

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

**Die Korrelationen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft, im
Gehirngewebe und im Blutplasma sind vergleichbar.**

Eine tierexperimentelle Arbeit

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Timo Brausch

geb. am: 12.09.1982 in Essen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung.....	6
1.1 Deutsche Version	6
1.2 Summary.....	7
2. Einleitung	9
2.1 Historie des Propofol	9
2.2 Anwendung von Propofol in der Anästhesie und Intensivmedizin.....	10
2.3 Messung von Propofol in der Ausatemluft.....	10
2.4 Pharmakodynamik	11
2.5 Pharmakokinetik	11
2.5.1 Pharmakokinetische Modelle	12
2.5.2 Ionenmobilitätsspektrometrie	14
2.6 Messung von Propofol im Plasma und im Gewebe.....	16
2.6.1 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie (HPLC/MS)	16
2.7 Qualitätssicherung in der Analytik	17
2.7.1 Linearität	17
2.7.2 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze	17
2.7.3 Selektivität.....	18
2.7.4 Matrixeffekt und Wiederfindung	18
2.8 Fragestellung	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Versuchstiere	19
3.2 Anästhesie, Präparation und Überwachung.....	19
3.3 Beatmung.....	20
3.4 Atemluftproben	21
3.5 Blut- und Gewebeprobe.....	22
3.6 IMS Kalibration von Propofol mittels Prüfgasgenerator.....	23
3.6.1 Herstellen der Propofollösung zur Kalibration	23
3.6.2 Kalibration und Bestimmungsgrenzen des IMS.....	23
3.7 Datenauswertung mit der Visual Now Software	24
3.8 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie.....	25
3.8.1 Kalibration der HPLC/MS.....	25
3.8.1.1.1 Selektivität.....	27
3.9 Statistik	27

4. Ergebnisse	28
4.1 Ionenmobilitätsspektrometrie	28
4.1.1 Kalibration von Propofol mittels Prüfgasgenerator	28
4.1.2 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze	29
4.2 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie	29
4.2.1 Kalibration HPLC/MS für Propofol	29
4.2.2 Validierung der Propofol-Messung mittels HPLC/MS	29
4.2.2.1 Selektivität	29
4.2.2.2 Matrixeffekt und Wiederfindung	30
4.2.2.3 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze	31
4.3 Versuchstiere	31
4.4 Propofol-Konzentration in der Ausatemluft und im Plasma	33
4.5 Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft im Plasma und den Körpergeweben am Ende der Studie	35
4.6 Propofol Elimination durch Ausatmung	38
5. Diskussion	39
5.1 Ausatemluftanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometrie	39
5.2 Messung von Propofol im Plasma und im Gewebe mittels Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie (HPLC/MS)	41
5.3 Propofol-Konzentration in Ausatemluft und Blutplasma	41
5.4 Propofol-Konzentration im Gewebe	42
5.5 Propofol-Konzentration in der Ausatemluft	43
5.6 Elimination von Propofol durch Abatmung	44
5.7 Limitationen und Perspektiven	45
5.8 Schlussfolgerung	46
6. Literaturverzeichnis	47
7. Tabellenverzeichnis	56
8. Abbildungsverzeichnis	57
9. Danksagung	59
10. Publikationen	60

Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Deutsch</u>	<u>English</u>
°C	Grad Celsius	
µl	Mikroliter	
BIS	Bispektraler Index	Bispectral index scale
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule	
EEG	Elektroenzephalogramm	
g	G-Kraft/Fallbeschleunigung	
g	Gramm	
GABA	γ-Aminobuttersäure	Gamma-aminobutyric acid
GEE	Generalisierte Schätzgleichung	Generalized estimating equation
HPLC/MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung	
ID	Innendurchmesser	Inside diameter
IE	Internationale Einheiten	
IMS	Ionenmobilitätsspektrometrie	
kV	Kilovolt	
l/min	Liter pro Minute	
LOD	Nachweisgrenze	Limit of detection
LOQ	Bestimmungsgrenze	Limit of quantification
m/z	Masse zu Ladung Verhältnis	
MBq	Megabecquerel	
MCC	Multikapillarsäule	
mg	Milligramm	
mg/kg/h	Milligramm pro Kilogramm pro Stunde	

Abkürzungsverzeichnis

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	
Nr.	Nummer	
O ₂	Sauerstoff	
OD	Außendurchmesser	Outer diameter
PBPK	Physiologie basierte Pharmakokinetik	Physiologically based pharmacokinetic
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck	Positive end-expiratory pressure
ppb	Teile pro Milliarde	Parts per billion
ppb	Teile pro Billionen	Parts per trillion
ppbv	Teile pro Milliarde pro Volumen	Parts per billion by volume
ppm	Teile pro Millionen	Parts per million
pptv	Teile pro Billionen pro Volumen	Parts per trillion by volume
PK/PD	Pharmakokinetisch/pharmakodynamische Modelle	pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling
psi	Pfund pro Quadratzoll	Pounds per square inch
RT	Retentionszeit	Retentiontime
spm	Schläge pro Minute	
TCI	Zielgesteuerte Infusion	Target controlled infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie	
VOC	Flüchtige organische Verbindung	Volatile organic compound
Vol. %	Volumenprozent	
z.B.	Zum Beispiel	
ZVK	Zentralvenöser Katheter	

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Version

Hintergrund: Das intravenöse Anästhetikum Propofol kann in der Ausatemluft gemessen werden. In der Vergangenheit konnte bereits eine gute Korrelation zwischen der Ausatemluft- und der Plasma-Konzentration gezeigt werden, sodass die Bestimmung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft eine Vorhersage der Plasma-Konzentration ermöglicht. Allerdings ist die Korrelation zwischen der Konzentration in der Ausatemluft und in verschiedenen Geweben unbekannt, daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Korrelation zwischen der Ausatem-, Plasma- und Gewebe-Konzentration analysiert. Da der Wirkort von Propofol das Gehirn ist, haben wir uns insbesondere mit dem Zusammenhang zwischen Ausatemluft- und Hirn-Gewebe-Konzentration befasst.

Methoden: 36 männliche Sprague-Dawley Ratten sind für 6 Stunden mit Propofol, Ketamin und Rocuronium anästhesiert worden. Die Ratten wurden in Gruppen mit konstanten Propofol Dosierungen mit 20, 40 oder 60mg/kg/h ($n = 12$ pro Gruppe) randomisiert. Die Propofol-Ausatemluftkonzentration wurde alle 15 Minuten mittels Multikapillarsäulen gekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie gemessen. Arterielle Blutproben (110 μ l) wurden 15, 30, 45 Minuten und 60, 120, 240 und 360 Minuten nach dem Start der Propofol-Infusion entnommen. Das Verhältnis von den Propofol-Ausatemluft-Konzentrationen zu den Plasma-Konzentrationen wurde über die Zeit mittels linearer Schätzgleichung (GEE Modell) bestimmt. Am Ende des Versuchs wurden die Propofol-Konzentrationen im Gehirn-, Lungen-, Leber-, Nieren-, Muskel- und Fettgewebe sowie der letzten Ausatmung gemessen und das Bestimmtheitsmaß (R^2) durch Regressionsanalyse ermittelt.

Ergebnisse: Die Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen korrelieren mit einem R^2 von 0,77 über alle Datenpaare. Die Konzentration der letzten Ausatemluftprobe korreliert mit der letzten Plasma-Konzentration am Ende mit einem R^2 von 0,71. Die Korrelation mit der Gehirngewebe-Konzentration R^2 von 0,75 ist vergleichbar. Im Gegensatz dazu waren die Korrelationen zwischen Propofol-Plasma- und Propofol-Lungengewebe-Konzentration ($R^2=0,5$) und zwischen Lungengewebe-Konzentration und Ausatemluft-Konzentrationen ($R^2=0,52$) gering. Weniger als 1/1000 des verabreichten Propofol wurde über den 360 Minuten Untersuchungszeitraum ausgeatmet.

Zusammenfassung: Die ausgeatmeten Propofol-Konzentrationen und die Gehirngewebe-Konzentrationen weisen einen Bezug auf. Es erscheint daher möglich, die Gehirngewebe-Konzentrationen durch die Messung der Ausatemluft zu beurteilen. Die Gewebe-

Konzentrationen sind, wie zu erwarten für ein fettlösliches Medikament, höher als die Plasma-Konzentrationen. Die Äquilibration zwischen Plasma und ausgeatmetem Propofol ist überwiegend unabhängig von der Konzentration im Lungengewebe. Die Ausatmung trägt unwesentlich zur Pharmakokinetik des Medikaments bei.

1.2 Summary

The correlations of propofol-concentration in exhaled air, brain tissue and blood plasma are comparable

An animal experimental research

Background: The intravenous anesthetic propofol can be measured in exhaled air. In the past, a good correlation between exhaled air and plasma concentration has already been shown with the result that the determination of propofol concentration in exhaled air enables a prediction of plasma concentration. However, the correlation between the concentration in exhaled air and in different tissues is unknown, therefore the correlation between exhaled-, plasma- and tissue-concentration was analyzed in this paper. Since the site of action of propofol is the brain, we particularly have dealt with the relationship between exhaled air and brain tissue concentration.

Methods: 36 male Sprague-Dawley rats were anesthetized for 6 hours with propofol, ketamine and rocuronium. The rats were randomized into groups with constant propofol doses of 20, 40 or 60 mg / kg / h (n = 12 per group). The exhaled propofol concentration was measured in 15-minute intervals using multicapillary column - ion mobility spectrometry. Arterial blood samples (110 µl) were taken 15, 30, 45 minutes and 60, 120, 240 and 360 minutes after the start of propofol infusion. The ratio of propofol exhaled air concentrations to plasma concentrations was determined over time using a linear estimation equation (GEE model). At the end of the experiment, propofol concentrations in brain, lung, liver, kidney, muscle and fat tissue as well as in the final exhalation were measured and the coefficient of determination (R^2) was determined by regression analysis.

Results: The exhaled air and plasma concentrations correlate with an R^2 of 0.77 in all data pairs. The concentration of the final exhaled air sample correlates with the final plasma concentration at the end with an R^2 of 0.71. The correlation with brain tissue concentration R^2 of 0.75 is comparable. In contrast, the correlations between propofol plasma and lung tissue concentrations (R^2 0.5) and between lung tissue concentrations and exhaled air concentrations (R^2 0.52) were poor. Less than 1/1000 of the administered propofol was exhaled over the 360 minutes investigation period.

Conclusion: The exhaled propofol and brain tissue concentrations have a relationship. Therefore, it seems possible to evaluate brain tissue concentrations by measuring the exhaled air. Tissue concentrations are, as expected for a fat-soluble drug, higher than plasma concentrations. The equilibration between plasma and exhaled propofol is mostly independent of the concentration in lung tissue. The exhalation makes no significant contribution to the drug's pharmacokinetics.

2. Einleitung

Die Echtzeitüberwachung und Messung von Propofol in der Ausatemluft ist von zunehmendem wissenschaftlichen Interesse [67]. Der technische Fortschritt ermöglicht die Messung von ausgeatmetem Propofol während einer Allgemeinanästhesie, so steht zum Beispiel seit 2017 ein kommerziell erhältlicher Überwachungsmonitor („Edmon“, B.Braun Melsungen) zur Verfügung [77]. Unabhängig von der verwendeten Messtechnik konnte eine gute Korrelation zwischen den Plasma-Konzentrationen und dem ausgeatmetem Propofol gezeigt werden [6,8,9,28,52,67].

Der Zusammenhang zwischen der Ausatemluft- und verschiedenen Gewebe-Konzentrationen von Propofol ist bisher unklar. Insbesondere die Korrelation zwischen der Ausatemluft- und Gehirngewebe-Konzentrationen könnte weitere Informationen über die möglichen Vorteile einer Überwachung der ausgeatmeten Propofol-Konzentration zur Vorhersage der Propofol-Wirkung liefern. Frühere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Bispektral-Index-Monitor (BIS)- Elektroenzephalogramm (EEG) Werten und ausgeatmeter Propofol-Konzentration [4,2,21]. Der BIS-Monitor zeigt eine berechnete EEG-Variable an und dient dazu, das EEG während einer Allgemeinanästhesie zu erfassen und automatisch zu interpretieren. Der BIS-EEG-Wert kann unterstützend zur Beurteilung der Wirkung von Anästhetika verwendet werden.

In den Lungen erfolgt der Übertritt von Propofol vom Blut in die Atemluft. Propofol ist in der Ausatemluft in sehr kleinen Konzentrationen messbar und es wird in Teilen pro Milliarde (eng.: ppb - parts per billion) Bereich ausgeatmet. Damit ist klar, dass zumindest ein kleiner Teil des Medikaments durch Ausatmung eliminiert wird. Es ist unklar, ob die Diffusion von Propofol in Abhängigkeit zur Lungengewebe-Konzentration steht. Darüber hinaus befassten sich frühere Studien mit einer möglichen Rolle der Lunge im Propofol-Metabolismus [10,24,41,48].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Korrelation der Propofol-Ausatemluft-Konzentration mit derer im Plasma und verschiedenen Geweben. Dabei interessieren wir uns vor allem für die Beziehung der ausgeatmeten Propofol-Gehirngewebe-Konzentration und der Propofol-Lungengewebe-Konzentration. Zusätzlich haben wir die Propofol-Menge, die über die Ausatmung eliminiert wird, bestimmt, um zu überprüfen, ob diese pharmakologisch relevant ist.

2.1 Historie des Propofol

1973 entwickelte die Firma Imperial Chemie Industries (heute Astra Zeneca, Cambridge, England) 2,6-Diisopropylphenol. Bevor der Name Propofol benutzt und sich durchgesetzt hat,

wurde die Substanz einige Jahre „IC35868“ genannt. 1977 wurde von Kay erstmals Propofol am Menschen getestet [33]. Die erste Trägersubstanz war, wegen der geringen Löslichkeit in Wasser, Cremophor (BASF, Ludwigshafen, Deutschland). Wegen häufiger Anaphylaxien und brennendem Injektionsschmerz wurde weiter nach einer geeigneten Trägersubstanz geforscht. Heute wird eine Soja-Öl-Emulsion verwendet [19]. Seit 1988 ist Propofol in Deutschland zugelassen. Durch den zunehmenden und weltweiten Einsatz kam es zu einer Fülle von Studien und zur Entwicklung pharmakokinetischer Modelle z.B. für eine zielgesteuerte (engl.: „Target-controlled-infusion“ - TCI) Propofolinfusion [25,29,46,74].

2.2 Anwendung von Propofol in der Anästhesie und Intensivmedizin

Propofol ist ein kurz wirksames intravenöses Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern [18]. Es eignet sich außerdem zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie [18]. Außerdem ist Propofol für die Sedierung von beatmeten Patienten in der Intensivmedizin zugelassen [18]. Im Vergleich zu Narkosegasen eignet es sich wegen der guten Verträglichkeit und der Risikoreduktion des Auftretens von postoperativer Übelkeit und Erbrechen besonders zur intravenösen Anästhesie.

2.3 Messung von Propofol in der Ausatemluft

Die Messung von Medikamenten in der Ausatemluft stellt eine schnelle und nicht invasive Maßnahme zur Bestimmung von Konzentrationen dar. Propofol ist in der Ausatemluft messbar [4,20,22,64,79]. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration in der Ausatemluft mit der Plasma-Konzentration korreliert [20,40,64]. Der Zusammenhang wurde mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,85$ beschrieben [27,54]. Veränderungen der Propofol-Plasma-Konzentration sind mit einer zeitlichen Latenz in der Ausatemluft-Konzentration nachweisbar. Grossherr *et al.* zeigten im Schweinemodell, dass die Dauer bis zur Änderung der Konzentration in der Ausatemluft 29 Sekunden beträgt [21]. Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zeigten, dass sich eine Veränderung der Plasma-Konzentration in der Ausatemluftkonzentration mit einer Verzögerung von 4 Minuten widerspiegelt [53]. Die Messungen können mit verschiedenen Geräten in Echtzeit, also „on-line“ sowie „off-line“ erfolgen. Daraus kann sich eine vielversprechende Option für die Verbesserung der intravenösen Allgemeinanästhesieführung ergeben. Die Echtzeit-Protonentransferreaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS) sowie die Ionenmobilitätsspektrometrie ermöglichen die kontinuierliche Messung [8,54,67,79]. Weitere Möglichkeiten der Messung sind die

Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GC-MS) [20] und die Ionenmolekülreaktion-Massenspektrometrie [27].

2.4 Pharmakodynamik

Intravenös verabreichtes Propofol wirkt innerhalb von 30-40 Sekunden. Es führt zu Amnesie, Anxiolyse und Bewusstlosigkeit. Weiter reduziert es den intrakraniellen Druck, den zerebralen Blutfluss, die zentrale elektrische Aktivität. Traumfördernde und euphorisierende Wirkungen werden vor allem in subhypnotischen Dosen beobachtet. Der Effekt lässt sich auf die direkte und indirekte Aktivierung von inhibitorischen GABA_A-Rezeptoruntereinheiten zurückführen. Propofol verstärkt außerdem die Wirkung von GABA_B-Rezeptoren. Weiter hemmt Propofol den NMDA Rezeptor und moduliert Kalzium und Natriumkanäle. Hier wird zusammen mit der Inhibition einer Glutamat-Freisetzung ein neuroprotektiver Effekt vermutet [38,39]. Tierexperimentell wurden Interaktionen mit dem Cannabinoidsystem [23], Glycerinrezeptoren [14] und D1-Rezeptoren [44] nachgewiesen.

Propofol führt zu einer ausgeprägten Reflexdämpfung. So wird eine gute Toleranz für supraglottische Atemwegshilfen oder diagnostische Prozeduren wie z.B. die Endoskopie geschaffen. Propofol hemmt den Barorezeptorreflex, wodurch eine Kreislaufdepression nicht effektiv mit einer Reflertachykardie beantwortet werden kann [59].

Propofol verändert das EEG, es führt Dosisabhängig zu einem Theta- und Deltarhythmus bis hin zur Burst-Suppression [57]. Eine Überwachung der Allgemeinanästhesie-Tiefe mittels EEG ist daher möglich [37,77]. Propofol hat Pro- und Antikonvulsive Eigenschaften. Antikonvulsiv wirkt der GABA-Agonismus sowie der NMDA-Antagonismus. Ein Glycerin-Antagonismus sowie ein GABA-Antagonismus im Thalamus könnten prokonvulsiv wirken [26,56].

2.5 Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakologischen Parameter sind die Bioverfügbarkeit, das Verteilungsvolumen, die Clearance und die Eliminationshalbwertszeit. Die Bioverfügbarkeit gibt an, wieviel eines extravasal applizierten Medikamentes für die Wirkung am Wirkort zur Verfügung steht. Sie ist abhängig von der Absorption und dem First-Pass-Effekt in der Leber. Per Definition sind intravenös verabreichte Pharmaka, wie z.B. Propofol, zu 100% bioverfügbar. Das Verteilungsvolumen (V) ist eine theoretische rechnerische Größe. Es ist abhängig von der Bindung des Pharmakons im Plasma und Gewebe und beschreibt den Zusammenhang zwischen der applizierten Menge (M) und der Konzentration im Blut (C). Es gilt:

$$V = \frac{M}{C} \quad (1)$$

Die Clearance (Cl) ist das Plasmavolumen, das in einem bestimmten Zeitraum (t) vollständig vom Pharmakon (M) gereinigt wird. Es gilt:

$$Cl = M \frac{t}{C} \quad (2)$$

Unter der Eliminationshalbwertszeit oder terminalen Halbwertszeit versteht man die Zeit, in der die Medikamenten-Konzentration in einem Kompartiment um 50% abnimmt. Bei einer Kinetik erster Ordnung ist die Geschwindigkeit der Elimination abhängig von der Plasma-Konzentration. Sie wird geringer mit abnehmender Plasma-Konzentration. Die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante (k_{el}) ist abhängig vom Verteilungsvolumen (V) und der Clearance (Cl). Es gilt:

$$t \frac{1}{2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \ln 2 * \frac{Cl}{V} = 0,693 * \frac{Cl}{V} \quad (3)$$

2.5.1 Pharmakokinetische Modelle

Intravenös applizierte Substanzen folgen einem Mehrkompartiment-Modell, welches die Verteilung und Umverteilung anhand pharmakologischer Konstanten zwischen verschiedenen Kompartimenten beschreibt. Die Kompartimente sind theoretisch angenommene Räume.

Drei-Kompartiment-Modell

Die Pharmakokinetik von Propofol wird klassischerweise durch ein Drei-Kompartiment-Modell beschrieben [58]. Propofol steht nur für die intravenöse Anwendung zur Verfügung. Nach der Injektion wird Propofol mit dem Blut im Kreislauf im zentralen Kompartiment (V1) in Gehirn und Leber mit einer Halbwertszeit von 2-4 Minuten umverteilt. Als nächstes kommt es zur Umverteilung in das schnelle periphere Kompartiment (V2). Die schnell äquilibrierenden Kompartimente sind vor allem die viszerale Organe und die Muskulatur. Zuletzt kommt es zur Umverteilung in das langsame tiefe periphere Kompartiment (V3) was vor allem dem Fettgewebe entspricht.

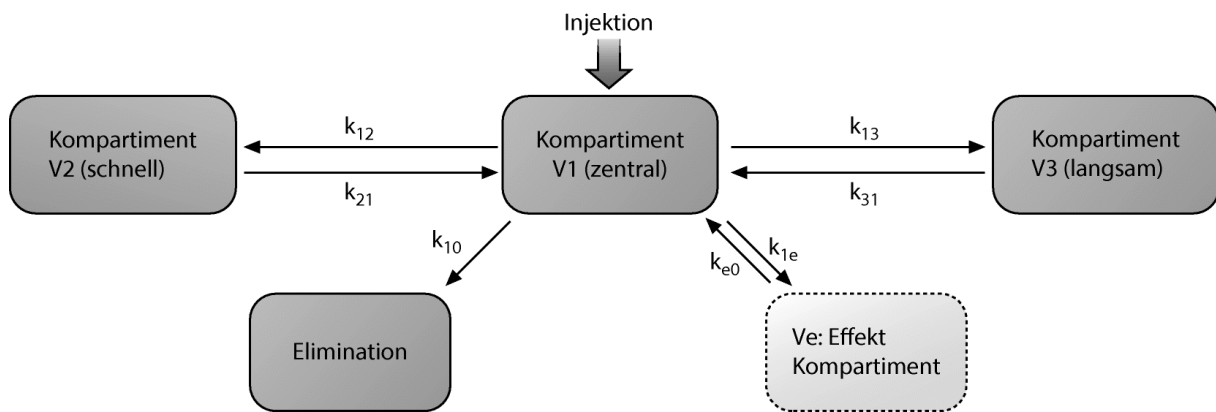


Abbildung 1: Drei-Kompartiment-Modell aus Reuber P. (2017) Injektionsanästhetika. In: Heck M., Fresenius M., Busch C. (eds) Repetitorium Anästhesiologie. Springer, Berlin, Heidelberg

Die Elimination aus dem zentralen Kompartiment erfolgt mikrosomal vor allem in der Leber vorrangig durch Glukuronidierung, jedoch auch in Nieren, Gehirn und Dünndarm. Die inaktivierten Metaboliten werden zu 88% renal eliminiert. Vor allem nach kontinuierlicher Infusion, bei Nachinjektionen, in höherem Alter oder bei ausgeprägter Adipositas kann die Rückverteilung von Propofol aus gesättigtem Muskel- und Fettgewebe deutlich verlängert sein [6,7,58].

Target-Controlled-Infusion-System

Die Target-Controlled-Infusion (TCI) beschreibt eine Form der intravenösen Anästhesie, bei der mit einer speziellen Infusionspumpe anhand eines pharmakologischen Modells eine bestimmte Plasma- oder Effektkonzentration angesteuert wird. Die aktuell gebräuchlichsten Modelle sind die Modelle von Eleveld, Marsch und Schnider [15,46,63] Diese etablierten PK-Modelle für eine Propofol TCI weisen jedoch Abweichungen von den vorhergesagten zu den gemessenen Konzentrationen auf. Der mittlere Vorhersagefehler (MDAPE) mit dem Eleveld-Model liegt bei 22 (4-50) %; 25 (6-58)% mit dem Marsh-Model; und bei 26 (2-54) % mit dem Schnider-Model [29].

Physiologie-basierte pharmakokinetische Modelle

Kompartiment-Modelle weisen kein anatomisches räumliches Korrelat auf. Im Gegensatz dazu spiegeln die Physiologie-basierten-pharmakokinetischen-Modelle (PBPK) den größten Teil des Körpers mit den wichtigsten Bereichen wie Fettgewebe, Muskulatur, Herz, Nieren, Leber und Lungen wider. Die verschiedenen Bereiche sind auch im Modell über das Herzkreislaufsystem miteinander verbunden [31].

Ein Vorteil der PBPK ist die Möglichkeit mehr Parameter einzuschließen, was die interindividuelle Variabilität verringert und die Genauigkeit der individuellen Vorhersage erhöht. Ein entscheidender Nachteil der PBPK ist die schwierige Gewinnung ausreichender und exakter physiologischer Daten. Häufig wird die Vorhersagewahrscheinlichkeit nur wenig genauer um den Preis eines wesentlich komplexeren mathematischen Modelles [47].

2.5.2 Ionenmobilitätsspektrometrie

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) ist ein physikalisch-chemikalisches Analyseverfahren, welches sich durch eine sehr niedrige Nachweisgrenze für Analyten in der untersuchten Luft im Bereich von ppb_v bis ppt_v (ppb = parts per billion; ppt = parts per trillion, v = bezogen auf das Volumen) auszeichnet. Messungen können in Echtzeit innerhalb weniger Millisekunden durchgeführt werden [2].

Die Funktionsweise beruht auf der Ionisation der Analyten zum Beispiel durch eine Betastrahlenquelle. Die ionisierten Moleküle wandern durch die sogenannte Driftröhre Richtung einer am Ende dieser befindlichen Faraday-Platte. Den Molekülen entgegen wirkt ein Luftstrom durch ein Drift-Gas, welches die Moleküle mehr oder weniger „abbremst“ und dadurch eine Identifizierung des Analyten ermöglicht. Die Drift-Zeit wird nach dem Durchtritt eines Schaltgitters bis zum Auftreffen auf einer Faraday-Platte gemessen. Die dabei entstehende Stromspannung spiegelt die Anzahl an Ionen, die auf die Faraday-Platte auftreffen, wider. Nach erfolgter Kalibration mit Hilfe der Reinsubstanz des Analyten, lässt sich daraus die Konzentration berechnen [23,82].

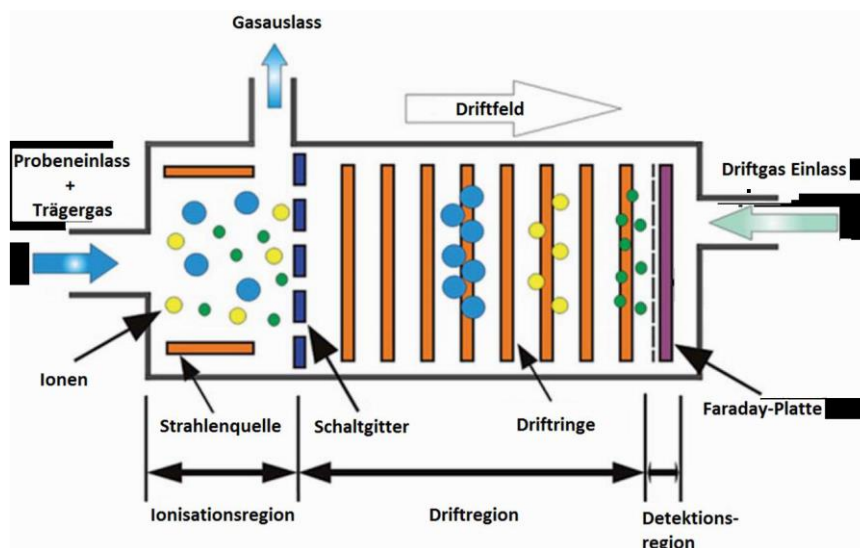


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers; (mit freundlicher Genehmigung von T. Fink), modifiziert nach [11]

Durch die Kopplung an eine Multikapillarsäule (MCC) kann die Auflösung, also die Spezifität, des IMS verbessert werden. Des Weiteren ist die Messung von Proben mit hoher Luftfeuchtigkeit möglich, wodurch sich das IMS mit einer MCC besonders für die Analyse von Ausatemluftproben eignet. Die sich bei dem Durchtritt durch die MCC ergebende Retentionszeit ist charakteristisch für die einzelnen Analyten.

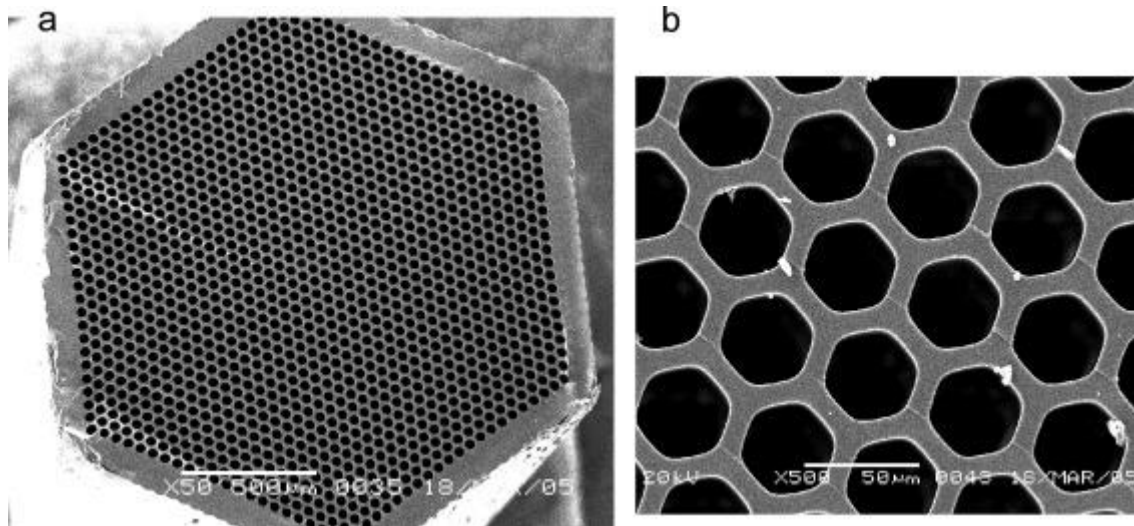


Abbildung 3: Mikroskopisches Foto einer Multikapillarsäule. Über 1000 Kapillaren sind in einer Säule. Der Durchmesser einer Kapillare ist ca. 40 µm. (a) Überblick (x50) (b) Vergrößerung (x500) [2]

Medizinische Anwendung

Neben der nichtmedizinischen Anwendung in der Pharma-, Lebensmittel- und Chemieindustrie sowie zur Detektion von Spreng- und chemischen Kampfstoffen oder Drogen findet das IMS zunehmenden Einsatz in der medizinischen Forschung [17]. Ein großer Vorteil des IMS ist die kompakte Bauart sowie der fast lautlose Betrieb, was eine bettseitige Anwendung ermöglicht. Dies ist beispielsweise mit dem alternativen Verfahren der Massenspektrometrie nicht möglich. Die IMS ist ein nicht invasives Verfahren, welches keine Gefahren für den Patienten mit sich bringt. Als Trägergas wird lediglich synthetische Luft benötigt und es konnte durch Buchinger *et al.* gezeigt werden, dass ein Einsatz im Operationssaal problemlos möglich ist [5]. Mittlerweile steht ein kommerziell erhältlicher Überwachungsmonitor (Exhaled Drug Monitor „Edmon“, B. Braun, Melsungen, Deutschland) für Propofol für die klinische Anwendung am Menschen zur Verfügung [49]. Dieser beruht auf der IMS-Technologie, welche auch in der Studie verwendet wurde. Patientenseitig wird minütlich die Messung der Konzentration von volatilen Propofol bei beatmeten oder sedierten Patienten durchgeführt, indem eine Probe der Ausatemluft über ein T-Stück und einen Verbindungsschlauch gezogen und nach vorheriger Auftrennung mittels Multikapillarsäule, analysiert wird. Es wird eine Konzentration von Propofol

in der Ausatemluft gemessen, indem im Gerät in einer Probenschleife eine definierte Menge ausgeatmeter Luft gesammelt wird. Diese Probe wird anschließend in der MCC aufgeteilt und im IMS vermessen. Eine medizinische Interpretation wird nicht durchgeführt. Auf dem Display werden der aktuelle gemessene Wert in ppb sowie der Trend angezeigt. Der „Edmon“ wird mit synthetischer Luft betrieben, welche eine ausreichende Reinheit zur Analytik bietet. Das Gerät ist als Medizinprodukt der Klasse I klassifiziert. Bisher sind keine Studien im Tiermodell mit dem „Edmon“ durchgeführt worden, was neben der Neuheit des Monitors unter anderem daran liegt, dass Kleintiere, wie in unserem Fall Ratten, eine minütliche Probennahme respiratorisch und hämodynamisch nicht kompensieren können. Daher wurde in der vorliegenden Studie ein konventionelles MCC-IMS genutzt, welches die Anpassung der Probengewinnung an die Physiologie der Ratte ermöglicht [1].

2.6 Messung von Propofol im Plasma und im Gewebe

2.6.1 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie (HPLC/MS)

Unter HPLC/MS versteht man die Verbindung von Flüssigchromatografie (LC) mit der Massenspektrometrie (MS). Die Flüssigchromatografie ist eine häufig genutzte Methode, um Propofol im Blutplasma zu quantifizieren [75]. Durch die Kopplung des Massenspektrometers an die HPLC wird die Sensitivität der Messmethode verbessert. Unsere exakte Methode der Messung ist bereits anderweitig beschrieben [49,62].

Die Massenspektrometrie misst das Masse-zu-Ladung-Verhältnis von Ionen. Die zu analysierende Substanz wird in die Gasphase überführt und durch Elektrosprayionisation ionisiert. Die Probe und das Lösungsmittel werden von der stationären Phase der HPLC zum MS transportiert und dort durch eine dünne geladene Nadel in eine Vakuumkammer gesprüht. Die geladenen Lösungsmitteltröpfchen verdampfen im Vakuum und es bleiben nur die geladenen Moleküle der Probe zur Analyse zurück.

Das Kernstück zur Analyse ist ein Quadrupolmassenanalysator. Hierbei handelt es sich um vier Elektroden, die paarweise parallel angeordnet sind. Die jeweils gegenüberliegenden Elektroden sind hierbei gleich gepolt. Der Ionenstrahl wird parallel zu den Elektroden durch den Analysator geleitet. Die Elektroden erzeugen ein Magnetfeld, welches die geladenen Ionen in ihrer Flugbahn beeinflusst und in eine sinusförmige Wellenbahn bringt. So können zu einem bestimmten Zeitpunkt oder bei einer bestimmten Spannung nur Analyten mit einem bestimmten Masse-zu-Ladung-Verhältnis mit einer stabilen Flugbahn den Massenanalysator passieren und detektiert werden. Es entsteht ein für den Stoff typisches Massenspektrum.

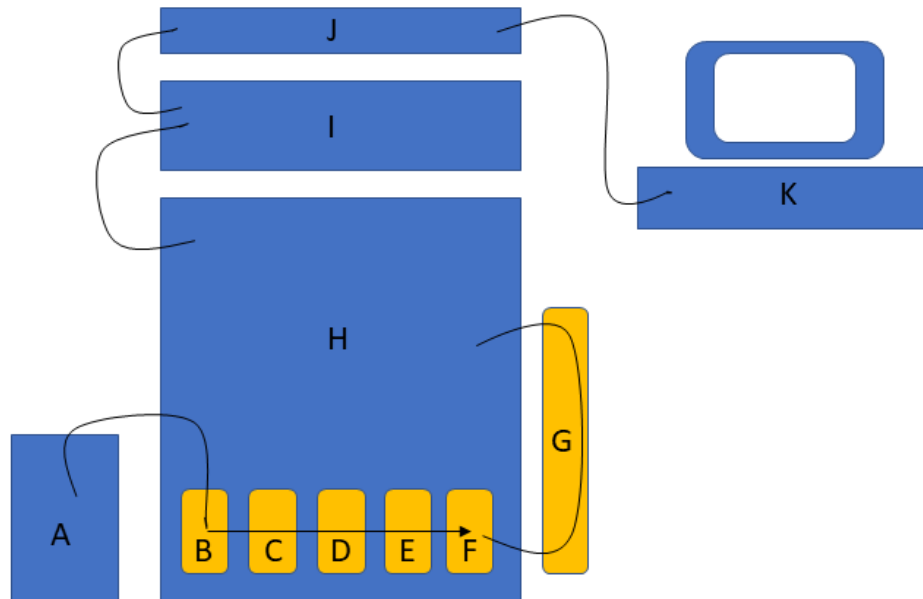


Abbildung 4: Typischer Aufbau einer HPLC-Apparatur: A = Eluentenreservoirs B = Elektromagnetische Mischventile mit Doppelhubkolbenpumpe C = 6 Wege Ventil D = Druckkompensationsschleife, um Pumpimpulse der Pumpe zu egalisieren E = Mischkammer F = Einspritzventil G = Trennsäule H = HPLC-Einheit I = Detektor-Einheit (z.B. UV-Spektrometer) J = Computer-Interface K = PC mit Drucker zur Ausgabe der Ergebnisse. Modifiziert nach Cornelius Schumacher, Berlin, Germany 2003

2.7 Qualitätssicherung in der Analytik

Durch wiederholte Messungen und hohe Qualitätsstandards in der Analytik wird sichergestellt, dass valide Messergebnisse erhalten werden.

2.7.1 Linearität

Die Linearität einer analytischen Methode ist ihre Fähigkeit, innerhalb eines gegebenen Bereichs Testergebnisse zu liefern, die direkt proportional zur Konzentration des Analyten sind [16].

2.7.2 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (LOD) ist die niedrigste Konzentration der Analyten in der Probe, bei der die Identifikationskriterien erfüllt sind. Die Bestimmungsgrenze ist die niedrigste Konzentration eines Analyten in einer Probe, die mit akzeptablem Fehler ($\pm 20\%$ und Präzisionsdaten ($RSD < 20\%$) bzw. mit einer vorgegebenen relativen Ergebnisunsicherheit (33% , Signifikanz 99%) bestimmt werden kann. Die Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) und die Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantification) wurden gemäß der Internationalen

Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Pharmazeutika am Menschen angewendet [10].

2.7.3 Selektivität

Eine analytische Methode ist selektiv, wenn unterschiedliche Komponenten einer Mischung nebeneinander nachgewiesen und quantifiziert werden können. Propofol hat ein m/z Verhältnis von 178 bzw. 177 im ionisierten Zustand.

2.7.4 Matrixeffekt und Wiederfindung

Matrixeffekte sind, im Vergleich zur Injektion des Analyten in reinem Lösungsmittel, Änderungen des Signals durch ko-eluierende Matrixkomponenten einer Probe. Dies bedeutet, dass ein gleichzeitig anwesender Stoff in der Probe als Störstoff wirkt und damit die Bedingungen der Ionisation verändert.

Die Wiederfindung beschreibt welche Menge von einem zu einer Probe hinzugegebenem Stoff in der Analyse wiedergefunden wird. Die Wiederfindungsrate wird in Prozent angegeben.

2.8 Fragestellung

- 1.) Inwiefern korreliert die abgeatmete Konzentration von Propofol mit verschiedenen Gewebe-Konzentrationen (Gehirn, Lunge, Leber, Niere, Muskel und Fettgewebe)?
 - a. Lässt sich durch die Messung der Propofol-Ausatempluftkonzentration die Gehirngewebe-Konzentration abschätzen?
 - b. Ist die Diffusion von Propofol vom Plasma in die Atemluft abhängig von der Lungengewebe-Konzentration?
- 2.) Wieviel der verabreichten Menge an Propofol wird durch Abatmung eliminiert?

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die Experimente wurden mit Zustimmung des zuständigen Landesamtes für Soziales, Saarland, Saarbrücken (Nr. 49/2017) und gemäß dem Tierschutzgesetz durchgeführt. 36 männliche ca. 10 Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten (310 – 350 g Körpergewicht) wurden vom Charles River Laboratory International (Sulzfeld, Deutschland) geliefert und unter kontrollierten Bedingungen (Temperatur 20 ± 2 ° C, 12 Stunden Tag-Nacht-Rhythmus, $50 \pm 5\%$ relative Luftfeuchtigkeit) im Tierstall der Universität Campus Homburg gehalten. Die Ratten hatten freien Zugang zu Wasser und normalem Pellet-Futter.

3.2 Anästhesie, Präparation und Überwachung

Es erfolgte eine inhalative Anästhesieeinleitung mit 5 Vol. % Sevofluran (AbbVie Deutschland GmbH und Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland) mit einem Sauerstofffluss von 1L/min in einer Anästhesie-Kammer. In tiefer Sedierung wurden die Tiere gewogen (Waage Kern 470, Gottl Kern & Sohn GmbH, Albstadt, Deutschland). Die Allgemeinanästhesie wurde durch die konstante Verabreichung von Sevofluran über eine Maske aufrechterhalten (3,5 Vol.%, 1 L/min O₂). Die Ratten wurden auf einer aktiv erwärmten Platte in Rückenlage gelagert. Die Körperkerntemperatur wurde bei 37 ± 1 ° C konstant gehalten und durch eine rektal eingelegte Temperatursonde (Universal Thermostat, Conrad Electronic SE, Hirschau, Deutschland) überwacht. Zunächst wurde ein zentralvenöser Katheter (ZVK, Fine-Bore Polythene Tubing, ID 0,58mm OD 0,96mm, Smith Medical ASD, Keene, New Hampshire, USA) in die rechte Vena jugularis interna eingelegt. Diese wurde mit zwei Haltnähten fixiert. Im Anschluss an die ZVK Anlage wurde über ein Spritzenpumpensystem (Perfusor Compact, B.Braun, Melsungen, Deutschland) Ketamin (Ketamin O.K., Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland) gelöst in Sterofundin ISO 1/1 (B.Braun, Melsungen, Deutschland) in der Dosierung von 30 mg/kg/h infundiert. Nun wurde ein arterieller Katheter (Fine-Bore Polythene Tubing, ID 0,58mm OD 0,96mm, Smith Medical ASD, Keene, New Hampshire, USA) in die Arteria carotis communis sinister eingelegt. Dieser wurde mit zwei Haltnähten fixiert. Über diesen Katheter, der über ein Druckabnahmesystem (TruWave3cc/200cm, Edwards Lifesciences LCC, Irvine, CA, USA) mit dem Überwachungsmonitor (Monitor IntelliVue MP20 Junior, Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Deutschland) verbunden war, wurde der arterielle Blutdruck kontinuierlich überwacht. Zur Etablierung einer Trachealkanüle wurden die Halsweichteile (Glandulae submandibulares und die prätracheale Muskulatur) stumpf mobilisiert und lateralisiert. Mit einer Querinzision mit dem Skalpell wurde die Trachea eröffnet und eine Trachealkanüle eingelegt. Diese wurde mit zwei Haltnähten fixiert.

Die physiologischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemminutenvolumen, Tidalvolumen, Atemfrequenz, Beatmungsspitzenenddruck, Temperatur Positiv-endexpiratorischer-Druck, PEEP) wurden mit LabChart 8 mit PowerLab 8/35 (ADInstruments, Oxford, Großbritannien) erfasst und aufgezeichnet. Die inhalative Allgemeinanästhesie wurde mit dem Beginn der mechanischen Beatmung beendet und auf eine intravenöse Anästhesie mit Propofol und Ketamin umgestellt. Um die mechanische Beatmung zu ermöglichen, wurde der Atemstillstand durch Muskelrelaxation durch einen intravenösen Bolus von Rocuronium 10 mg/kg (N.V. Organon, Oss, Niederlande) herbeigeführt. Zu Beginn der intravenösen Allgemeinanästhesie wurde ein Bolus von 3 mg Propofol verabreicht, welcher den Zeitpunkt des Beginns des Beobachtungszeitraums definierte. Ketamin (Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland) und Rocuronium wurden in allen Gruppen kontinuierlich (Perfusor Space, B.Braun, Melsungen, Deutschland) mit einer Dosis von 30 mg/kg/h verabreicht. Die Ratten wurden auf 3 verschiedene Propofol-Dosierungen (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) randomisiert:

Gruppe 1: 20 mg/kg/h (n = 12)

Gruppe 2: 40 mg/kg/h (n = 12)

Gruppe 3: 60 mg/kg/h (n = 12)

Zusätzlich wurde eine balancierte Elektrolytlösung (B. Braun, Sterofundin ISO, Melsungen, Deutschland) verabreicht. Die Gesamtinfusionsmenge einschließlich Anästhetika und der balancierten Elektrolytlösung betrug 10ml/kg/h.

3.3 Beatmung

Alle Tiere wurden über die Trachealkanüle mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg und einer anfänglichen Atemfrequenz von 83/min beatmet (Kleintierbeatmungsgerät „Vent Star“, Modell R415, RWD Life Science Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong Provinz, China). Die Inspirationszeit betrug 40%. Der PEEP wurde konstant bei 2 cmH₂O eingestellt. Der inspiratorische Spitzenenddruck betrug 35 cmH₂O. Die Sauerstoffkonzentration des Beatmungsgases betrug 50 ± 2 %. Arterielle Blutgasanalysen zur Kontrolle der Beatmungsparameter wurden, wie unter 3.5 beschrieben, durchgeführt. Bei einem Kohlendioxidpartialdruck von weniger als 28mmHg erfolgte eine Verringerung der Atemfrequenz um zehn Prozent. Bei einem Partialdruck von mehr als 45 mmHg erfolgte eine Erhöhung der Atemfrequenz um zehn Prozent. Das Tidalvolumen blieb während des gesamten

Versuchs gleich. Die Beatmungsschläuche bestehen aus Perfluoralkoxy-Polymeren (PFA), um die Anheftung von Analyten zu verhindern.

3.4 Atemluftproben

Alle 15 Minuten wurden 10 ml Ausatemluft mit einem Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometer (Breath Discovery, B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) analysiert. Für die Versuche wurden zwei MCC-IMS Geräte genutzt und mit folgenden Einstellungen bzw. Spezifikationen betrieben:

Tabelle 1: Einstellungen des Ionenmobilitätsspektrometer „Breath Discovery“ (B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) zur Ausatemluftanalytik

Probenentnahmeschlauch	50 ml/min
Säulenfluss	150 ml/min
Driftfluss	100 ml/min
Multikapillarsäule	OV-5 (5%phenyl, 95% dimethyl siloxane)
Temperatur	40°C
Detektionsmodus	Positiv
Spektren	1200/1500
Durchschnittliche Verzögerungszeit/ durchschnittliche Driftzeit	5 / 5
Klappenschluss	5 ms
Pumpenfluss	300 ml/min
Probenschleife	10 ml
Driftgas	Synthetische Luft
Luftfeuchtigkeit	Aus
Ionisation	Betastrahlenquelle; ⁶³ Ni, 550 MBq
Länge der Driftröhre	120 mm
Länge der Säulen	250 mm
Elektrisches Feld	320 V/cm
Datendarstellung	VisualNow
Probenkontrolle	Volumenkontrolliert

Für die Auswertungen wurde die Software „Visual Now“, Version 3.7 und „VocAn“, Version 3.6. (B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) genutzt.

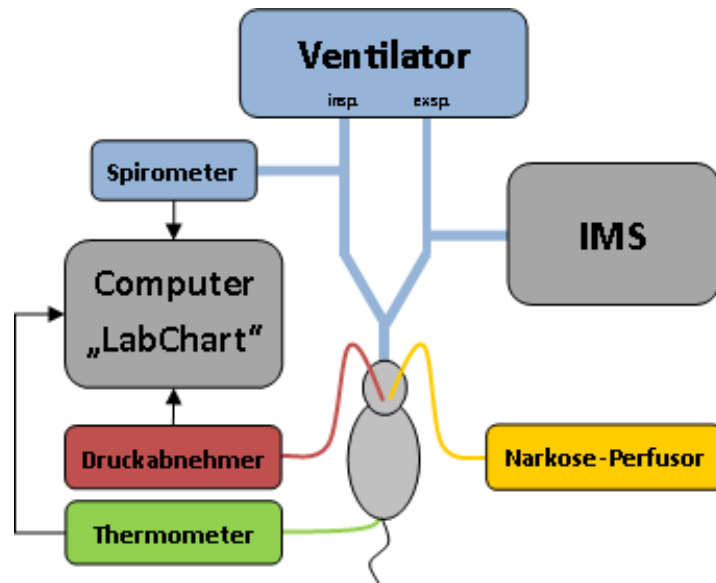


Abbildung 5: Schematischer Versuchsaufbau des Tiermodells. (mit freundlicher Genehmigung von L. Müller-Wirtz)

3.5 Blut- und Gewebeproben

Vor jeder Blutentnahme wurden 0,2 ml Blut aus dem arteriellen Katheter aspiriert und umgehend nach der Blutentnahme über diesen zurückgegeben. Arterielle Blutproben von 110 μ l wurden 15, 30 und 45 Minuten, sowie 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Beginn der Propofol Infusion entnommen. Diese wurden mit 1,5 ml Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) vermischt und anschließend bei 7700 g für 10 Minuten bei 4 °C zentrifugiert. Anschließend wurde der Plasmaüberstand aliquotiert und bei -75 °C bis zur Analyse gelagert. Nach den Blutentnahmen nach 1, 2 und 6 Stunden wurden weitere 150 μ l Blut zur Blutgasanalyse in eine heparinisierte (Heparin-Natrium 25000 IE/5 ml, B.Braun, Melsungen, Deutschland) Spritze entnommen. Das Blut wurde unmittelbar in eine mit Heparin beschichtete 100 μ l Kapillare (safeClinitubes, Radiometer Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark) aufgezogen. Die Kapillare wurde auf beiden Seiten verschlossen und bis zur Blutgasanalyse (Radiometer ABL 800 Basic, Willich, Deutschland) auf Eis gelagert.

Nach 6 Stunden wurde den Tieren die maximal mögliche Blutmenge aus der arteriellen Kanüle zur Tötung entnommen. Danach wurden Leber, Lunge, Nieren, Muskeln, Fett und Gehirn in der angegebenen Reihenfolge entnommen. Die Gewebe wurden sofort in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -75 °C gelagert. Zur Messung wurde das gefrorene Gewebe zunächst grob gemörsert. Dann sind 100 μ g Gewebe mit 900 μ l von einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (Acetonitril HPLC, VWR Chemicals, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) im Verhältnis 70/30 % vermischt worden. Anschließend wurde das Gemisch homogenisiert. 100 μ l des Homogenats sind mit 900 μ l Acetonitril gefällt worden. Im Anschluss wurde mit 15000 g für 10 Minuten

zentrifugiert. Die Messung der Propofol-Konzentrationen in den Plasmaproben und den Gewebehomogenaten wurde durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS), wie von Shopova *et al.* [61] und im Kapitel 3.8 beschrieben, durchgeführt.

3.6 IMS Kalibration von Propofol mittels Prüfgasgenerator

Zur Umrechnung der mittels MCC/IMS gemessenen Propofol-Signalintensitäten in Konzentrationen waren Kalibrationsmessungen erforderlich. Diese wurden mit dem Prüfgasgenerator „HovaCAL 4836-VOC“ (IAS, Oberursel, Deutschland) durchgeführt [72]. Hierzu wurden definierte Propofol-Konzentrationen zwischen 5 und 200 ppb hergestellt und vermessen. Zur Ermittlung der Kalibrationskurve erfolgte eine Regressionsanalyse.

3.6.1 Herstellen der Propofollösung zur Kalibration

Zunächst ist die Waage (MSA225P-1CE-DU, Fa. Sartorius, Göttingen, Deutschland) nach Herstellerangaben kalibriert worden. Im Anschluss sind mit der Pipette (Picus NxT, Fa. Sartorius, Göttingen, Deutschland) 10 µl Propofol (2,6-Diisopropylphenol, Propofol, CAS: 2078-54-8, Sigma-Aldrich, München, Deutschland) auf eine Wägeschale pipettiert und gewogen worden. Die Wägeschale ist nun über einem 250 ml Messkolben platziert und mit 2,5 ml HPLC Ethanol >99,7% (VWR Chemicals, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) gespült worden, sodass das Propofol mit dem Ethanol in den Messkolben gespült wurde. Der Messkolben wurde mit 250 ml HPLC Wasser (VWR Chemicals, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Endkonzentration der Lösung wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{Einwage Propofol} * 97\% * 1000000\mu\text{g}/100\%/250\text{ml} = \mu\text{g/ml} \quad (5)$$

Die Stammlösung wurde in eine Duran Glasflasche (Duran Glastechnik GmbH & Co. KG, Wertheim/Main, Deutschland) abgefüllt.

3.6.2 Kalibration und Bestimmungsgrenzen des IMS

Die Kalibration des IMS mittels des Prüfgasgenerators (HovaCAL 4836-VOC, IAS, Oberursel, Germany) ist bereits durch Maurer *et al.* beschrieben [49] und entsprechend durchgeführt worden. Das Propofol-Gas wurde durch einen 2 Meter langen, auf 50 °C geheizten, PFA-Schlauch (Perfluoralkoxy-Polymere aus Tetrafluorethylen und Perfluoralkoxyvinylethern, IAS, Oberursel, Deutschland) in den Probeneingang des MCC/IMS geleitet. Der Schlauch beinhaltet ein 1/8'' T-Stück (Swagelok, Frankfurt, Deutschland) um internen Druckaufbau zu verhindern. Den Versuchsaufbau zeigt Abbildung 6.

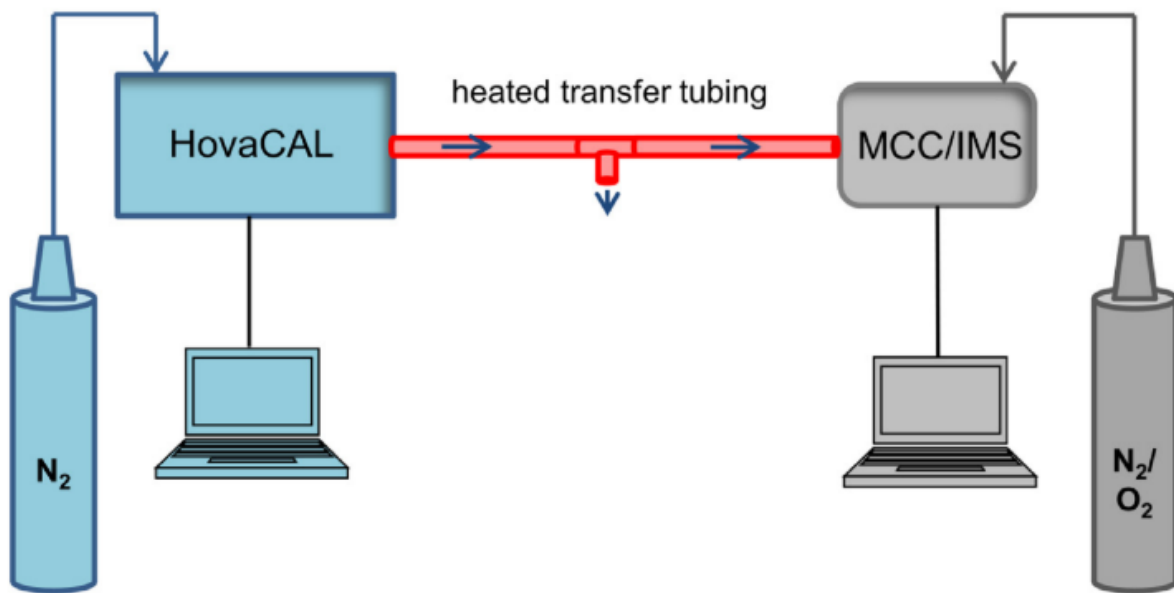


Abbildung 6: Schematischer Aufbau mit dem HovaCAL gas Generator und dem MCC/IMS: Sie sind verbunden mit einer gewärmten Gasleitung mit einem T-Stück. Beide Geräte werden mit einem Trägergas betrieben und von einer Software kontrolliert (mit freundlicher Genehmigung von F. Maurer) [49]

Die Propofol-Konzentrationen 200, 100, 50, 30, 10 und 5 ppb, sind mit dem Prüfgasgenerator hergestellt und dem MCC/IMS vermessen worden. Jede Konzentration ist über einen Zeitraum von 60 Minuten jeweils 5 Mal gemessen worden. Vor dem Start der Messserie wurden Nullmessungen durchgeführt. Es wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt sowie die Nachweis- und Bestimmungsgrenze ermittelt. Es ist ein Grenzwert für ein Signal-zu-Hintergrundrauschen Verhältnis von 3:1 für das Detektionslimit (engl.: „limit-of-detection“, LOD) und 10:1 für Quantifizierungslimit (engl.: „limit-of-quantification“, LOQ) festgelegt worden. Die im Rahmen dieser Studie genutzten MCC-IMS Geräte („Breath Discovery“, B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) wurden für die Propofol-Messung kalibriert und validiert. Die Kalibration muss für jedes Gerät durchgeführt werden und ist trotz der Baugleichheit der Geräte nicht übertragbar.

3.7 Datenauswertung mit der Visual Now Software

Bei der Kalibration der Propofol-Reinsubstanz konnte die Lage des Signals im Spektrum ermittelt werden. Die Lage des Signals ergibt sich durch die chemisch-physikalischen Stoffeigenschaften, welche Retentionszeit (RT) und die inverse reduzierte Ionenmobilität ($1/K_0$) beeinflussen. In Abhängigkeit der Intensität verändert sich die Signalstärke. Für die Detektion des Propofol-Signals wurde eine Retentionszeit von 551,3 mit einem RT Radius von

111,2 und eine inverse reduzierte Ionenmobilität von 0,675 mit einem 1/K0 Radius von 0,019 verwendet. Die Abbildung 7 zeigt das Signal von Propofol in der Auswertesoftware.

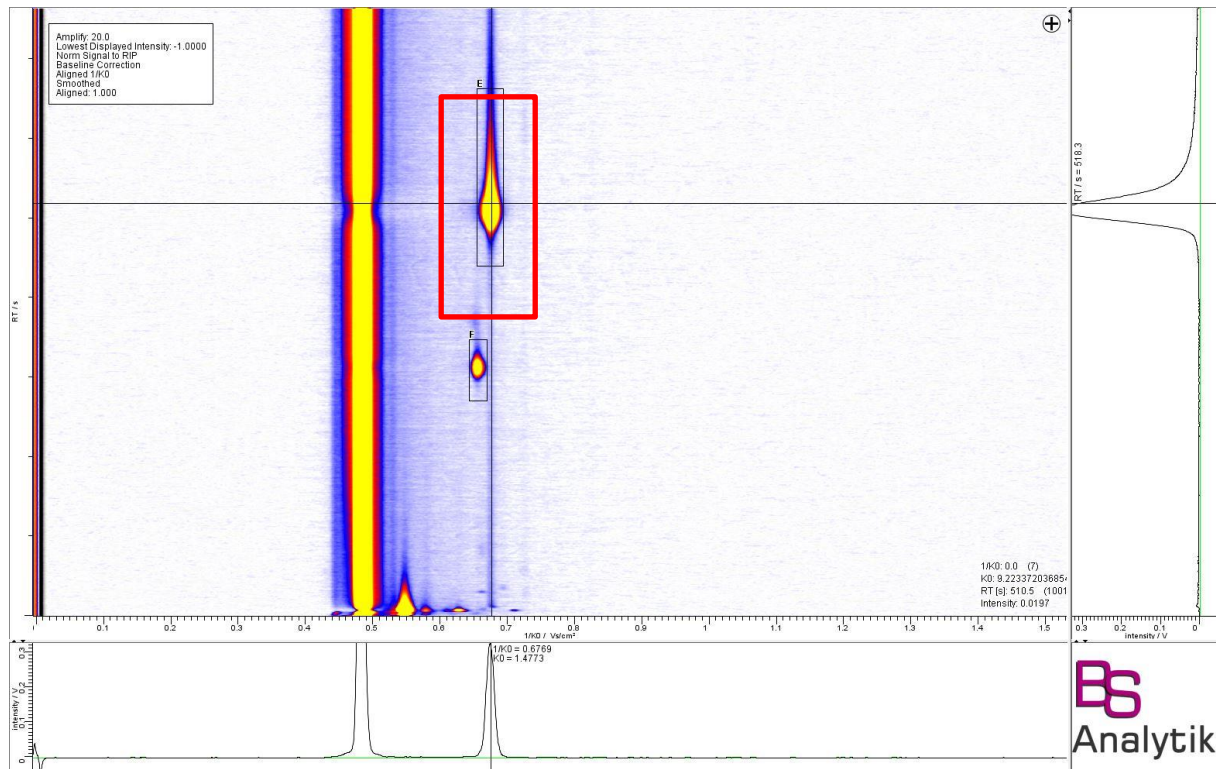


Abbildung 7: Visual Now Analyse: Messung mit dem VOC Signal von Propofol (oben, roter Kasten)

3.8 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie

3.8.1 Kalibration der HPLC/MS

An allen Messtagen wurde einmal eine Standardkurve in den Konzentrationen 0,5 - 8 µg/ml für die Plasmamessungen bzw. 0,5 - 100 µg/ml für die Gewebemessungen erstellt. Außerdem sind während der Messungen in regelmäßigen Abständen Qualitätskontrollen durchgeführt worden. Zur Erstellung der Kalibrierstandards wurde eine Propofol-Referenzlösung (Propofol Solution 1mg/ml CAS 2078-54-8, Sigma Aldrich, München Deutschland) in Methanol (Sigma Aldrich, München, Deutschland) mit medikamentenfreiem Kunstplasma („Lyphocheck“ REF 456, Bio Rad Laboratories, Irvine, CA, USA) auf die Konzentrationen von 0 - 75 µg/ml verdünnt. Für die Kalibration der Proben wurde Gewebe von Ratten, welche kein Propofol erhalten haben, entnommen und homogenisiert. Diese Proben wurden durch Zugabe der Propofol-Referenzlösung auf Konzentrationen von 0,5 – 100 µg/ml eingestellt. Bei einem vorliegenden Verdünnungsfaktor von 10 beim Auffüllen von 100 µl Gewebehomogenat mit 900 µl Acetonitril konnte entsprechend mit einer Multiplikation des Messergebnisses mit 10 auf die Konzentration in µg/g zurückgerechnet werden.

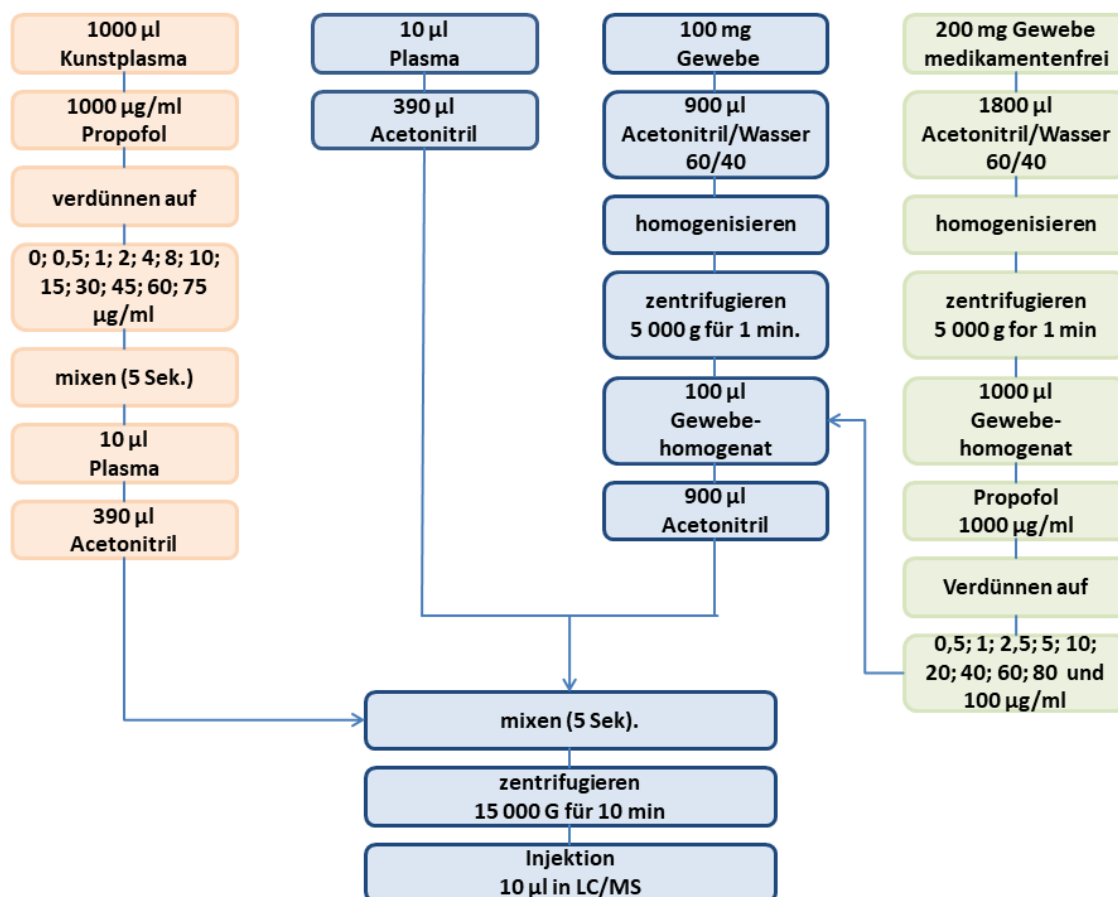


Abbildung 8: Ablaufschema zur Kalibration der HPLC/MS: Orange = Propofol-Kalibration für Plasmaproben, Grün = Propofol-Kalibration für Gewebeproben, Blau = Ratten Plasma- und Gewebeproben

Die Messungen wurden mit dem Flüssigchromatografie System „1260 Infinity“ (Agilent, Santa Clara, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Die Trennung wurde mit einer XSelect CSH C18-Säule (2,1 × 100 mm, 3,5 µm) bei 40°C, einem Fluss von 0,4 ml/min und einer mobilen Phase von 0,048 % Ammoniumhydroxid in 70 % Acetonitril durchgeführt. Ein 6130B Quadrupol-Massenspektrometer (Agilent, Santa Clara, Vereinigte Staaten) im negativen Einzelionenmodus mit $m/z=177$ wurde zur Detektion verwendet. Der Stickstoffdruck des Zerstäubergases ist auf 35 psi und die Kapillarspannung auf 4 kV und -3,0 kV eingestellt worden. Der Trocknungsgasstrom wurde auf 12 l/min und 350 °C eingestellt. Zur analytischen Validierung sind Selektivität, Matrixeffekt und Wiederfindung, sowie die Nachweis- und Bestimmungsgrenze bestimmt worden.

3.8.1.1.1 Selektivität

Um sicher zu sein, dass die Methode selektiv für Propofol ist, sind sechs Propofol-naive Gewebeproben aus Gehirn, Fett, Plasma, Niere, Lunge und Leber mit der HPLC vermessen worden.

3.9 Statistik

Die Statistiken wurden mit SigmaPlot 12.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) und IBM SPSS 23 (Armonk, New York, USA) berechnet. Körpergewicht und Vitalparameter sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Alle anderen Daten sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. Eine Korrelationsanalyse wurde mit dem Regressionsmodell am Ende der Studie durchgeführt. Die Analyse der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE) wurde für wiederholte Messungen unter Verwendung einer unstrukturierten Arbeitskorrelationsmatrix durchgeführt. Die Modellparameter werden zusammen mit den 95% -Konfidenzintervallen angegeben. Die ausgeatmete Konzentration, die am nächsten an der Blutentnahme gemessen wurde, wurde zur Wertepaar-Bildung mit der Plasma-Konzentration verwendet.

Die Ausatemungsrate von Propofol wurde unter Verwendung der durch die Spirometrie gemessenen Ausatemkonzentration und dem Minutenvolumen (LabChart 8, ADInstruments, Oxford, Großbritannien) gemäß folgender Formel berechnet:

$$\text{Ausatemungsrate} \left[\frac{\text{ng}}{\text{min}} \right] = \text{Konzentration [ppbv]} \times \frac{178.29 \left[\frac{\text{g}}{\text{mol}} \right]}{25.4564 \left[\frac{\text{L}}{\text{mol}} \right]} \times \text{Minutenvolumen} \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right] \quad (4)$$

Das Ausatemungsverhältnis wurde berechnet, indem die gesamte ausgeatmete Menge an Propofol durch die verabreichte Menge über den gesamten Untersuchungszeitraum geteilt wurde.

4. Ergebnisse

4.1 Ionenmobilitätsspektrometrie

4.1.1 Kalibration von Propofol mittels Prüfgasgenerator

Das gemessene MCC/IMS Signal wurde gegen die Gaskonzentration von Propofol im Prüfgasgenerator bis 200 ppbv aufgetragen und gemessen. Die Ergebnisse können der Abbildung 9 und Abbildung 10 entnommen werden.

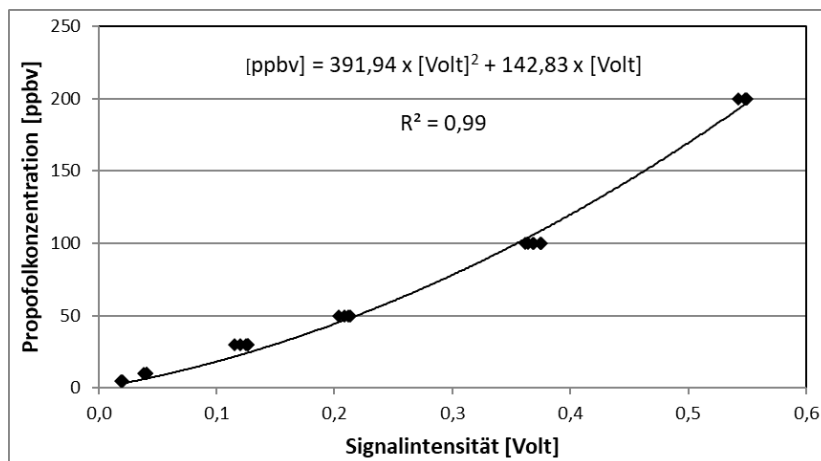


Abbildung 9: Kalibration für Propofol am IMS „BD 02“ mit der Kalibrationsformel zur Umrechnung der Signalintensität in die Propofol-Konzentration und mit dem Ergebnis der Korrelationsanalyse (R^2).

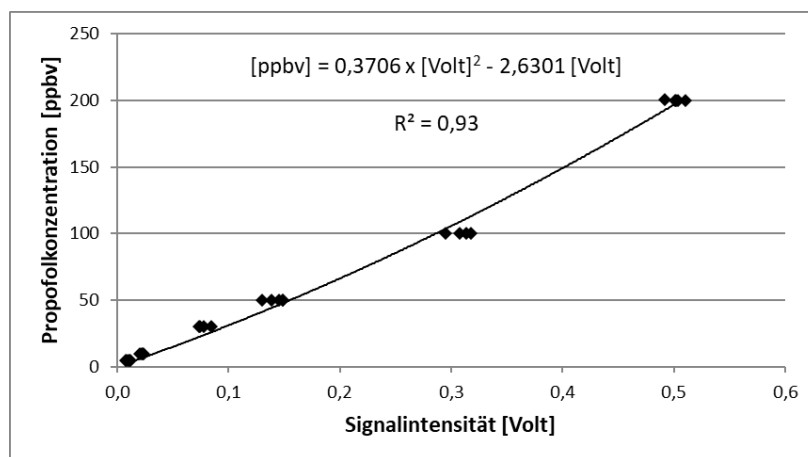


Abbildung 10: Kalibration für Propofol am IMS „BD 07“ mit der Kalibrationsformel zur Umrechnung der Signalintensität in die Propofol-Konzentration und mit dem Ergebnis der Korrelationsanalyse (R^2).

4.1.2 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) und die Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantification) sind gemäß der internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Pharmazeutika am Menschen errechnet worden [12].

Tabelle 2: IMS: Nachweisgrenze (LOD) und Bestimmungsgrenze (LOQ)

IMS Gerät	LOD [Volt]	LOQ [Volt]	LOD [ppbv]	LOQ [ppbv]
BD 02	0,01	0,03	1,17	4,10
BD 07	0,01	0,02	1,51	5,19

4.2 Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie

4.2.1 Kalibration HPLC/MS für Propofol

Zur Auswertung wurden entsprechend nur Werte genutzt, die den Qualitätsanforderungen mit einer maximalen Abweichung von 15 % entsprachen.

4.2.2 Validierung der Propofol-Messung mittels HPLC/MS

4.2.2.1 Selektivität

Es kam zu keinen Störpeaks im Erwartungsbereich für Propofol (m/z 177) in den Leermessungen der Gewebeproben aus Gehirn, Fett, Plasma, Niere, Lunge und Leber. Die Methode ist selektiv für Propofol.

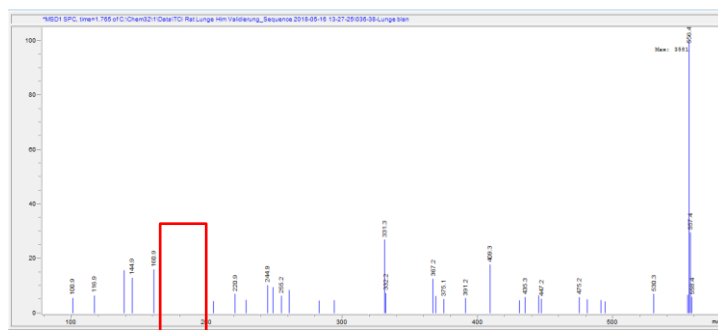


Abbildung 11: Exemplarische Darstellung des Massenspektrums des Propofol-naiven Lungengewebes einer Ratte. Im Bereich von m/z 160,9 – ca. 205 sind keine Peaks in der Leermessung aufgetreten. (roter Kasten)

4.2.2.2 Matrixeffekt und Wiederfindung

Der Matrixeffekt ist in den verschiedenen Geweben für Soll-Konzentrationen von 10, 20, 40, 60, 80 und 100 µg/ml bestimmt worden.

Tabelle 3: HPLC/MS: Matrixeffekt in verschiedenen Geweben. Die Ergebnisse sind als Median und 25/75%-Quantil angegeben.

Matrixeffekt [%]			
Gewebe	Median	25% Quantil	75% Quantil
Gehirn	94,1	89,6	110,3
Fett	94,1	89,6	110,3
Plasma	93,1	85,7	95,8
Niere	95,8	89,1	100,5
Lunge	94,6	86,2	101,7
Leber	110,8	109,1	112,3
Muskel	101,5	98,0	103,9

Der Wiederfindung ist in den verschiedenen Geweben für Soll-Konzentrationen von 10, 20, 40, 60, 80 und 100 µg/ml bestimmt worden.

Tabelle 4: HPLC/MS: Wiederfindung in verschiedenen Geweben. Die Ergebnisse sind als Median und 25/75 % - Quantil angegeben.

Wiederfindung [%]			
Gewebe	Median	25% Quantil	75% Quantil
Gehirn	111,8	109,3	127,7
Fett	109,5	102,2	132,7
Plasma	94,0	85,9	99,0
Niere	104,8	96,3	109,1
Lunge	100,8	93,0	108,7
Leber	111,6	109,4	113,3
Muskel	94,7	94,0	105,0

4.2.2.3 Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) und die Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantification) wurden gemäß der internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Pharmazeutika am Menschen angewendet [30].

Tabelle 5: HPLC/MS: Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) und Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantification)

Gewebe	LOD [$\mu\text{g/ml}$]	LOQ [$\mu\text{g/ml}$]
Gehirn	0,08	0,24
Fett	0,51	1,55
Plasma	0,16	0,50
Niere	0,07	0,20
Lunge	0,06	0,18
Leber	0,15	0,45
Muskel	0,13	0,41

4.3 Versuchstiere

Alle Tiere haben den Untersuchungszeitraum überlebt. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei $334 \pm 18,5$ g. Die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck sind in allen Gruppen mit der Zeit gefallen. (Abbildung 12 und Abbildung 13)

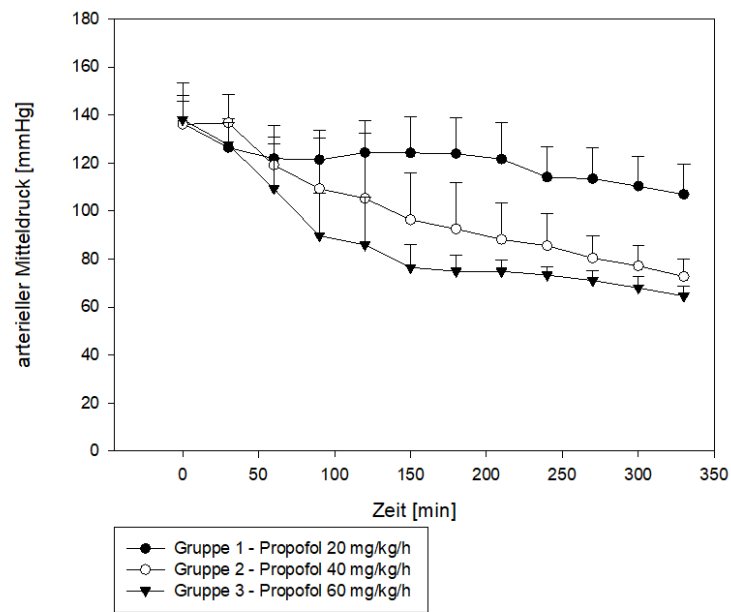


Abbildung 12: Dargestellt ist der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks von Start bis Studienende. Angegeben ist jeweils der Mittelwert über den Beobachtungszeitraum und die Standardabweichung. In den höher dosierten Gruppen 2 und 3 fällt der arterielle Mitteldruck über den Versuchszeitraum stärker ab.

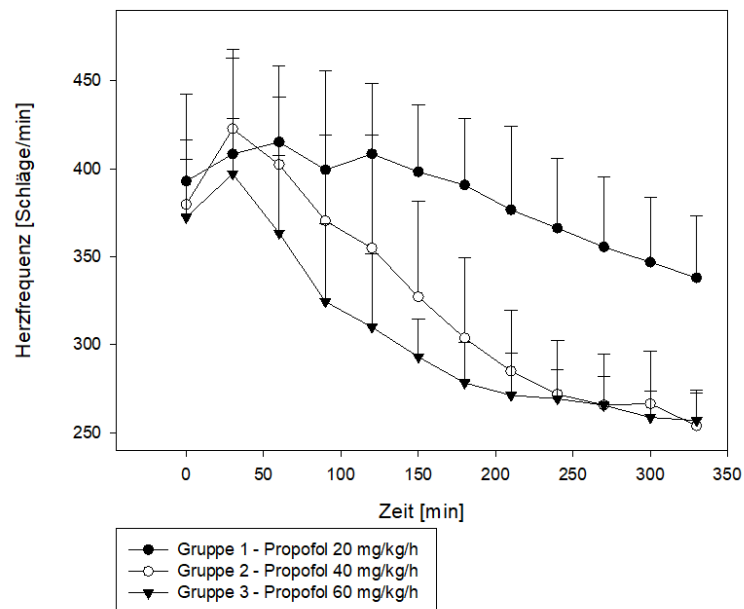


Abbildung 13: Dargestellt ist der Verlauf der Herzfrequenz von Start bis Studienende. Angegeben ist jeweils der Mittelwert über den Beobachtungszeitraum und die Standardabweichung. In den höher dosierten Gruppen 2 und 3 fällt die Herzfrequenz über den Versuchszeitraum stärker ab.

Die pH-Werte, die Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Ca²⁺), die respiratorischen Werte wie Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck sowie die Blutglukose blieben normwertig. Das Laktat stieg an, während der Baseexcess und die Bicarbonat-Konzentration in allen Gruppen abgefallen sind (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse der Blutgasanalyse aus den drei untersuchten Gruppen. Die Werte sind als Median und Interquartilsabstand angegeben.

Zeit	Gruppe 1 (Propofol: 20 mg/kg/h)			Gruppe 2 (Propofol: 40 mg/kg/h)			Gruppe 3 (Propofol: 60 mg/kg/h)		
	1 h	2 h	6 h	1 h	2 h	6 h	1 h	2 h	6 h
pH	7.40 7.38-7.42	7.43 7.41-7.44	7.40 7.38-7.42	7.38 7.36-7.41	7.42 7.40-7.44	7.40 7.39-7.43	7.39 7.38-7.41	7.42 7.37-7.45	7.37 7.34-7.41
pCO ₂	46 45-48	42 41-45	39 37-44	51 47-53	45 42-46	40 38-43	47 44-49	41 38-45	42 39-49
pO ₂	206 160-222	206 176-216	205 139-220	180 153-203	186 173-215	195 172-223	208 175-232	213 164-242	187 122-206
Hb	13.4 12.8-14.0	12.5 12.0-13.3	11.5 10.7-12.0	13.0 12.1-13.4	12.5 11.8-12.6	10.0 8.4-10.3	12.8 12.4-13.1	11.8 11.2-12.0	8.8 7.6-9.8
sO ₂	98 97-99	99 98-99	98 97-99	98 97-99	98 98-99	98 97-99	98 98-99	99 98-99	99 97-99
K ⁺	4.6 4.0-4.8	4.3 4.1-4.6	4.8 4.2-4.9	5 4.7-5.1	4.9 4.7-5.1	5.1 5.1-5.4	4.9 4.6- 5.1	4.8 4.6-5.1	5.5 5.3-5.7
Na ⁺	140 139-142	140 139-142	141 139- 142	140 139-141	140 140-141	139 138-140	140 139-141	140 138-141	139 138-139
Ca ²⁺	1.2 1.1-1.3	1.2 1.1 1.3	1.2 1.0-1.3	1.2 1.2-1.3	1.2 1.1-1.3	1.2 1.1-1.3	1.2 1.1-1.3	1.2 1.2-1.3	1.2 1.1-1.3
Glukose	132 125-137	132 126-139	129 122-135	130 121-138	122 120-130	118 109-122	121 116-127	116 104-121	107 103-112
Laktat	0.5 0.4-0.5	0.4 0.4-0.5	0.9 0.7-1.2	0.5 0.3-0.6	0.4 0.4-0.6	1.5 0.9-1.8	0.5 0.4-0.6	0.5 0.4-0.6	1.2 1.0-1.4
BE	4.0 2.1-5.4	3.1 2.5-4.6	0.5 -1.2-0.9	5.4 4.4-6.8	4.3 2.1-5.4	0.3 -1.1-2.1	2.9 2.4-4.9	1.9 0.2-3.5	0.2 -2.3-0.7
HCO ₃	27.2 25.8-28.5	27.0 26.4-27.9	24.8 23.8-25.1	28.4 27.3-29.1	27.7 25.9-28.7	24.7 23.7-26.2	26.5 26.1-28.1	25.9 24.5-27.3	24.4 22.7-24.8

4.4 Propofol-Konzentration in der Ausatemluft und im Plasma

Die Messdauer der Ausatemluftkonzentration von Propofol betrug 6 Stunden. Bei allen Versuchstieren ist die Konzentration von Propofol in der Ausatemluft und im Plasma angestiegen. Die Konzentration für das ausgeatmete Propofol lag zwischen 3,3 ppb_v und 226 ppb_v. Für die Konzentration im Plasma lagen die Werte zwischen 1,4 µg/ml und 63 µg/ml. Insgesamt konnten 249 Datenpaare von Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen in ein GEE Modell eingeschlossen werden. Es gab die Beziehung zwischen ausgeatmeten und Plasma-Konzentrationen von: [Ausatemluft] = 3,5 (2,4 - 4,6) x [Plasma] + 29 (16 - 42). Ein separates GEE-Modell, das auf Plasma-Konzentrationen <15 µg / ml (n = 206) beschränkt war, zeigte

ebenfalls eine folgende Beziehung zwischen ausatmeten und Plasma-Konzentrationen:
[Ausatemluft] = 5,3 (4,3 - 6,3) x [Plasma] + 8 (3 - 13). (Abbildung 14)

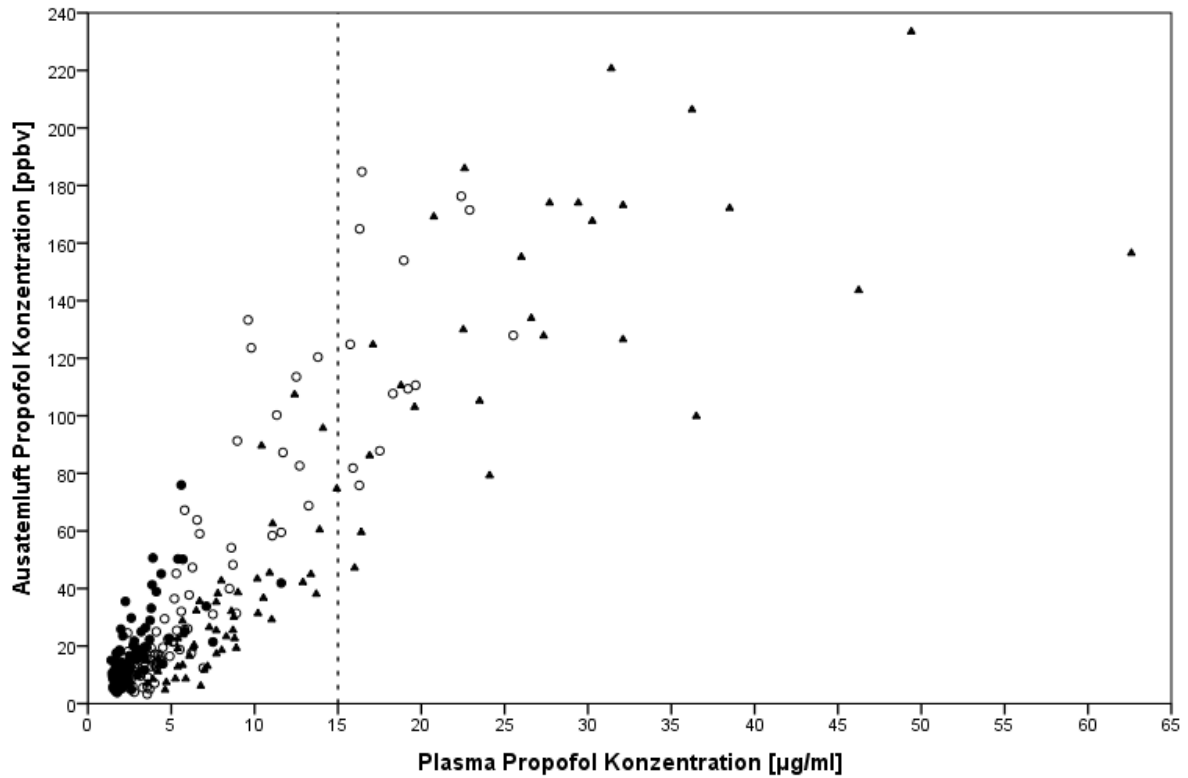


Abbildung 14: Konzentration in der Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen von Propofol über 6 Stunden. 249 Datenpaare wurden eingeschlossen. Die gestrichelte Linie markiert 15µg/ml als angenommene obere Grenze der klinisch relevanten Plasma-Konzentrationen. Gruppe 1: ausgefüllte Kreise, Gruppe 2: leere Kreise, Gruppe 3: Dreiecke.

4.5 Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft im Plasma und den Körpergeweben am Ende der Studie

Die Propofol-Konzentrationen zum Ende der Studie sind in

Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft, im Plasma und in den Körpergeweben am Ende der Studie. Die Daten sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. (* = p<0.05 gegenüber Gruppe 1; \$ = p<0.05 gegenüber Gruppe 2)

Gruppe	Ausatemluft	Plasma		Lunge	Leber	Muskel	Fett	Gehirn	Niere
	[ppbv]	[µg/ml]	[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]
1 20 mg/kg/h	34.7 23.7 - 50.3	4.4 3.5 - 5.6	4.3 3.4 - 5.4	9.7 8.2 - 14.7	25.6 21.9 - 32.3	14.6 10.0 - 24.5	277.2 198.3 - 338.4	18.4 13.6 - 21	12.4 11.1 - 17.3
2 40 mg/kg/h	126.4 108.1 - 169.9 *	18.6 16.3 - 22.1 *	18.1 15.8 - 21.4 *	48.0 40.4 - 63.6 *	82.0 80.4 - 117.2 *	45.0 30.4 - 82 *	551.5 489.8 - 758 *	52.5 36.8 - 68.3 *	39.5 38.2 - 48.8 *
3 60 mg/kg/h	197.3 169.9 - 242.1 * \$	33.1 29.1 - 46.2 * \$	31.1 28.3 - 44.9 * \$	59.7 52.1 - 81 *	165.1 144.0 - 202.6 * \$	65.7 51.2 - 95.7 *	951.0 716.6 - 1072 * \$	67.2 62.0 - 74.1 *	72.7 57.9 - 83 *

Alle Gewebe-Konzentrationen waren höher als die Plasma-Konzentrationen. Die Konzentrationen im Fettgewebe waren 64 (Gruppe 1), 30 (Gruppe 2) und 31 (Gruppe 3) mal höher als die Plasma-Konzentrationen.

Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen korrelierten:

$$[\text{Ausatemluft}] = 4,6 (3,6-5,7) \times [\text{Plasma}] + 35 (9-61), \mathbf{R^2 = 0,71}.$$

Die Beziehung zwischen Ausatemluft- und Gehirn- sowie Plasma- und Gehirnkonzentrationen war ähnlich, wie Tabelle 8 und Abbildung 15 zeigen.

$$[\text{Ausatemluft}] = 2,7 (2,1-3,2) \times [\text{Gehirn}] + 0,5 (-28-29), \mathbf{R^2 = 0,75}$$

$$[\text{Plasma}] = 0,5 (0,4-0,6) \times [\text{Gehirn}] - 2,7 (-8,3-2,9), \mathbf{R^2 = 0,72}.$$

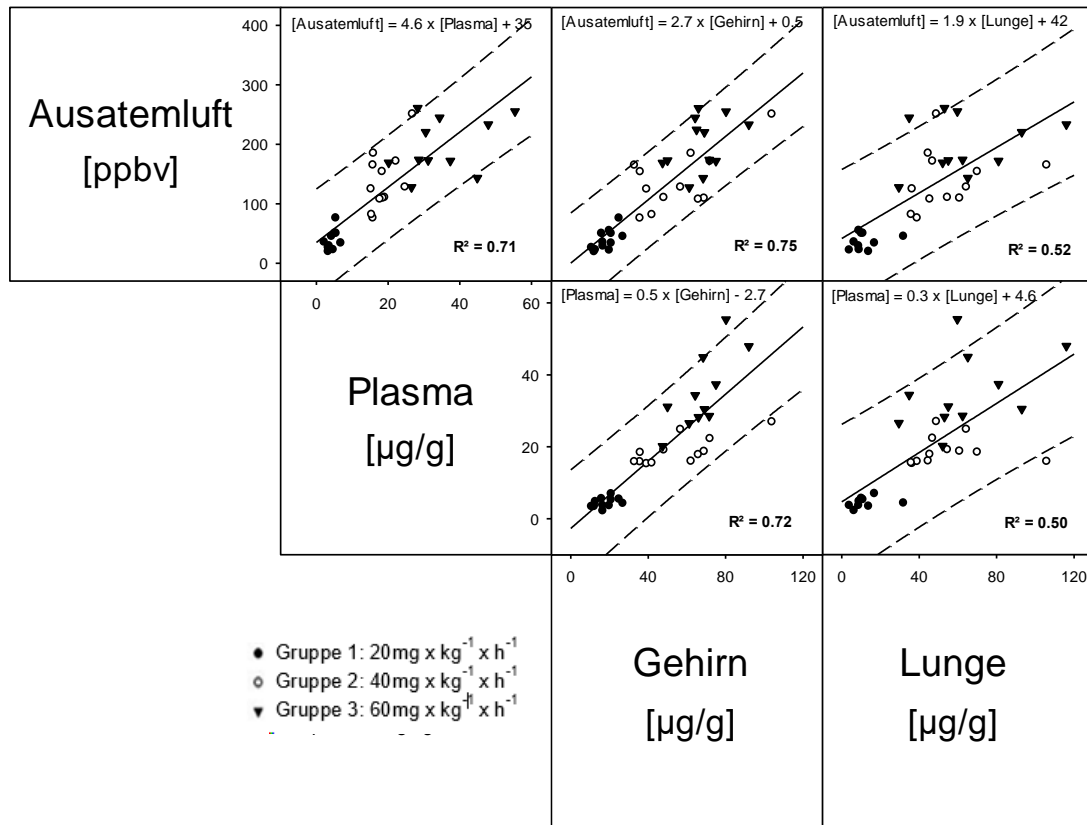


Abbildung 15: Korrelation zwischen der Ausatemluftkonzentration mit der Konzentration im Plasma, im Gehirn und der Lunge: Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen korrelieren in vergleichbarem Maß wie die Ausatemluft- und die Gehirnkonzentrationen

Tabelle 8: Regressionsanalysen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit verschiedenen Geweben.

Ausatemluft gegen	Steigung	95%- Konfidenzintervall	Ordinatenabschnitt	95%- Konfidenzintervall	R²
Plasma	4.6	3.6 – 5.7	35	9 – 61	0.71
Gehirn	2.7	2.1 – 3.2	0.5	-28 – 29	0.75
Lunge	1.9	1.2 – 2.6	42	6 – 78	0.52
Leber	0.9	0.7 – 1.2	36	7 – 65	0.62
Niere	2.4	2.0 – 2.9	17	-4 – 43	0.77
Muskel	1	0.4 – 1.6	76	37 – 114	0.25
Fett	0.2	0.1 – 0.2	14	-22 – 50	0.60

$$[\text{Ausatemluft}] = \text{Steigung} \times [\text{Gewebe}] + \text{Ordinatenabschnitt}; R^2 = \text{Bestimmtheitsmaß}$$

Die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft korreliert mit der Gehirngewebe-Konzentration und der Plasma-Konzentration (Tabelle 8), jedoch nicht mit der Lungengewebe-Konzentration (Abbildung 16)

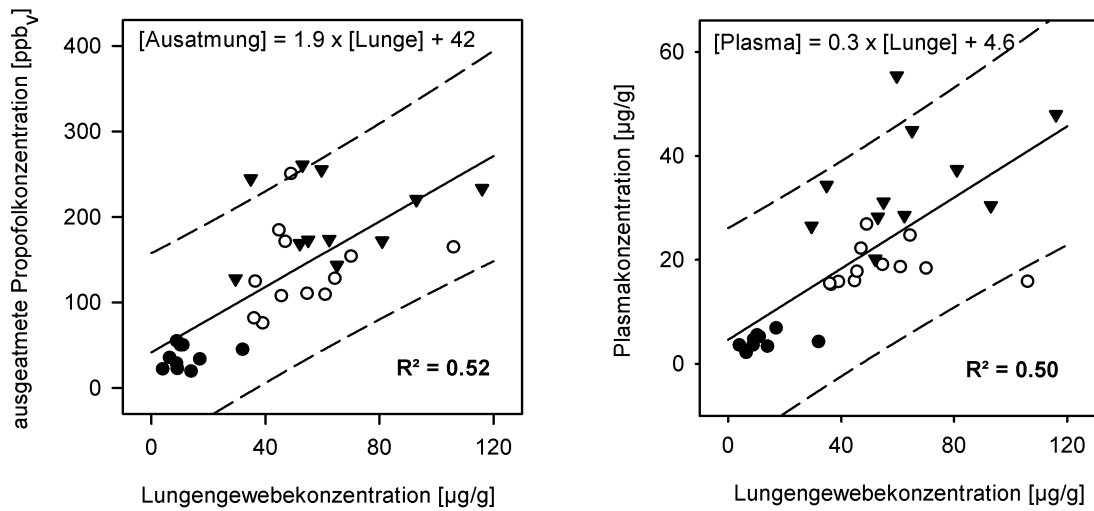


Abbildung 16: Die Korrelation zwischen der ausgeatmeten Propofol-Konzentration und der Lungengewebe-Konzentration beträgt $R^2=0,52$ sowie zwischen der Propofol-Konzentration im Plasma und der Lungengewebe-Konzentration $R^2=0,50$

4.6 Propofol Elimination durch Ausatmung

Die Gesamtmenge des ausgeatmeten Propofol unterschied sich zwischen allen Gruppen signifikant. Das Gesamteliminationsverhältnis betrug 0,34 (0,25 - 0,44) ‰. Das Eliminationsverhältnis von Gruppe 1 war signifikant niedriger als in Gruppe 2 und 3 (.

Tabelle 9).

Tabelle 9: Gesamtmenge, Dosis und Ausatemungsrate von Propofol über 6 Stunden. Die Daten sind als Median und Interquartilsabstände dargestellt.

Gruppe Propofol Dosis	1 20 mg/kg/h	2 40 mg/kg/h	3 60 mg/kg/h
Ausgeatmetes Propofol [µg]	10.0 6.1 - 13.2	31.8 22.6 - 41.6	47.0 37.1 - 59.2
Verabreichtes Propofol [mg]	40.9 39.3 - 43.0	78.4 76.8 - 85.0	118.6 115.3 - 129.4
Proportionale Propofolelimination [‰]	0.24 0.18 - 0.31	0.37 0.33 - 0.53	0.39 0.31 - 0.48
(Ausgeatmete/verabreichte Menge)	0.34 0.25 - 0.44		

5. Diskussion

5.1 Ausatemluftanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

In dieser Studie wurde ein Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) gekoppelt an eine Multikapillarsäule (MCC) zur Ausatemluftanalyse benutzt. Zur Kalibration wurde das MCC/IMS Signal gegen die Propofol Konzentration im Prüfgas bis 200 ppb_v aufgetragen. Die Korrelationsanalyse ergab ein $R^2 = 0,99$ (Breath Discover „BD 02“) bzw. $R^2 = 0,93$ (Breath Discover „BD 07“). Die Nachweisgrenze für Propofol in der Ausatemluft liegt bei 1,17 ppb_v bzw. 1,51 ppb_v und die Bestimmungsgrenze konnte bei 4,10 ppb_v bzw. 5,19 ppb_v ermittelt werden.

In der Arbeit von Takita *et al.* mit 19 Patienten liegen die erwarteten Werte von Propofol in der Ausatemluft im Bereich von 0 – 15 ppb_v [64]. Liu *et al.* nutzten für Ihre Studie ein Membran-Inlet IMS (MI-IMS) um die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft an Patienten zu untersuchen. Es ergab sich eine untere Nachweisgrenze von 0,5 ppb_v. Der lineare Bereich für Propofol betrug 1 bis 23 ppb_v ($R^2 = 0,99$) [45].

Wang *et al.* untersuchten das IMS als eine schnelle Methode zum Messen der Propofol-Plasma-Konzentration. Sie nahmen Plasmaproben und gaben diese auf einen Glasfaserträger. Durch thermale Desorption wurde der Analyt zur Auswertung gelöst. Als Referenzmethode führten Sie eine Messung mit der HPLC-MS durch und fanden ebenfalls eine gute lineare Korrelation zwischen den beiden Messmethoden. Sie kamen zu dem Schluss, dass die IMS Messung in einer Minute durchgeführt werden kann und geeignet ist, um die Propofol-Konzentration im Plasma in Echtzeit zu messen [76].

Es ist also möglich, Propofol in der Ausatemluft und im Plasma mit dem IMS zu messen und die Therapie auf den Patienten individuell anzupassen. Die Vorteile der personalisierten Ausatemluftanalyse in der Medizin liegen vor allem darin, dass die Messmethode nicht invasiv ist und in Echtzeit durchgeführt werden kann. Wiederholte Messungen können problemlos durchgeführt werden und die Methoden sind gut zu erlernen und durchzuführen. Mittels Ionenmobilitätsspektrometrie können kleinste Spuren bis in den ppt-Bereich gemessen werden. Jedoch fehlen weiter Standards in der Ausatemluftanalyse sowohl in der Probenahme wie in der Analytik. Die Ergebnisse sind durch Parameter wie die Flüchtigkeit des Analyten oder auch die Interferenz durch Gase, diätetische Ernährung oder sonstige Umwelteinflüsse beeinflusst [60]. Es müssen jedoch nach der Ausatemluftanalyse zunächst die gemessenen Signale mit Hilfe einer Software anhand einer Datenbank identifiziert und quantifiziert werden. Ist der Stoff nicht bekannt, muss der Analyt, z.B. durch Messungen von hochreinen Stoffen, identifiziert werden. Die Ergebnisse werden in einer Spannung [Volt] und nicht in einer

Konzentration (z.B. ppb_v) gemessen. Um die Konzentrationen zu bestimmen ist eine Kalibration notwendig [71]. Unsere Kalibration zeigt, dass die Messmethode geeignet und hinreichend genau ist, um die Fragen zur Konzentration von Propofol in der Ausatemluft zu beantworten.

Die Kopplung des IMS an eine vorauftrennende Multikapillarsäule ist sinnvoll, weil dadurch die Auflösung und Spezifität weiter erhöht wird. Insbesondere bei Messungen von feuchter Luft, ist eine vorherige Auftrennung notwendig. Weitere häufige Kopplungen sind gaschromatografische Systeme, die je nach Fragestellung an Massenspektrometer, Photoionisationsdetektoren u.a. gekoppelt werden [66].

Zur Messung mittels eines IMS ist eine Strahlenquelle zur Ionisation notwendig. Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten zur Ionisation. Die Strahlenquelle aus Nickel (⁶³Ni) wird mit Abstand, wie auch in dieser Arbeit, am häufigsten genutzt. Der Vorteil der radioaktiven Quellen ist das gute wissenschaftliche Verständnis des radioaktiven Zerfalls, sowie annähernde Wartungsfreiheit und keine Notwendigkeit der externen Stromversorgung für die Strahlenquelle.

Für die Analyse der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft am Menschen steht ein kommerziell erhältlicher Monitor „Edmon“ (B.Braun, Melsungen, Deutschland) zur Verfügung, welcher auf der MCC-IMS-Technik beruht und für die Messung von Propofol optimiert wurde [49]. Erste klinische Studien haben gezeigt, dass die R²-Werte zwischen der ausgeatmeten Konzentration und der Plasma-Konzentration höher sind als in der vorliegenden Studie. Beispielsweise zeigte die klinische Studie, in der das Gerät zur Bestimmung der ausgeatmeten Propofol-Konzentration verwendet wurde, eine Korrelation zwischen den ausgeatmeten Propofol Konzentrationen und den Plasma-Konzentrationen mit R² = 0,93. Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass wir in der vorliegenden Studie ein herkömmliches MCC-IMS ohne explizite Optimierung für die Messung von Propofol genutzt haben. Darüber hinaus erlaubt das Lungenvolumen von Ratten nur die Entnahme geringer Luftmengen, um den Einfluss auf die Beatmung gering zu halten. Dies führt zu einer geringeren Messgenauigkeit. Es wurde jeweils die Ausatemluft-Konzentration in einem Messzyklus für die Korrelationsanalyse genutzt, die der Plasma-Konzentration am nächsten lag. Dies führt zu einem Zeitversatz in unserem Versuchsaufbau von maximal 7 Minuten, was die tendenziell geringere Korrelation im Vergleich zu den Untersuchungen erklären könnte. Außerdem ist das entnehmbare Blutvolumen zur Messung der Plasma-Konzentrationen bei Ratten geringer als beim Menschen. Daher wurde eine andere Analysetechnik für die Proben von Ratten [64] als normalerweise für die Proben von Menschen [52] genutzt. Dennoch findet sich in der vorliegenden Studie eine Korrelation zwischen Atemluft- und Plasma-Konzentration mit einem

$R^2 = 0,77$. Wie im Kapitel 5.3 weiter ausgeführt deckt sich dies mit den Angaben der aktuellen Literatur.

5.2 Messung von Propofol im Plasma und im Gewebe mittels Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie (HPLC/MS)

Zur Bestimmung der Konzentrationen ist eine Kalibration durchgeführt worden. Die zur Auswertung der Kalibration genutzten Werte hatten eine maximale Abweichung vom Zielwert von 15 %. Wir konnten zeigen, dass die Methode selektiv für Propofol ist, da keine Störpeaks auftraten. Im Matrixeffekt kam es bei der Vermessung von 6 definierten Sollkonzentrationen in den verschiedenen Geweben zu einer maximalen Abweichung von - 6,9 % bis + 10,8 % (Tabelle 3). In der Wiederfindung zu den 6 definierten Sollkonzentrationen in den verschiedenen Geweben kam es zu einer maximalen Abweichung - 6 % bis + 11,8 % (Tabelle 4). Die Nachweisgrenze und die Bestimmungsgrenze für die verschiedenen Gewebekonzentrationen sind gemessen und gemäß der internationalen Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen für die Registrierung von Pharmazeutika am Menschen angewendet worden (Tabelle 5). Unsere Messmethode war ausreichend sensitiv und spezifisch zur Durchführung der Messungen und Bestimmung der Konzentrationen im Blut und verschiedenen Geweben.

Die Analyse von Propofol und seiner Metaboliten erfolgt hauptsächlich mithilfe Gaschromatografisch-massenspektrometrischer Verfahren (z.B. LC-MS/MS und GC-MS). Diese Messmethoden sind aufgrund ihres hohen Trennvermögens und ihrer Nachweisempfindlichkeit gegenüber flüchtigen Verbindungen die am häufigsten verwendeten Methoden zum Nachweis von Propofol [35,69,70] oder seiner Metaboliten [36,42].

5.3 Propofol-Konzentration in Ausatemluft und Blutplasma

Die Ausatemluft- und Plasma-Konzentration von Propofol korrelierte ohne die Anwendung eines pharmakokinetischen Modells oder eines Zeitversatzes zwischen der Plasma- und der Ausatemkonzentration mit einem $R^2 = 0,77$.

Sofern nicht konstante Propofol-Dosierungen infundiert werden, ist es notwendig, zumindest einen Zeitversatz zwischen der Plasma-Konzentration und der Ausatemkonzentration einzurechnen, um die Ausbildung eines Gleichgewichts zwischen beiden Kompartimenten zu beschreiben. Insbesondere wenn die Propofol-Infusionsrate häufig geändert wird, ist eine pharmakokinetische Modellbildung erforderlich, um eine Korrelationsanalyse durchführen zu können [40]. Harrison *et al.* konnten zeigen, dass nach einer Injektion von Propofol Spitzenkonzentrationen im Plasma in weniger als einer Minute, jedoch die

Spitzenkonzentrationen in der Ausatemluft erst nach circa fünf Minuten erreicht werden [22]. In der vorliegenden Studie war die Propofol-Infusionsrate konstant, weshalb wir angenommen haben, dass es im Verlauf zu einem fast simultanen Anstieg der Ausatemluft-, Plasma-, und Gewebe-Konzentration gekommen ist. So war die direkte Korrelationsanalyse ohne pharmakokinetische Modellbildung möglich.

Eine ähnliche Korrelation beim Menschen ($R^2 = 0,73$) wurde von Perl *et al.* unter der Verwendung eines MCC-IMS zur Messung der Atemluftkonzentration ebenfalls ohne PK-Model beschrieben. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten einer Intensivstation. Auch andere Studien mit unterschiedlichem Geräteaufbau zeigten gleichbleibende Ergebnisse mit einer Korrelation zwischen Ausatemluft- und Plasma-Konzentration beim Menschen von $R^2 = 0,85$ bzw. $R^2 = 0,72$ [9, 51]. Studien zur Propofol-Abatmung bei Ziegen und Schweinen ergaben Korrelationen im Bereich von $R^2 = 0,76 - 0,99$ bzw. $R^2 = 0,80 - 0,91$ [20]. Unsere Ergebnisse liegen in einem ähnlichen Bereich.

5.4 Propofol-Konzentration im Gewebe

Die Korrelation von Ausatemluft- und Plasma-Konzentration, sowie von Ausatemluft- und Gehirnkonzentration am Ende der Studie lag in einem vergleichbaren Bereich mit $R^2 = 0,71$ bzw. $R^2 = 0,75$. Vorherige Untersuchungen beim Menschen von Propofol-Konzentrationen im Serum und mit dem MCC/IMS in der Ausatemluft gemessenen Konzentrationen ergaben mit einem $R^2 = 0,73$ ähnliche Korrelationen [54]. Unsere Daten legen nahe, dass die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft möglicherweise verwendet werden könnte, um Gewebe-Konzentration in Gehirn und Blutplasma abzuschätzen. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, insbesondere mit unterschiedlichen Infusionsdauern von Propofol, um diesen Zusammenhang zu bestätigen.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass Gehirngewebe-Konzentrationen und nicht Effektkompartiment-Konzentrationen im pharmakologischen Sinn gemessen wurden. Trotz der Bezeichnung als Effektkompartiment-Konzentrationen bezieht sich die Konzentration nicht auf die tatsächliche Gewebe-Konzentration. Es wird damit lediglich die zeitliche Beziehung zwischen der Plasma-Konzentration und einem pharmakodynamischen Ergebnis, typischerweise dem elektroenzephalografischen Effekt, beschrieben [55].

Colin *et al.* zeigten anhand des EEG (BIS, Bispectral index scale), dass die ausgeatmeten Propofol-Konzentrationen für die Vorhersage von zerebralen Wirkungen verwendet werden können [10]. Sie untersuchten, ob die individuelle Vorhersage ($IPRED_{\text{breath}}$) in der Ausatemluft ein Ersatz für die vorhergesagten Propofol-Effektstellenkonzentrationen (C_e) sein könnte, wie

sie von Björnsson *et al.* [3] beschrieben wird. Dazu verglichen sie zwei verschiedene PKPD-Modelle für die BIS-Messungen. Es zeigte sich, dass beide Modelle die Änderung der BIS-Messungen in ähnlichem Maße beschreiben können und vergleichbar gut geeignet sind, um den pharmakodynamischen Effekt (EEG-Effekt, BIS) abzuschätzen. Somit könnten beide Parameter austauschbar verwendet werden, um zerebrale Effekte vorherzusagen, was auf eine mögliche Beziehung schließen lässt. Im Einklang damit zeigten Buchinger *et al.*, dass BIS Wert und die Ausatemluftkonzentration von Propofol linear korrelieren [5]. Zu diesem Ergebnis kommen auch Liu *et al.*, die eine lineare Korrelation zwischen ausgeatmeter Propofol-Konzentration, Plasma-Konzentrationen und den BIS-Werten zeigen konnten [45]. Obwohl beide letztgenannten Studien keine pharmakologischen Modelle einbezogen haben, konnten sie eine lineare Korrelation zwischen ausgeatmeter Propofol-Konzentration und BIS-Werten zeigen.

Zusammenfassend legen unsere Ergebnisse und die bereits vorhandene Literatur nahe, dass die ausgeatmete Propofol-Konzentration in angemessener Weise mit dem BIS und der Gehirngewebe-Konzentration korrelieren und somit Informationen zur Tiefe der Hypnose liefern können.

Allerdings ist die Variabilität in unserem Versuchsaufbau hoch. Als Beispiel führen Gehirngewebe-Konzentrationen von 70 µg/g zu Propofol-Ausatemluftkonzentrationen von 100-250 ppb_v (Abbildung 15). Neben den Zeitverschiebungen bei der Probennahme bei den Messungen ist auch die hohe interindividuelle Variabilität in der Verteilung von Propofol in das Gehirngewebe berichtet worden [62]. Dies könnte den größten Teil der Streuung in unseren Daten erklären.

5.5 Propofol-Konzentration in der Ausatemluft

Der Übertritt von Propofol vom Blutplasma zur Ausatemluft scheint unabhängig von der Lungengewebe-Konzentration zu sein. Wenn man die Propofol-Konzentration im Plasma und im Lungengewebe vergleicht, zeigt sich keine gute Korrelation ($R^2 = 0,5$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen wir beim Vergleich zwischen der Propofol-Konzentration im Lungengewebe und in der Ausatemluft ($R^2 = 0,52$). Im Vergleich jedoch zwischen der Plasma-Konzentration von Propofol und der ausgeatmeten Propofol-Konzentrationen zeigt sich ein deutlich stärkerer Zusammenhang ($R^2=0,71$). Das Lungengewebe scheint daher Propofol zu absorbieren und ausgeatmetes Propofol scheint eher mit der Plasma-Konzentration als mit der Lungengewebe-Konzentration in Beziehung zu stehen. Mit anderen Worten scheint Propofol direkt vom Plasma in die Ausatemluft zu diffundieren, ohne notwendigerweise vom Lungengewebe aufgenommen zu werden.

Alle untersuchten Gewebe verhielten sich wie periphere Kompartimente mit höheren Konzentrationen als im Plasma. Die höchste Konzentration wurde im Fettgewebe gemessen. Mit Ausnahme der Gehirngewebe-Konzentration waren die Korrelationen mit der Plasma-Konzentration niedriger als 0,7, was auf die Notwendigkeit einer pharmakokinetischen Modellbildung hindeutet, um bessere Korrelationen mit peripheren Gewebe-Konzentrationen zu erreichen. Überraschend ist die hohe Korrelation zwischen der Ausatemluft- und der Nieren-Gewebe-Konzentration. Eine mögliche Erklärung könnte der hohe renale Blutfluss mit etwa 12% des Herzzeitvolumens bei Ratten sein [12]. Dadurch könnte mit dem Blut viel Propofol in die Niere und somit in das Nieren-Gewebe gelangen.

5.6 Elimination von Propofol durch Abatmung

In unserer Studie wurden 0,34 ‰ des gegebenen Propofol über 6 Stunden abgeatmet. Damit zeigen unsere Ergebnisse, dass die Elimination durch Ausatmung nur eine kleine Bedeutung für die Propofol-Elimination hat. Propofol wird hauptsächlich in der Leber und zu einem geringeren Teil extrahepatisch metabolisiert [43,73]. Untersuchungen zum First-Pass-Effekt, zur Verteilung und zum Stoffwechsel von Propofol in der Lunge sind nur begrenzt vorhanden [24,41,43,78]. Die meisten der vorliegenden Studien konzentrierten sich auf die Quantifizierung der Propofol-Sequestrierung in die Lunge während des First-Pass. He *et al.* zeigten, dass Propofol unter konstanten Infusionsraten nicht signifikant metabolisiert wird [24], was sich mit weiteren Untersuchungen am Menschen und am Kaninchen deckt [3]. Takizawa *et al.* untersuchten die Konzentrationen von Propofol während der Lebertransplantation in der anhepatischen Phase in der A. radialis und der A. pulmonalis und sie haben keine Differenz in der Propofol-Konzentration gefunden. Deswegen gibt es aus ihrer Sicht keinen Hinweis dafür, dass Propofol über die Lunge eliminiert wird [65]. Im Gegensatz dazu stellten Dawidowicz *et al.* einen Abfall der Propofol-Konzentrationen nach der Lungenpassage und einen gleichzeitigen Anstieg von Propofol-Metaboliten fest [13].

Der Beitrag der Lunge zur extrahepatischen Propofol-Metabolisierung bleibt auch mit dieser Studie weiterhin unklar, da dies im Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde. Bisher ist allerdings die Abatmung als Weg der Propofol Elimination in keiner Studie berücksichtigt worden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass 0,34 ‰ des verabreichten Propofols im Untersuchungszeitraum abgeatmet wurden. Das Abatmen von Propofol beeinflusst daher die Plasma-Konzentration nur vernachlässigbar und kann in pharmakokinetischen Modellen vermutlich ignoriert werden. Interessanterweise unterschieden sich die Eliminationsverhältnisse zwischen den Gruppen, die unterschiedliche Propofol-Dosierungen erhielten. Die mittlere Eliminationsrate stieg von 0,24 über 0,37 auf 0,39 ppm_v. Eine höhere Propofol Dosierung scheint daher zu einer höheren proportionalen Ausatmung von Propofol

zu führen. Dies kann darauf hinweisen, dass der ausgeatmete Propofol Anteil sich bei Änderung der Plasma-Konzentration entsprechend ändert. Möglicherweise kommt es zu Sättigungseffekten und in der Folge zu einer vermehrten Ausatmung.

5.7 Limitationen und Perspektiven

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Korrelation von der Ausatemluftkonzentration von Propofol mit unterschiedlichen Gewebe-Konzentrationen und der Plasma-Konzentration. Wir untersuchten männliche Sprague-Dawley-Ratten in geringen Gewichts- und Altersbereichen unter standardisierten Haltungs- und Versuchsbedingungen. Darüber hinaus sind die Ratten über einen kurzen Zeitraum vom selben Anbieter bezogen, um eine möglichst geringe genetische Variabilität zu erreichen, da über Unterschiede bei der Expression von Cytochrom P450 berichtet wurde [45]. Dies sollte die Vergleichbarkeit im Propofol Metabolismus gewährleisten.

Die physiologischen Bedingungen spielen eine wichtige Rolle bei der Ausatmung von Propofol, wodurch die Veränderungen im Herzzeitvolumen, -auswurf, Lungenperfusion oder im Ventilations-Perfusionsverhältnis oder intrapulmonaler Shunt-Volumina berücksichtigt werden müssen [32,68]. Diese Änderungen sind klinisch relevant. Kamysek *et al.* zeigten, dass eine Erhöhung des Herzzeitvolumens zu einer Verschlechterung der Beziehung zwischen Atemluft- und Plasma-Konzentration führt [32]. Die Abnahme des Herzzeitvolumens durch das Anschlingen der Lungenarterie beeinflusste die Beziehung zwischen Atemluft- und Blutkonzentration von Propofol jedoch signifikant ($R^2 > 0,90$) [32]. Letztlich ist davon auszugehen, dass die Ausatmung von Propofol durch Änderungen des Herzzeitvolumens sowie des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses der Lunge beeinflusst wird. Hierzu sind zukünftig noch weitere Untersuchungen notwendig.

Es gibt einige mögliche Störfaktoren, die die Pharmakokinetik von Propofol in unserer Studie beeinflusst haben könnten. Propofol wird zu ca. 50% an Erythrozyten und zu ca. 48 % an Plasmaproteine gebunden. Nur das freie, ungebundene Arzneimittel (2%) ist in der Lage Zellmembranen zu passieren [51]. Die Hämoglobinkonzentration sank, höchstwahrscheinlich aufgrund von Blutentnahmen und nachfolgender Hämodilution in allen Gruppen. Daher sollte auch der Hämoglobinwert zukünftig als Einflussgröße weiter untersucht und berücksichtigt werden. Es ist möglich, dass Lipidkomponenten im Blut die Propofol Verteilung verändern können [34]. Wir haben keine Blutlipidkonzentrationen gemessen, aber insbesondere in der Hochdosierungsgruppe mit 60mg/kg/min Propofol kann eine Erhöhung der Lipidkonzentrationen, die durch Propofol-Infusion selbst verursacht wird, vermutet werden.

Mazoit *et al.* berichten in ihrer Studie, dass eine Hypalbuminämie die Erhöhung des ungebundenen Propofols und damit der wirksamen Form nach sich zieht [51]. In unserer Studie ist es unwahrscheinlich, dass Versuchstiere eine Hypalbuminämie aufgewiesen haben, jedoch sollte in zukünftigen Studien der Albumin- und Gesamtproteingehalt bestimmt werden.

5.8 Schlussfolgerung

- 1.) Die Konzentration von Propofol in der Ausatemluft korreliert mit den Gewebe-Konzentrationen im Nierengewebe und im Gehirn mit einem $R^2 = 0,77$ bzw. $0,75$. Für die Korrelation von Propofol in der Ausatemluft mit der Konzentration im Fett- und im Lebergewebe konnten wir ein $R^2 = 0,6$ bzw. $0,62$ zeigen. Für die Korrelation von der Konzentration von Propofol in Ausatemluft mit dem Lungengewebe ergab sich ein $R^2 = 0,52$ sowie für das Muskelgewebe $R^2 = 0,25$.
 - a. Die ausgeatmeten Propofol-Konzentrationen korrelieren in vergleichbarem Ausmaß mit den Gewebe-Konzentrationen im Gehirn ($R^2 = 0,75$) und den Plasma-Konzentrationen ($R^2 = 0,71$) und könnten damit zur Vorhersage der zentralen Medikamentenwirkung hilfreich sein.
 - b. Propofol äquilibriert hauptsächlich unabhängig von der Lungengewebe-Konzentration zwischen Blut und Ausatemluft.
- 2.) Propofol wird nur zu einem sehr geringen Teil durch Ausatmung eliminiert. Das Gesamteliminationsverhältnis betrug $0,34$ ($0,25 - 0,44$) ‰.

6. Literaturverzeichnis

1. Albrecht FW, Hüppe T, Fink T, Maurer F, Wolf A, Wolf B, Volk T, Baumbach JI, Kreuer S (2015) Influence of the respirator on volatile organic compounds: an animal study in rats over 24 hours. *J Breath Res* 9:016007
2. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res* 3:
3. Björnsson MA, Norberg Å, Kalman S, Karlsson MO, Simonsson USH (2010) A two-compartment effect site model describes the bispectral index after different rates of propofol infusion. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 37:243–255
4. Boshier PR, Cushnir JR, Mistry V, Knaggs A, Španěl P, Smith D, Hanna GB (2011) On-line, real time monitoring of exhaled trace gases by SIFT-MS in the perioperative setting: a feasibility study. *Analyst* 136:3233
5. Buchinger H, Kreuer S, Hellbrück R, Wolf A, Fink T, Volk T, Bödeker B, Maddula S, Baumbach JI (2013) Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 16:185–190
6. Bushuven S, Heise D (2013) Propofol up2date - Teil 2: Patientengruppen, unerwünschte Wirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* 48:444–452
7. Bushuven S, Heise D (2013) Propofol up2date - Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 48:378–385
8. Carstens E, Hirn A, Quintel M, Nolte J, Jünger M, Perl T, Vautz W (2010) On-Line determination of serum propofol concentrations by expired air analysis. *Int J Ion Mobil Spectrom* 13:37–40
9. Chen X, Zhang XL, Liu L, Chen Y, Piao MY, Zhang FJ, Wu WD, Zhong YB, Sun K, Zou YC, Zhang X, Wan D, Wang P, Yan M (2014) Gas chromatograph-surface acoustic wave for quick real-time assessment of blood/exhaled gas ratio of propofol in humans. *Br J Anaesth* 113:807–814

10. Colin P, Eleveld DJ, van den Berg JP, Vereecke HEM, Struys MMRF, Schelling G, Apfel CC, Hornuss C (2016) Propofol Breath Monitoring as a Potential Tool to Improve the Prediction of Intraoperative Plasma Concentrations. *Clin Pharmacokinet* 55:849–859
11. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Review on Ion Mobility Spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst* 140:1376–1390
12. Davies B, Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 10:1093–5
13. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A (2000) The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 93:992–7
14. Dolin SJ, Smith MB, Soar J, Morris PJ (1992) Does glycine antagonism underlie the excitatory effects of methohexitone and propofol. *Br J Anaesth* 68:523–526
15. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF (2018) Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth* 120:
16. F. T. Peters, Jena; M. Hartung H, M. Herbold u. G. Schmitt, Heidelberg; T. Daldrup, Düsseldorf; F. Mußhoff B (2009) Anhang B zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen Anforderungen an die Validierung von Analysenmethoden. *Toxikologische und Forensische Chemie* 33:185–208
17. Fink T, Baumbach JI, Kreuer S (2014) Ion mobility spectrometry in breath research. *J Breath Res* 8:027104
18. Fresenius Kabi (2018) Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius. Rote Liste Service GmbH, Fachinfo-Service, 60329 Frankfurt, Germany
19. Glen JB, Davies GE, Thomson DS, Scarth SC, Thompson A V. (1979) An animal model for the investigation of adverse responses to I.V. Anaesthetic agents and their solvents. *Br J Anaesth* 51:819–827

20. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Gerlach K, Gehring H (2006) Discontinuous Monitoring of Propofol Concentrations in Expired Alveolar Gas and in Arterial and Venous Plasma during Artificial Ventilation. *Anesthesiology* 104:786–790
21. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Igl BW, Ziegler A, Schmucker P, Gehring H (2009) Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 102:608–613
22. Harrison GR, Critchley ADJ, Mayhew CA, Thompson JM (2003) Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: A feasibility study. *Br J Anaesth* 91:797–799
23. Hauer Daniela MD, Ratano Patrizia MS, Morena Maria PD, Scaccianoce Sergio PD, Briegel Isabel MD, Palmery Maura MS, Cuomo Vincenzo MD, Roozendaal Benno PD, Schelling Gustav MD, Campolongo Pharm.D. ,Patrizia PD (2011) Propofol Enhances Memory Formation via an Interaction with the Endocannabinoid System. *Anesthesiology* 114:1380–1388
24. He Y-L, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I (2000) Pulmonary Disposition of Propofol in Surgical Patients. *Anesthesiology* 93:986–991
25. Heidegger T, Minto CF, Schnider TW (2004) Modern concepts in pharmacokinetics of intravenous anesthetics. *Anaesthesist* 53:95–110
26. Hewitt PB, Chu DLK, Polkey CE, Binnie CD (1999) Effect of propofol on the electrocorticogram in epileptic patients undergoing cortical resection. *Br J Anaesth* 82:199–202
27. Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J, Thiel M, Schelling G (2007) Real-time Monitoring of Propofol in Expired Air in Humans Undergoing Total Intravenous Anesthesia. *Anesthesiology* 106:665–674
28. Hornuss C, Wiepcke D, Praun S, Dolch ME, Apfel CC, Schelling G (2012) Time

- course of expiratory propofol after bolus injection as measured by ion molecule reaction mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 403:555–561
29. Hüppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S (2020) Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *Br J Anaesth* 124:e22–e24
30. ICH Expert Working Group (2005) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use URL: <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
31. Jones H, Rowland-Yeo K (2013) Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2:e63
32. Kamysek S, Fuchs P, Schwoebel H, Roesner JP, Kischkel S, Wolter K, Loeseken C, Schubert JK, Miekisch W (2011) Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Anal Bioanal Chem* 401:2093–2102
33. Kay B, Rolly G (1977) I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 28:303–16
34. Kharasch ED (2007) Every breath you take, we'll be watching you. *Anesthesiology* 106:652–4
35. Khedr A, El-Hay SSA, Kammoun AK (2017) Liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of propofol in rat serum and hair at attogram level after derivatization with 3-bromomethyl-propyphenazone. *J Pharm Biomed Anal* 134:195–202
36. Kim J, In S, Park Y, Park M, Kim E, Lee S (2013) Quantitative analysis of propofol-glucuronide in hair as a marker for propofol abuse. *Anal Bioanal Chem* 405:6807–6814
37. Kivlehan F, Chaum E, Lindner E (2015) Propofol detection and quantification in

- human blood: the promise of feedback controlled, closed-loop anesthesia. *Analyst* 140:98–106
38. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H (2008) The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14:95–106
39. Kotani Y, Nakajima Y, Hasegawa T, Satoh M, Nagase H, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H (2008) Propofol exerts greater neuroprotection with disodium edetate than without it. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:354–366
40. Kreuer S, Hauschild A, Fink T, Baumbach JI, Maddula S, Volk T (2015) Two different approaches for pharmacokinetic modeling of exhaled drug concentrations. *Sci Rep* 4:5423
41. Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AGL, Bovill JG (1999) First-pass Lung Uptake and Pulmonary Clearance of Propofol. *Anesthesiology* 91:1780
42. Kwak J-H, Kim HK, Choe S, In S, Pyo JS (2016) Determination of propofol glucuronide from hair sample by using mixed mode anion exchange cartridge and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1015–1016:209–213
43. Le Guellec C, Lacarelle B, Villard P-H, Point H, Catalin J, Durand A (1995) Glucuronidation of Propofol in Microsomal Fractions from Various Tissues and Species Including Humans. *Anesth Analg* 81:855–861
44. Lian Q, Wang B, Zhou W, Jin S, Xu L, Huang Q, Lai M, Lu K, Tang L, Zhu H, Lin H, Zhang F, Cao H, Li J, Chen JF, Ge RS (2013) Self-administration of propofol is mediated by dopamine D1 receptors in nucleus accumbens in rats. *Neuroscience* 231:373–383
45. Liu Y, Gong Y, Wang C, Wang X, Zhou Q, Wang D, Guo L, Pi X, Zhang X, Luo S, Li H, Li E (2015) Online breath analysis of propofol during anesthesia: Clinical application of membrane inlet-ion mobility spectrometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:319–328

46. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN (1990) A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 37:S97
47. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MM (2010) The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol. *Anesth Analg* 111:368–379
48. Matot I, Neely CF, Katz RY, Neufeld GR (1993) Pulmonary Uptake of Propofol in Cats. *Anesthesiology* 78:1157–1165
49. Maurer F, Walter L, Geiger M, Baumbach JI, Sessler DI, Volk T, Kreuer S (2017) Calibration and validation of a MCC/IMS prototype for exhaled propofol online measurement. *J Pharm Biomed Anal* 145:293–297
50. Maurer F, Shopova T, Wolf B, Kiefer D, Hüppe T, Volk T, Sessler DI, Kreuer S (2018) Design and validation of an automated solid phase extraction liquid chromatography coupled mass spectrometry method for the quantification of propofol in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 150:341–346
51. Mazoit JX, Samii K (1999) Binding of propofol to blood components: Implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 47:35–42
52. Miekisch W, Fuchs P, Kamysek S, Neumann C, Schubert JK (2008) Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS. *Clin Chim Acta* 395:32–37
53. Müller-Wirtz LM, Maurer F, Brausch T, Kiefer D, Floss M, Doneit J, Volk T, Sessler DI, Fink T, Lehr T, Kreuer S (2020) Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma and Brain Tissue Concentrations in Rats. *Anesth Analg* Published:
54. Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009) Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 103:822–827
55. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR (2018) Clinical Pharmacokinetics and

- Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet* 57:1539–1558
56. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ (2010) Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 121:998–1006
57. Saxena N, Muthukumaraswamy SD, Diukova A, Singh K, Hall J, Wise R (2013) Enhanced Stimulus-Induced Gamma Activity in Humans during Propofol-Induced Sedation. *PLoS One* 8:1–7
58. Schüttler J, Ihmsen H (2000) Population Pharmacokinetics of Propofol. *Anesthesiology* 92:727–738
59. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Pontén J, Wallin BG (1994) Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 80:534–44
60. Shende P, Vaidya J, Kulkarni YA, Gaud RS (2017) Systematic approaches for biodiagnostics using exhaled air. *J Control Release* 268:282–295
61. Shopova T, Kiefer D, Wolf B, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Fink T, Kreuer S (2019) Simultaneous quantification of propofol, ketamine, and rocuronium in just 10 μ L plasma using liquid chromatography coupled with quadrupole mass spectrometry and its pilot application to pharmacokinetic study in rats. *Biomed Chromatogr* e4540
62. Shyr MH, Tsai TH, Tan PPC, Chen CF, Chan SHH (1995) Concentration and regional distribution of propofol in brain and spinal cord during propofol anesthesia in the rat. *Neurosci Lett*
63. Struys MMRF, De Smet T, Glen J (Iain) B, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW (2016) The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg* 122:56–69
64. Takita A, Masui K, Kazama T (2007) On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* 106:659–664
65. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F (2005) Changes in apparent systemic clearance of propofol during

- transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth* 95:643–647
66. Tang Z, Liu Y, Duan Y (2015) Breath analysis: Technical developments and challenges in the monitoring of human exposure to volatile organic compounds. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 1002:285–299
67. Trefz P, Kamysek S, Fuchs P, Sukul P, Schubert JK, Miekisch W (2017) Drug detection in breath: non-invasive assessment of illicit or pharmaceutical drugs. *J Breath Res* 11:024001
68. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM (1999) Cardiac Output is a Determinant of the Initial Concentrations of Propofol After Short-Infusion Administration. *Anesth Analg* 89:545
69. Vaiano F, Serpelloni G, Focardi M, Fioravanti A, Mari F, Bertol E (2015) LC-MS/MS and GC-MS methods in propofol detection: Evaluation of the two analytical procedures. *Forensic Sci Int* 256:1–6
70. Vaiano F, Busardò FP, Pascali J, Fioravanti A, Mortali C, Mari F, Bertol E (2017) Hair testing of propofol by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and azo-coupling derivatization. *Drug Test Anal* 9:1080–1084
71. Vautz W, Nolte J, Fobbe R, Baumbach JI (2009) Breath analysis—performance and potential of ion mobility spectrometry. *J Breath Res* 3:036004
72. Vautz W, Schmäh M (2009) HovaCAL®—a generator for multi-component humid calibration gases. *Int J Ion Mobil Spectrom* 12:139–147
73. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C (1992) Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 68:183–6
74. Viterbo JF, Lourenco AP, Leite-Moreira AF, Pinho P, Barros F (2012) Prospective randomised comparison of Marsh and Schnider pharmacokinetic models for propofol during induction of anaesthesia in elective cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 29:477–483

75. Vlase L, Popa DS, Siserman C, Zaharia D (2011) High-throughput toxicological analysis of propofol in human whole blood by LC-MS. *Rom J Leg Med* 19:145–150
76. Wang X, Zhou Q, Jiang D, Gong Y, Li E, Li H (2016) Ion mobility spectrometry as a simple and rapid method to measure the plasma propofol concentrations for intravenous anaesthesia monitoring. *Sci Rep* 6:37525
77. Wirtz LM, Kreuer S, Volk T, Hüppe T (2019) Moderne Atemgasanalysen Modern breath analysis. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 0–5
78. Zhaoping L (2008) Attention capture by eye of origin singletons even without awareness—A hallmark of a bottom-up saliency map in the primary visual cortex. *J Vis* 8:1
79. Zhou Q, Wang W, Cang H, Du Y, Han F, Chen C, Cheng S, Li J, Li H (2012) On-line measurement of propofol using membrane inlet ion mobility spectrometer. *Talanta* 98:241–246

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstellungen des Ionenmobilitätsspektrometers „Breath Discovery“ (B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) zur Ausatemluftanalytik	21
Tabelle 2: IMS: Nachweisgrenze (LOD) und Bestimmungsgrenze (LOQ)	29
Tabelle 3: HPLC/MS: Matrixeffekt in verschiedenen Geweben. Die Ergebnisse sind als Median und 25/75%-Quantil angegeben.	30
Tabelle 4: HPLC/MS: Wiederfindung in verschiedenen Geweben. Die Ergebnisse sind als Median und 25/75 % - Quantil angegeben.....	30
Tabelle 5: HPLC/MS: Nachweisgrenze (LOD, Limit of Detection) und Bestimmungsgrenze (LOQ, Limit of Quantification)	31
Tabelle 6: Ergebnisse der Blutgasanalyse aus den drei untersuchten Gruppen. Die Werte sind als Median und Interquartilsabstand angegeben.	33
Tabelle 7: Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft, im Plasma und in den Körpergeweben am Ende der Studie. Die Daten sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. (* = $p < 0.05$ gegenüber Gruppe 1; \$ = $p < 0.05$ gegenüber Gruppe 2).....	35
Tabelle 8: Regressionsanalysen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit verschiedenen Geweben.....	37
Tabelle 9: Gesamtmenge, Dosis und Ausatemungsrate von Propofol über 6 Stunden. Die Daten sind als Median und Interquartilsabstände dargestellt.	38

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Drei-Kompartiment-Modell aus Reuber P. (2017) Injektionsanästhetika. In: Heck M., Fresenius M., Busch C. (eds) Repetitorium Anästhesiologie. Springer, Berlin, Heidelberg	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers; (mit freundlicher Genehmigung von T. Fink), modifiziert nach [11]	14
Abbildung 3: Mikroskopisches Foto einer Multikapillarsäule. Über 1000 Kapillaren sind in einer Säule. Der Durchmesser einer Kapillare ist ca. 40 µm. (a) Überblick (x50) (b) Vergrößerung (x500) [2]	15
Abbildung 4: Typischer Aufbau einer HPLC-Apparatur: A = Eluentenreservoirs B = Elektromagnetische Mischventile mit Doppelhubkolbenpumpe C = 6 Wege Ventil D = Druckkompensationsschleife, um Pumpimpulse der Pumpe zu egalisieren E = Mischkammer F = Einspritzventil G = Trennsäule H = HPLC-Einheit I = Detektor-Einheit (z.B. UV-Spektrometer) J = Computer-Interface K = PC mit Drucker zur Ausgabe der Ergebnisse. Modifiziert nach Cornelius Schumacher, Berlin, Germany 2003	17
Abbildung 5: Schematischer Versuchsaufbau des Tiermodells. (mit freundlicher Genehmigung von L. Müller-Wirtz)	22
Abbildung 6: Schematischer Aufbau mit dem HovaCAL gas Generator und dem MCC/IMS: Sie sind verbunden mit einer gewärmten Gasleitung mit einem T-Stück. Beide Geräte werden mit einem Trägergas betrieben und von einer Software kontrolliert (mit freundlicher Genehmigung von F. Maurer) [49]	24
Abbildung 7: Visual Now Analyse: Messung mit dem VOC Signal von Propofol (oben, roter Kasten).....	25
Abbildung 8: Ablaufschema zur Kalibration der HPLC/MS: Orange = Propofol-Kalibration für Plasmaproben, Grün = Propofol-Kalibration für Gewebeproben, Blau = Ratten Plasma- und Gewebeproben.....	26
Abbildung 9: Kalibration für Propofol am IMS „BD 02“ mit der Kalibrationsformel zur Umrechnung der Signalintensität in die Propofol-Konzentration und mit dem Ergebnis der Korrelationsanalyse (R^2).....	28

Abbildung 10: Kalibration für Propofol am IMS „BD 07“ mit der Kalibrationsformel zur Umrechnung der Signalintensität in die Propofol-Konzentration und mit dem Ergebnis der Korrelationsanalyse (R^2).....28

Abbildung 11: Exemplarische Darstellung des Massenspektrums des Propofol-naiven Lungengewebes einer Ratte. Im Bereich von m/z 160,9 – ca. 205 sind keine Peaks in der Leermessung aufgetreten. (roter Kasten)29

Abbildung 12: Dargestellt ist der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks von Start bis Studienende. Angegeben ist jeweils der Mittelwert über den Beobachtungszeitraum und die Standardabweichung. In den höher dosierten Gruppen 2 und 3 fällt der arterielle Mitteldruck über den Versuchszeitraum stärker ab.32

Abbildung 13: Dargestellt ist der Verlauf der Herzfrequenz von Start bis Studienende. Angegeben ist jeweils der Mittelwert über den Beobachtungszeitraum und die Standardabweichung. In den höher dosierten Gruppen 2 und 3 fällt die Herzfrequenz über den Versuchszeitraum stärker ab.32

Abbildung 14: Konzentration in der Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen von Propofol über 6 Stunden. 249 Datenpaare wurden eingeschlossen. Die gestrichelte Linie markiert 15 μ g/ml als angenommene obere Grenze der klinisch relevanten Plasma-Konzentrationen. Gruppe 1: ausgefüllte Kreise, Gruppe 2: leere Kreise, Gruppe 3: Dreiecke.34

Abbildung 15: Korrelation zwischen der Ausatemluftkonzentration mit der Konzentration im Plasma, im Gehirn und der Lunge: Ausatemluft- und Plasma-Konzentrationen korrelieren in vergleichbarem Maß wie die Ausatemluft- und die Gehirnkonzentrationen36

Abbildung 16: Die Korrelation zwischen der ausgeatmeten Propofol-Konzentration und der Lungengewebe-Konzentration beträgt $R^2=0,52$ sowie zwischen der Propofol-Konzentration im Plasma und der Lungengewebe-Konzentration $R^2=0,50$ 38

9. Danksagung

Die vorliegende Doktorarbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit im Center of Breath Research (CBR), dem Forschungslabor der experimentellen Anästhesiologie der Universitätsklinik des Saarlandes. Zunächst danke ich Univ.-Prof. Dr. Thomas Volk für die Möglichkeit zur Forschung und Unterstützung bei diesem Vorhaben. Die Idee zu dieser Arbeit erhielt ich durch Prof. Dr. Sascha Kreuer, meinem Doktorvater, der mir freundlicherweise das Thema überlassen hat, wofür ich ihm äußerst dankbar bin. Mir sind viel Vertrauen und Unterstützung entgegengebracht worden.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Lukas Wirtz, der diese Arbeit durch seine Vorleistungen erst ermöglicht hat und helfend zur Seite stand. Ich danke ihm für seine Mühe, sein Durchhaltevermögen und seine Ideen. Insbesondere danke ich Ihm für die Betreuung dieser Arbeit.

Für mein „Experiment Forschung“ hatte ich sehr wichtige Ratgeber, die Vor- und Nachteile mit mir erörtert und die ihre Erfahrungen mit mir geteilt haben. Sie haben mich ermutigt und unterstützt, die vorliegende Arbeit anzufertigen. Daher möchte ich Dr. Daniel Kiefer, PD Dr. Tobias Fink, sowie meiner Frau Anne-Christine für ihre fachliche, mentale und emotionale Hilfe sehr herzlich danken.

Des Weiteren danke ich dem Team des CBR, Dr. Felix Mauerer, Beate Wolf, Silke Süß, Jonas Doneit, Maximilian Floß, Joschua Knauf und Tobias Teuke für ihre großartige Arbeit. Ohne die jeweiligen Beiträge im Team des CBR wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

10. Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Artikel in Fachzeitschriften

Journal: Anesthesia & Analgesia
Artikel: „**Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma and Brain Tissue Concentrations in Rats**“ (27.02.2020)
Autoren: Müller-Wirtz LM¹, Maurer F¹, Brausch T¹, Kiefer D¹, Floss M¹, Doneit J¹, Volk T¹, Sessler DI², Fink T¹, Lehr T³, Kreuer S¹.
¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Center of Breath Research, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, Deutschland
² Department of Outcomes Research, Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, United States of America.
³ Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland.
DOI: 10.1213/ANE.0000000000004701
PMID: 32118620

Kongresse

Kongress: American Society of Anesthesiologists (ASA) annual meeting 2019, Orlando, USA
Featured Abstract Session: "**Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma And Brain Tissue Concentrations In Rats**" (19.10.2020)
Autoren: Wirtz LM¹, Maurer F¹, Brausch T¹, Kiefer D¹, Volk T¹, Fink T¹, Lehr T², Kreuer S¹.
¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Center of Breath Research, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, Deutschland
² Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland.

Kongress: American Society of Anesthesiologists (ASA) annual meeting 2019, Orlando, USA
Oral Presentation: "**Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma And Brain Tissue Concentrations In Rats**" (20.10.2020)
Autoren: Wirtz LM¹, Maurer F¹, Brausch T¹, Kiefer D¹, Volk T¹, Fink T¹, Lehr T², Kreuer S¹.
¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Center of Breath Research, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, Deutschland
² Klinische Pharmazie, Institut für Pharmazie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland.

Tag der Promotion: 25.11.2020

Dekan: Prof. Dr. med. M. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Kreuer

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals