Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. Carla Nau

Abbildung der Applikation von Propofol im Atemgas und Blut während totaler intravenöser Anästhesie von der Einleitung bis zur Ausleitung

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

Der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Axel Rand

aus Bielefeld

Lübeck 2013

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Michael Bader

Tag der mündlichen Prüfung: 5.6.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 5.6.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index
CpG	Konzentration von Propofol im Atemgas
CpG_S	Atemgaskonzentration von Propofol durch DMS_1 gemessen
CpG_S20	Mittelung des DMS_1 - Signal ± 20 Sekunden zum Messzeitpunkt
CpG_S90	Mittelung des DMS_1 - Signal ± 90 Sekunden zum Messzeitpunkt
CpG_T	Atemgaskonzentration von Propofol mit Thermodesorption gemessen
CpPL	Konzentration von Propofol im Blutplasma
CpPL_TCI	Zielkonzentration von Propofol im Blutplasma
CpPL_errechnet	Errechnete Plasmakonzentration von Propofol
CpVB	Konzentration von Propofol im Vollblut
DMS_1	Demonstrationssensor
EEG	Elektroenzephalographie
GC - MS	Gaschromatographie – Massenspektrometer
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HS – SPME – MS	Headspace – Festphasenmikroextraktions – Massenspektrometrie
IMR - MS	Ionen - Molekülreaktions – Massenspektrometer
kg	Kilogramm
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MCC - IMS	Multi – Kapillar – Säulen Ionenmobilitätsspektrometrie
MI – MS	Membraneinlass – Massenspektrometrie
NIBP	Nichtinvasive Blutdruckmessung
PEEP	Endexpiratorischer Restdruck
PTR - MS	Protonentransferreaktions – Massenspektrometer
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
R^2	Bestimmtheitsmaß
s	Standardabweichung
sek	Sekunde

SIFT – MS	Selected ion flow tube – Massenspektrometrie
SpO_2	periphere Sauerstoffsättigung
$T_0 – T_x$	Messzeitpunkt T_0 bis T_x
TCI	Target - controlled Infusion
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellungen 6
1.1. Formen der Allgemeinanästhesie 6
1.2. Alternatives Verfahren zur Propofolbestimmung 8
1.3. Zielsetzung und Fragestellung 9
2. Material und Methoden 10
2.1. Genehmigung der Studie 10
2.2. Patientenkollektiv 10
2.3. Narkoseverfahren 11
2.4. Target - controlled Infusion (TCI) Pumpe 12
2.5. Beatmung während der Narkose 12
2.6. Zielkonzentrationen 13
2.7. Bestimmung der Propofolkonzentration in Vollblut (CpVB) und Blutplasma (CpPL) 14
2.8. Messung der Propofolkonzentration im Atemgas (CpG) 15
2.9. Bispectral Index (BIS) und abgeleitete Werte 17
2.10. Zusammenführung, Darstellung und Auswertung der Daten 17
2.11. Studienprotokoll 19
2.12. Datenbearbeitung 21
2.13. Parameter - und Messzeitpunktorientierte Datenbetrachtung 23
2.14. Änderungszeiten (Δ_t) 25
2.15. Statistische Tests und Verfahren 25
3. Ergebnisse 26
3.1. Test auf Normalverteilung der Daten 26
3.2. Vitalparameter 26
3.3. Vergleich unterschiedlich langer Mittelungen des DMS_1 - Signal 27
3.4. Messzeitpunktorientierter Verlauf der OP 27
3.5. Parameterorientierter Verlauf der OP 32
3.6. Plasmakonzentrationen von Propofol im Vergleich CpPL und CpVB 34
3.7. Atemgaskonzentrationen von Propofol im Vergleich DMS_1 und TENAX 35
3.8. Plasmakonzentrationen von Propofol im Vergleich CpPL und CpPL_errechnet 36
3.9. Änderungszeiten (Δ_t) 37
3.10. Korrelations - und Regressionsanalyse 39
4. Diskussion 41
5. Zusammenfassung 48

6. Anhang 51
7. Literaturverzeichnis.....62
8. Danksagungen.....65
9. Lebenslauf 66

1. Einleitung und Fragestellungen

1.1. Formen der Allgemeinanästhesie

Zur Durchführung chirurgischer oder diagnostischer Eingriffe ist die Allgemeinnarkose das Verfahren der Wahl. Hauptverfahren der Allgemeinnarkose sind dabei die balancierte Anästhesie sowie die totale intravenöse Anästhesie (TIVA). Die balancierte Anästhesie wird von einem volatilen Anästhetikum, einem Narkosegas, geführt, die TIVA von einem intravenös applizierten Anästhetikum, z.B. Propofol.

Ergänzend werden bei beiden Verfahren Analgetika und Muskelrelaxanzien intravenös verabreicht, um Schmerzausschaltung und eine Relaxierung der Skelettmuskulatur herbeizuführen.

Bei Durchführung einer Allgemeinanästhesie stellt die Gewährleistung einer ausreichenden Narkosetiefe eine der Herausforderungen für den Anästhesisten dar. Dabei ist eine angemessene Schmerzausschaltung und Tiefe der Bewusstlosigkeit ohne unnötige Belastung des Patienten durch Unter - oder Überdosierung von Narkosemedikamenten sicher zu stellen.

Bei der balancierten Anästhesie ist dies heutzutage durch die Verwendung des Konzeptes der minimalen alveolären Konzentration (MAC) für volatile Anästhetika möglich. Die kontinuierliche Detektion der in - sowie exspiratorischen Konzentration der Narkosegase durch moderne Narkosegeräte erlaubt dabei den Rückschluss auf deren Konzentration im Blut. Im Gleichgewichtszustand einer Narkose kann die endtidale alveoläre Konzentration eines Narkosegases mit der Konzentration im Gehirn gleichgesetzt werden. Bei An – und Abfluten der Narkosegase können durch eine kontinuierliche Messung Unter – oder Überdosierungen vermieden werden. Der MAC - Wert stellt dabei die alveoläre Konzentration eines Narkosegases dar, bei welcher 50 % eines Patientenkollektivs keine Abwehrbewegungen mehr auf einen Hautschnitt zeigen [19].

Im Rahmen einer TIVA gibt es bislang kein im klinischen Alltag praktikables Verfahren, welches die Konzentration der intravenös applizierten Narkosemedikamente im Blut oder Gehirn des Patienten in Echtzeit und kontinuierlich ermittelt.

Die Bestimmung der Konzentration von Propofol aus Blutproben ist aufwendig, teuer und bislang nur im experimentellen Setting gebräuchlich [5, 17].

Zwei Verfahren ermöglichen jedoch Rückschlüsse auf die Konzentration von Propofol. Einerseits kann aus der Ableitung einer kontinuierlichen Elektroenzephalographie (EEG) ein Index aus der medikamentös bedingten neuronalen Dämpfung gebildet werden, der Bispectral Index (BIS). Dieser multifaktorielle EEG - Parameter quantifiziert in einer dimensionslosen Zahl von 0 – 100 die Tiefe einer Narkose. Dabei entspricht 100 = wach und 0 = isoelektrisches EEG. Für eine klinisch ausreichend tiefe Narkose wird ein BIS - Wert von 40 - 60 empfohlen [19].

Im Vergleich dazu berechnet die Target - controlled - Infusion (TCI) unter Einbeziehung verschiedener Patientenmerkmale wie Körpergröße, Körpergewicht, Alter und Geschlecht basierend auf pharmakokinetischen Modellen die Konzentration von Propofol im Blut des Patienten [21, 25].
Weder die BIS – Messung noch die TCI - Systeme geben dabei die tatsächliche Wirkstoffkonzentration an. Für das im Rahmen einer TIVA am häufigsten verwendete Narkosemedikament Propofol steht jedoch eine Alternative in Aussicht, mit dem die Bestimmung der Konzentration im Blut für ein intravenös verabreichtes Medikament in Echtzeit möglich ist.

Harrison et al. gelangen 2003 erstmals der kontinuierliche Nachweis von Propofol und zwei seiner Metaboliten im Atemgas eines Patienten durch Protonentransferreaktions - Massenspektrometrie (PTR - MS) [11]. Hornuss et al. wiesen 2007 Propofol im Ausatemgemisch unter klinischen Bedingungen mittels Ionen - Molekülreaktions - Massenspektrometrie (IMR - MS) kontinuierlich in Echtzeit nach [13]. In beiden Untersuchungen wurde das Gasgemisch vom Patienten über eine mehrere Meter lange Metallleitung zu den Analysegeräten transportiert. Zahlreiche Studien haben seither gezeigt, dass Propofol kontinuierlich mit PTR – MS [11, 26], IMR - MS [13, 14], Membraneinlass – Massenspektrometrie (MI – IMS) [29] oder mittels selected ion flow tube – Massenspektrometrie (SIFT – MS) [3] sowie diskontinuierlich mithilfe von GC - MS [7, 8], Headspace - Festphasenmikroextraktions - Massenspektrometrie [22] oder Multi - Kapillar - Säulen Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC - IMS) [24] im Atemgas nachweisbar ist.
Auch mit dem Verfahren der photoakustischen Spektroskopie konnte Propofol

bereits experimentell in Gasgemischen nachgewiesen werden [20]. Allen erwähnten Verfahren ist gemein, dass sie aufgrund hohen apparativen und finanziellen Aufwands untauglich für den klinischen Alltag sind, jedoch Referenzverfahren für wissenschaftliche Zwecke darstellen.

1.2. Alternatives Verfahren zur Propofolbestimmung

Ein System, welches erstmals die kontinuierliche Darstellung von abgeatmetem Propofol in Echtzeit mit ökonomisch vertretbarem Aufwand möglich macht, wurde 2006 von Hengstenberg et al. vorgestellt [12]. Die Messung von Propofol erfolgt hierbei über einen elektrochemischen Demonstrationssensor (DMS_1). Mit dem DMS_1 konnten unter experimentellen Bedingungen kontinuierlich Atemgaskonzentrationen von Propofol und deren Änderungen nachgewiesen werden [12].

1.3. Zielsetzung und Fragestellung

Die Verwendung des DMS_1 unter klinischen Bedingungen ist Gegenstand dieser Arbeit. Dabei gilt besonderes Augenmerk der

- Einleitung einer Narkose mit Applikation eines Bolus Propofol
- Ausleitung der Narkose nach Beendigung der Propofolinfusion.

Die kontinuierliche Bestimmung von Propofol im Atemgas soll dabei mit verschiedenen Referenzverfahren in Blut, Plasma und Atemgas verglichen und überprüft und die Praktikabilität und Zuverlässigkeit beurteilt werden.
Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Kann mit dem DMS_1 unter klinischen Bedingungen die Applikation von Propofol kontinuierlich darstellt werden?
2. Unterscheiden sich Konzentrationen von Propofol in Vollblut und Blutplasma?
3. Folgt im Verlauf eines chirurgischen Eingriffs das Signal des DMS_1 unterschiedlichen Blutplasmakonzentrationen von Propofol?
4. Wie genau können mit dem DMS_1 Atemgaskonzentrationen von Propofol im Vergleich zu einem Referenzverfahren dargestellt werden?
5. Wie genau können mit einem pharmakokinetischen Modell Blutplasmakonzentrationen von Propofol im Vergleich zu einem Referenzverfahren vorhergesagt werden?
6. Mit welchem der erfassten Parameter kann die Applikation eines Propofolbolus am schnellsten nachgewiesen werden?
7. Bestehen, unter Berücksichtigung der Größe des Patientenkollektivs, lineare Zusammenhänge zwischen Atemgas - und Blutplasmakonzentrationen von Propofol?

2. Material und Methoden

2.1. Genehmigung der Studie

Der Studie ging ein positives Votum der Ethikkommission voraus. Die Patienten wurden am Abend vor dem Eingriff über die Untersuchungen und Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Bewilligung erfolgte unter dem Aktenzeichen 07 - 002 am 26.01.2007.

2.2. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 10 Patienten im Rahmen der Studie untersucht, die ersten drei Patienten in der Klinik für Hals -, Nasen - und Ohrenheilkunde während eines elektiven Eingriffes im Bereich der Nase. Dieser operative Bereich wurde verlassen, da der sichere Zugang zum Tubus des Patienten während des Eingriffs nicht gewährleistet war und eine zuverlässige Gasprobenentnahme erschwerte. Die folgenden sieben Patienten unterzogen sich einem elektiven, endoskopischen Eingriff in der Klinik für Urologie.
Die Datenerhebung fand zwischen dem 17.02.2009 und 14.07.2009 statt.
Alle Patienten waren in gutem Allgemeinzustand und gehörten zur Klasse I - II der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA). Die demografischen Daten und Arten der Eingriffe sind Abbildung 1 zu entnehmen. Für Patient HS38 konnten aufgrund eines Defekts am Gasprobenentnahmeschlauch keine Atemgaskonzentrationen von Propofol bestimmt werden. Die Daten wurden von weiteren Betrachtungen ausgeschlossen.

Patient	Codierung	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [m]	Atemweg	Klinik	Eingriff	OP-Dauer [hh:mm:ss]
P1	HS31	w	22	64	1,67	Tubus	HNO	offene Septorhinoplastik	04:18:00
P2	HS32	m	48	91	1,7	Tubus	HNO	Septumplastik, Conchhotomie	02:07:00
P3	HS33	m	29	84	1,7	Tubus	HNO	Septorhinoplastik	02:58:00
P7	HS34	m	27	95	1,85	LaMa	URO (TUR)	U - Cy	01:24:00
P8	HS35	m	67	103	1,7	LaMa	URO (TUR)	U - Cy	02:06:00
P9	HS36	m	70	74	1,72	LaMa	URO (TUR)	U - Cy	01:21:00
P10	HS37	m	58	105	1,72	LaMa	URO (TUR)	Schienenwechsel	01:22:00
P11	HS38								
P12	HS39	m	65	73	1,68	LaMa	URO (TUR)	U - Cy	01:42:00
P13	HS40	m	70	90	1,8	LaMa	URO (TUR)	U - Cy	00:56:00
Im Durchschnitt									
P1-P13	HS31-HS40		50,6	86,5	1,72			Median	01:42:00

Abbildung 1 Demografische Daten

HNO: Hals – Nasen - Ohrenheilkunde

LaMa: Larynxmaske

TUR: Transurethraler Eingriff

URO: Urologie

U - Cy: Urethrocystoskopie

2.3. Narkoseverfahren

Alle Eingriffe wurden in TIVA durchgeführt. Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde Propofol - Lipuro® 1 % (Wirkstoff: 2,6 - Diisopropylphenol; B. Braun, Melsungen) eingesetzt.

Als Analgetikum wurde Ultiva® 2 mg (Wirkstoff: Remifentanilhydrochlorid; GlaxoSmithKline) verwendet.

Propofol - Lipuro® 1% wurde unverdünnt appliziert. Aus Ultiva® 2 mg wurde mit 40 ml isotonischer Natriumchlorid - Lösung eine Infusionslösung mit 50 µg / ml Remifentanilhydrochlorid hergestellt.

2.4. Target-controlled Infusion (TCI) Pumpe

Zur Applikation der Medikamente wurden zwei TCI - Spritzenpumpen Orchestra DPS Visio® mit angeschlossener Workstation Orchestra Base Primera® (Version 03.2, Fa. Fresenius Vial, Infusion Technology, Fresenius Kabi) verwendet.
Die Infusion Workstation appliziert intravenös Narkosemedikamente im TCI - Modus über die Spritzenpumpen gemäß der Vorgabe von Zielkonzentrationen nach pharmakokinetischen Modellen. Für die Applikation von Propofol sind in dem Modul die Modelle von Marsh et al. [21] und Schnider et al. [25] hinterlegt. Für diese Studie wurde das Modell nach Marsh et al. [21] gewählt. Bei diesem Modell werden die werden die Wirkstoffkonzentrationen von Propofol anhand eines gewichtsadaptierten Kompartmentmodells berechnet.

2.5. Beatmung während der Narkose

Während der Narkose wurden alle Patienten maschinell, druckkontrolliert beatmet. Als Beatmungsgerät kam dabei ein Dräger Primus® zum Einsatz (Drägerwerk AG & Co KGaA). Zur Ein - und Ausleitung entsprach das Atemgas 100 % Sauerstoff mit 6 l Frischgasflow pro Minute. Während der Aufrechterhaltung 60 % Sauerstoff mit 2 l Frischgasflow pro Minute.
Alle Patienten wurden mit einer Atemfrequenz von 12 / min bei einem endexpiratorischen Restdruck (PEEP) von 5 mmHg ventiliert.
Der Inspirationsdruck über PEEP betrug primär 15 mmHg und wurde so adjustiert, dass eine endtidale CO_2 - Konzentration von 36 - 42 mmHg erreicht wurde.

2.6. Zielkonzentrationen

Für Propofol - Lipuro® 1% wurden verschiedene Zielkonzentrationen der Plasmakonzentration von Propofol (CpPL_TCI) analog zu den verschiedenen Phasen eines operativen Eingriffs vorgegeben (Abbildung 2):

1. 5 µg / ml für die Einleitung der Narkose und Einlegen der Larynxmaske (LaMa) oder endotrachealer Intubation. Hierbei wurde durch die TCI - Pumpe eine Applikationsrate von bis zu 1200 ml / h erreicht. Nach Erreichen der kalkulierten Plasmakonzentration für Propofol (CpPL_errechnet) wurde die Applikation automatisch auf eine Erhaltungsmenge reduziert
2. 2 µg / ml nach der Einleitung, für Abdecken, steriles Abwaschen und Vorbereitung des Patienten für den Eingriff
3. 4 µg / ml zu Beginn des Eingriffs, Hautinzision oder Einführung des Endoskops
4. 3 µg / ml während des Eingriffs
5. 2,5 µg / ml zum Ende des Eingriffs zur Hautnaht oder Rückzug des Endoskops
6. 0 µg / ml nach Beendigung des Eingriffs. Die Applikation der Erhaltungsmenge sowie die Infusion von Remifentanil wurden gestoppt.

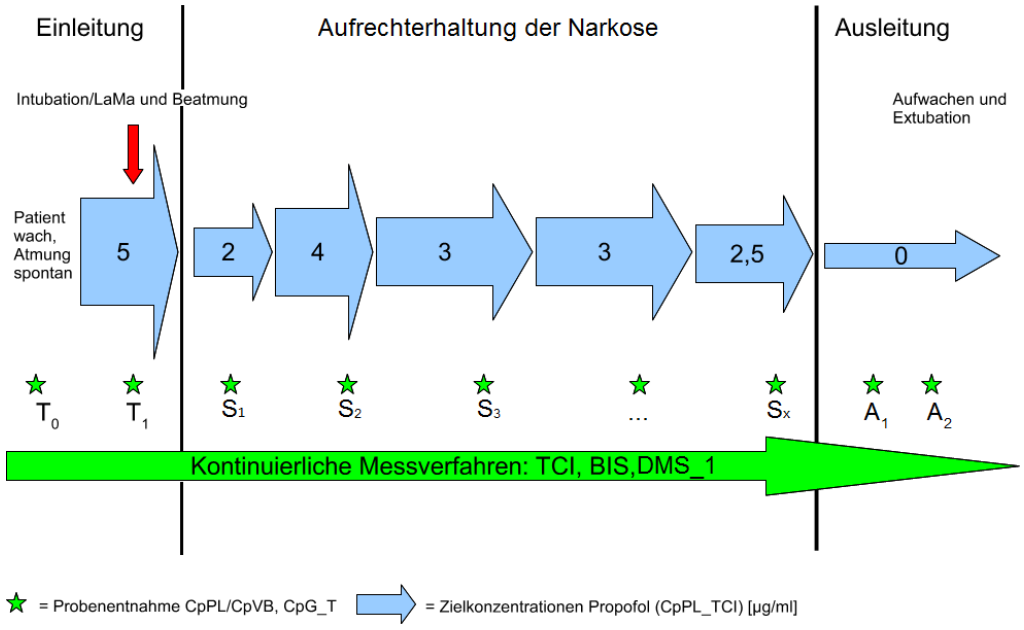


Abbildung 2 Studienprotokoll

T_0 - T_1 = Messzeitpunkte während der Einleitung

S_1 – S_x = Messzeitpunkte während der Aufrechterhaltung der Narkose

A_1 – A_2 = Messzeitpunkte während der Ausleitung

Die gewünschte Zielplasmakonzentration von Remifentanil sollte über den gesamten Verlauf des Eingriffs 5 µg / ml betragen. Die Infusion wurde eine Minute vor Beginn der Propofolinfusion gestartet und konstant gehalten, um Störeinflüsse auf andere Messverfahren zu vermeiden.

2.7. Bestimmung der Propofolkonzentration in Vollblut (CpVB) und Blutplasma (CpPL)

Propofol kann sowohl im Vollblut als auch im Plasma oder Serum quantitativ bestimmt werden. Für diese Studie wurde stets die Propofolkonzentration sowohl in peripher venösem Vollblut (CpVB) als auch im Blutplasma (CpPL) nach der von Grossherr et al. 2007 beschriebenen Methode bestimmt [9]. Zu jedem Messzeitpunkt erfolgte die Abnahme von zwei Lithium - Heparin Monovetten (S - Monovette, Fa. Sarstedt AG & Co). Im Rahmen dieser Studie dient dieser Parameter als Referenzverfahren zur Bestimmung der Blutplasma - und Vollblutkonzentration an Propofol.

2.8. Messung der Propofolkonzentration im Atemgas (CpG)

In dieser Studie wurde die Propofolkonzentration im Atemgas des Patienten mit unterschiedlichen Verfahren diskontinuierlich und kontinuierlich bestimmt.
Im Folgenden werden die einzelnen Verfahren erläutert.

2.8.1. Diskontinuierliche Propofolbestimmung mittels Thermodesorption

Die diskontinuierliche Messung der Propofolkonzentration im Atemgas (CpG_T) erfolgte nach dem von Grossherr et al. 2006 publizierten Verfahren [7]. Dabei wurden Gasproben durch mit einem Polymer (TENAX® - TA) befüllte Glasröhrchen gezogen. TENAX® - TA adsorbiert dabei die volatilen organischen Bestandteile der Probe. Die Gasmenge einer Probe belief sich in der Regel auf 100 – 150 ml, die Dauer der Abnahme auf ca. eine Minute über mehrere Atemzyklen. Die Gasproben wurden zum Messzeitpunkt endexpiratorisch, also zum Ende der Ausatmung des Patienten aspiriert.
Trigger für die Aspiration war ein pCO_2 > 25 mmHg im Gasgemisch, welcher mittels Infrarotabsorption über einen Kohlendioxid – Hauptstromsensor detektiert wurde. Der Kohlendioxid – Hauptstromsensor befand sich hinter den T - Stücken am Beatmungsschlauchsystem (Abbildung 3). Zu jedem Messzeitpunkt wurden direkt hintereinander zwei TENAX®- Röhrchen beaufschlagt. Die Analyse der Gasproben erfolgte durch das Analyselabor Dräger Safety (Drägerwerk AG& Co KGaA). In dieser Studie dient dieser Parameter als Referenzverfahren zur Bestimmung der Atemgaskonzentration von Propofol.

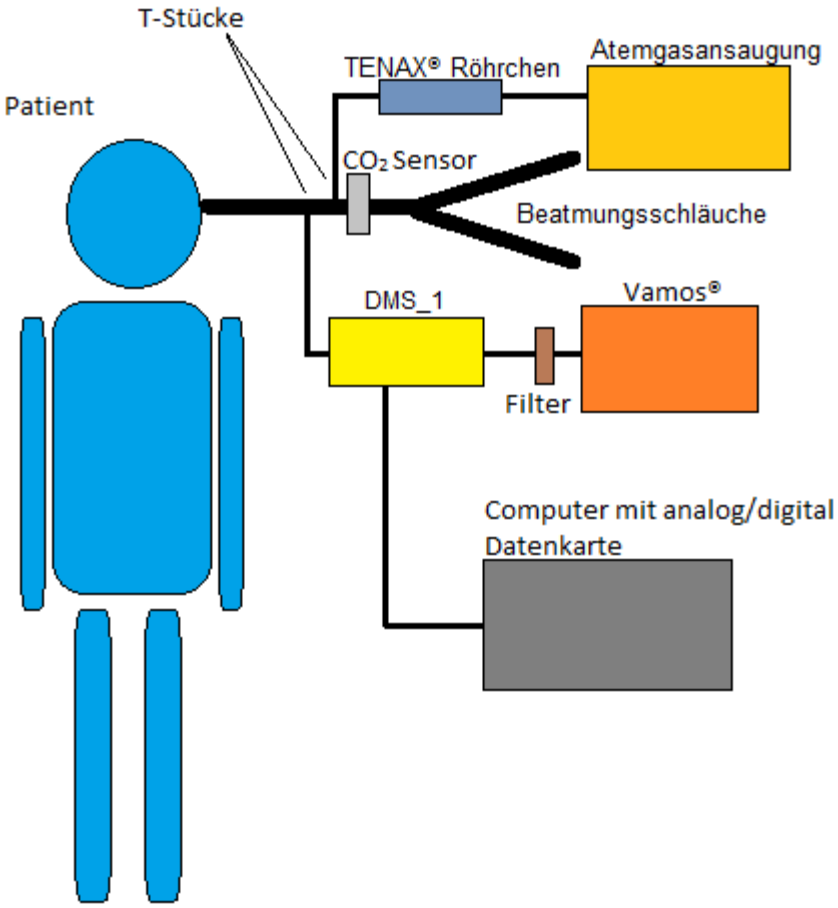


Abbildung 3 Messaufbau

DMS_1: Demonstrationssensor

2.8.2. Kontinuierliche Bestimmung mittels Demonstrationssensor (DMS_1)

Zur kontinuierlichen Bestimmung der Konzentration von Propofol im Atemgas (CpG_S) kam ein Demonstrationssenor zum Einsatz (DMS_1).

Der DMS_1 wurde dabei mittels eines PFA - Schlauches (Perfluoralkoxyalkan) und eines T - Stückes an den Atemkreislauf des Patienten angeschlossen und über einen Seitenstrom von 150 ml / min kontinuierlich mit einer Gasprobe versorgt. Den Seitenstrom erzeugte ein hinter den DMS_1 geschalteter Vamos® Anästhesiegasmonitor (Drägerwerk AG & Co KGaA). Zwischen DMS_1 und Vamos® befand sich ein Filter. Die erzeugten Datensätze (7 Werte / Sek) wurden in Echtzeit per analog / digital Datenkarte auf den PC übertragen und abgespeichert.

Das arithmetische Mittel des Sensorsignals bei Raumlauft über drei Minuten diente zur Nullwertkalibrierung.
Die gemessene Konzentration von Propofol wurde dabei in der Einheit „ppb“ (parts per billion) angegeben. Grossherr et al. konnten basierend auf der allgemeinen Gasgleichung und dem Molekulargewicht von Propofol (178.27 g / mol) nachweisen, dass 1 ppb 7,3 ng Propofol pro Liter Gas entspricht [7].

2.9. Bispectral Index (BIS) und abgeleitete Werte

Für die Aufzeichnung des Bispectral Index wurden Klebeelektroden an der Stirn des Patienten befestigt, die kontinuierlich (1 Wert / Sek) das EEG - Signal ableiteten
und an einen BIS - Monitor BIS VISTA™ übermittelten (Aspect Medical Systems, MA, USA).

2.10. Zusammenführung, Darstellung und Auswertung der Daten

Im Rahmen der Studie kamen verschiedene Windows - basierte Programme zum Einsatz, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

2.10.1. Rugloop II®

Das Daten-Management – Programm Rugloop II® führte die Daten aus den TCI - Modulen und des BIS - Monitors zusammen und speicherte sie zentral in Echtzeit auf einem PC (Version 3.03, Demed, Belgien). Die Daten waren später über den Windows Editor einsehbar.

2.10.2. OriginPro®

Die Erstellung von Übersichtsgrafiken aller Patienten erfolgte mit dem Programm OriginPro® (OriginLab Cooperation, Northampton, MA, USA, Versionen 8.1 und 8.5).
In diesen Grafiken ist neben allen kontinuierlich und diskontinuierlich erhobenen Daten auch eine Mittelung des Sensorsignals enthalten. Des Weiteren sind wichtige Ereignisse der Datenerhebung wie Zeitpunkt der Nullprobe (T_0), Konnektion des DMS_1 an den Patienten (DMS_1 an Pat.) und Diskonnektion des DMS_1 vom Patienten (DMS_1 diskonnektiert) in diesen Übersichtsgrafiken dargestellt (Abbildungen 19 – 27).

2.10.3. SPSS Statistics® und SigmaPlot®

SPSS Statistics® wurde in dieser Studie zur Auswertung der Datensätze, zur Berechnung von Mittelwerten, Medianen, Korrelationen und Regressionen sowie zur Durchführung statistischer Tests herangezogen (IBM Software, NY, USA, Versionen 17, 18 und 21).
Die Erstellung der Diagramme und BoxPlots erfolgte mit SigmaPlot 12.0® (Systat Software Inc., CA, USA).

2.10.4. Microsoft Excel 2010®

Die Tabellen in dieser Arbeit wurden mit Microsoft Excel 2010® erstellt (Microsoft Corp., WA, USA).

2.11. Studienprotokoll

Nach Einbestellung der Patienten in den OP erfolgte die Anlage des Monitorings bestehend aus 3 - Kanal EKG, nichtinvasiver Blutdruckmessung (NIBP), peripherer Sauerstoffsättigung (SpO_2) und BIS - Elektroden sowie die Platzierung eines 16 G großen, peripher venösen Venenverweilkatheters an jedem Arm, bevorzugt in die V. mediana cubiti oder V. cephalica. Hiernach erfolgte die Entnahme der Nullprobe (T_0) für die Bestimmung von CpPL / CpVB.

Die erste TENAX - Probe (T_0), wurde während der Präoxygenierung gewonnen, während der Patient mindestens drei Minuten durch eine dicht sitzende Gesichtsmaske reinen Sauerstoff atmete.

Zur Einleitung der Narkose startete die Remifentanilinfusion mit einer Zielplasmakonzentration von 5 µg / ml. Eine Minute später begann die Propofolinfusion mit einer Zielplasmakonzentration von 5 µg / ml.

Nachdem die Patienten eingeschlafen waren und die Eigenatmung aussetzte erfolgte die Atemwegssicherung. Die Art der Atemwegssicherung, Intubation oder Larynxmaske, legte am Vortag der OP der prämedizierende Anästhesist fest.

Bei Eingriffen mit Intubation wurden die Patienten mit 0.2 mg / Kg Körpergewicht Mivacurium (Mivacron™) relaxiert und bis zum vollständigen Wirkeintritt des Muskelrelaxanz manuell zwischenbeatmet. Ohne Intubation wurde sofort die Larynxmaske eingelegt. Bis zur Rückkehr der Eigenatmung erfolgte die maschinelle, druckkontrollierte Beatmung, wie in Abschnitt 2.5 beschrieben.

Im weiteren Verlauf des operativen Eingriffs wurden die Zielkonzentrationen von Propofol dem Fortschritt analog zu Abschnitt 2.6 angepasst, die Zielkonzentration von Remifentanil blieb bei allen Patienten bis zur Ausleitung konstant auf 5 µg / ml. Abweichungen der Zielkonzentrationen von Propofol kamen bei den Patienten HS33 - HS40 vor und erfolgten nur auf Anweisung des zuständigen Anästhesisten. Bei diesen Abweichungen handelte es sich um Erhöhungen der Zielkonzentrationen bei Anzeichen von zu flacher Narkose wie z.B. Bewegungen des Patienten oder Reaktionen auf OP - Stimuli sowie Erniedrigungen bei Anzeichen von zu tiefer Narkose wie z.B. Blutdruckdepressionen.

Die Zeitpunkte der Probenentnahme, also die Messzeitpunkte, richteten sich nach der Zielkonzentrationen von Propofol (CpPL_TCI), also nach dem individuellen OP - Verlauf.

Nach der Nullprobe vor Einleitung der Narkose wurden weitere Proben immer zehn Minuten nach Änderung des Zielwertes von CpPL_TCI genommen.

Bei Ansteuerung eines bestimmten Zielwertes für CpPL_TCI für weniger als zehn Minuten befand sich der Messzeitpunkt direkt vor der folgenden Änderung von CpPL_TCI.

Bei länger andauernder, gleichbleibender CpPL_TCI wurde kurz vor Änderung ein weiterer Messzeitpunkt gesetzt.

Dies war jedoch ablaufbedingt nicht bei allen Patienten möglich. Der letzte Messzeitpunkt war beim ersten spontanen Augenöffnen des Patienten (A_1). Auch dies konnte ablaufbedingt nicht bei allen Patienten umgesetzt werden.

Bei Rückkehr zu suffizienter Spontanatmung wurde der Patient extubiert bzw. die Larynxmaske entfernt und der DMS_1 vom Patienten diskonnektiert.

Die Diskonnektion des Patienten vom DMS_1 markierte das Ende der Datenerfassung.

Danach erfolgten Umlagerung und Verbringung des Patienten in den Aufwachraum.

2.12. Datenbearbeitung

Alle kontinuierlichen und diskontinuierlichen Datensätze wurden in OriginPro® zusammengeführt und gemäß den Zeitachsen dargestellt.

Zur differenzierten Betrachtung erfolgte eine Mittelung der Werte des Demonstrationssensors (CpG_S) um die Messzeitpunkte mit ± 20 Sekunden (CpG_S20) und ± 90 Sekunden (CpG_S90).

Die diskontinuierlichen Datensätze der Blut - und Atemgaskonzentrationen von Propofol wurden gemäß ihrer Herkunft nach Plasma (CpPL), Vollblut (CpVB) und TENAX (CpG_T) getrennt. Jeweils aus beiden Werten pro Messzeitpunkt erfolgte die Bildung des arithmetischen Mittels.

BIS - Werte > 100 und < 0 wurden als Artefakt angesehen und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die einzelnen Darstellungen aller in die Studie einbezogenen Patienten gemäß einer zentralen Zeitachse am Beispiel von HS31 zeigt Abbildung 4. Zur Veranschaulichung wurde eine zusätzliche Mittelung des DMS_1 - Signals in die Übersichtsgrafiken eingefügt (MittelungCpG_S). Für jeden Patienten wurde zur vollständigen Darstellung aller erhobenen Daten eine Übersichtsgrafik angefertigt. Diese wurden zugunsten der Lesbarkeit und Übersichtlichkeit dem Anhang hinzugefügt (Abbildung 19 - 27).

Entlang des Studienprotokolls, der eingestellten unterschiedlichen Zielkonzentrationen von Propofol (CpPL_TCI) und daraus folgenden Messzeitpunkte definierten sich unterschiedliche Phasen (Abbildung 4):

1. „Einleitung“: T_0 bis T_1.
2. „Aufrechterhaltung der Narkose“: S_1 - S_x bis CpPL_TCI = 0 µg / ml
3. „Ausleitung“: S_x - A_x. Alle Messpunkte sobald CpPL_TCI = 0 µg / ml und letzter Messpunkt der Phase der „Aufrechterhaltung der Narkose“.

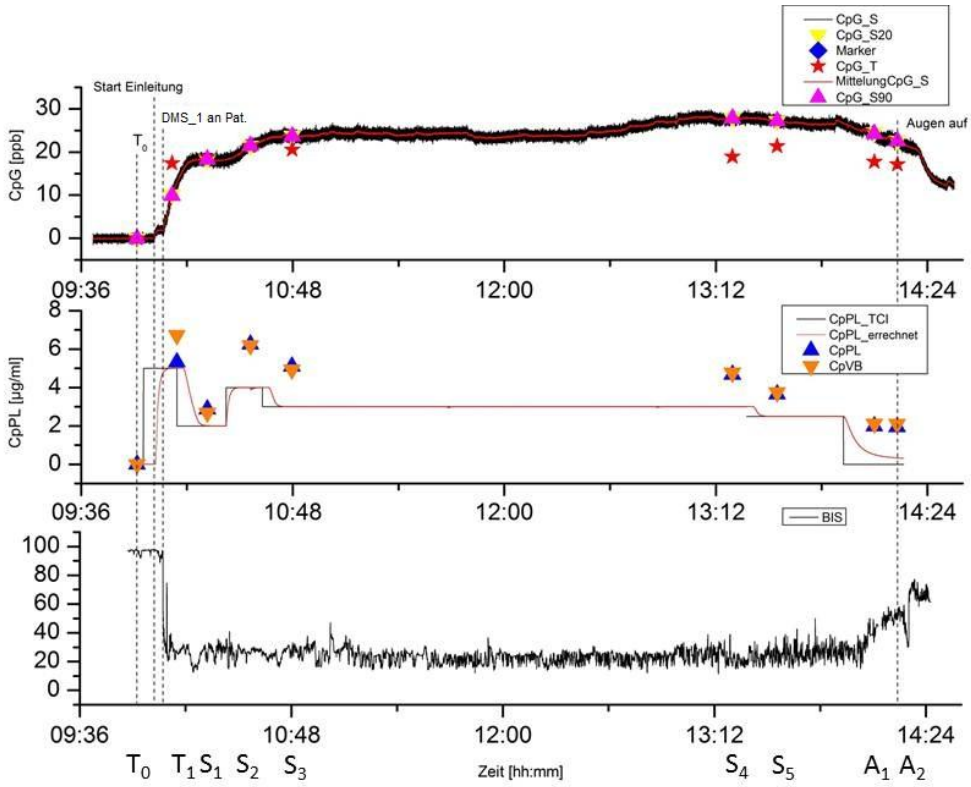


Abbildung 4 Übersicht Patient HS31 17.02.2009

T_0 - T_1 = Messzeitpunkte während der Einleitung

S_1 - S_5 = Messzeitpunkte während der Aufrechterhaltung der Narkose

A_1 – A_2 = Messzeitpunkte während der Ausleitung

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten

2.13. Parameter- und Messzeitpunktorientierte Datenbetrachtung

Bei Beschreibung und Analyse der Datensätze erfolgte die Betrachtung mit zwei unterschiedlichen Ansätzen, um systemische Fehler der Messverfahren oder des Studienprotokolls hervorzuheben. Des Weiteren sollte es die zeitunabhängige Betrachtung der Parameter ermöglichen.

Es wurde definiert:

1. Messzeitpunktorientierte Betrachtung: Hier wurden die Werte der Parameter zu den definierten Messzeitpunkten (T_0 – T_1, S_1 - S_x usw.) erfasst. Die Änderungszeiten in dieser Betrachtung sind somit für alle Parameter nahezu gleich (Abbildung 5).

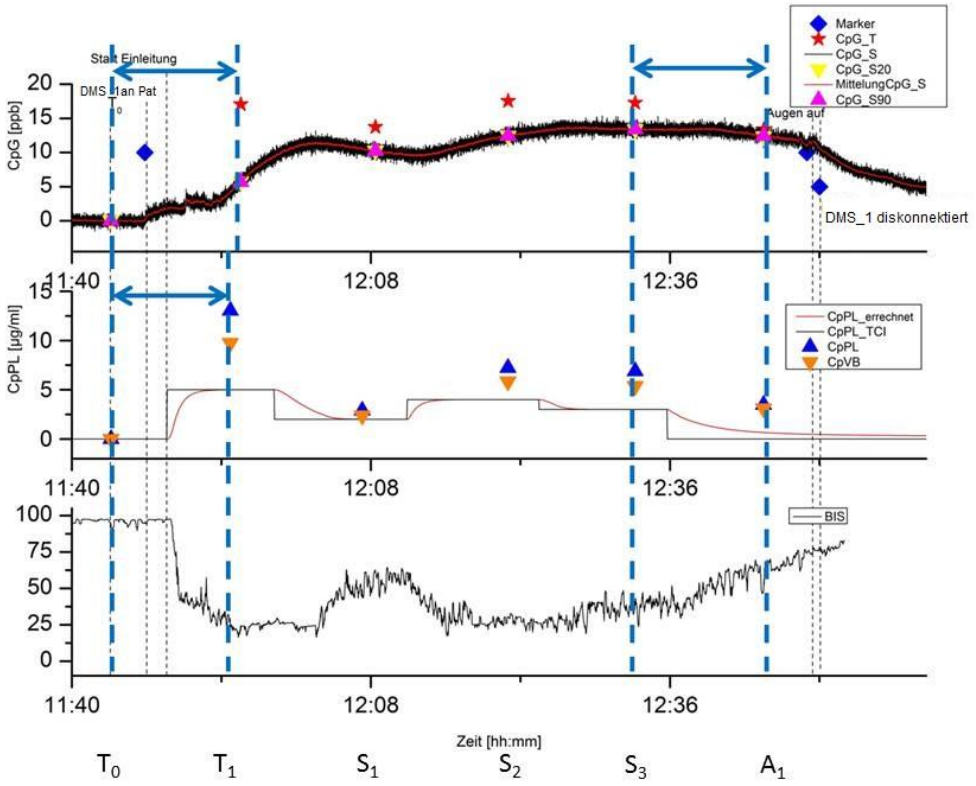


Abbildung 5 Messzeitpunktorientierte Datenbetrachtung am Beispiel Patient HS34

Blaue Pfeile stellen den zeitlichen Abstand zwischen den Messzeitpunkten dar. Technisch bedingt kommt es zwischen den Parametern zu leichten Ungleichheiten der Abnahmezeiten.

Die Länge der Pfeile entspricht Δ_t

T_0 - T_1 = Messzeitpunkte während der Einleitung

S_1 - S_5 = Messzeitpunkte während der Aufrechterhaltung der Narkose

A_1 – A_2 = Messzeitpunkte während der Ausleitung

2. Parameterorientierte Betrachtung: In dieser Auswertung wurde jeder kontinuierlich bestimmte Parameter auf die maximale Änderung hin untersucht, den er nach Änderung der Zielkonzentration von Propofol ausprägte. Aufgrund unterschiedlichem Änderungs - und Ansprechverhalten der Parameter kamen somit unterschiedliche Änderungszeiten zustande.
   Ziel dieser Betrachtung war die Erfassung der maximalen Änderung eines Parameters und der Zeit, die er dafür benötigte, unabhängig von den festgelegten Messzeitpunkten (Abbildung 6).

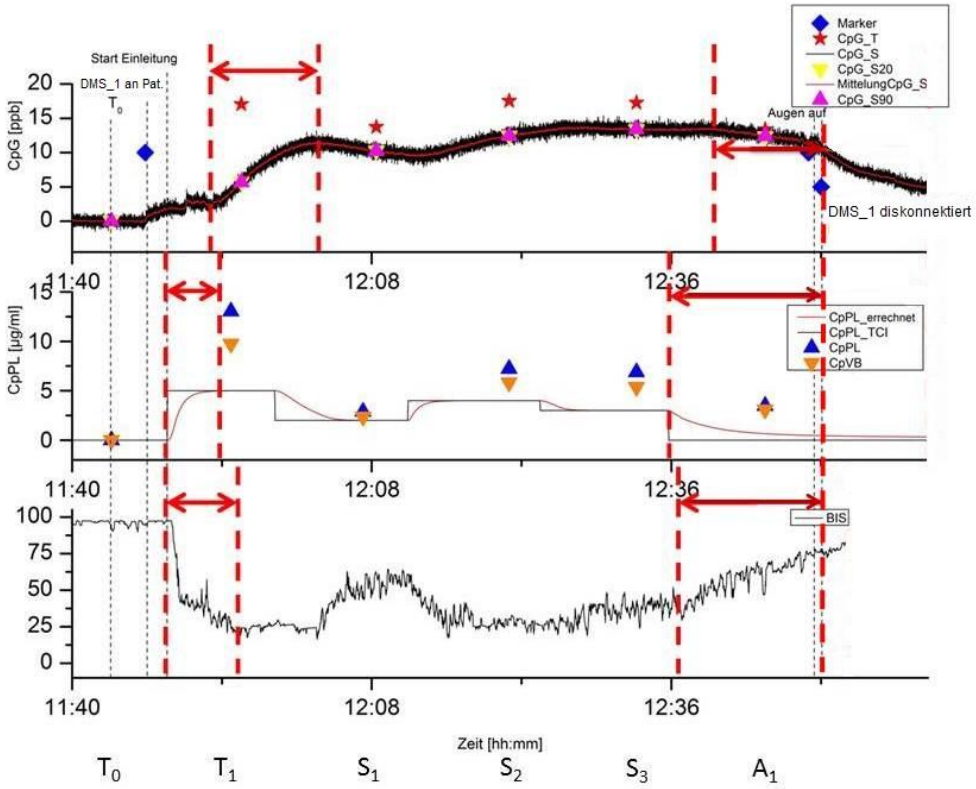


Abbildung 6 Parameterorientierte Datenbetrachtung am Beispiel HS34
Rote Pfeile stellen den zeitlichen Abstand zwischen den Minima und Maxima dar.

Die Länge der Pfeile entspricht Δ_t

T_0 - T_1 = Messzeitpunkte während der Einleitung

S_1 – S_3 = Messzeitpunkte während der Aufrechterhaltung der Narkose

A_1 – A_2 = Messzeitpunkte während der Ausleitung

2.14. Änderungszeiten (Δ_t)

Die Änderungszeit Δ_t stellt in der messzeitpunktorientierten Betrachtung den zeitlichen Abstand zwischen zwei Messzeitpunkten in Sekunden dar.
Parameterorientiert gibt Δ_t die Zeit in Sekunden wieder, die der Parameter benötigte um maximalen Ausschlag zu zeigen. Hierbei wurde nur auf die kontinuierlich gemessenen Parameter eingegangen, da die Messung der diskontinuierlichen Parameter sich nur an den Messzeitpunkten orientierte und somit keine Betrachtung der individuellen Änderungszeiten zuließ.

2.15. Statistische Tests und Verfahren

2.15.1. Test auf Normalverteilung

Zur Testung auf Normalverteilung diente der Kolmogorov - Smirnov - Test.

2.15.2. Gruppenvergleiche

Die Erstellung der Bland – Altman-Diagramme erfolgte in SigmaPlot®. Der statistische Gruppenvergleich wurde mit dem t - Test für verbundene Stichproben in SPSS® durchgeführt.

2.15.3. Korrelations- und Regressionsanalyse

Zur Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson bestimmt, in der Regressionsanalyse das Bestimmheitsmaß R^2.

3. Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Datenbetrachtung, der statistischen Tests und Analysen aufgeführt.

3.1. Test auf Normalverteilung der Daten

Die asymptotische Signifikanz betrug für CpG_T 0.803, für CpG_S20 0.034, für CpPL 0.058, für CpPL_TCI 0.006, für CpPL_errechnet 0.458 und für BIS 0.015.
Es ist somit für die Parameter CpG_S20, CpPL_TCI und BIS von nicht normalverteilten Daten auszugehen.
Es wurden daher nur nichtparametrische Tests für die Analyse aller Daten verwendet.
In dieser Arbeit wird im Ergebnisteil, in der Diskussion und in der Zusammenfassung trotz Nichtnormalverteilung aufgrund kleiner Stichprobe der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

3.2. Vitalparameter

Zu jedem Messzeitpunkt wurde bei jedem Patienten Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF) und periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) gemessen (Abbildung 7).

Patient	Messzeitpunkt	T0	T1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	A1	A2
	RR [mmHg]	115 / 74	95 / 60	101 / 92	84 / 55	82 / 58	84 / 50	90 / 52			87 / 50	108 / 71
HS31	HF [1/min]	83	89	69	66	68	69	69			67	92
	SpO2 [%]	100	100	94	100	100	100	99			100	100
	RR [mmHg]	110 / 72	101 / 66	94 / 54	81 / 49	86 / 51	97 / 60	95 / 59			130 / 79	
HS32	HF [1/min]	50	66	57	60	60	61	75			77	
	SpO2 [%]											
	RR [mmHg]	149 / 74	103 / 47	106 / 47	96 / 44	91 / 39	103 / 48	107 / 52	100 / 47	95 / 43	99 / 53	
HS33	HF [1/min]	72	50	63	61	60	62	64	60	59	65	
	SpO2 [%]	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	RR [mmHg]	136 / 41	106 / 43	105 / 55	93 / 49	96 / 50					78 / 36	
HS34	HF [1/min]	69	63	57	60	59					78	
	SpO2 [%]	100	100	99	99	98					100	
	RR [mmHg]	203 / 108	119 / 64	113 / 60	104 / 56	110 / 63					115 / 69	
HS35	HF [1/min]	68	45	45	44	43					54	
	SpO2 [%]	100	???	95	98	100					100	
	RR [mmHg]	136 / 49	105 / 59	118 / 70	124 / 71	124 / 78					131 / 81	
HS36	HF [1/min]	83	78	79	78	78					79	
	SpO2 [%]											
	RR [mmHg]	123 / 65	90 / 50	102 / 52	100 / 51	93 / 49					96 / 50	
HS37	HF [1/min]	62	52	57	54	51					52	
	SpO2 [%]											
	RR [mmHg]											
HS38	HF [1/min]											
	SpO2 [%]											
	RR [mmHg]	124 / 79	100 / 63	103 / 68	93 / ??	91 / 63					103 / 66	132 / 85
HS39	HF [1/min]	66	55	55	55	53					49	52
	SpO2 [%]	97	97	98	97	99					98	99
	RR [mmHg]	171 / 98	105 / 63	90 / 48	103 / 55						132 / 60	
HS40	HF [1/min]	78	71	64	65						67	
	SpO2 [%]	97	98	97	99						99	

Abbildung 7 Vitalparameter

3.3. Vergleich unterschiedlich langer Mittelungen des DMS_1 - Signal

Das Signal des DMS_1 wurde laut Studienprotokoll über 20 Sekunden (CpG_S20) sowie über 90 Sekunden (CpG_S90) vor und nach jedem Messzeitpunkt gemittelt. Ob zwischen den verschiedenen Mittelungsverfahren ein statistischer Unterschied besteht sollte durch den t - Test für verbundene Stichproben ermittelt werden. Die Testung ergab einen Mittelwert der Wertepaardifferenzen von - 0.23427. Bei einer zweiseitigen Signifikanz von 0.441 ist die Annahme eines Gruppenunterschiedes zu verwerfen. In der weiteren Betrachtung werden somit lediglich die Werte aus CpG_S20 verwendet.
Zur Vereinfachung werden Sie als CpG_S bezeichnet. In den Übersichtsgrafiken der einzelnen Patienten werden der Vollständigkeit halber alle erhobenen Werte dargestellt und entsprechend gekennzeichnet.

3.4. Messzeitpunktorientierter Verlauf der OP

3.4.1. Einleitungsphase

Zum Zeitpunkt T_0 ließen sich bei keinem Patienten relevante Konzentrationen von Propofol im Atemgas, Vollblut oder Blutplasma nachweisen. Alle Patienten waren wach, ansprechbar und allseits orientiert. Dieses wurde durch den Ausgangswert des BIS bestätigt.
Zum Zeitpunkt T_1 konnte bei allen Patienten durch den DMS_1 eine Steigerung der Propofolkonzentration im Atemgas gemessen werden. Diese wurden durch die TENAX - Messungen für Atemgas sowie durch die Vollblut - und Plasmaproben bestätigt.
Wie Abbildung 8 zeigt, stieg das DMS_1 - Signal bei allen Patienten, unabhängig von der Dauer der Einleitung, gleichmäßig an. Lediglich für Patient HS31 zeigte sich über kürzere Zeit ein steilerer Anstieg im DMS_1 - Signal.
Die mit TENAX gemessenen Propofolkonzentrationen stiegen weniger gleichmäßig als die des DMS_1 – Signals. Zusätzlich konnten durch dieses Verfahren bereits vor Einleitung geringste Dosen Propofol detektiert werden, welche aber keinen anästhetischen Effekt hatten und auf eventuelle Verunreinigungen des Gasprobenentnahmeschlauches zurückzuführen sind.

Generell ließ sich erkennen, dass Patienten mit einer kürzeren Einleitungsphase höhere Konzentrationen an Propofol und somit steilere Steigungen für die Verbindungslinien der Messpunkte zeigten als Patienten mit längerdauernden Einleitungsphasen.

Die Plasmakonzentrationen von Propofol zeigten zum Zeitpunkt T_1 ein inhomogenes Bild mit einer weiten Streuung der Werte.

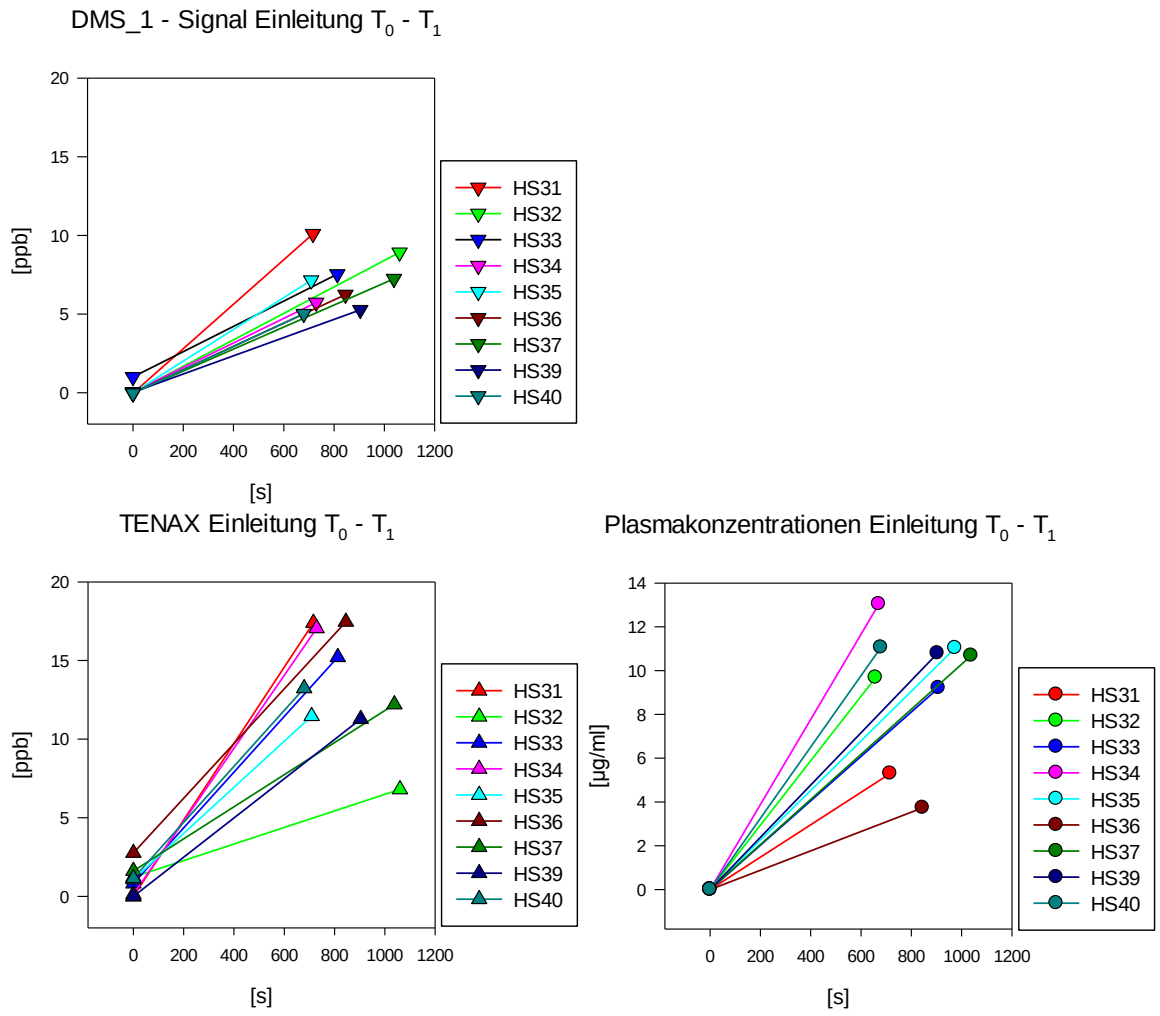


Abbildung 8 Gas - und Plasmakonzentrationen während der Einleitung

Der Bispectral Index nahm bei allen Patienten zwischen den Zeitpunkten T_0 und T_1 ab und zeigte Werte, die einer tiefen Allgemeinnarkose entsprachen.

Auch für diesen Parameter zeigte sich eine inhomogene Verteilung der Werte zum Zeitpunkt T_1, unabhängig von der Dauer der Einleitung.

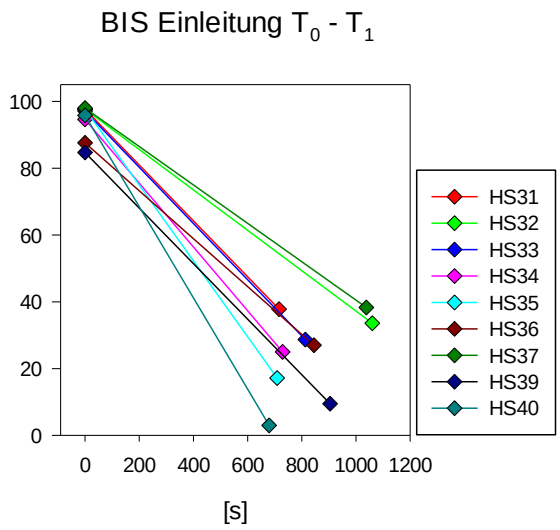


Abbildung 9 BIS während der Einleitung

3.4.2. Phase der Aufrechterhaltung der Narkose

Die Länge der Phase der Aufrechterhaltung der Narkose war aufgrund der verschiedenen operativen Eingriffe sehr variabel. Bei gleichbleibenden Zielkonzentrationen von Propofol gab der DMS_1 ein konstantes Signal wieder, welches durch die TENAX - Messungen bestätigt wurde.

Die Konzentrationen von Propofol in Vollblut und Blutplasma blieben über diese Phase nah an den berechneten Werten des TCI – Moduls (Abbildung 19 - 25, 27).

Lediglich HS39 zeigte zu den Zeitpunkten S_2 und S_3 gegenüber CpPL_errechnet erhöhte Werte für CpPL und CpVB (Abbildung 26).

Der Bispectral Index zeigte bei allen Patienten über den Zeitraum der Aufrechterhaltung Werte, die mindestens dem Zustand einer tiefen Narkose entsprachen. Für Patient HS33 fehlt das BIS - Signal für die Zeitpunkte S_6, S_7 und A_1 (Abbildung 21).

3.4.3. Ausleitungsphase

Während der Ausleitungsphase kam es zur Abnahme des DMS_1 – Wertes, welches durch die TENAX - Messungen bestätigt wurde. Der Abfall des DMS_1 – Signal war bei allen Patienten flacher als der Anstieg zur Einleitung der Narkose.
Genau wie zur Einleitung fallen die DMS_1 – Signale aller Patienten homogen ab, unabhängig von der Höhe des Signals und der Dauer der Ausleitung. Lediglich für Patient HS 33 zeigt die TENAX – Messung eine steigende Konzentration von Propofol zum Zeitpunkt A_x.
Zur Ausleitung der Narkose variierte die Atemgaskonzentration von Propofol von Patient zu Patient. Hier zeigten Patienten mit längerer OP – Dauer eher höhere Atemgaskonzentrationen als Patienten mit kürzeren Eingriffen (Abbildung 10).

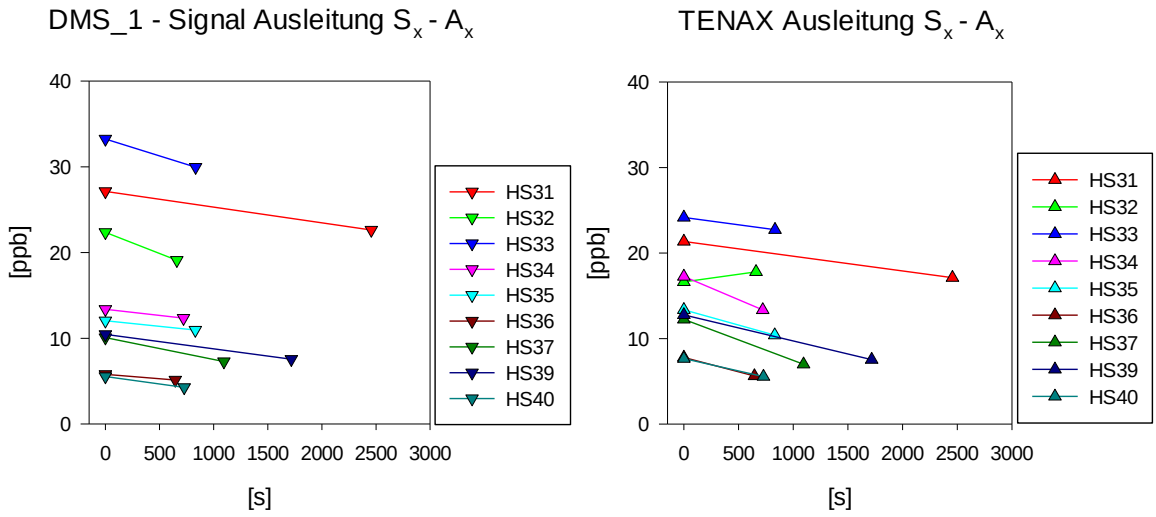


Abbildung 10 Gaskonzentrationen während der Ausleitung

Sinkende Konzentrationen von Propofol wurden nach Beenden der Propofolinfusion auch in Vollblut und Blutplasma nachgewiesen. Die Werte für CpPL und CpVB waren dabei ähnlich denen von CpPL_errechnet oder geringfügig höher.
Abbildung 11 zeigt analog zur Einleitung, dass die Plasmakonzentrationen von Propofol in Betrag und Geschwindigkeit unterschiedlich fielen. Auch im Blutplasma divergierten die Konzentrationen, bei denen die Patienten aufwachten, beträchtlich.

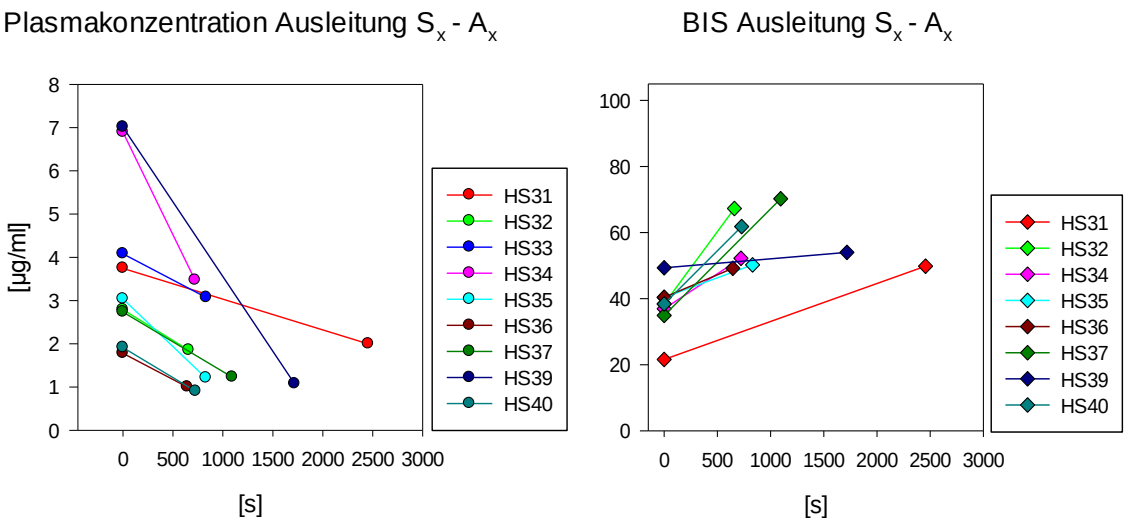


Abbildung 11 Plasmakonzentrationen und BIS während der Ausleitung

Bei keinem Patienten wurden jedoch zum Zeitpunkt des ersten Augenöffnens BIS - Werte gemessen, die einem wachen Zustand entsprechen würden.

Die BIS - Werte stiegen zur Ausleitung bei allen Patienten homogen an, lediglich HS31 und HS39 zeigten hier längere Aufwachphasen.

Alle Patienten waren zum letzten Messzeitpunkt wach und ansprechbar (Abbildung 11).

3.5. Parameterorientierter Verlauf der OP

In der parameterorientierten Betrachtung wurden lediglich die kontinuierlich aufgezeichneten Datensätze berücksichtigt (CpG_S, CpPL_errechnet, BIS).

3.5.1. Einleitungsphase

Während der Einleitungsphase konnten auch im parameterorientierten Verlauf vor Beginn der Propofolinfusion keine nennenswerten Konzentrationen von Propofol im Atemgas, Plasma oder Vollblut gemessen werden. Ebenso entsprach der BIS bei allen Patienten einem wachen Zustand (Abbildung 12).
Nach Beginn der Propofolinfusion stieg das Signal des DMS_1 an, erreichte sein Maximum aber erst nach dem Messzeitpunkt T_1. Der Anstieg der Signale der einzelnen Patienten verlief allerdings weniger homogen als in der messzeitpunktorientierten Betrachtung. Während bei den Patienten HS31 - HS33 und HS35 das erste Maximum des DMS_1 - Wertes über dem T_1 - Wert der TENAX - Messung lag, blieb es bei den anderen Patienten darunter.

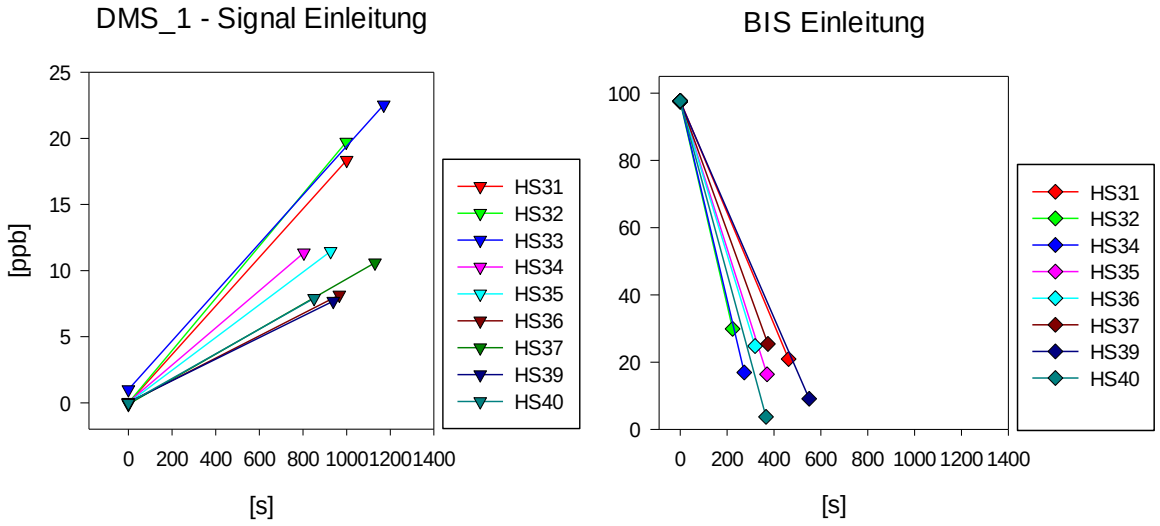


Abbildung 12 Gaskonzentration und BIS während der Einleitung

Die kalkulierten Werte des CpPL_errechnet erreichten schneller als der DMS_1 ihr Maximum und sind im Anhang einsehbar. Die BIS - Werte fielen steil ab und erreichten ihr Minimum vor dem Messzeitpunkt T_1.

3.5.2. Ausleitungsphase

Während der Ausleitungsphase zeigte auch im parameterorientierten Verlauf das Signal des DMS_1 nach Beenden der Propofolinfusion sinkende Werte.

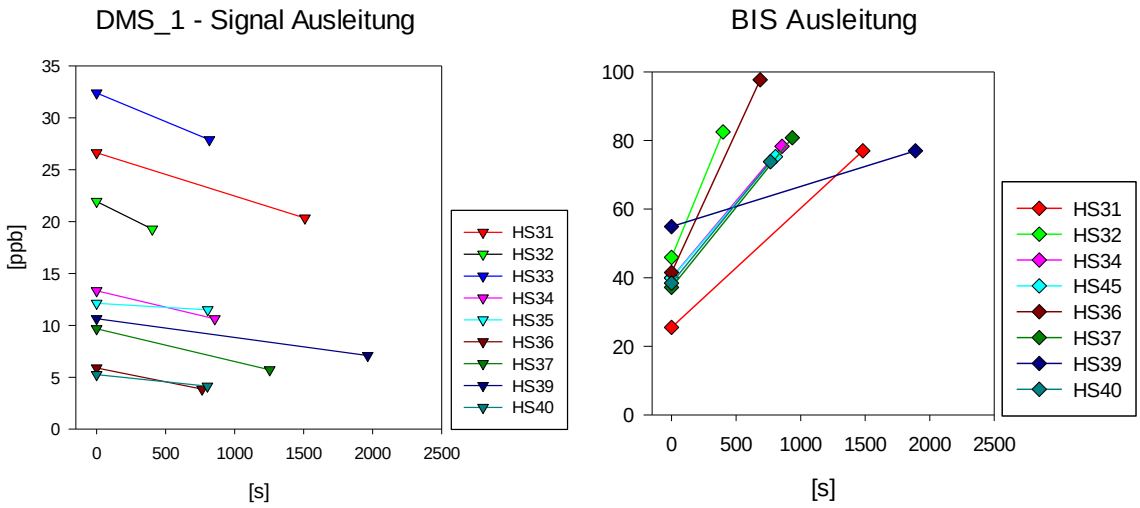


Abbildung 13 Gaskonzentration und BIS während der Ausleitung

CpPL_errechnet zeigte stetig fallende Konzentrationen von Propofol nach Beenden der Infusion, erreichte aber bei keinem der Patienten zum Ende der Datenerfassung den Nullpunkt. Die Datenerfassung endete mit Diskonnektion des Patienten vom DMS_1 nach dem Erwachen aus der Narkose.

Abbildung 13 zeigt, dass die DMS_1 – Signale der Patienten zwar divergierten, die Verringerung der Werte über die Ausleitung bis zum Minimum am Ende der Datenerfassung über die Zeit betrachtet jedoch bei allen Patienten in ihrer Steigung ähnlich war.

Die BIS - Werte stiegen nach Beenden der Propofolinfusion rasch an, erreichten ihr Maximum aber erst nach dem letzten Messzeitpunkt. Parameterorientiert betrachtet erreichen alle Patienten einen BIS - Wert, der einem wachen Zustand entsprach. Für Patient HS33 fehlte das BIS - Signal zum Ende der OP.

3.6. Plasmakonzentrationen von Propofol im Vergleich CpPL und CpVB

Zu jedem Messzeitpunkt wurden paarige Proben periphervenösen Blutes abgenommen. Aus ihnen wurde die Konzentration von Propofol nicht nur aus dem Plasma sondern auch aus dem Vollblut nach der in Abschnitt 2.7 beschriebenen Methode bestimmt.

Die Messwerte von Patient HS35 wurden aufgrund fehlender Werte für CpVB in der Analyse nicht berücksichtigt. Der Vergleich beider Verfahren mit dem Bland – Altman – Diagramm in Abbildung 14 zeigte, dass sich die Punktewolke unabhängig vom Mittelwert der Wertepaare nah am Nullpunkt der Y - Achse aufhielt.

Der Mittelwert der Differenzen (CpVB – CpPL) betrug 0.12 µg / ml, die Standardabweichung 0.59 µg / ml.

Das Streudiagramm lässt in der Anordnung der Punkte einen linearen Zusammenhang beider Messwerte als wahrscheinlich erscheinen, da sich die Punkte nahezu ausnahmslos eng an der eingezeichneten Regressionsgeraden orientieren (Abbildung 14).

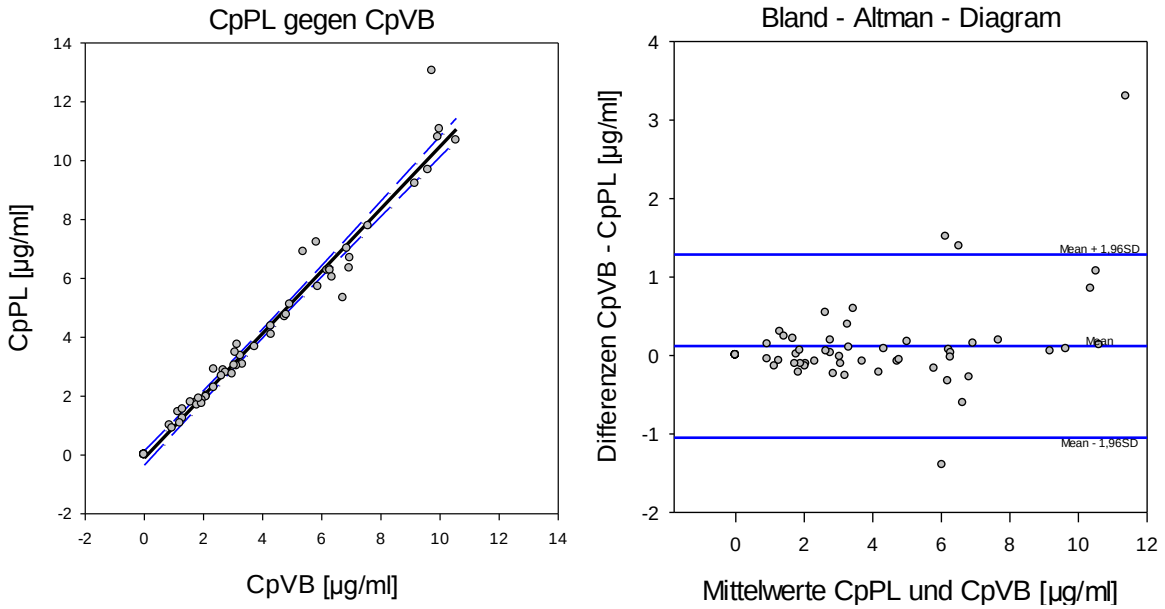


Abbildung 14 Bland - Altman - Diagramm zum Vergleich CpVB mit CpPL

Mean = Mittelwert der Wertepaardifferenzen

Mean +/- 1.96 SD = Mittelwert der Wertepaardifferenzen +/- 1.96 fache der Standardabweichung

3.7. Atemgaskonzentrationen von Propofol im Vergleich DMS_1 und TENAX

Der Vergleich beider Messverfahren durch das Bland – Altman – Diagramm in Abbildung 15 zeigt zunächst, dass der Median der Wertepaardifferenzen (CpG_S – CpG_T) nah am Nullpunkt liegt, also beide Messverfahren nur geringe systematische Abstände haben.

Der Mittelwert der Differenzen beträgt 0.3974 ppb, die Standardabweichung 4.5247 ppb. Im Streudiagram mit eingezeichneter Regressionsgeraden ließen beide Verfahren auf einen hohen linearen Zusammenhang schließen.

Im Bland – Altman – Diagramm verteilen sich die Wertepaare auf zwei Ballungen. Hiervon befindet sich die größere im unteren Bereich von 0 – 15 ppb, die kleinere im oberen Bereich von 15 – 30 ppb. Im Bereich von 0 – 15 ppb scheint der DMS_1 eher zu niedrig, im Bereich von 15 – 30 ppb eher zu hoch zu messen im Vergleich zum Referenzverfahren, da die Wertepaardifferenzen abhängig vom Messbereich im negativen oder positiven Bereich liegen.

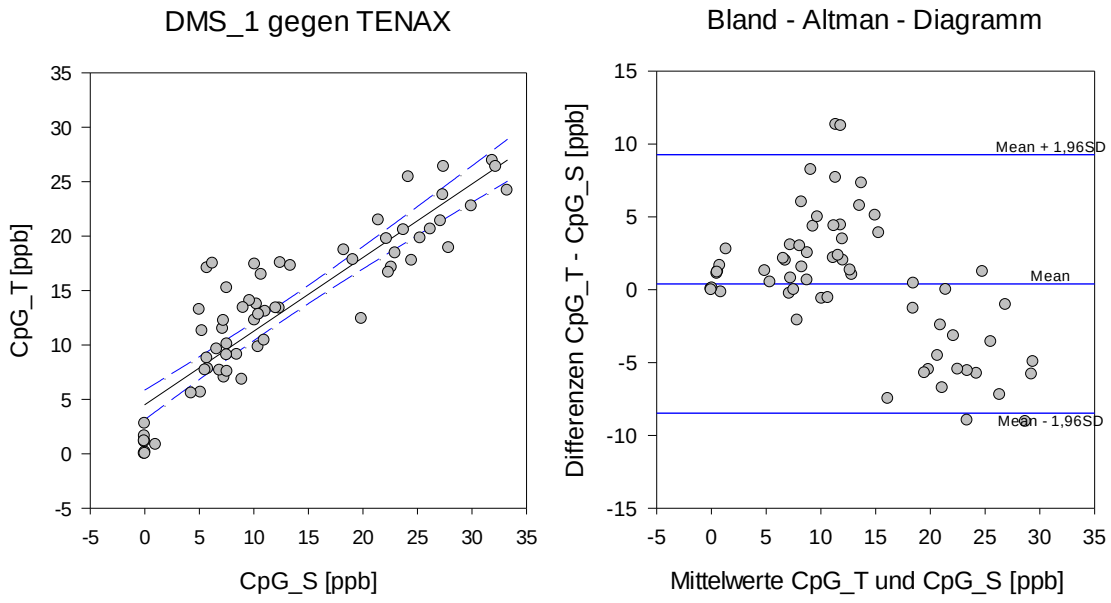


Abbildung 15 Bland - Altman - Diagramm zum Vergleich DMS_1 mit TENAX

Mean = Mittelwert der Wertepaardifferenzen

Mean +/- 1.96 SD = Mittelwert der Wertepaardifferenzen +/- 1.96 fache der Standardabweichung

3.8. Plasmakonzentrationen von Propofol im Vergleich CpPL und CpPL_errechnet

Die diskontinuierlich bestimmte Propofolplasmakonzentration CpPL wurde mit der durch die TCI - Pumpe errechneten Propofolplasmakonzentration CpPL_errechnet verglichen (Abbildung 16). Patient HS35 ist aufgrund fehlender Werte für CpPL_errechnet von dieser Analyse ausgeschlossen worden.

Der Mittelwert der Wertepaardifferenzen beträgt - 1.5390 µg / ml. Die Standardabweichung 2.1394 µg / ml.

Der negative Median in dem Bland - Altman - Diagramm lässt erkennen, dass die Werte für CpPL demnach tendenziell größer sind als CpPL_errechnet. Die Richtung der Punktewolke zeigt außerdem eine Vergrößerung der Abweichung der Wertepaare bei steigender Propofolplasmakonzentration an (Abbildung 16).

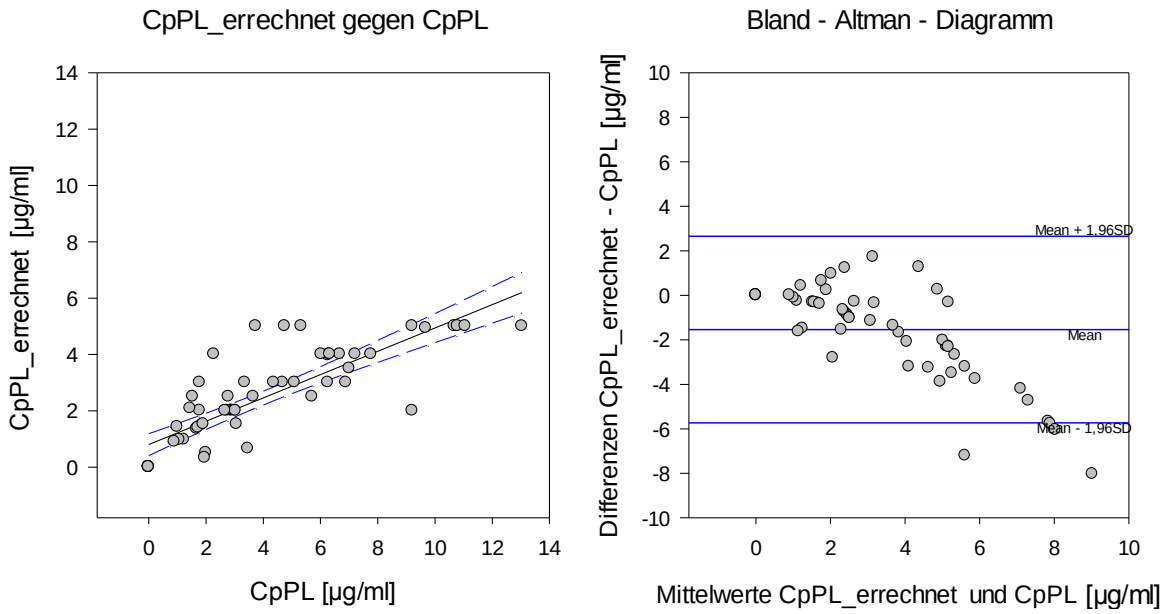


Abbildung 16 Bland - Altman - Diagramm zum Vergleich CpPL mit TCI - Modul

Mean = Mittelwert der Wertepaardifferenzen

Mean +/- 1.96 SD = Mittelwert der Wertepaardifferenzen +/- 1.96 fache der Standardabweichung

3.9. Änderungszeiten (Δ_t)

Hierbei handelt es sich um die Zeiten, die in der parameterorientierten Auswertung zur maximalen Änderung eines Parameters benötigt wurden. Folglich wurden auch hier nur die kontinuierlich erhobenen Parameter betrachtet.

3.9.1. Änderungszeiten während der Einleitung

Die Änderungszeiten während der Einleitung variierten in Abhängigkeit des jeweils betrachteten Parameters. Die kürzeste Änderungszeit wurde durch den Bispectral Index erreicht. Dort reichte Δ_t von 251 sek bei HS32 bis 566 sek für HS39. Im Durchschnitt betrug Δ_t des BIS zur Einleitung 382 sek. Für HS37 fehlte das BIS - Signal zu Beginn der OP.
Der DMS_1 benötigte in Ein - und Ausleitung am längsten und wies in der Einleitung die geringere Streuung der Werte auf. Hier streute Δ_t von 830 sek für HS34 bis 1198 sek für HS33.
Im Durchschnitt betrug Δ_t des DMS_1 zur Einleitung 985 sek (Abbildung 17).

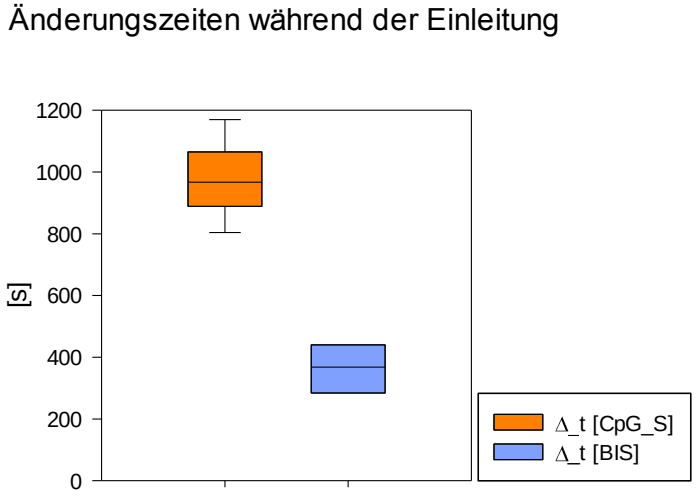


Abbildung 17 BoxPlots für DMS_1 und BIS Einleitung

3.9.2. Änderungszeiten während der Ausleitung

Nach Beenden der Infusion von Propofol stieg das Signal des DMS_1 bis zur Diskonnektion vom Patienten nur langsam an. Der Bispectral Indes benötigte auch hier weniger Zeit für die maximale Änderung, jedoch sind die Abstände beider Verfahren wesentlich geringer als in der Einleitung (Abbildung 18). Δ_t des BIS reicht von 399 sek für HS32 bis 1889 sek für HS 39. Im Durchschnitt beträgt Δ_t des BIS für die Ausleitung 977 sek.

Für den DMS_1 reicht Δ_t von 403 sek für HS32 bis 1964 sek für HS39. Im Durchschnitt beträgt Δ_t des DMS_1 für die Ausleitung 1019 sek. Für HS33 fehlte das BIS - Signal zum Ende der OP.

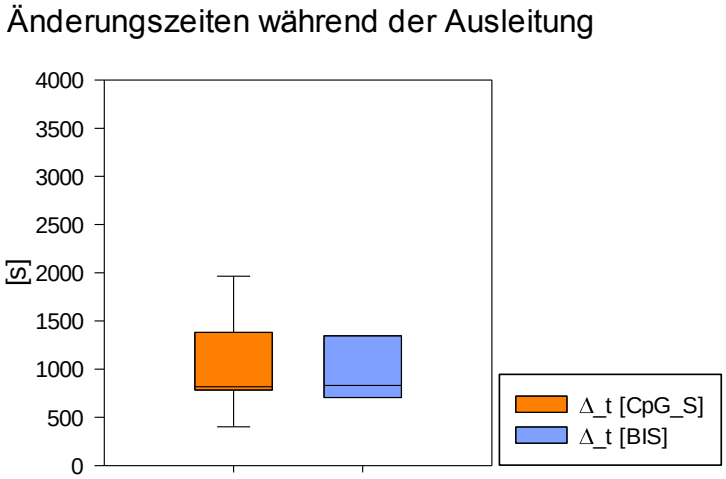


Abbildung 18 BoxPlots für DMS_1 und BIS Ausleitung

3.10. Korrelations - und Regressionsanalyse

3.10.1. Korrelationsanalyse

Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Größe des Patientenkollektivs keine statistische Auswertung der Daten zulässt. Die Korrelations -, sowie die folgende Regressionsanalyse dienen lediglich der Erkennung von Trends.

Aufgrund unterschiedlicher Mengen von Messpunkten wurden die Korrelationen für jeden Patienten einzeln berechnet und hiernach das arithmetische Mittel aus ihnen gebildet. Einbezogen wurden die Parameter CpG_T, CpG_S, CpPL, CpPL_errechnet und BIS. Die interindividuellen Korrelationskoeffizienten sind im Anhang einsehbar (Abbildung 28).

Zwischen CpG_S und CpG_T variierten die Korrelationen zwischen r = 0.97 für HS32 und r = 0.66 für HS36. Im Durchschnitt ist mit einer Korrelation von r = 0.85 allerdings von einem Zusammenhang zwischen diesen Parametern auszugehen.

Zwischen CpPL und CpPL_errechnet variierten die Korrelationen zwischen r = 0.99 für HS36 und HS39 und r = 0.93 für HS31. Die durchschnittliche Korrelation liegt mit r = 0.96 dabei über der der Atemgasparameter.

Korrelationen der Blut - und Atemgasparamter mit dem Bispectral Index liegen zwischen r = - 0.7 für BIS und CpG_S, sowie r = - 0.83 für BIS und CpPL_errechnet.

Beim Vergleich der Blut - und Atemgasparameter korrelierten die errechneten Blutkonzentrationen für Propofol (CpPL_errechnet) im Durchschnitt stärker mit den Atemgasparametern als das Referenzverfahren (CpPL). Für CpPL_errechnet mit CpG_T liegt der Korrelationskoeffizient mit r = 0.72 höher als für CpPL mit CpG_T mit r = 0.64.

Für CpPL_errechnet mit CpG_S verhält es sich mit einem Korrelationskoeffizient von r = 0.42 gegen r = 0.31 für CpPL mit CpG_S gleich.

3.10.2. Regressionsanalyse

Ermittelt wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 für die Regressionen der Parameter CpG_T, CpG_S, CpPL, CpPL_errechnet und BIS. Die interindividuellen Regressionsanalysen sind im Anhang einsehbar (Abbildung 29).

Für die Atemgasparameter CpG_T und CpG_S wurde ein Bestimmtheitsmaß von durchschnittlich 0.74 errechnet. Dabei reichten die Werte von $R^2 = 0.43$ für HS36 bis $R^2 = 0.94$ für HS32.

Die Blutparameter CpPL und CpPL_errechnet zeigten durchschnittlich $R^2 = 0.93$. Dabei reichten die Einzelwerte von $R^2 = 0.88$ für HS34 bis $R^2 = 0.98$ für HS36 und HS39.

Zwischen Regressionen von Blut - und Atemgasparametern mit dem Bispectral Index wurden Bestimmtheitsmaße von $R^2 = 0.53$ für BIS mit CpG_S bis $R^2 = 0.7$ für BIS mit CpPL_errechnet errechnet.

Zwischen Blut - und Atemgasparametern kann bei CpPL_errechnet von einem größeren Zusammenhang mit den Atemgasparametern ausgegangen werden als bei CpPL. Hier wurde ein $R^2 = 0.56$ für CpPL_errechnet mit CpG_T und $R^2 = 0.20$ für CpPL_errechnet mit CpG_S berechnet. Demgegenüber standen $R^2 = 0.47$ für CpPL mit CpG_T und $R^2 = 0.13$ für CpPL mit CpG_S.

4. Diskussion

Inhalt der ersten Fragestellung dieser Arbeit war, ob mit dem DMS_1 die Applikation eines Propofolbolus in der Ausatemluft des Patienten nachgewiesen werden kann.
Es konnte gezeigt werden, dass es mit zeitlicher Latenz nach Applikation der Einleitungsdosis von Propofol bei allen Patienten zu einem Anstieg des DMS_1 - Signals kam. Das Referenzverfahren (CpG_T) bestätigte dabei, dass es sich um Propofol handelte.
Im Folgenden wird trotz Nichtnormalverteilung aufgrund kleiner Stichprobe der Mittelwert ± Standardabweichung beschrieben. Zum Zeitpunkt T_1 wurden durch den DMS_1 7.02 ± 2.84 ppb Propofol gemessen, durch das Referenzverfahren (CpG_T) 13.56 ± 12.76 ppb. Betrachtet man die maximale Änderung auf den Propofolbolus werden durch den DMS_1 13.08 ± 14.8 ppb Propofol in der Ausatemluft der Patienten gemessen. Dies zeigt, dass der Demonstrationssensor zum Messzeitpunkt T_1 noch nicht den maximalen Ausschlag auf die Änderung der Konzentration von Propofol im Atemgas dargestellt hatte.
Die kontinuierliche Echtzeitdarstellung einer Bolusapplikation von Propofol am Menschen war bislang nur unter Verwendung von Ionen – Molekülreaktions – Massenspektrometrie beschrieben worden [14].

Die zweite Fragestellung hatte zum Thema, ob sich Konzentrationen von Propofol in Vollblut oder Blutplasma unterscheiden. Die Verteilung der Datenpunkte entlang der Regressionsgeraden im Streudiagramm ließ auf einen hohen linearen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen schließen. Der Mittelwert der Differenzen (CpVB – CpPL) beträgt 0.12 µg / ml und zeigt, dass Vollblutkonzentrationen von Propofol geringfügig größer sind als Plasmakonzentrationen.
Miekisch et al. kamen in einer Studie zum gleichen Ergebnis und führten die höheren Konzentrationen von Propofol im Vollblut auf den möglichen Verlust durch Eiweißausfällung im Rahmen der Analyse zurück [22]. Fan et al. beobachteten ebenfalls, dass sich Propofolkonzentrationen in Vollblut und Plasma unterscheiden. Des Weiteren wiesen sie nach, dass auch die Dauer der Lagerung, sowie die Art der Applikation (Bolus oder kontinuierliche Infusion) von Propofol Einfluss auf die verschiedenen Konzentrationen hat. Als Ursache nannten sie eine

Umverteilung von Propofol in die Erythrozyten [6]. Grossherr et al. wiesen einen Unterschied der Vollblut - und Plasmakonzentrationen von Propofol bei Schaf, Ziege und Schwein von 5 – 10 % nach [9]. Von einer klinischen Relevanz der in dieser Studie am Menschen gemessenen Unterschiede ist aufgrund der geringen Größe allerdings nicht auszugehen.

In der dritten Fragestellung sollte geklärt werden, ob die Änderung der Zielkonzentration von Propofol eine Änderung der Konzentration von Propofol in der Ausatemluft des Patienten nach sich zieht.
In den Übersichtsgrafiken Abbildung 19 – 27 ist zu erkennen, dass das Signal des DMS_1 eindeutig dem der Blutkonzentrationen von Propofol folgt.

Es werden nicht nur die Bolusapplikationen zur Narkoseeinleitung durch den DMS_1 erfasst, sondern auch die folgenden Zielkonzentrationsänderungen.
Nicht oder nur unzureichend werden kleinere Änderungen der Zielkonzentration (CpPL_TCI < 1 µg / ml) sowie kurzfristige Dosissteigerungen abgebildet
(Abbildung 24).

Die Antwort auf Frage 4 soll erläutern, wie genau mit dem hier verwendeten Demonstrationssensor (DMS_1) Atemgaskonzentrationen von Propofol im Vergleich zu dem Referenzverfahren der Thermodesorption bestimmt werden können.
Grafisch konnte auch hier durch ein Bland – Altman – und ein Streudiagramm gezeigt werden, dass der DMS_1 Atemgaskonzentrationen von Propofol zuverlässig über einen weiten Bereich zu messen vermag. Des Weiteren konnte jedoch gezeigt werden, dass die DMS_1 – Werte abhängig vom Messbereich von den TENAX – Werten abwichen. Hier wurde durch den DMS_1 im unteren Messbereich eher zu niedrig, im oberen Messbereich eher zu hoch gemessen.
Die Ursache hierfür kann im Messaufbau liegen, der dem DMS_1 als kontinuierlich gemessenen Parameter ein Gemisch aus in – und exspiratorischen Atemgasen zuführte. Der Mittelwert der Differenzen zwischen DMS_1 - und TENAX - Werten war mit 0.39 ppb allerdings gering
Kontinuierliche Messungen von Atemgaskonzentrationen an Propofol durch den DMS_1 waren bislang nur am Tiermodell durchgeführt worden. Die Autoren

beobachteten dort jedoch ein durchweg zu hohes Messen des DMS_1 mit einem Mittelwert der Differenzen zwischen DMS_1 und TENAX von 5.2 ppb [12].
Grundsätzlich gibt es bislang keine Studie, die die kontinuierliche Bestimmung von Propofol in der Ausatemluft eines Patienten mit dem kalibrierten Verfahren des DMS_1 über den Verlauf eines Routineeingriffs beschreibt.

Frage 5 sollte klären, wie genau das TCI - System die Plasmakonzentration von Propofol vorhersagt.
Die in dieser Arbeit verwendeten TCI - Pumpen zur Applikation von Propofol und Remifentanil arbeiteten mit pharmakokinetischen Modellen, die unter Einbeziehung verschiedener Patientenmerkmale die Konzentration der Medikamente im Blut des Patienten berechnen sollten.
Betrachtet man die Korrelations - und Regressionsanalysen der errechneten Blutplasmakonzentrationen mit denen durch das Referenzverfahren bestimmten Blutplasmakonzentrationen, so erhält man in der Korrelationsanalyse
$r = 0.96 \pm 0.02$ für CpPL mit CpPL_errechnet, in der Regressionsanalyse
$R^2 = 0.93 \pm 0.12$ für CpPL mit CpPL_errechnet. Diese Werte lassen einen linearen Zusammenhang beider Messmethoden annehmen.
Jedoch zeigt das Bland - Altman - Diagramm, dass die errechneten Plasmakonzentrationen nahezu durchweg zu niedrig angegeben wurden und die Differenzen der Wertepaare besonders bei höheren Plasmakonzentrationen zunehmen. Die Übersichtsgrafiken der Patienten verdeutlichen, dass der Unterschied zwischen errechneten und per Referenzverfahren bestimmten Plasmakonzentrationen von Propofol nach Applikation des Einleitungsbolus besonders groß ist.
Bislang wurde in mehreren Studien die errechneten Plasmakonzentrationen von Propofol mit anderen Verfahren wie zum Beispiel der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) über verschiedene Zielkonzentrationen von Propofol verglichen [1, 4, 15, 27, 28].
Außer Bailey et al. kamen alle Autoren zum gleichen Ergebnis wie diese Studie, nämlich, dass die Plasmakonzentrationen von Propofol durch pharmakokinetische Modelle ungenau und falsch zu niedrig berechnet werden. Hoymork et al. erkannten sogar, dass die Diskrepanz bei hohen Serumkonzentrationen besonders groß war.

Lassen die Korrelations - und Regressionsanalysen zwar einen Zusammenhang zwischen den Parametern annehmen, so divergieren die tatsächlich gemessenen Konzentrationen doch beträchtlich.
Die Tatsache, dass beide Autoren arterielle statt venöse Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Propofol heranzogen mindert jedoch die Vergleichbarkeit der Studien, da bislang noch nicht klar ist, ob sich arterielle und venöse Plasmakonzentrationen von Propofol beim Menschen unterscheiden.
Kamysek et al. fanden heraus, dass sich beim Schwein venöse und arterielle Propofolkonzentrationen jedoch nahezu gleichen [16]. Grossherr et al. wiesen nach, dass arterielle Blutkonzentrationen von Propofol keine höhere Korrelationen zu gemessenen Atemgaskonzentrationen haben als venöse [8]. Miekisch et al. kamen zu einem entgegengesetzten Ergebnis und fanden einzig zwischen arteriellen Konzentrationen von Propofol Korrelationen mit Atemgaskonzentrationen. Sie bestimmten in ihrer Studie zwar die unterschiedlichen Konzentrationen von Propofol in periphervenösem, zentralvenösem und arteriellen Blut, ließen etwaige Konzentrationsunterschiede jedoch unbeachtet [22].

Die sechste Fragestellung in dieser Arbeit sollte klären, welcher der beobachteten Parameter die Applikation eines Bolus Propofol am schnellsten wiedergibt.
In dieser Frage kommen bei dieser Studie nur die kontinuierlich gemessenen Parameter BIS und CpG_S in Betracht.
Der BIS dient dabei als Surrogat - Parameter für die Wirkung von Propofol im Gehirn. Hier wurden für beide Parameter die Änderungszeiten (Δt) bestimmt, also die Zeit, die für die maximale Änderung des Wertes der Parameter benötigt wird.
Der DMS_1 benötigte 976 ± 118 Sekunden, der BIS 367 ± 103 Sekunden.
Eine andere Studie mit gleichem Messzeitraum detektierte die maximale BIS - Änderung nach 219 ± 62 Sekunden [14]. Hier wurde die Bolusapplikation jedoch per Hand über 10 Sekunden durchgeführt und nicht wie in dieser Studie durch das TCI - System. In der gleichen Studie wurde per IMR - MS ebenfalls die Atemgaskonzentration von Propofol in Echtzeit gemessen. Hier konnte eine maximale Änderung der Atemgaskonzentration von Propofol bereits 208 ± 57 Sekunden nach Injektion des Bolus festgestellt werden [14]. In einer anderen Studie nach 333.8 ± 70 Sekunden mit PTR - MS [26]. Grossherr et al. wiesen in

einer Studie an Schweinen die maximale Änderung nach Applikation eines Bolus Propofol mit IMR - MS sogar schon nach 112 Sekunden nach [10].

Trotz hoher Analysegeschwindigkeit ist der Nachweis von Propofol im Atemgas nach einer Bolusapplikation unabhängig vom Messverfahren nur verzögert möglich.

Konnte ein zusammen mit Propofol intravenös verabreichter Bolus Ethanol in einem Tiermodell ungleich schneller in der Ausatemluft detektiert werden, so fiel seine Konzentration auch schneller ab [10].

Der Grund für die Latenz, mit der Propofol in der Atemluft erscheint ist also nicht nur in der Art der Analyse zu suchen, sondern auch in der pharmakokinetischen Beziehung zwischen Propofol und Lunge.

Aufgrund seiner Lipophilie vermuten mehrere Autoren, dass Propofol zwar gut in die Lunge aufgenommen, aber erst verzögert die Blut - Luft - Schranke passiert und in die Alveole abgegeben wird [2, 10, 18, 26].

In dieser Studie könnte dies die langsame Abnahme der Atemgaskonzentrationen von Propofol nach Beenden der Applikation erklären.

Trotz der Latenz in der Darstellung wurde alleine durch den DMS_1 die Applikation des Bolus Propofol mit der folgenden Spitzenkonzentration von Propofol im Atemgas abgebildet. Mit diskontinuierlichen Messverfahren war dies nicht möglich.

Während die Plasmakonzentrationen von Propofol nach Beenden der Infusion des Medikaments rasch abfallen, konnte gezeigt werden wie sich der Abfall der Atemgaskonzentrationen langsamer vollzieht. Dies deckt sich mit der Beobachtung anderer Autoren, die in verschiedenen Studien eine ähnliche Kinetik von Propofol im Atemgas nach Beenden einer Infusion oder der Applikation eines Bolus beobachteten [8, 14].

Die Ursache ist hierfür jedoch nicht in der Analysegeschwindigkeit des DMS_1 zu suchen, da dieses Phänomen auch mit dem Referenzverfahren nachweisbar ist und auch in anderen Studien unter Verwendung von IMR - MS beschrieben wird [14]. Der steile, aber verzögerte Anstieg der Atemgaskonzentration von Propofol nach Applikation eines Bolus, gepaart mit dem flachen Abfall der Konzentration nach Beenden einer kontinuierlichen Propofolinfusion lässt die Lunge als ein Reservoir in der Pharmakokinetik von Propofol erscheinen.

Boer et al. beschrieben, dass zwei Minuten nach Beginn einer Propofolinfusion keine transpulmonalen Konzentrationsunterschiede mehr nachweisbar sind [2].

Es ist also zu Beginn einer Propofolinfusion von einer Aufsättigung des Lungengewebes auszugehen. Erst danach wird Propofol in die Alveole abgegeben und erscheint im Atemgas. Die Mengen, welche dabei abgegeben werden bewegen sich im Bereich weniger “parts per billion“ und sind für die Elimination von Propofol zu vernachlässigen.
Zusätzlich gibt es in der Pharmakokinetik von Propofol in der Lunge auch spezienspezifische Unterschiede. So konnten Grossherr et al. nachweisen, dass die Lunge des Schweins im Verhältnis zur Blutkonzentration mehr Propofol in das Atemgas abgibt als die menschliche Lunge [7].
Somit konnte gezeigt werden, dass trotz unterschiedlicher Messverfahren die pharmakokinetische Interaktion von Propofol und Lunge eine natürliche Limitierung des Nachweises von Propofol im Atemgas bedingt.

Als letzte Frage sollte die Arbeit beantworten, ob es unter Berücksichtigung der Größe des Patientenkollektivs lineare Zusammenhänge zwischen Atemgas - und Plasmakonzentrationen von Propofol gibt.
Hierzu sollen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson herangezogen werden, die für die Testung auf Zusammenhänge zwischen den Parametern berechnet wurden. Es muss dabei betont werden, dass aufgrund der mangelnden Anzahl an untersuchten Patienten lediglich Trends und Richtungen erkannt werden sollen und eine echte statistische Betrachtung nicht zulässig ist.
Betrachtet man die Korrelation zwischen CpG_S und Propofolkonzentration im Blutplasma, so ist $r = 0.31 \pm 0.18$. Zwischen Referenzverfahren TENAX und Blutplasma beträgt $r = 0.64 \pm 0.27$. Ein linearer Zusammenhang ist also zwischen dem Referenzverfahren TENAX und den Plasmakonzentrationen von Propofol wahrscheinlicher als zwischen den Werten des Demonstrationssensors und den Plasmakonzentrationen.
Die mangelnde Korrelation der unterschiedlichen Atemgasparameter mit der Blutplasmakonzentration ist hierauf der einen Seite in der mangelnden Analysegeschwindigkeit des DMS_1 zu suchen und in der Tatsache, dass die Abnahme von CpG_T endexpiratorisch erfolgte, während das DMS_1 mit einem kontinuierlichen Seitenstrom arbeitete, also ein Gemisch von In - und Exspiration analysierte.
Allerdings muss wieder die Pharmakokinetik und die Wechselbeziehung von

Propofol und Lunge berücksichtigt werden. Grafisch ist leicht erkennbar, dass die Signale des DMS_1 sowie die TENAX Messungen den Werten der Blutkonzentrationen mit Verzögerung folgen. Bei gleichzeitiger Bestimmung der Werte aller Parameter zu den Messzeitpunkten ist es also nicht verwunderlich, dass es rechnerisch nur zu niedrigen Korrelationen zwischen den Werten der Atemgas - und Blutkonzentrationen von Propofol kommt, da die Atemgasparameter die Änderung der Konzentration von Propofol erst verzögert abbildeten.

Die grafischen Verläufe der Parameter zueinander in den Abbildungen 19 - 27 lassen jedoch einen höheren Zusammenhang annehmen.

In einer anderen Studie konnte zwischen venösen Blutplasmakonzentrationen und endtidaler Propofolkonzentration ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0.73$ errechnet werden [23]. Hier erfolgte die Applikation von Propofol jedoch mit einer kontinuierlichen Rate von 3.9 mg / kg Körpergewicht / h und die Probenentnahme mindestens 15 Minuten nach Änderung der Zielkonzentration von Propofol. Es fanden sich also statischere Bedingungen als in der vorliegenden Studie. Miekisch et al. fanden wie bereits oben erwähnt nur Korrelationen zwischen arteriellen Blutkonzentrationen und Atemgaskonzentrationen von Propofol. Hier konnte ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0.849$ errechnet werden [22].

Ein linearer Zusammenhang zwischen Konzentrationen von Propofol in venösem Blutplasma und Atemgas ist unter Berücksichtigung von Studienprotokoll und verwendeter Messverfahren also anzunehmen aber konnte hier nicht nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei neun Patienten die Konzentration von Propofol über den gesamten Verlauf einer Allgemeinanästhesie mit verschiedenen Verfahren in Vollblut, Blutplasma und Atemgas kontinuierlich und diskontinuierlich gemessen.
Die Einleitung der Narkose erfolgte dabei mit einem Bolus Propofol, die Aufrechterhaltung mit verschiedenen den jeweiligen Phasen eines operativen Eingriffs angepassten Zielkonzentrationen, die automatisch über ein TCI – System appliziert wurden.
Besonderes Augenmerk galt in dieser Studie einem elektrochemischen Demonstrationssensor (DMS_1), zur kontinuierlichen quantitativen Messung der Konzentration von Propofol im Atemgasgemisch der Patienten. Die Messung der Atemgaskonzentration und die kontinuierlich berechnete Blutplasmakonzentration wurden dabei mit erprobten und validen Referenzverfahren diskontinuierlich überprüft. Als ein Surrogat – Parameter für die Wirkung von Propofol kam dabei der Bispectral Index zum Einsatz.

Es konnte in dieser Studie Folgendes gezeigt werden:

1. Die Einleitung einer Narkose mit einem Bolus Propofol wird sicher und zuverlässig durch den DMS_1 bei allen Patienten abgebildet. In dieser Studie wurde zum ersten Mal mit einem anderen Verfahren als der Massenspektrometrie eine Bolusapplikation von Propofol im Atemgas eines Menschen beschrieben.

2. Konzentrationen von Propofol sind im Vollblut höher als im Blutplasma. Die durchschnittliche Differenz betrug 0.12 µ / ml. Die Ursache hierfür ist möglicherweise in der Analysetechnik [22], der Dauer der Lagerung der Proben [6] oder in einer Umverteilung von Propofol in die Erythrozyten zu suchen [6]. Von einer klinischen Relevanz ist aufgrund der geringen Größe der Unterschiede nicht auszugehen.

3. Das Signal des DMS_1 folgt mit Verzögerung zuverlässig den unterschiedlichen Konzentrationen von Propofol im Blutplasma der Patienten, welche über den Verlauf eines operativen Eingriffs durch das TCI – System angesteuert werden. Lediglich Änderungen, bei denen der Betrag von CpPL_TCI unterhalb von 1 µg / ml blieb wurden durch den DMS_1 nicht abgebildet.

4. Der DMS_1 misst mit geringen systemischen Fehlern die Konzentration von Propofol im Atemgas der untersuchten Patienten. Dabei kam es im Vergleich zum Referenzverfahren im unteren Messbereich zu Abweichungen nach unten und im oberen Messbereich zu Abweichungen nach oben.
   Im Durchschnitt divergierten die Wertepaare um 0.4 ppb. Dieses ist die erste Studie, in der die kontinuierliche Messung der Konzentration von Propofol im Atemgas am Menschen mit dem DMS_1 beschrieben wird.

5. Das in dieser Studie zur Applikation von Propofol verwendete TCI – System und das zugrunde liegende pharmakokinetische Modell nach Marsh et al. [21] geben die Blutplasmakonzentration von Propofol durchweg falsch zu niedrig an. Dies wurde bereits in anderen Studien mehrfach beschrieben. Des Weiteren wird durch das TCI – System der steile Anstieg und hohe Spitzenwert der Konzentration von Propofol nach Applikation eines Bolus nicht wiedergegeben.

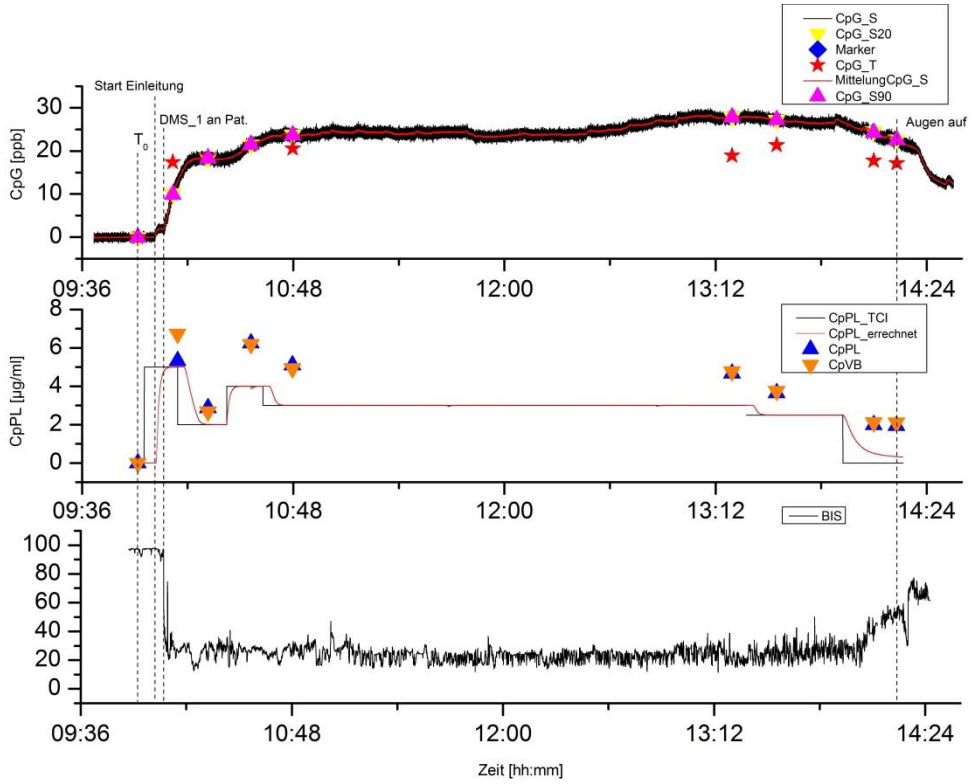
6. Die Applikation eines Bolus Propofol zur Einleitung einer Narkose wird am schnellsten durch den Surrogat – Parameter BIS erfasst. Die maximale Änderung des Parameters wurde in dieser Studie nach 367 ± 103 Sekunden gemessen. Der DMS_1 benötigte 976 ± 118 Sekunden.
   Im Tiermodell und mit verschiedenen Verfahren der Massenspektrometrie wurden zwar durch andere Autoren geringere Änderungszeiten erreicht, jedoch mit hohem apparativem und finanziellen Aufwand und mit der natürlichen Limitierung, die durch die Pharmakokinetik von Propofol in der Lunge allen Verfahren der Atemgasmessung gemein ist. Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass Propofol sich nach Applikation zunächst in der Lunge ansammelt bevor es schließlich die Blut – Luft – Schranke passiert und im

Atemgas nachweisbar ist. Nach Beenden einer Propofolinfusion sinken die gemessenen Atemgaskonzentrationen nur langsam. Dies lässt die Lunge als ein Reservoir für Propofol erscheinen, eine Annahme, die durch die Beobachtungen anderer Autoren gestützt wird [8, 14]

7. Lineare Zusammenhänge zwischen den gemessenen Blutplasma – und Atemgaskonzentrationen dürfen aufgrund der geringen Stichprobengröße von n = 9 nicht propagiert werden. Es ist jedoch grafisch leicht zu erkennen, dass die Werte für Blutplasma und Atemgas einander folgen, wobei aufgrund oben beschriebener Besonderheiten in der Pharmakokinetik die Konzentrationen im Atemgas denen im Blutplasma folgen. Ein Zusammenhang ist daher stark anzunehmen, rechnerisch in dieser Studie aber nicht eindeutig nachweisbar.

Das Studienprotokoll wurde bewusst in die Umgebung alltäglicher, operativer Routineeingriffe gelegt um die Praktikabilität der verwendeten Verfahren zu überprüfen.
Die Erhebung der Messwerte, insbesondere der des DMS_1, geschah dabei nichtinvasiv, mit geringem apparativem Aufwand und vollkommen ungefährlich für den Patienten.
Stellt die Messung der Atemgaskonzentration von Propofol durch den DMS_1 zweifelsohne eine Novellierung im Monitoring totaler intravenöser Anästhesien dar, so hat es die beschriebenen Nachteile der mangelnden Analysegeschwindigkeit und Messungenauigkeit.
Ziel zukünftiger Studien kann sein, durch ständige Weiterentwicklung die in dieser Arbeit beschriebenen Nachteile des Demonstrationssensors zu beseitigen, sowie das Verhalten der Lunge in Aufnahme und Abgabe von Propofol genauer zu erforschen.
Dadurch kann die Messung von Propofol im Atemgas von Narkosepatienten einen Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit und Verbesserung der Steuerbarkeit von totalen intravenösen Anästhesien leisten.

6. Anhang



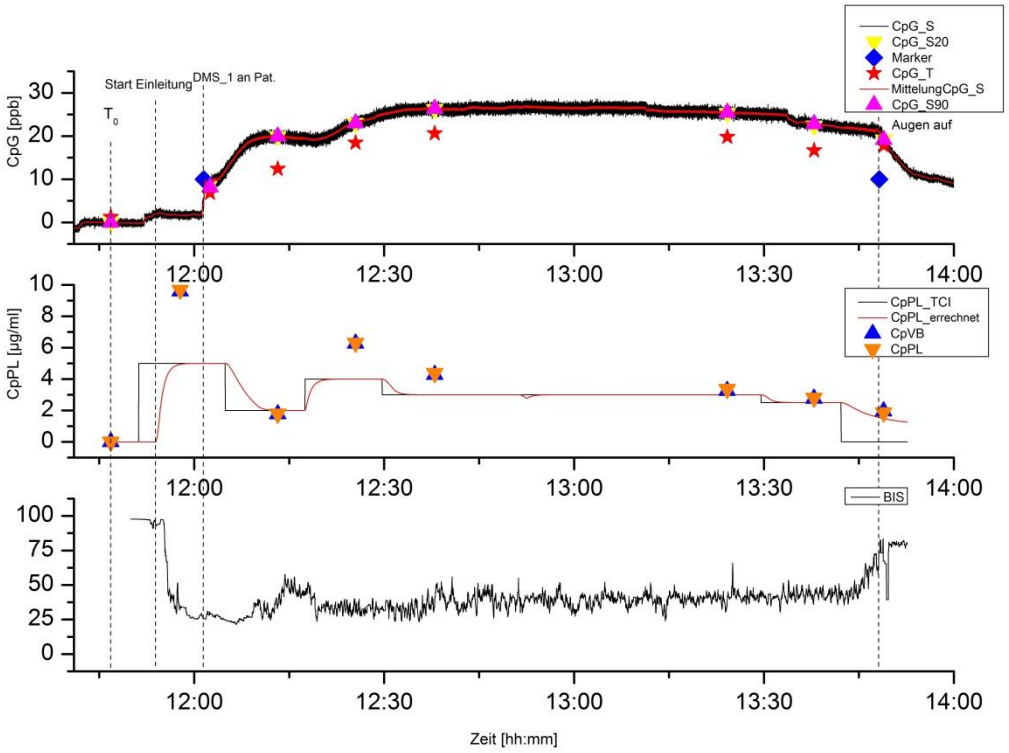
Parameter	Einheit									
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	4	5	1	2
CpG_T 1/2	ppb	0,00	17,4	18,5	19,7	21,0	16,4	21,2	17,9	17,3
CpG_T 2/2	ppb			18,9	23,2	20,1	21,4	21,5	17,5	17,0
CpG_T	ppb	0,00	17,4	18,7	21,4	20,5	18,9	21,4	17,7	17,1
CpG_S20	ppb	-0,03	10,1	18,3	21,5	23,7	27,9	27,1	24,5	22,6
CpG_S90	ppb	-0,03	9,89	18,3	21,5	23,7	27,8	27,2	24,2	22,5
CpPL	µg/ml	<0,01	5,33	2,87	6,26	5,10	4,68	3,66	2,00	1,96
CpVB	µg/ml	<0,01	6,73	2,68	6,19	4,93	4,76	3,74	2,11	2,10
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,00	3,00	2,50	0,00	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,01	3,96	3,00	3,00	2,50	0,50	0,33
HF	1/min	83	89	69	66	68	69	69	67	92
SAP	mmHg	115	95	101	84	82	84	90	87	108
MAP	mmHg	91	73	96	67	68	63	67	68	87
DAP	mmHg	74	60	92	55	58	50	52	50	71
SpO2	0%	100	100	94	100	100	100	99	100	100
BIS	1	98	38	21	27	27	22	22	40	50

Abbildung 19 TabellePatient HS31 17.02.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



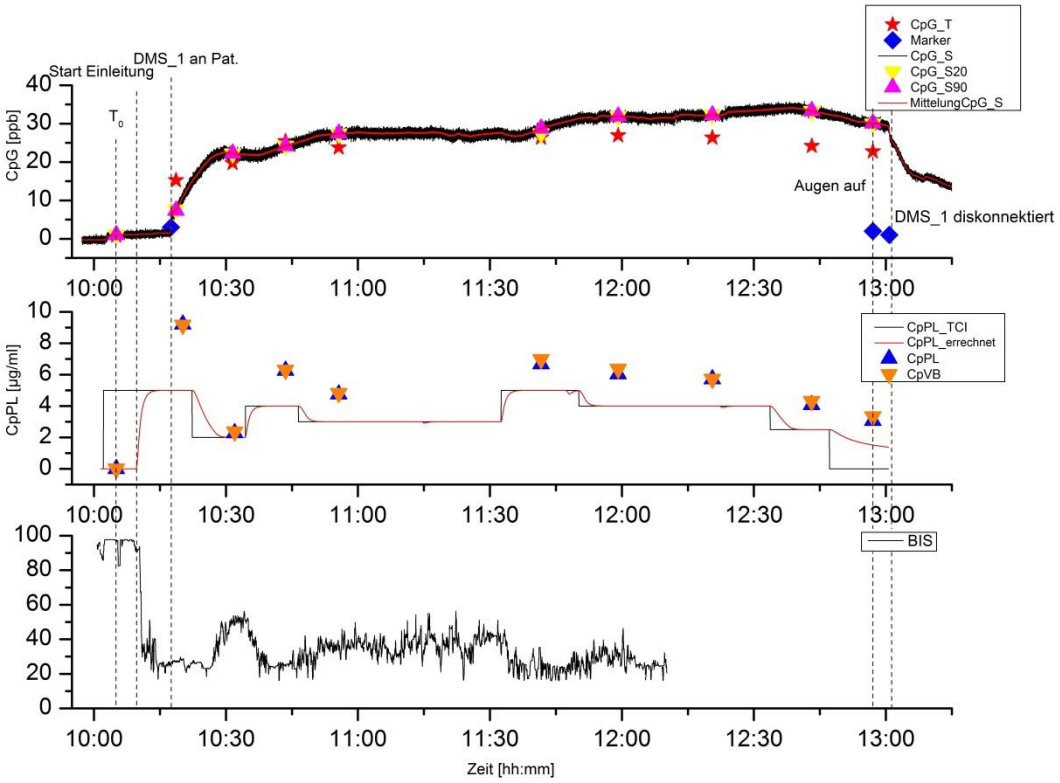
Parameter	Einheit								
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	4	5	1
CpG_T 1/2	ppb	1,37	6,81	11,7	17,7	18,1	20,4	18,9	17,8
CpG_T 2/2	ppb	1,08		13,1	19,2	23,2	19,2	14,4	
CpG_T	ppb	1,23	6,81	12,4	18,4	20,6	19,8	16,6	17,8
CpG_S20	ppb	0,00	8,92	19,9	23,0	26,2	25,3	22,4	19,1
CpG_S90	ppb	-0,02	8,16	19,9	23,0	26,3	25,5	22,8	19,1
CpPL	µg/ml	<0,01	9,68	1,78	6,30	4,37	3,36	2,79	1,85
CpVB	µg/ml	<0,01	9,60	1,77	6,27	4,29	3,26	2,76	1,96
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,00	3,00	2,50	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	4,94	2,01	4,00	3,00	3,00	2,50	1,48
HF	1/min	50	66	57	60	60	61	75	77
SAP	mmHg	110	101	94	81	86	97	95	130
MAP	mmHg	86	78	69	61	62	72	71	109
DAP	mmHg	72	66	54	49	51	60	59	79
SpO2	0%								
BIS	1	98	34	28	30	36	39	38	67

Abbildung 20 Übersicht Patient HS32 11.03.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



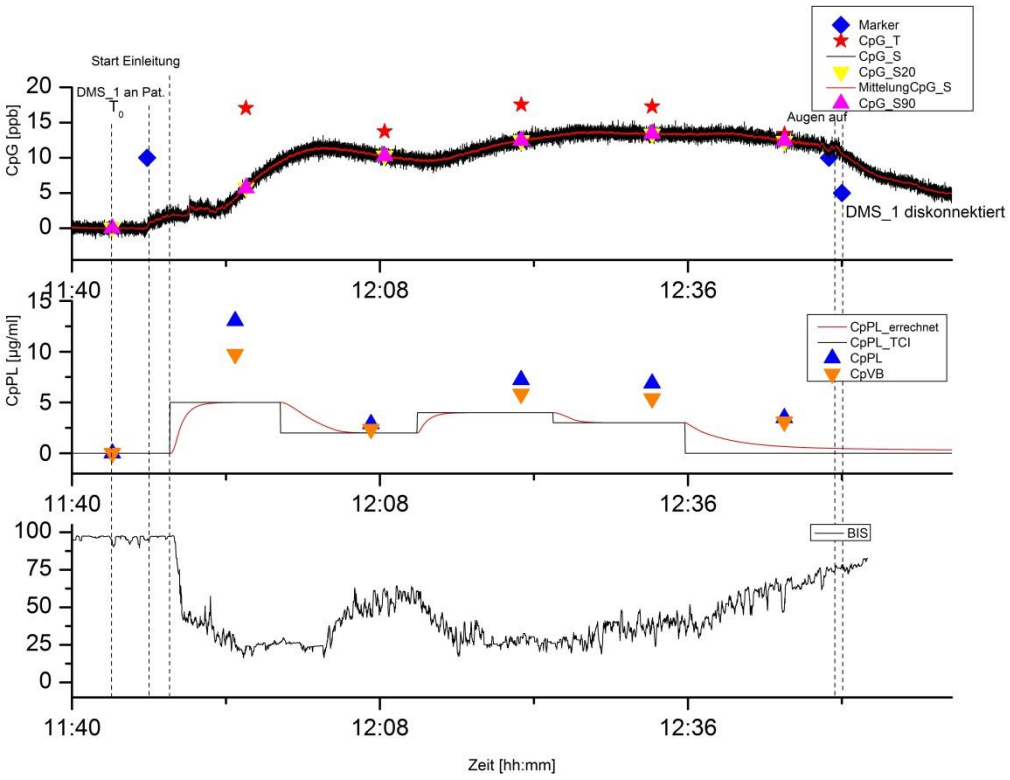
Parameter	Einheit										
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	4	5	6	7	1
CpG_T 1/2	ppb	0,96	11,3	19,2	25,2	26,0	26,7	28,8	25,9	24,7	21,5
CpG_T 2/2	ppb	0,68	19,2	20,3	25,6	21,5	26,0	25,1	26,8	23,7	24,0
CpG_T	ppb	0,82	15,2	19,7	25,4	23,8	26,4	26,9	26,4	24,2	22,7
CpG_S20	ppb	1,01	7,55	22,2	24,2	27,4	27,4	31,9	32,2	33,3	30,0
CpG_S90	ppb	1,00	7,38	22,3	24,2	27,4	28,7	31,9	32,2	33,3	30,1
CpPL	µg/ml	<0,01	9,21	2,28	6,26	4,75	6,68	6,03	5,71	4,08	3,07
CpVB	µg/ml	<0,01	9,16	2,36	6,29	4,81	6,96	6,35	5,88	4,30	3,33
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,00	5,00	4,00	4,00	2,50	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,00	5,00	4,00	4,00	2,50	1,52
HF	1/min	72	50	63	61	60	62	64	60	59	65
SAP	mmHg	149	103	106	96	91	103	107	100	95	99
MAP	mmHg	102	68	67	63	58	68	72	66	61	72
DAP	mmHg	74	47	47	44	39	48	52	47	43	53
SpO2	0%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
BIS	1	97	29	50	25	34	17	28			

Abbildung 21 Übersicht Patient HS33 17.03.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



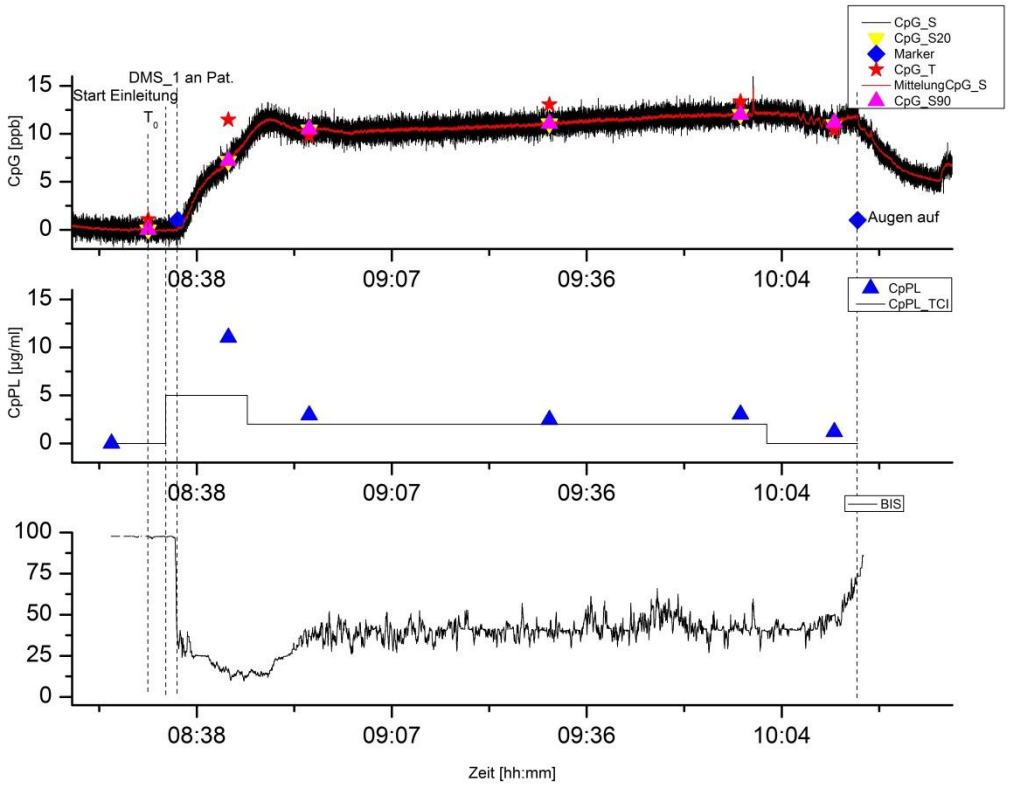
Parameter	Einheit						
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	1
CpG_T 1/2	ppb	0,27	15,8	13,4	17,7	16,3	13,5
CpG_T 2/2	ppb	0,00	18,4	14,1	17,4	18,2	13,2
CpG_T	ppb	0,14	17,1	13,7	17,5	17,3	13,4
CpG_S20	ppb	0,04	5,74	10,3	12,4	13,4	12,4
CpG_S90	ppb	0,00	5,70	10,2	12,4	13,4	12,4
CpPL	µg/ml	<0,01	13,04	2,90	7,22	6,89	3,47
CpVB	µg/ml	<0,01	9,74	2,36	5,83	5,38	3,08
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,00	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,01	4,00	3,00	0,66
HF	1/min	69	63	57	60	59	78
SAP	mmHg	136	106	105	93	96	78
MAP	mmHg	111	81	74	65	66	59
DAP	mmHg	41	43	55	49	50	36
SpO2	0%	100	100	99	99	98	100
BIS	1	95	25	49	30	37	52

Abbildung 22 ÜbersichtPatient HS34 01.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



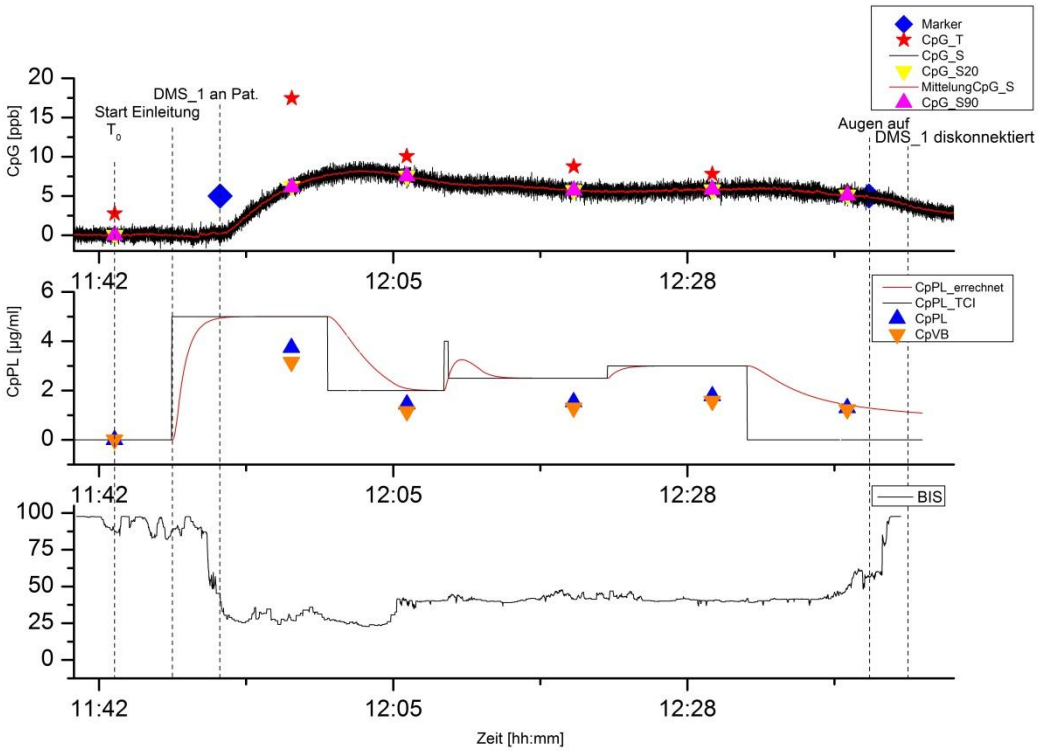
Parameter	Einheit						
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	1
CpG_T 1/2	ppb	1,08	11,8	5,88	13,1	13,0	10,6
CpG_T 2/2	ppb		11,1	13,7	13,0	13,7	10,2
CpG_T	ppb	1,08	11,5	9,8	13,0	13,4	10,4
CpG_S20	ppb	-0,01	7,15	10,4	11,1	12,0	11,0
CpG_S90	ppb	0,01	7,22	10,5	11,1	12,0	11,2
CpPL	µg/ml	<0,01	11,03	2,95	2,46	3,04	1,21
CpVB	µg/ml						
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,0	2,0	2,0	0,0
CpPL_predicted	µg/ml	0,00					
HF	1/min	68	45	45	44	43	54
SAP	mmHg	203	119	113	104	110	115
MAP	mmHg	154	89	84	77	82	92
DAP	mmHg	108	64	60	56	63	69
SpO2	0%	100	9	95	98	100	100
BIS	1	98	17	37	41	40	50

Abbildung 23 Übersicht Patient HS35 03.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



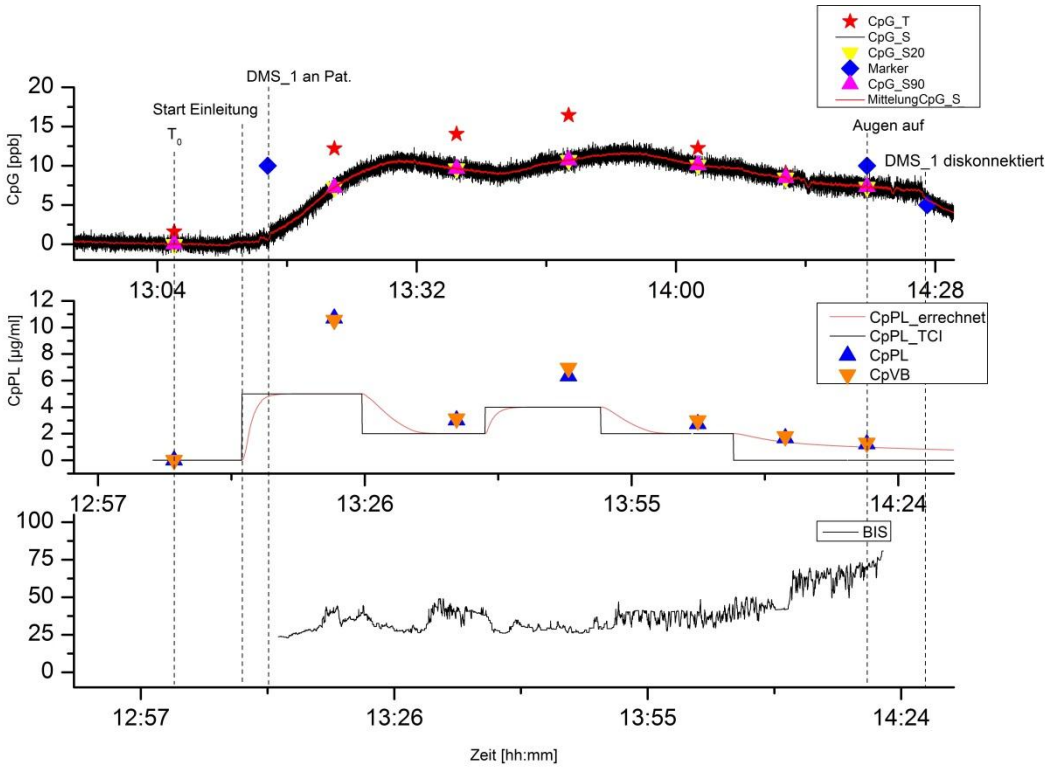
Parameter	Einheit						
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	1
CpG_T 1/2	ppb	2,77	16,4	8,49	8,34	5,68	5,63
CpG_T 2/2	ppb		18,5	11,6	9,18	9,90	
CpG_T	ppb	2,77	17,5	10,1	8,76	7,79	5,63
CpG_S20	ppb	0,00	6,24	7,55	5,71	5,80	5,14
CpG_S90	ppb	0,02	6,13	7,52	5,73	5,83	5,10
CpPL	µg/ml	<0,01	3,74	1,45	1,54	1,78	1,00
CpVB	µg/ml	<0,01	3,15	1,15	1,30	1,57	0,86
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	2,50	3,00	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,08	2,50	3,00	1,42
HF	1/min	83	78	79	78	78	79
SAP	mmHg	136	105	118	124	124	131
MAP	mmHg	118	88	92	93	94	94
DAP	mmHg	49	59	70	71	78	81
SpO2	0%						
BIS	1	88	27	40	41	40	49

Abbildung 24 ÜbersichtPatient HS36 08.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



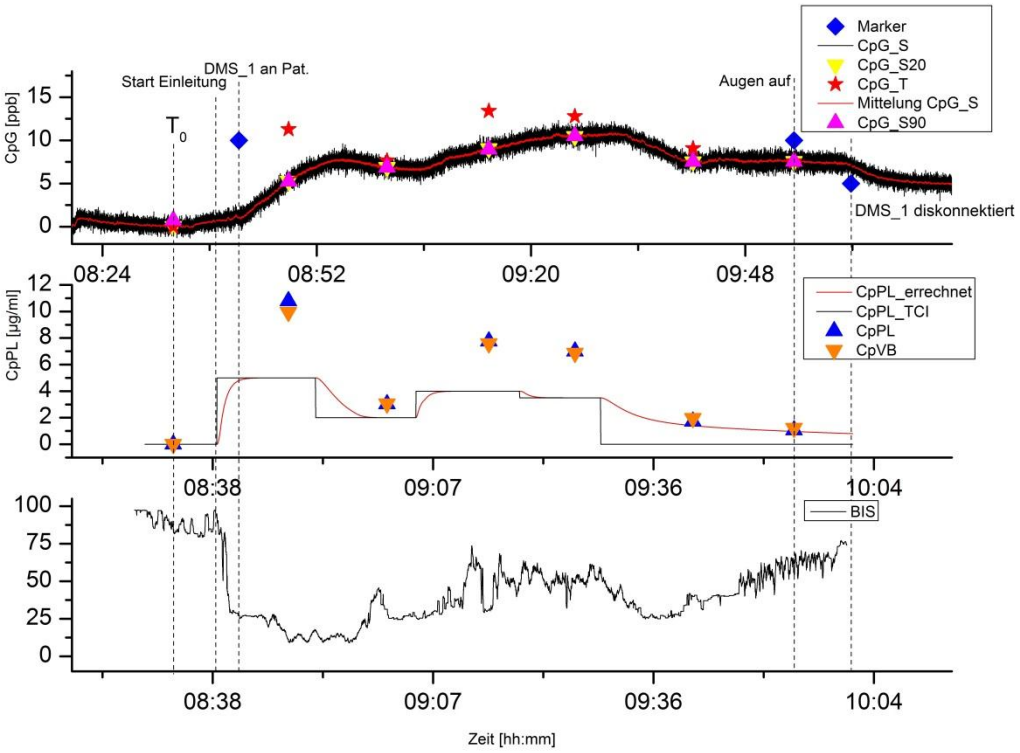
Parameter	Einheit							
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	4	1	2
CpG_T 1/2	ppb	1,11	6,47	14,7	14,8	12,7	9,23	6,42
CpG_T 2/2	ppb	2,12	17,9	13,4	18,1	11,8	8,95	7,58
CpG_T	ppb	1,62	12,2	14,0	16,4	12,2	9,09	7,00
CpG_S20	ppb	-0,02	7,24	9,63	10,7	10,1	8,46	7,28
CpG_S90	ppb	0,02	7,21	9,64	10,7	10,1	8,48	7,33
CpPL	µg/ml	<0,01	10,7	3,02	6,33	2,74	1,68	1,23
CpVB	µg/ml	<0,01	10,5	3,13	6,94	2,98	1,79	1,30
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	2,00	0,00	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	2,00	1,36	0,97
HF	1/min	62	52	57	54	51	52	
SAP	mmHg	123	90	102	100	93	96	
MAP	mmHg	72	67	72	70	65	67	
DAP	mmHg	65	50	52	51	49	50	
SpO2	0%							
BIS	1	98	38	42	27	35	63	70

Abbildung 25 Übersicht Patient HS37 08.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



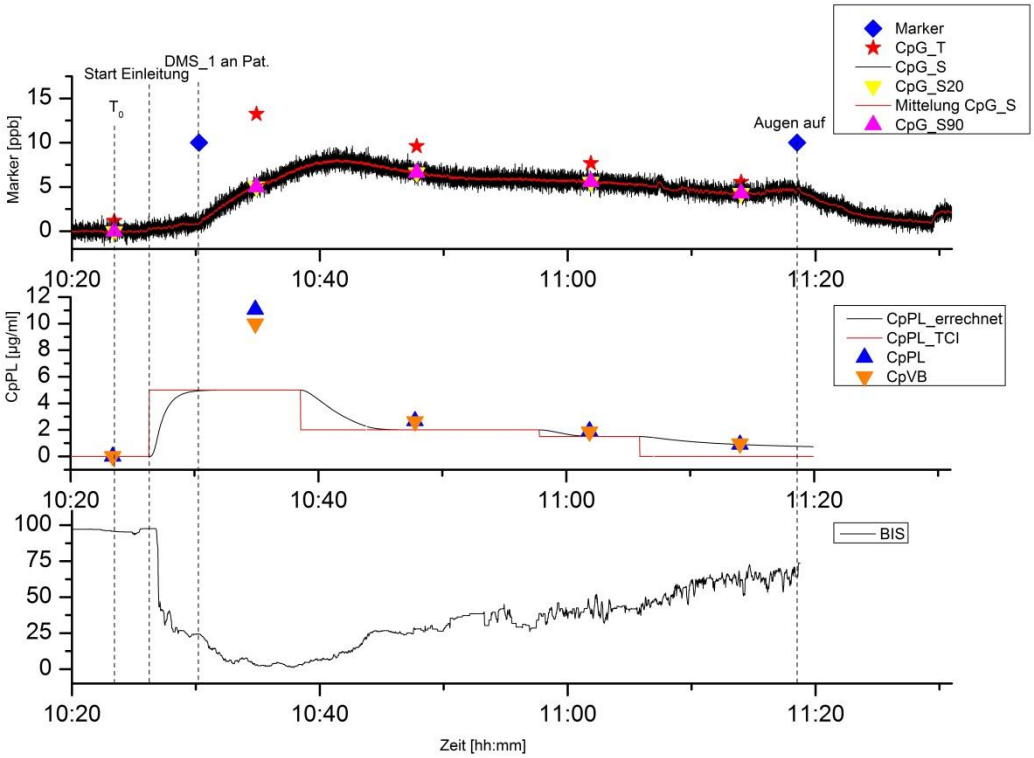
Parameter	Einheit							
Messzeitpunkt	T/S/A	0	1	1	2	3	1	2
CpG_T 1/2	ppb	0,00	9,74	8,00	12,7	12,5	8,89	8,08
CpG_T 2/2	ppb		12,8	7,30	14,1	13,1	9,23	7,00
CpG_T	ppb	0,00	11,3	7,65	13,4	12,8	9,06	7,54
CpG_S20	ppb	0,04	5,27	6,88	9,04	10,5	7,52	7,56
CpG_S90	ppb	0,75	5,26	6,88	8,97	10,5	7,54	7,57
CpPL	µg/ml	<0,01	10,8	3,03	7,77	7,01	1,73	1,07
CpVB	µg/ml	<0,01	9,94	3,05	7,58	6,86	1,95	1,21
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,50	0,00	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,00	4,00	3,50	1,40	0,96
HF	1/min	66	55	55	55	53	49	52
SAP	mmHg	124	100	103	93	91	103	132
MAP	mmHg	94	73	82	75	73	79	107
DAP	mmHg	79	63	68	3	61	66	85
SpO2	0%	97	97	98	97	99	98	99
BIS	1	85	10	31	31	49	40	54

Abbildung 26 Übersicht Patient HS39 14.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten



Parameter	Einheit					
Messzeitpunkt	T	0	1	1	2	1
CpG_T 1/2	ppb	1,15	10,8	9,92	7,64	5,97
CpG_T 2/2	ppb		15,6	9,29	7,70	5,14
CpG_T	ppb	1,15	13,2	9,60	7,67	5,55
CpG_S20	ppb	-0,03	5,02	6,61	5,54	4,28
CpG_S90	ppb	-0,02	5,00	6,05	5,58	4,30
CpPL	µg/ml	<0,01	11,1	2,67	1,91	0,90
CpVB	µg/ml	<0,01	9,99	2,62	1,85	0,95
CpPL_TCI	µg/ml	0,00	5,00	2,00	1,50	0,00
CpPL_predicted	µg/ml	0,00	5,00	2,00	1,52	0,90
HF	1/min	78	71	64	65	67
SAP	mmHg	171	105	90	103	132
MAP	mmHg	136	84	63	70	84
DAP	mmHg	98	63	48	55	60
SpO2	0%	97	98	97	99	99
BIS	1	96	3	28	38	62

Abbildung 27 Übersicht Patient HS40 14.07.2009

Tabelle: orange = Einleitung; gelb = Aufrechterhaltung der Narkose; grün = Ausleitung

T_0 = Zeitpunkt der Entnahme der Nullproben für Blut - und Atemgaskonzentrationen

DMS_1 an Pat. = Konnektion des DMS_1 an den Patienten

Patient	Variable		CpG_S	CpPL	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpG_T	r	0,84	0,74	-0,96	0,55
HS32	CpG_T	r	0,97	0,08	-0,57	0,33
HS33	CpG_T	r	0,92	0,53	-0,91	0,62
HS34	CpG_T	r	0,80	0,75	-0,98	0,78
HS35	CpG_T	r	0,92	0,42	-0,45	
HS36	CpG_T	r	0,66	0,97	-0,82	0,94
HS37	CpG_T	r	0,90	0,62	-0,98	0,76
HS39	CpG_T	r	0,87	0,78	-0,75	0,84
HS40	CpG_T	r	0,80	0,85	-1,00	0,93
Durschnitt			0,85	0,64	-0,82	0,72
s			0,09	0,27	0,20	0,21

Patient	Variable		CpG_T	CpPL	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpG_S	r	0,84	0,43	-0,80	0,15
HS32	CpG_S	r	0,97	0,10	-0,70	0,37
HS33	CpG_S	r	0,92	0,19	-0,72	0,30
HS34	CpG_S	r	0,80	0,23	-0,67	0,30
HS35	CpG_S	r	0,92	0,10	-0,24	
HS36	CpG_S	r	0,66	0,64	-0,94	0,68
HS37	CpG_S	r	0,90	0,36	-0,89	0,53
HS39	CpG_S	r	0,87	0,40	-0,49	0,50
HS40	CpG_S	r	0,80	0,37	-0,83	0,53
Durschnitt			0,85	0,31	-0,70	0,42
s			0,09	0,18	0,22	0,17

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpPL	r	0,74	0,43	-0,74	0,93
HS32	CpPL	r	0,08	0,10	-0,60	0,95
HS33	CpPL	r	0,53	0,19	-0,86	0,96
HS34	CpPL	r	0,75	0,23	-0,86	0,94
HS35	CpPL	r	0,42	0,10	-0,74	
HS36	CpPL	r	0,97	0,64	-0,85	0,99
HS37	CpPL	r	0,62	0,36	-0,68	0,98
HS39	CpPL	r	0,78	0,40	-0,76	0,99
HS40	CpPL	r	0,85	0,37	-0,82	0,98
Durschnitt			0,64	0,31	-0,77	0,96
s			0,27	0,18	0,09	0,02

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	CpPL	CpPL_errechnet
HS31	BIS	r	-0,96	-0,80	-0,74	-0,60
HS32	BIS	r	-0,57	-0,70	-0,60	-0,80
HS33	BIS	r	-0,91	-0,72	-0,86	-0,94
HS34	BIS	r	-0,98	-0,67	-0,86	-0,89
HS35	BIS	r	-0,45	-0,24	-0,74	
HS36	BIS	r	-0,82	-0,94	-0,85	-0,88
HS37	BIS	r	-0,98	-0,89	-0,68	-0,80
HS39	BIS	r	-0,75	-0,49	-0,76	-0,82
HS40	BIS	r	-1,00	-0,83	-0,82	-0,91
Durschnitt			-0,82	-0,70	-0,77	-0,83
s			0,20	0,22	0,09	0,11

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	CpPL	BIS
HS31	CpPL_errechnet	r	0,55	0,15	0,93	-0,60
HS32	CpPL_errechnet	r	0,33	0,37	0,95	-0,80
HS33	CpPL_errechnet	r	0,62	0,30	0,96	-0,94
HS34	CpPL_errechnet	r	0,78	0,30	0,94	-0,89
HS35	CpPL_errechnet	r				
HS36	CpPL_errechnet	r	0,94	0,68	0,99	-0,88
HS37	CpPL_errechnet	r	0,76	0,53	0,98	-0,80
HS39	CpPL_errechnet	r	0,84	0,50	0,99	-0,82
HS40	CpPL_errechnet	r	0,93	0,53	0,98	-0,91
Durschnitt			0,72	0,42	0,96	-0,83
s			0,21	0,17	0,02	0,11

Abbildung 28 Interindividuelle Korrelationen nach Pearson

Patient	Variable		CpG_S	CpPL	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpG_T	R^2	0,71	0,55	0,91	0,31
HS32	CpG_T	R^2	0,94	0,01	0,32	0,11
HS33	CpG_T	R^2	0,84	0,28	0,83	0,39
HS34	CpG_T	R^2	0,64	0,56	0,96	0,61
HS35	CpG_T	R^2	0,84	0,17	0,21	
HS36	CpG_T	R^2	0,43	0,94	0,68	0,88
HS37	CpG_T	R^2	0,81	0,39	0,95	0,58
HS39	CpG_T	R^2	0,76	0,60	0,57	0,71
HS40	CpG_T	R^2	0,63	0,73	0,99	0,87
Durschnitt			0,74	0,47	0,71	0,56
s			0,15	0,29	0,29	0,27

Patient	Variable		CpG_T	CpPL	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpG_S	R^2	0,71	0,19	0,65	0,02
HS32	CpG_S	R^2	0,94	0,01	0,50	0,14
HS33	CpG_S	R^2	0,84	0,04	0,52	0,09
HS34	CpG_S	R^2	0,64	0,05	0,45	0,09
HS35	CpG_S	R^2	0,84	0,01	0,06	
HS36	CpG_S	R^2	0,43	0,41	0,88	0,46
HS37	CpG_S	R^2	0,81	0,13	0,79	0,28
HS39	CpG_S	R^2	0,76	0,16	0,24	0,25
HS40	CpG_S	R^2	0,63	0,14	0,69	0,28
Durschnitt			0,74	0,13	0,53	0,20
s			0,15	0,13	0,26	0,14

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	BIS	CpPL_errechnet
HS31	CpPL	R^2	0,55	0,19	0,55	0,86
HS32	CpPL	R^2	0,01	0,01	0,36	0,90
HS33	CpPL	R^2	0,28	0,04	0,74	0,92
HS34	CpPL	R^2	0,56	0,05	0,73	0,88
HS35	CpPL	R^2	0,17	0,01	0,55	
HS36	CpPL	R^2	0,94	0,41	0,72	0,98
HS37	CpPL	R^2	0,39	0,13	0,46	0,95
HS39	CpPL	R^2	0,60	0,16	0,58	0,98
HS40	CpPL	R^2	0,73	0,14	0,67	0,97
Durschnitt			0,47	0,13	0,60	0,93
s			0,29	0,13	0,13	0,05

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	CpPL	CpPL_errechnet
HS31	BIS	R^2	0,91	0,65	0,55	0,36
HS32	BIS	R^2	0,32	0,50	0,36	0,64
HS33	BIS	R^2	0,83	0,52	0,74	0,89
HS34	BIS	R^2	0,96	0,45	0,73	0,78
HS35	BIS	R^2	0,21	0,06	0,55	
HS36	BIS	R^2	0,68	0,88	0,72	0,78
HS37	BIS	R^2	0,95	0,79	0,46	0,65
HS39	BIS	R^2	0,57	0,24	0,58	0,67
HS40	BIS	R^2	0,99	0,69	0,67	0,83
Durschnitt			0,71	0,53	0,60	0,70
s			0,29	0,26	0,13	0,16

Patient	Variable		CpG_T	CpG_S	CpPL	BIS
HS31	CpPL_errechnet	R^2	0,31	0,02	0,86	0,36
HS32	CpPL_errechnet	R^2	0,11	0,14	0,90	0,64
HS33	CpPL_errechnet	R^2	0,39	0,09	0,92	0,89
HS34	CpPL_errechnet	R^2	0,61	0,09	0,88	0,78
HS35	CpPL_errechnet	R^2				
HS36	CpPL_errechnet	R^2	0,88	0,46	0,98	0,78
HS37	CpPL_errechnet	R^2	0,58	0,28	0,95	0,65
HS39	CpPL_errechnet	R^2	0,71	0,25	0,98	0,67
HS40	CpPL_errechnet	R^2	0,87	0,28	0,97	0,83
Durschnitt			0,56	0,20	0,93	0,70
s			0,27	0,14	0,05	0,16

Abbildung 29 Interindividuelle Regressionen

7. Literaturverzeichnis

1. Bailey, J.M., C.T. Mora, and S.L. Shafer, *Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.* Anesthesiology, 1996. **84**(6): p. 1288-97.
2. Boer, F., *Drug handling by the lungs.* British journal of anaesthesia, 2003. **91**(1): p. 50-60.
3. Boshier, P.R., O.H. Priest, G.B. Hanna, and N. Marczin, *Influence of respiratory variables on the on-line detection of exhaled trace gases by PTR-MS.* Thorax, 2011. **66**(10): p. 919-20.
4. Coetzee, J.F., J.B. Glen, C.A. Wium, and L. Boshoff, *Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three parameter sets.* Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1328-45.
5. Cowley, N.J., P. Laitenberger, B. Liu, J. Jarvis, and T.H. Clutton-Brock, *Evaluation of a new analyser for rapid measurement of blood propofol concentration during cardiac surgery.* Anaesthesia, 2012. **67**(8): p. 870-4.
6. Fan, S.Z., H.Y. Yu, Y.L. Chen, and C.C. Liu, *Propofol concentration monitoring in plasma or whole blood by gas chromatography and high-performance liquid chromatography.* Anesthesia and analgesia, 1995. **81**(1): p. 175-8.
7. Grossherr, M., A. Hengstenberg, T. Meier, L. Dibbelt, K. Gerlach, and H. Gehring, *Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation.* Anesthesiology, 2006. **104**(4): p. 786-90.
8. Grossherr, M., A. Hengstenberg, T. Meier, L. Dibbelt, B.W. Igl, A. Ziegler, P. Schmucker, and H. Gehring, *Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery.* British journal of anaesthesia, 2009. **102**(5): p. 608-13.
9. Grossherr, M., E. Spies, A. Scheel, A. Hengstenberg, H. Gehring, and L. Dibbelt, *Differences of propofol concentrations in mammalian whole blood and in corresponding plasma samples analyzed by high performance liquid chromatography.* Clinical laboratory, 2007. **53**(5-6): p. 315-9.
10. Grossherr, M., B. Varadarajan, L. Dibbelt, P. Schmucker, H. Gehring, and A. Hengstenberg, *Time course of ethanol and propofol exhalation after*

bolus injection using ion molecule reaction-mass spectrometry. Analytical and bioanalytical chemistry, 2011. **401**(7): p. 2063-7.

11. Harrison, G.R., A.D. Critchley, C.A. Mayhew, and J.M. Thompson, *Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study.* British journal of anaesthesia, 2003. **91**(6): p. 797-9.
12. Hengstenberg A, G.M., Meier T, Dibbelt L, Gehring H, *Continuous real-time monitoring of propofol in breathing gas during anesthesia.* Anesthesiology 2006. **105**(A577).
13. Hornuss, C., S. Praun, J. Villinger, A. Dornauer, P. Moehnle, M. Dolch, E. Weninger, A. Chouker, C. Feil, J. Briegel, M. Thiel, and G. Schelling, *Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia.* Anesthesiology, 2007. **106**(4): p. 665-74.
14. Hornuss, C., D. Wiepcke, S. Praun, M.E. Dolch, C.C. Apfel, and G. Schelling, *Time course of expiratory propofol after bolus injection as measured by ion molecule reaction mass spectrometry.* Analytical and bioanalytical chemistry, 2012. **403**(2): p. 555-61.
15. Hoymork, S.C., J. Raeder, B. Grimsmo, and P.A. Steen, *Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence.* Acta anaesthesiologica Scandinavica, 2000. **44**(9): p. 1138-44.
16. Kamysek, S., P. Fuchs, H. Schwoebel, J.P. Roesner, S. Kischkel, K. Wolter, C. Loeseken, J.K. Schubert, and W. Miekisch, *Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation.* Analytical and bioanalytical chemistry, 2011. **401**(7): p. 2093-102.
17. Kita F, F.K., Miyawaki T, Masahiko S, *Determination of propofol in blood by high performance liquid chromatography.* Okayama Shigakkai Zasshi, 2002. **21**: p. 191-194.
18. Kuipers, J.A., F. Boer, W. Olieman, A.G. Burm, and J.G. Bovill, *First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model.* Anesthesiology, 1999. **91**(6): p. 1780-7.
19. Larsen, R., *Anästhesie*. Vol. 8. 2006, München: Elsevier GmbH.

20. Laurila, T., T. Sorvajarvi, J. Saarela, J. Toivonen, D.W. Wheeler, L. Ciaffoni, G.A. Ritchie, and C.F. Kaminski, *Optical detection of the anesthetic agent propofol in the gas phase.* Analytical chemistry, 2011. **83**(10): p. 3963-7.
21. MARSH, B., M. WHITE, N. MORTON, and G.N.C. KENNY, *PHARMACOKINETIC MODEL DRIVEN INFUSION OF PROPOFOL IN CHILDREN.* British journal of anaesthesia, 1991. **67**(1): p. 41-48.
22. Miekisch, W., P. Fuchs, S. Kamysek, C. Neumann, and J.K. Schubert, *Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS.* Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2008. **395**(1-2): p. 32-7.
23. Perl, T., E. Carstens, A. Hirn, M. Quintel, W. Vautz, J. Nolte, and M. Junger, *Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry.* British journal of anaesthesia, 2009. **103**(6): p. 822-7.
24. Perl, T., E. Carstens, A. Hirn, M. Quintel, W. Vautz, J. Nolte, and M. Jünger, *Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry.* British journal of anaesthesia, 2009. **103**(6): p. 822-827.
25. Schnider, T. and C. Minto, *Pharmacokinetic models of propofol for TCI.* Anaesthesia, 2008. **63**(2): p. 206-206.
26. Takita, A., K. Masui, and T. Kazama, *On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients.* Anesthesiology, 2007. **106**(4): p. 659-64.
27. Vuyk, J., T. Lim, F.H. Engbers, A.G. Burm, A.A. Vletter, and J.G. Bovill, *The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women.* Anesthesiology, 1995. **83**(1): p. 8-22.
28. Wietasch, J.K., M. Scholz, J. Zinserling, N. Kiefer, C. Frenkel, P. Knufermann, U. Brauer, and A. Hoeft, *The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanil: a clinical investigation with two propofol formulations.* Anesthesia and analgesia, 2006. **102**(2): p. 430-7.
29. Zhou, Q., W. Wang, H. Cang, Y. Du, F. Han, C. Chen, S. Cheng, J. Li, and H. Li, *On-line measurement of propofol using membrane inlet ion mobility spectrometer.* Talanta, 2012. **98**: p. 241-6.

8. Danksagungen

Ich danke meinem Doktorvater Professor Dr. med. H. Gehring für die intensive, liebevolle und ausdauernde Betreuung, die er mir bei der Erstellung dieser Arbeit hat zukommen lassen. Des Weiteren danke ich PD Dr. med. M. Grossherr, der besonders zu Beginn, während der Datenerhebung und während vieler Tiefpunkte stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit Rat zur Seite stand.
Ein weiterer Dank geht an Dr. A. Hengstenberg und die Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA für die Überlassung der Daten, die Analyse der Atemgasproben und die gute Zusammenarbeit, sowie an Ellen Spies und Dr. L. Dibbelt für die Analyse der Blutproben.
Zuletzt geht ein besonderer und großer Dank an meine Eltern und meine Schwester Wiebke, die mich intensiv unterstützten, zur Seite standen und mir über Zweifel und Frustration hinweghalfen.

9. Lebenslauf

1. Persönliche Daten:

Name	Axel Rand
Geburtsdatum	28. April 1986
Geburtsort	Bielefeld

2. Hochschulstudium:

04 / 2006 – 03 / 2008	Humanmedizin, vorklinischer Studienabschnitt, Georg – August – Universität Göttingen
04 / 2008 – 06 / 2012	Humanmedizin, klinischer Studienabschnitt, Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Campus Lübeck
06 / 2012	Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt

3. Beruflicher Werdegang:

Seit 07 / 2012	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv -, Palliativ - und Schmerzmedizin des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum Leitung: Prof. Dr. Peter Zahn

4. Zeitraum der Dissertation:

   03 / 2009 – 11 / 2013

5. Publikationen:

   1. Gehring, H., Coley, M., Dibbelt, L., Großherr, M., Hastedt, L., Hengstenberg, A., Olsson, S., Rand, A., Schüller, C., Spies, E., Varadarajan, B., *Propofol – Messung im Atemgas.* Drägerbericht 2009, Drägerwerk AG & Co. KG