 3	0,37	0,06	0,18	0,02	0,02	0,14	0,04
Tier 4	0,34	0,04	0,16	0,03	0,03	0,14	0,04
Tier 5	0,35	0,07	0,16	0,02	0,02	0,12	0,04
Tier 6	0,37	0,06	0,18	0,02	0,02	0,14	0,04
Tier 7	0,34	0,08	0,17	0,01	0,02	1,83	0,13
Tier 8	0,34	0,07	0,16	0,02	0,02	0,17	0,10
Tier 9	0,37	0,05	0,15	0,02	0,02	0,14	3,58
Tier 10	0,35	0,05	0,16	0,02	0,38	0,12	0,10
Tier 11	0,33	0,05	0,16	0,02	0,02	0,14	0,09
Tier 12	0,32	0,12	0,20	0,02	0,00	0,02	0,12

Tabelle 5: Performance Errors, MdPE_j, MdAPE_j (%) – c_{P_L-ART}(Prop) vs. c_{T_{CI}-MARSH}(Prop)							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Dosierung (mg/kg * hr)	32	8	4	8	8	16	8
Tier 1	-1,95	-3,19	-0,16	-5,75	-5,72	-4,98	-32,24
Tier 2	-36,31	-9,71	-1,17	-6,32	1,86	-7,31	-4,16
Tier 3	-67,22	-74,43	-67,18	-62,89	-55,39	-55,81	-38,28
Tier 4	-35,76	-34,70	-28,71	-29,20	-16,71	-9,43	1,83
Tier 5	1,95	18,39	14,87	17,19	14,72	17,22	14,50
Tier 6	-25,73	-19,90	-26,76	-36,60	-38,33	-39,64	-35,55
Tier 7	-9,44	8,85	-0,08	-14,63	-12,61	-6,79	-8,90
Tier 8	-10,18	-11,01	-18,49	-9,79	-22,14	-10,18	7,79
Tier 9	-3,92	2,51	-3,12	0,22	4,26	14,40	-22,80
Tier 10	-34,42	-11,76	-2,48	16,44	10,39	3,74	17,65
Tier 11	-5,99	13,27	12,36	2,62	11,04	8,70	24,00
Tier 12	13,97	18,03	9,65	8,09	14,26	20,14	26,02
MdAPE_j	12,08	12,52	11,00	12,21	13,44	9,80	20,22
MdPE_j	-9,81	-6,45	-1,83	-6,04	-1,93	-5,88	-1,16
IQR	32,98	30,02	31,9	32,27	31,65	22,96	46,74
Minimum	-67,22	-74,43	-67,18	-62,89	-55,39	-55,18	-38,28
Maximum	13,97	18,39	14,87	17,19	14,72	20,14	26,02
Spannweite	81,19	92,82	82,05	80,08	70,11	75,95	64,30

t: Messzeitpunkt, **MdAPE**: median absolute performance error, **MdPE**: median performance error, **IQR**: interquartile range

Tabelle 6: MdPE_i, MdAPE_i, wobble_i (%) – c_{P_L-ART}(Prop) vs. c_{T_{CI}-MARSH}(Prop)			
	MdPE_i	MdAPE_i	wobble_i
Tier 1	-4,98	5,75	1,78
Tier 2	-6,32	6,32	3,39
Tier 3	-62,89	62,89	7,08
Tier 4	-28,71	29,20	7,06
Tier 5	14,87	17,19	2,32
Tier 6	-35,55	36,60	4,09
Tier 7	-8,90	14,63	3,71
Tier 8	-10,18	9,79	0,82
Tier 9	0,22	0,22	4,03
Tier 10	3,74	16,44	12,70
Tier 11	11,04	2,62	2,34
Tier 12	14,26	8,09	4,62
	MdPE_{Pop}	MdAPE_{pop}	wobble_{Pop}
	-9,45	17,48	4,49

MdPE: median performance error, **MdAPE**: median absolute performance error

Tabelle 7: Performance Errors, MdPE_j, MdAPE_j (%) – C_{P_L-ART}(Prop) vs. C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)							
	t = 1	t = 2	t = 3	t = 4	t = 5	t = 6	t = 7
Dosierung (mg/kg * hr)	32	8	4	8	8	16	8
Tier 1	0,10	-0,23	-1,32	-7,08	-6,50	-5,44	0,12
Tier 2	19,91	34,66	36,37	33,61	39,02	34,23	31,62
Tier 3	2,08	3,33	0,46	1,94	6,91	7,99	17,78
Tier 4	11,77	12,87	11,89	12,67	21,39	26,55	33,33
Tier 5	33,90	46,15	39,78	41,69	40,23	45,45	41,12
Tier 6	30,94	31,15	25,51	18,38	17,95	18,40	19,07
Tier 7	30,69	40,53	1,75	20,29	21,32	38,58	-1,68
Tier 8	33,54	32,21	24,64	30,23	22,37	34,75	38,69
Tier 9	43,25	46,51	40,23	42,33	44,97	51,14	31,69
Tier 10	-22,83	-13,92	-5,04	13,37	-33,76	-1,22	7,60
Tier 11	4,78	22,89	17,05	4,38	12,51	10,45	-12,55
Tier 12	48,05	46,41	35,46	40,19	45,11	67,40	35,03
MdAPE_j	26,76	31,68	20,85	19,34	21,88	30,39	25,35
MdPE_j	25,30	31,68	20,85	19,34	21,36	30,39	25,35
IQR	31,06	39,03	35,36	32,09	31,62	35,13	32,61
Minimum	-22,83	-13,92	-5,04	-7,08	-33,76	-5,44	-12,55
Maximum	48,05	46,51	40,23	42,33	45,11	67,40	41,12
Spannweite	70,88	60,43	45,27	49,41	78,87	72,84	53,67

t: Messzeitpunkt, **MdAPE**: median absolute performance error, **MdPE**: median performance error, **IQR**: interquartile range

Tabelle 8: MdPE_i, MdAPE_i, wobble_i (%) – C_{P_L-ART}(Prop) vs. C_{TCI-SCHNIDER}(Prop)			
	MdPE_i	MdAPE_i	wobble_i
Tier 1	-1,32	1,32	1,78
Tier 2	34,23	34,23	2,14
Tier 3	3,33	3,33	2,87
Tier 4	12,87	12,87	1,10
Tier 5	41,12	41,12	1,34
Tier 6	19,07	19,07	1,13
Tier 7	21,32	21,32	17,26
Tier 8	32,21	32,21	2,54
Tier 9	43,25	43,25	3,02
Tier 10	-5,04	13,37	12,64
Tier 11	10,45	12,51	6,07
Tier 12	45,11	45,11	4,92
	MdPE_{Pop}	MdAPE_{Pop}	wobble_{Pop}
	21,38	23,31	4,73

MdPE: median performance error, **MdAPE**: median absolute performance error

Tabelle 9: Beispiel zur Umrechnung der Massenkonzentration ng/l in parts-per-billion (ppb)

Auf der Basis des Molekulargewichtes von Propofol (178,27 g/mol) und dem molaren Volumen eines idealen Gases bei 25 °C (24,47 l/mol) wurden die für die Kalibrierung der HPLC verwendeten Massenkonzentrationen von Propofol (ng/l) in die Einheit parts-per-billion (ppb) konvertiert.

1 ppb entspricht hierbei 7,3 ng/l Propofol:

1. 1 l alveoläres Atemgas besteht aus 1 / 24,47 mol (0,041 mol)
2. 1 ng Propofol / 1 l alveolärem Atemgas = 1 / 178,27 nmol/l (5,61 pmol/l)
3. 5,61 pmol Propofol / 0,041 mol alveolärem Atemgas = $0,137 \times 10^{-9}$ mol/mol (0,137 ppb)
4. 1 ng/l = 0,137 ppb; $1/0,137$ ng/l = 7,3 ng/l = 1 ppb

Quelle: Grossherr, M., A. Hengstenberg, et al. (2006). „Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation“. *Anesthesiology* 104(4): 786-90

Abb. 1: Versuchstier Nr. 1, Gewicht: 55kg

- x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
- y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
- y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
- y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

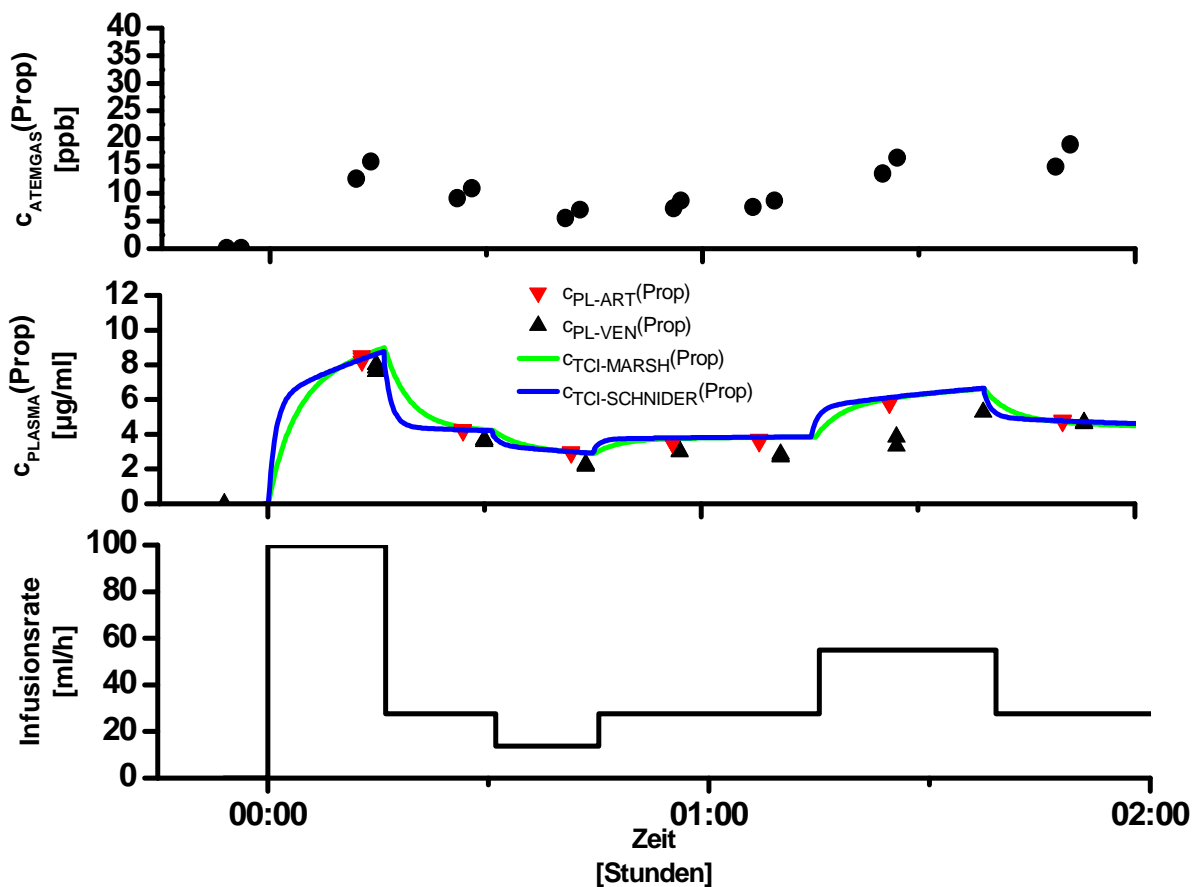


Abb. 2: Versuchstier Nr. 2, Gewicht: 32kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

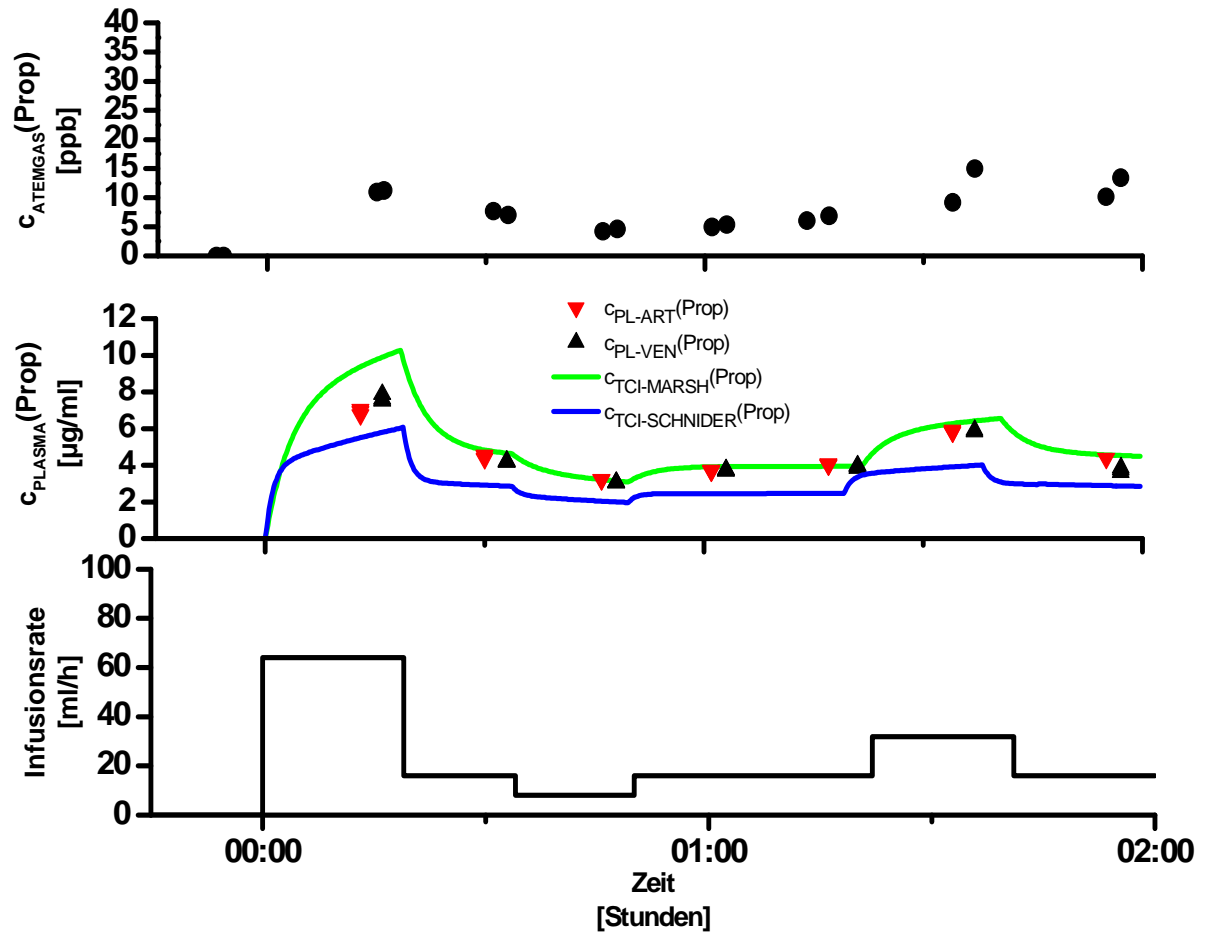


Abb. 3: Versuchstier Nr. 3, Gewicht: 31kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

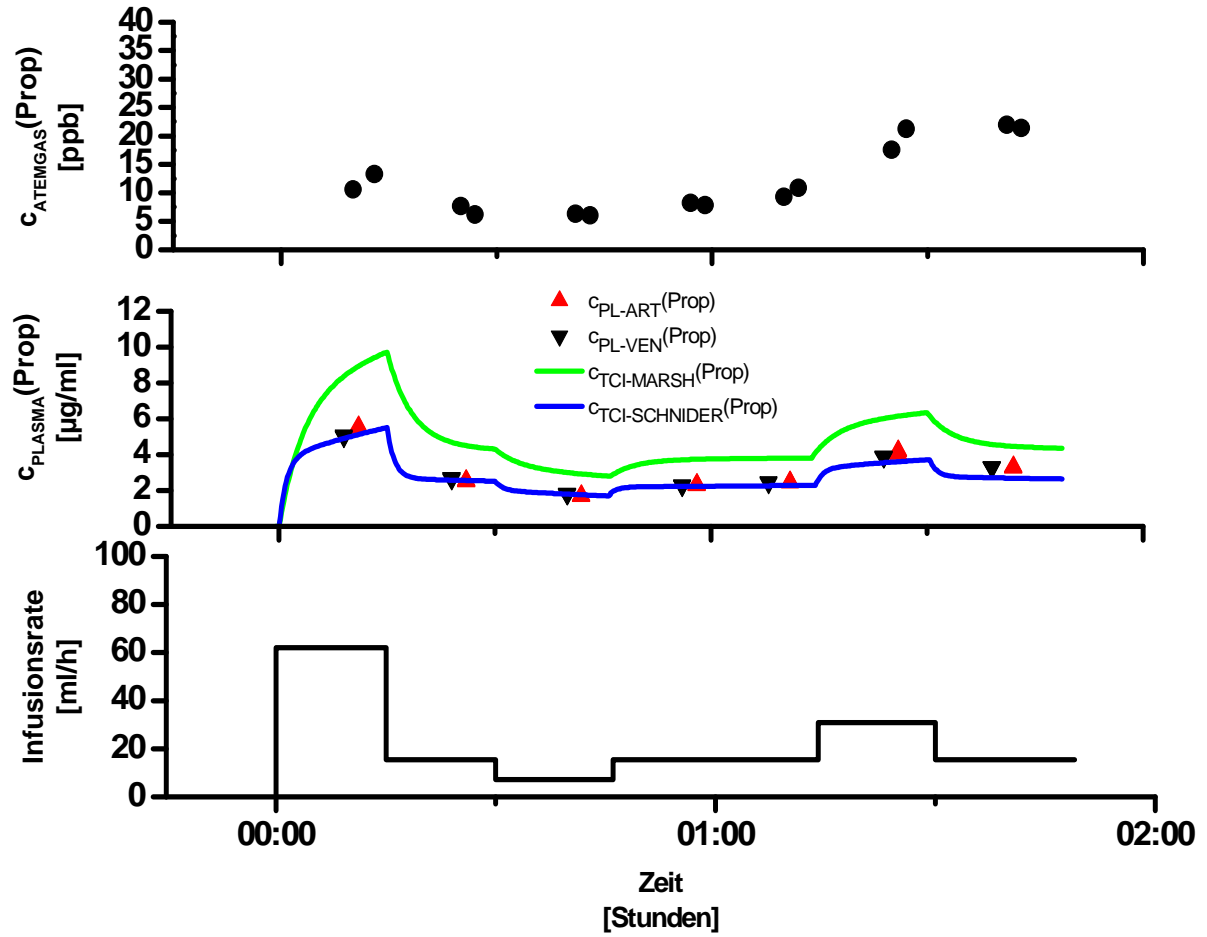


Abb. 4: Versuchstier Nr. 4, Gewicht: 35kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

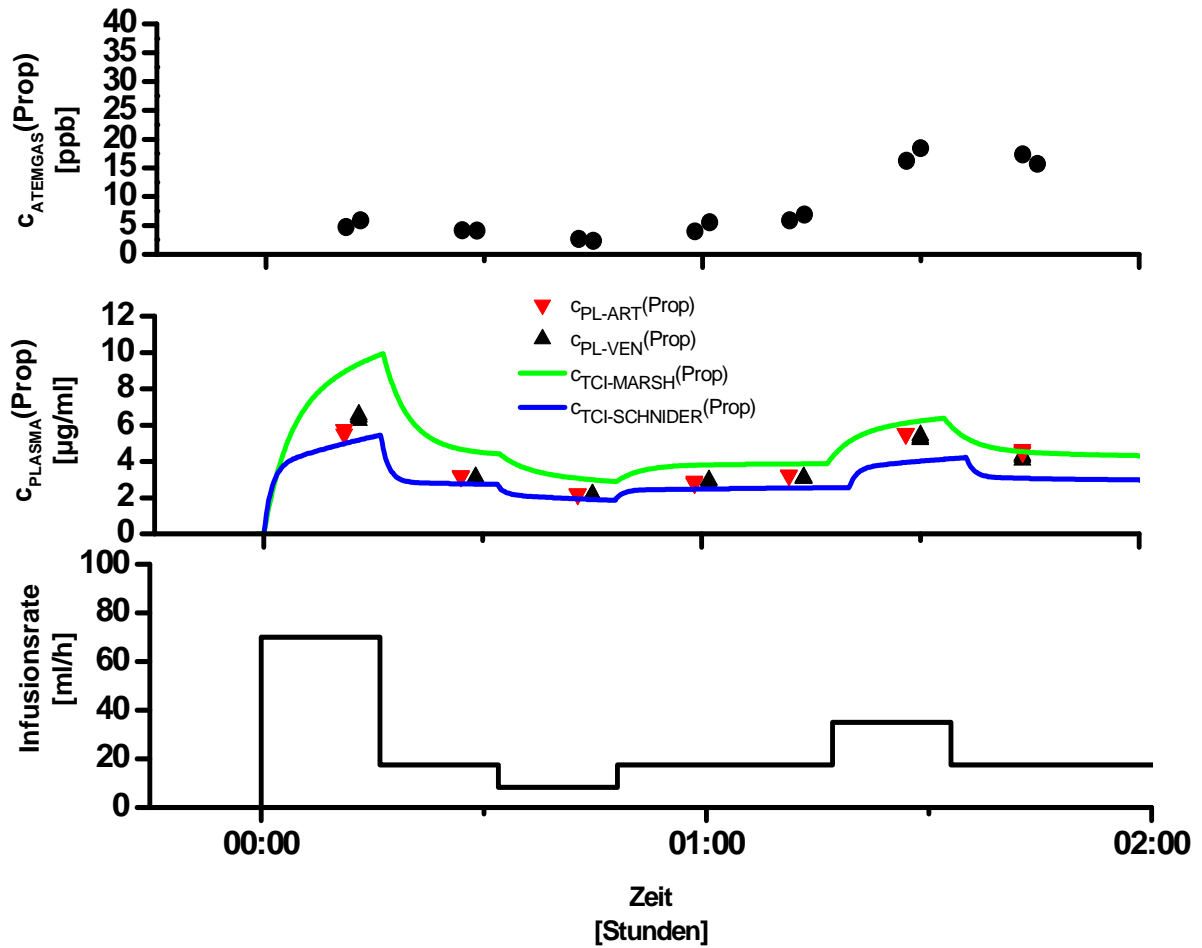


Abb. 5: Versuchstier Nr. 5, Gewicht: 36kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

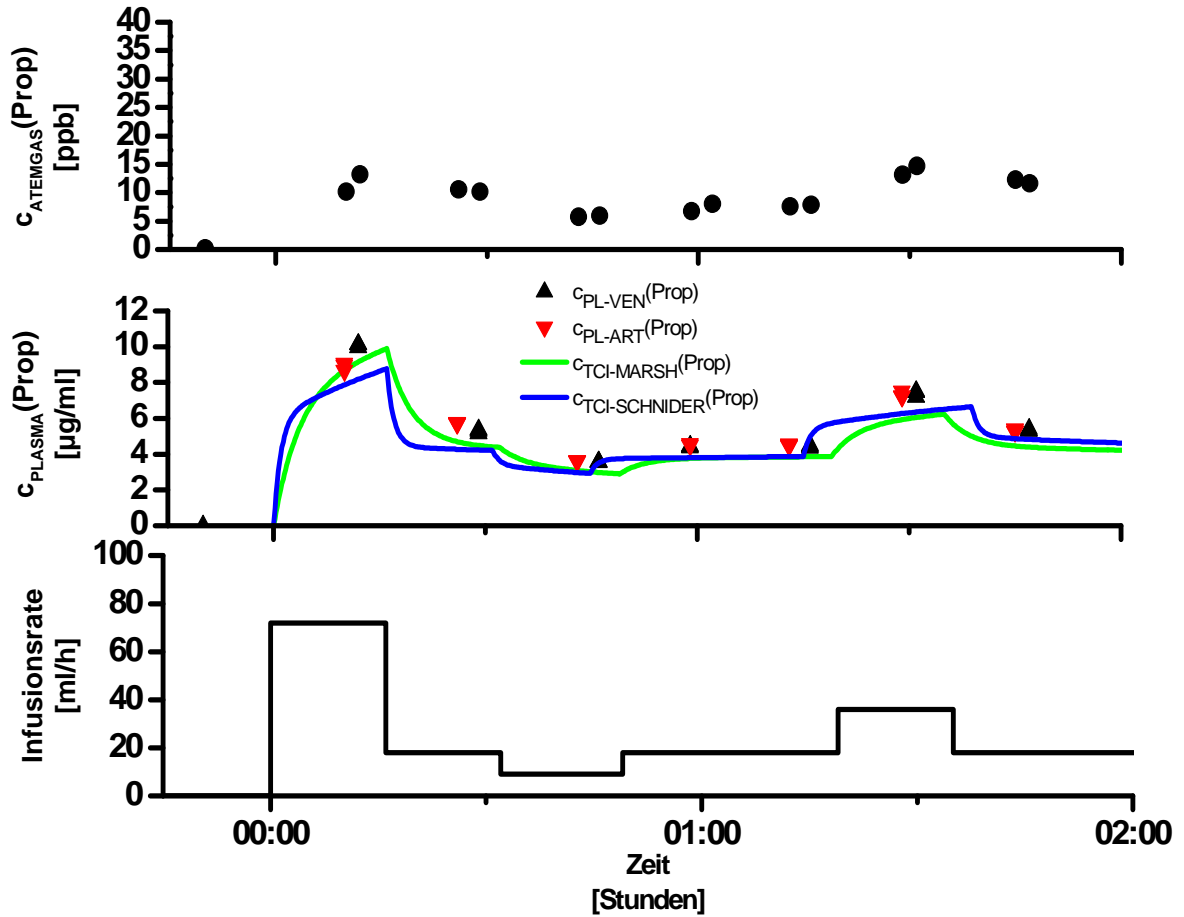


Abb. 6: Versuchstier Nr. 6, Gewicht: 31kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

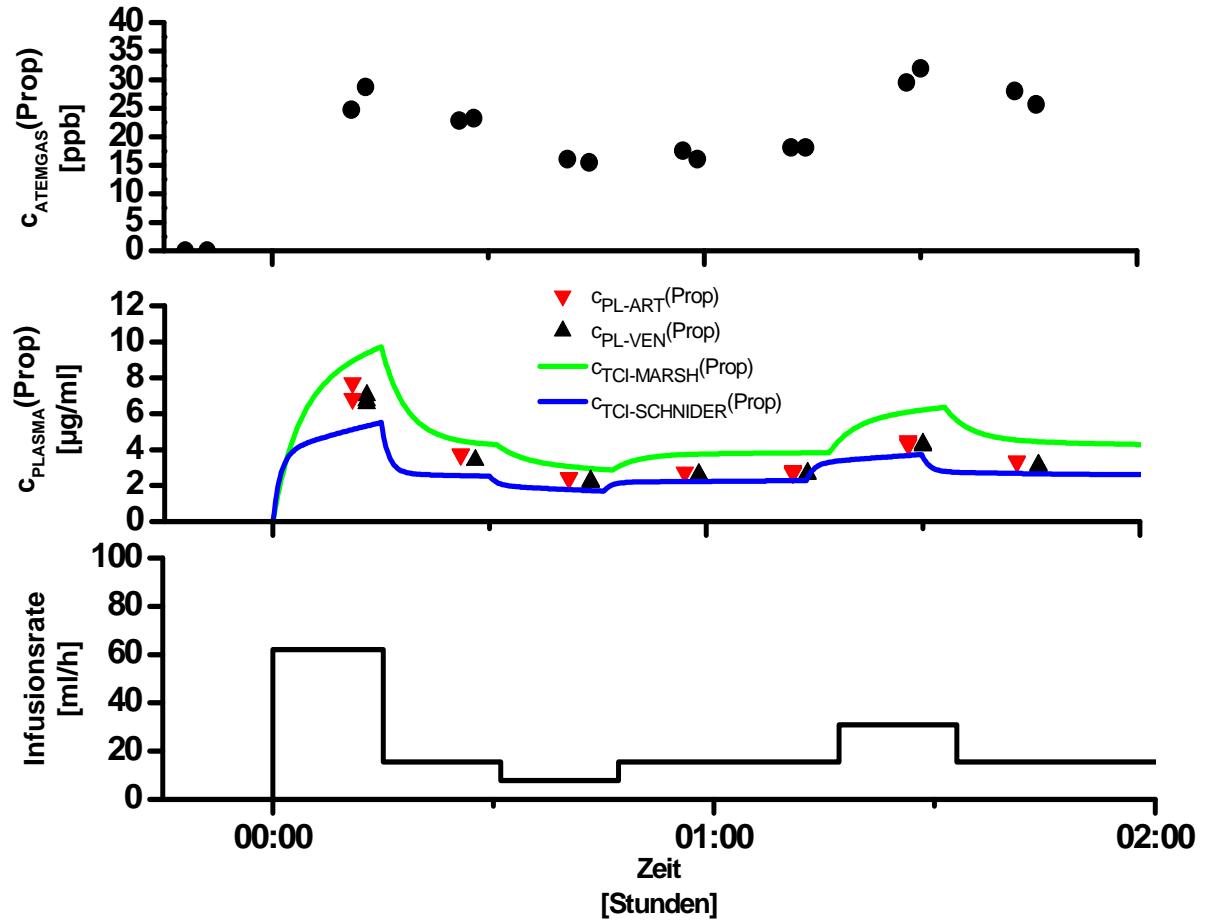


Abb. 7: Versuchstier Nr. 7, Gewicht: 33kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

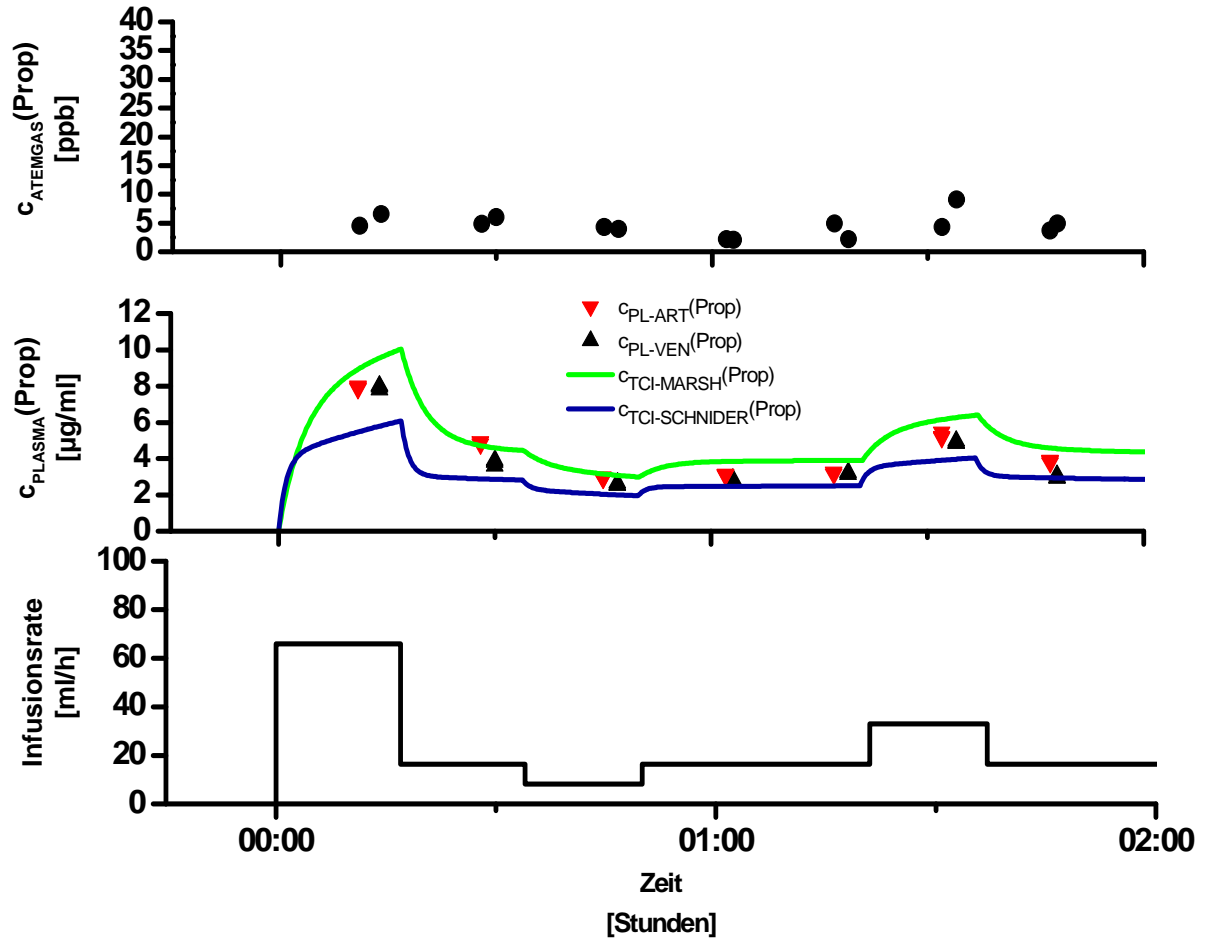


Abb. 8: Versuchstier Nr. 8, Gewicht: 32,5kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

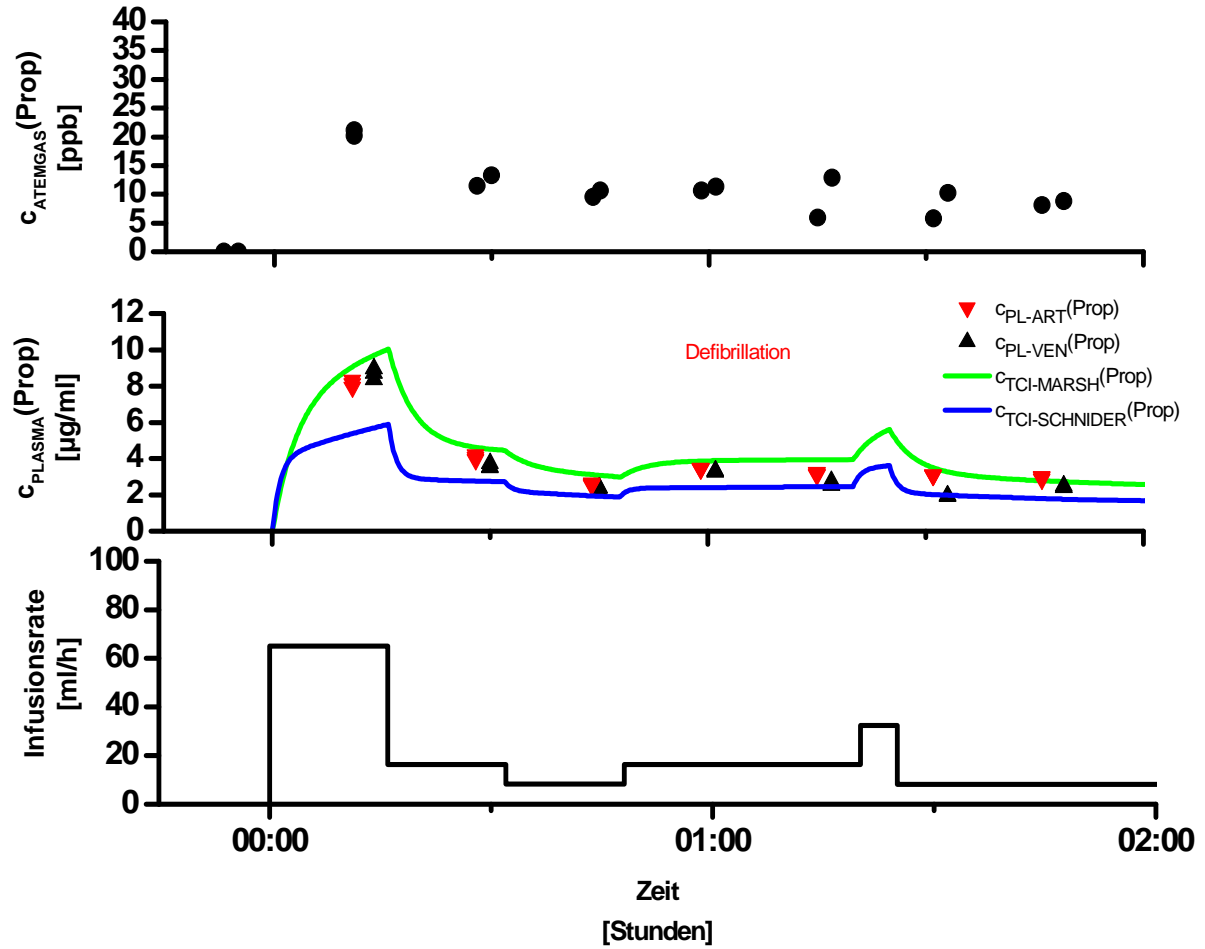


Abb. 9: Versuchstier Nr. 9, Gewicht: 30kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

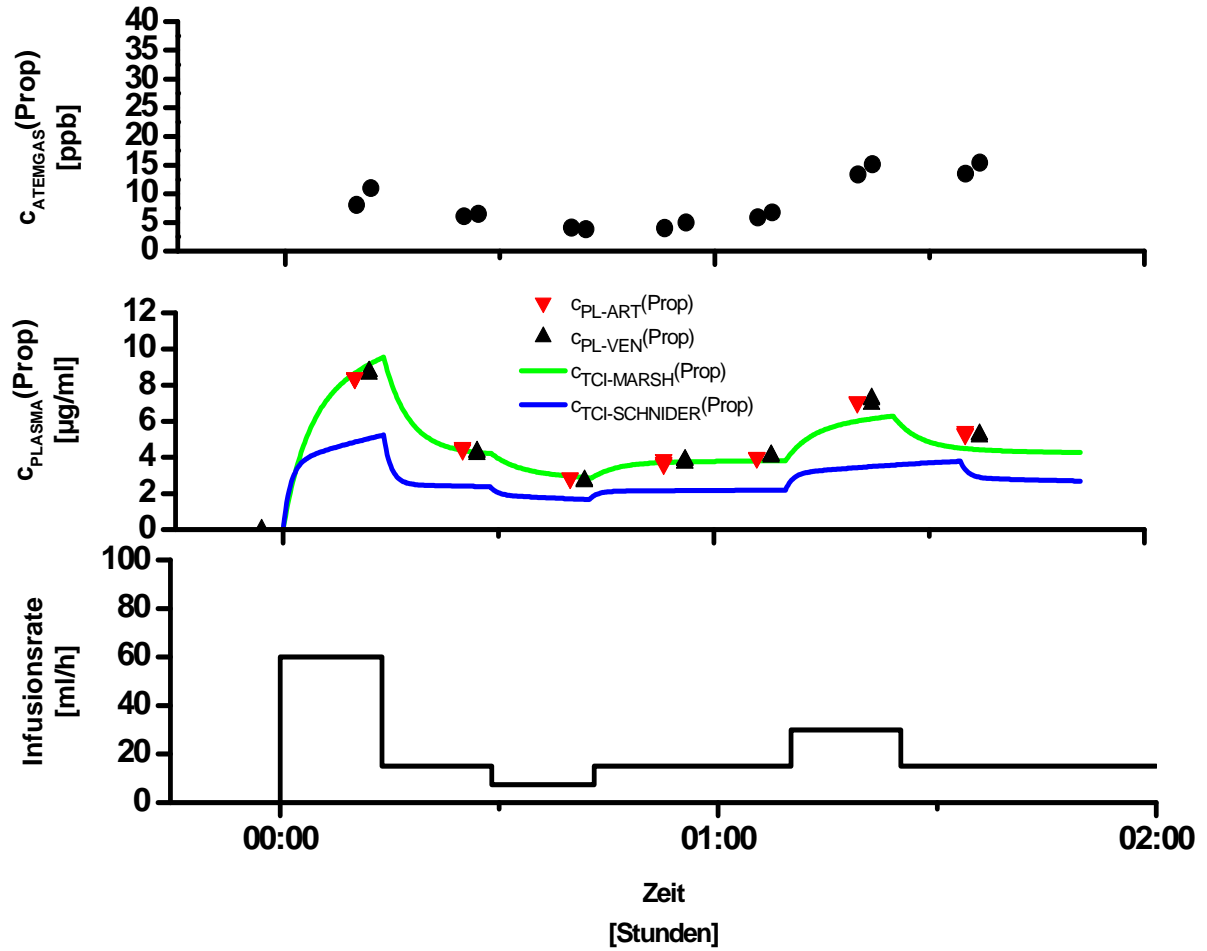


Abb. 10: Versuchstier Nr. 10, Gewicht: 23kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

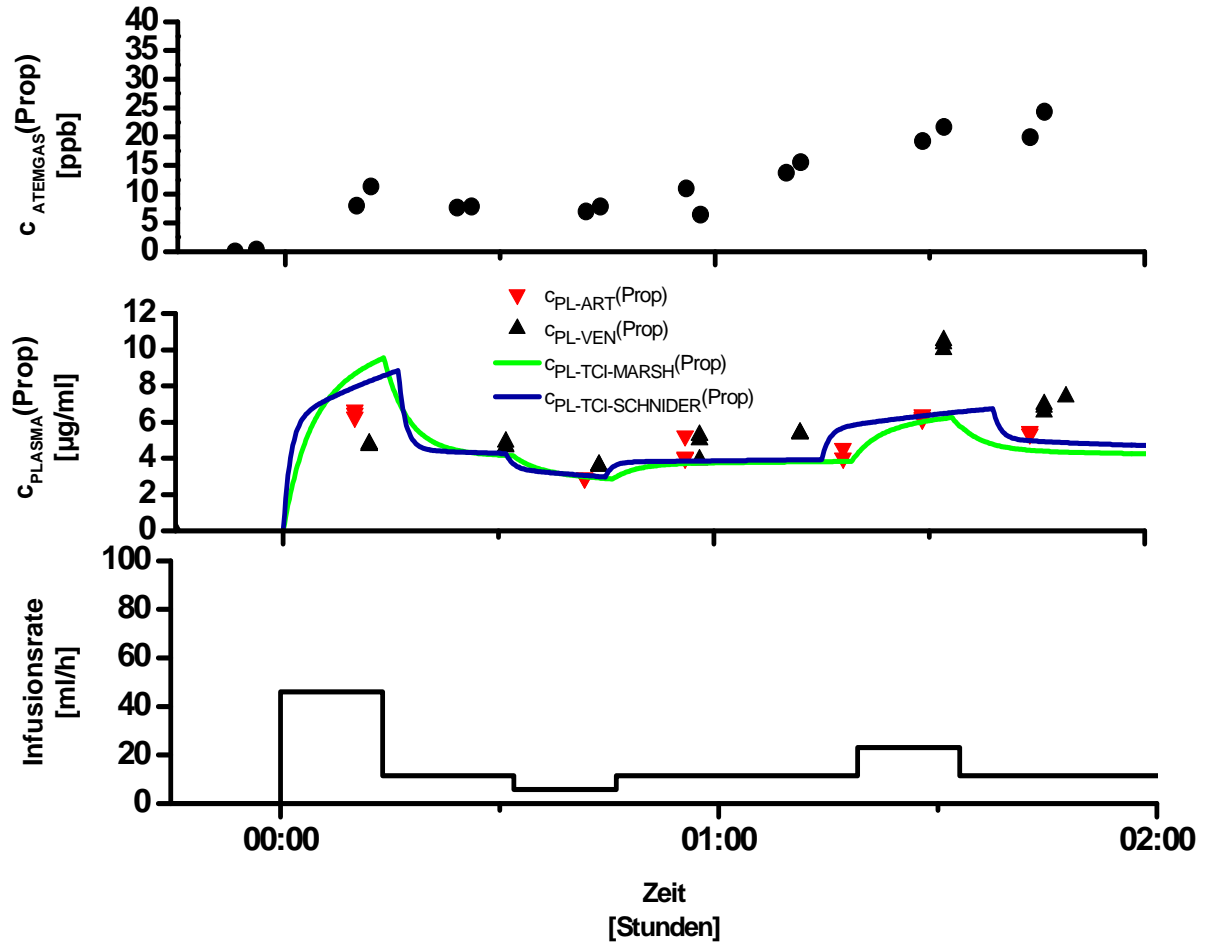


Abb. 11: Versuchstier Nr. 11, Gewicht: 55kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h

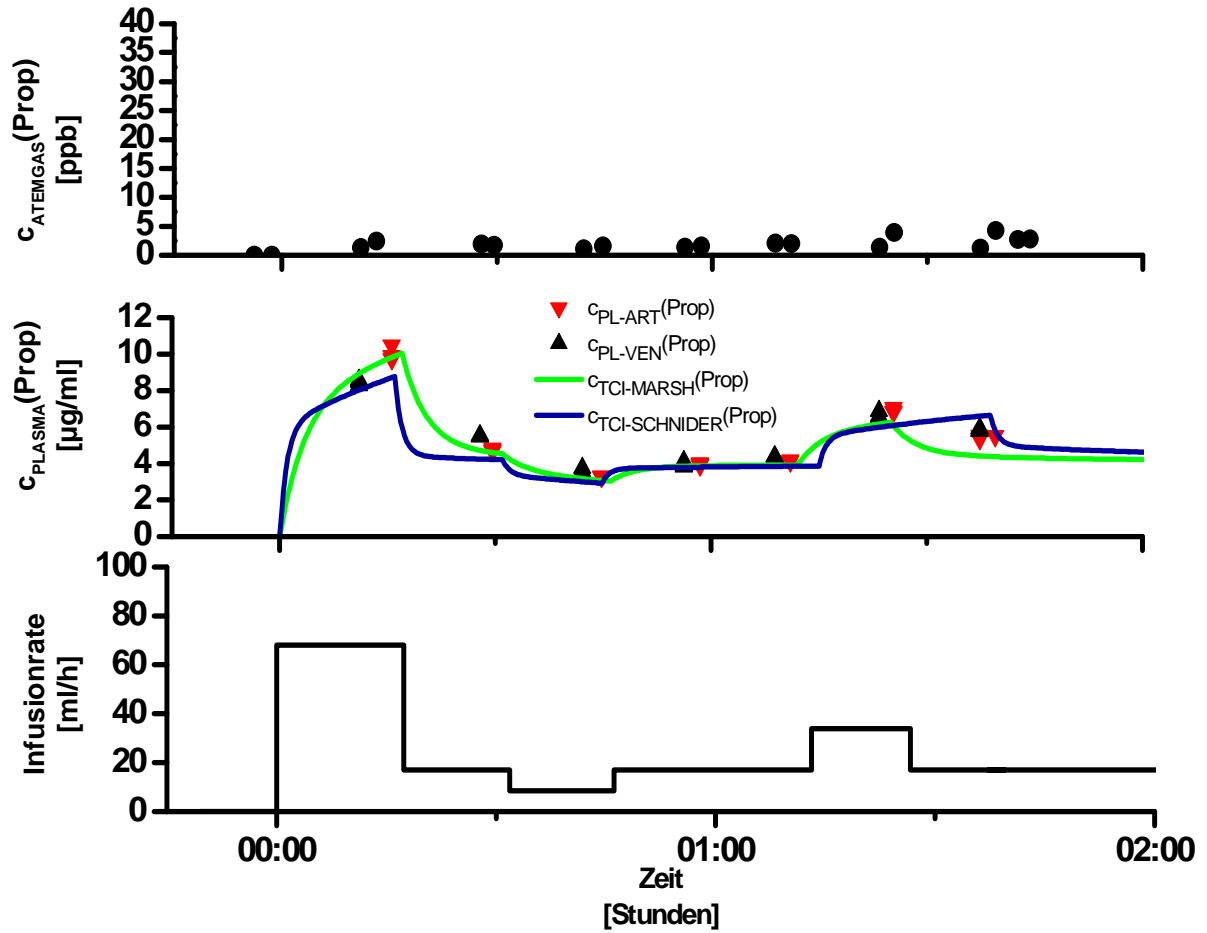
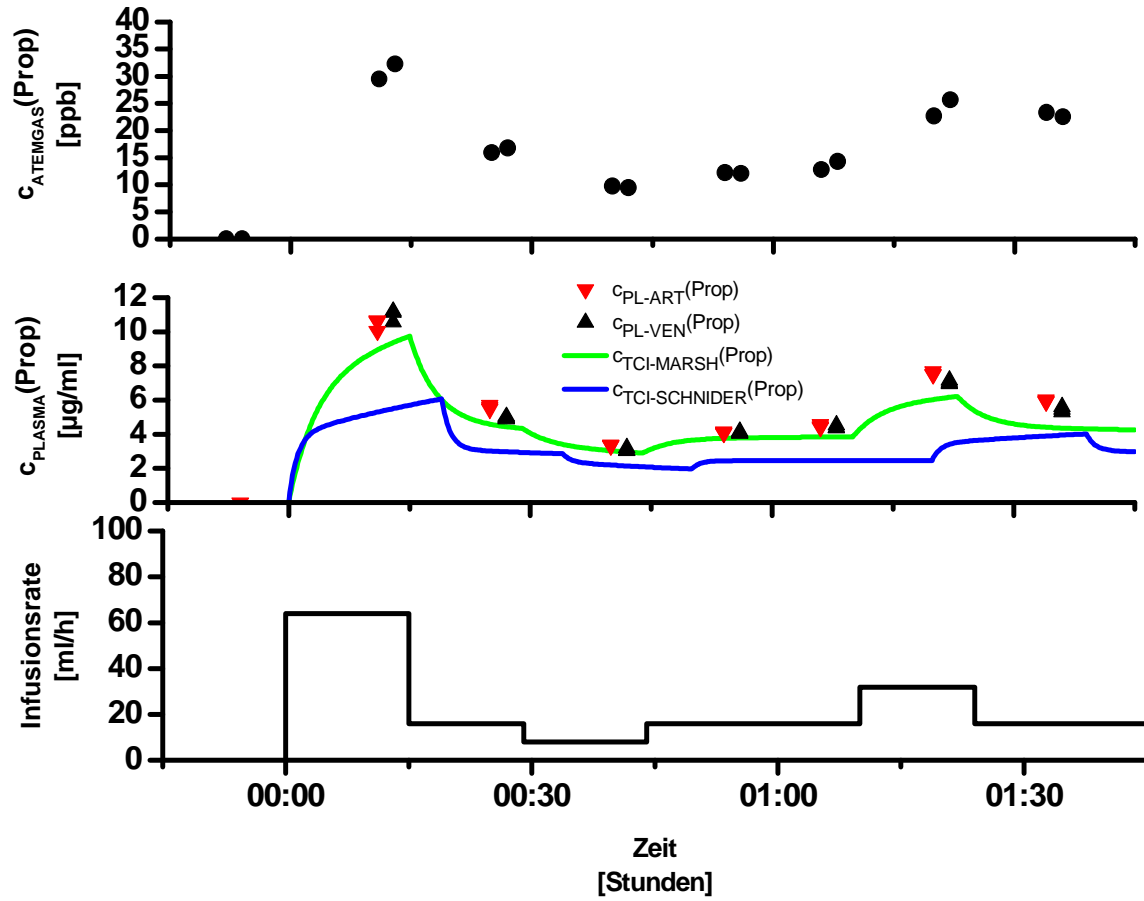


Abb. 12: Versuchstier Nr. 12, Gewicht: 32kg

x-Achse aller Grafiken: Zeit in Stunden, Messzeitpunkte $t = 0,1 \dots 7$
 y-Achse obere Grafik: Gemessene Propofolkonzentration im Atemgas in ppb
 y-Achse mittlere Grafik: Gemessene / berechnete Propofolkonzentrationen im Plasma in $\mu\text{g/ml}$
 y-Achse untere Grafik: Infusionsrate von Propofol (16 mg/ml) in ml/h



8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Gehring für die Überlassung des Themas der vorliegenden Abhandlung und seine freundliche Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Martin Großherr, dessen gute Betreuung und hohes Maß an Geduld das Verfassen dieser Dissertation ermöglicht hat.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Andreas Hengstenberg, Leiter Advanced Chemistry Solutions - Research Unit - Drägerwerk AG, für die technische Umsetzung der Atemgasgewinnung und die sich anschließende Analyse der Propofolkonzentrationen im Atemgas bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Ellen Spies, MTA der Klinik für Anästhesiologie, sowie Herrn Dr. rer. nat. Leif Dibbelt, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Klinische Chemie am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, für die tatkräftige Unterstützung bei der laborchemischen Analyse der jeweiligen Blutproben.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere meinen Eltern bedanken, die mir stets die Sicherheit und den nötigen Rückhalt verliehen, um das Studium und die Promotion zu absolvieren.

Zuletzt danke ich meiner Lebensgefährtin Judith Brockmüller für die stets motivierenden und unterstützenden Worte, die mir besonders bei meinen Examensvorbereitungen und dem Verfassen dieser Dissertation immer die nötige Kraft gegeben haben, mich diesen Herausforderungen zu stellen.

9. Lebenslauf

Mortimer Frederick Coley

Geburtsdatum: 30.11.1979
Geburtsort: Hamburg
Staatsangehörigkeit: deutsch / britisch



Schulbildung:

1986 – 1988 Grundsule Katharina-von-Siena,
Hamburg
1988 – 1990 Grundsule Gottfried-Keller-StraÙe,
Norderstedt
1990 – 1999 Gymnasium Buckhorn, Hamburg
1999 Abitur

Zivildienst:

1999 – 2000 Rettungssanitäter-Lehrgang ASB Kiel

Ausbildung:

2003 – 2004 Ausbildung zum Rettungsassistenten,
ASB-Berufsfachschule Hamburg
2004 Staatlich geprüfter Rettungsassistent

