

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes

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

Anheftung von gasförmigem Propofol an Beatmungsschläuchen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von

Katharina Trautner

geboren am 26.07.1991

Tag der Promotion: 02.02.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	7
1.1 Zusammenfassung (deutsch).....	7
1.2 Summary	8
2 Einleitung	9
2.1 Grundlagen.....	9
2.2 Inhalations-und Injektionsanästhetika	9
2.2.1 Propofol.....	10
2.2.2 Bisherige Abschätzung der Propofol-Konzentration bei Patienten	12
2.3 Messung von Propofol in der Ausatemluft	14
2.3.1 Massenspektrometrische Propofolmessung in der Ausatemluft	14
2.4 Grundlagen der Gasanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometer	16
2.4.1 Funktion und Aufbau eines IMS.....	17
2.4.2 Medizinische und Nicht-medizinische Anwendungsbereiche der IMS.....	20
2.4.3 Propofolmessung in der Ausatemluft mittels Ionenmobilitätsspektrometrie.....	21
2.4.4 Exhaled Drug Monitor Edmon.....	21
2.5 Probeentnahme zur Luftanalyse.....	22
2.5.1 Anforderungen	22
2.5.2 Probeentnahme zur Propofolatemluftanalyse	22
2.6 Fragestellung der Arbeit	23
3 Material und Methoden	24
3.1 Konfiguration des MCC-IMS	24
3.2 Patientensetting	26
3.2.1 MCC-IMS-Arbeitsplatz im klinischen Setting	26
3.2.2 Patienten.....	27
3.2.3 Versuchsaufbau der Patientenmessungen	28

3.3	Messung des Auswaschverhaltens mittels Testlunge	31
3.4	Diffusionsuntersuchung	32
3.5	Kalibrierung mittels eines Gasgenerators	33
3.6	Validierung	35
3.7	Software und Statistik	36
3.7.1	Signalauswertung und Peakidentifikation.....	36
3.7.2	Berechnung der Kalibrierungskurve	37
3.7.3	Verwendete statistische Verfahren	37
4	Ergebnisse.....	38
4.1	Ergebnisse des Kalibrierungsverfahrens.....	38
4.2	Ergebnisse der Validierung.....	39
4.3	Ergebnisse der Patientenmessungen	39
4.4	Ergebnisse der Untersuchung des Auswaschverhaltens	42
4.5	Ergebnisse der Diffusionsuntersuchung	43
5	Diskussion	44
5.1	Wertung der Methodik.....	44
5.1.1	Ausatemluftanalytik im klinischen Setting.....	44
5.1.2	Expiratorische Propofolanalyse mittels MCC-IMS im klinischen Setting	44
5.1.3	Praktikabilität des Gasgenerators HovaCAL	45
5.2	Diskussion der Ergebnisse	47
5.2.1	Patientenmessungen.....	47
5.2.2	Auswaschverhalten	49
5.2.3	Diffusionsuntersuchungen	50
5.3	Schlussfolgerung.....	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Publikationen & Danksagung.....	59
7.1	Publikationen	59
7.2	Danksagung.....	59
8	Lebenslauf.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Propofol (2,6-Diisopropylphenol).	11
Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell.	13
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus eines IMS mit vorgeschaltetem Auftrennungsverfahren, hier im Beispiel einer Multikapillarsäule.	17
Abbildung 4: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule.	19
Abbildung 5: Verwendetes MCC-IMS Gerät Bioscout BD 09 (B&S Analytik GmbH, Dortmund).	25
Abbildung 6: Versuchsaufbau der Patientenmessungen am Intensivarbeitsplatz.	27
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der Patientenmessungen.	28
Abbildung 8: Darstellung der patientennahen Probeentnahmestelle für die MCC-IMS, direkt nach dem Endotrachealtubus.	30
Abbildung 9: Darstellung der respiratornahen Probeentnahmestelle.	30
Abbildung 10: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus bei Messung des Auswaschverhaltens.	31
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Diffusionsuntersuchung.	32
Abbildung 12: Schematische Darstellung des Gasgenerators HovaCAL 4836-VOC	34
Abbildung 13: Exemplarische Darstellung eines 3D Spektrogramms mittels VisualNow. ...	36
Abbildung 14: Kalibrierungskurve für Propofol.	38
Abbildung 15: Abgeatmete Propofol-Konzentrationen aller Patienten	40
Abbildung 16: Abgeatmete Propofol-Konzentrationen vor und nach Propofolbolus.	41
Abbildung 17: Regressionsanalyse nach Propofol-Bolusgabe bei einem Patienten.	42
Abbildung 18: Propofol-Konzentrationen im Auswaschversuch.	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Propofol.....	11
Tabelle 2: Betriebsparameter des MCC-IMS Bioscout BD 09 in dieser Studie	24
Tabelle 3: Spezifikationen zur Multikapillarsäule MCC-OV5	25
Tabelle 4: Betriebsparameter zur Kalibrierung des MCC-IMS mittels HovaCAL4836-VOC Gasgenerator.....	34

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronical obstructive pulmonary disease/ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ECMO	Extracorporeal membraneoxygenation/ Extrakorporale Membranoxygenierung
E_d	Elektrische Feldstärke in der Driftregion
GABA	Gamma-Aminobutyricacid/ Gamma-Amino-Buttersäure
HME	Heat and Moisture Exchanger/ Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher
HPLC	High Performance Liquid Chromatography/ Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICU	Intensive Care Unit/ Intensivstation
IMS	Ionenmobilitätsspektrometer/ Ionenmobilitätsspektrometrie
IOI	Interdisziplinäre operative Intensivstation
i.v.	Intravenös
K	Mobilitätskonstante
K_0	Reduzierte Mobilität
$1/K_0$	Invers reduzierte Ionenmobilität (Invers reduzierte Driftzeit)
l_d	Driftstrecke
MAC	Minimal alveolar concentration/ Minimale alveoläre Konzentration
MCC	Multi Capillary Column/ Multikapillarsäule
MCT	Medium chain triglycerides/ Mittelkettige Fettsäuren
MIMA	Massenspektrometrie-Ionenmobilitätsspektrometrie-Mapper
Ni	Nickel
p	Druck
PFA	Perfluoralkoxy-Polymere
ppb	Parts per billion/ Teile von einer Milliarde

ppm	Parts per million/ Teile von einer Million
ppt	Parts per trillion/ Teile von einer Billion
PRIS	Propofol-Infusionssyndrom
PTFE	Polytetrafluorethylen
PUR	Polyurethan
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
T	Temperatur
TCI	Target controlled infusion
t_d	Driftzeit
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
t_r	Retentionszeit
V	Volt
v_d	Driftgeschwindigkeit (mittlere Ionengeschwindigkeit)
VOC	Volatile organic compound/ Volatile organische Verbindung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (deutsch)

Das intravenöse Anästhetikum Propofol besitzt volatile Eigenschaften, wird abgeatmet und kann mittels multikapillarsäulen-gekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS) im ppb-Bereich (parts per billion) in der Ausatemluft gemessen werden. Abgeatmete gemessene Propofol-Konzentrationen werden allerdings nur von klinischem Nutzen sein, wenn sie zuverlässig mit der Plasma-Konzentration korrelieren. Ein entscheidender Faktor für eine korrekte Messung ist die geeignete Probeentnahme. Die Anheftung von flüssigem Propofol an Kunststoffen wurde bereits in Studien beschrieben, jedoch lagen über gasförmiges Propofol in Verbindung mit Beatmungsschläuchen bisher keine Daten vor. Ziel dieser Studie war es, durch Konzentrationsbestimmungen des flüchtigen Propofols vor und nach Passage durch einen Kunststoffbeatmungsschlauch, zu untersuchen, ob die Konzentrationsmessungen direkt am Respirator erfolgen können oder patientennah durchgeführt werden müssen.

Es wurden fünf mit Propofol sedierte Intensivpatienten untersucht. Atemluftproben wurden, minütlich im Wechsel, patientennah sowie am Ende des Beatmungsschlauches entnommen, um eine Anheftung zu zeigen. Danach wurde das Auswaschverhalten mit einem zweiten Beatmungsgerät und einer Testlung untersucht. In einem separaten Versuchsaufbau wurde eine mögliche Diffusion von Propofol durch den Kunststoffbeatmungsschlauch untersucht. Die in dieser Studie verwendeten statistischen Verfahren waren der Mann-Whitney-U-Rangsummen Test und ANOVA für wiederholte Messungen.

Die Daten werden angegeben als Median und 95% Konfidenzintervall. Bei den Patientenmessungen wurden 984 Datenpaare gewonnen. Dabei waren die patientennah gemessenen Konzentrationen signifikant höher als die am Ende des Beatmungsschlauches (10,4 (10,25-10,55) vs. 5,73 (5,66-5,88) ppb ($p < 0,001$)). Das am Beatmungsschlauch anhaftende Propofol konnte in Teilen, aber auch nach 60 Stunden noch nicht vollständig, wieder ausgewaschen werden. Eine Diffusion von Propofol durch den Kunststoff des Beatmungsschlauches konnte nach 48 Stunden ausgeschlossen werden.

Flüchtiges Propofol bindet an den Kunststoff von Beatmungsschläuchen, kann allerdings aus dieser Bindung wieder ausgewaschen werden. Daher ist für die Messung des abgeatmeten gasförmigen Propofols eine möglichst patientennahe Probeentnahme notwendig.

1.2 Summary

The intravenously administered anaesthetic propofol has volatile properties, is exhaled and can be measured by multi-capillary column coupled ion mobility spectrometry (MCC-IMS) in the ppb range (parts per billion) in the exhaled air. However, exhaled propofol concentrations will only be of clinical benefit if they correlate reliably with the true plasma concentrations of the drug. A decisive factor for a correct measurement is the appropriate sampling. The liquid propofol binding to plastics has already been part of preliminary studies, in comparison to the gaseous propofol binding to ventilation tubes which has not been examined in detail yet. Thus, the aim of this study was to measure the concentrations of volatile propofol before and after passage through a plastic tubing by MCC-IMS. Five propofol-sedated, intensive care patients were inspected. Breathing air samples were taken alternately every minute; close to the patient and at the end of the breathing tube to show binding behavior. Following the washout behavior was investigated with a second ventilator and a test lung. In a separate experimental setup, a possible diffusion of propofol through the plastic tubing was explored. The statistical methods used in this study were the Mann-Whitney-U-rank sum test and ANOVA for repeated measurements.

Data is given as median and 95% confidence interval. Patient measurements yielded 984 pairs of data. The concentrations measured close to the patient were significantly higher than those measured at the end of the ventilation tube (10.4 (10.25-10.55) vs. 5.73 (5.66-5.88) ppb ($p < 0.001$)). Propofol adhering to the ventilation tube could be partially washed out, but still not entirely after 60 hours. Diffusion of propofol through the plastic of the tubing could be excluded after 48 hours.

To sum it up, volatile propofol binds to plastic of the tubing, but can be washed out. For this reason, samples must be taken as close to the patient as possible to measure the expired gaseous propofol.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen

Das Ziel einer Allgemeinanästhesie oder Vollnarkose ist es den Körper des Patienten durch medikamentös induzierten Bewusstseinsverlust, Muskelrelaxierung und Schmerzausschaltung in einen Zustand zu versetzen, in dem optimale Operationsbedingungen sowohl für den Operateur als auch für den Patienten gewährleistet sind [43, 59]. Die Schmerzausschaltung erfolgt dabei beispielsweise durch den Einsatz von Opioiden, während die Muskelrelaxierung durch Verwendung von Muskelrelaxantien erreicht wird. Zur Ausschaltung des Bewusstseins können entweder inhalative oder intravenöse Anästhetika verwendet werden [38]. Eine Vollnarkose kann entweder als balancierte Anästhesie oder als Total intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt werden. Bei der balancierten Anästhesie erfolgt die Narkoseaufrechterhaltung durch kontinuierliche Verabreichung von Inhalationsanästhetika, wie zum Beispiel Sevofluran in Kombination mit einem Opioid (z.B. Remifentanyl) und ggf. einem Muskelrelaxans. Bei einer TIVA hingegen erfolgt die Aufrechterhaltung der Hypnose durch ein intravenöses Anästhetikum, wie zum Beispiel kontinuierlich appliziertes Propofol in Kombination mit einem Analgetikum [64]. Es werden laut Statistischem Bundesamt in Deutschland jährlich circa 230 000 Anästhesien mit intravenöser Komponente durchgeführt [62].

2.2 Inhalations-und Injektionsanästhetika

Allgemein lassen sich Anästhetika in Inhalations- und Intravenöse-Anästhetika einteilen. Dabei werden die Inhalationsanästhetika überwiegend zur Aufrechterhaltung, der durch Injektionsanästhetika eingeleiteten Allgemeinanästhesie verwendet. Da beide Medikamentengruppen keine oder nur eine geringe analgetische Wirkung besitzen, bedürfen sie der Kombination mit einem Analgetikum/Opioid. Zur Gruppe der klinisch gebräuchlichen Injektionsanästhetika zählen die Barbiturate (vor allem Thiopental), Midazolam aus der Gruppe der Benzodiazepine, Etomidat, Ketamin und Propofol [23].

Der Wirkmechanismus von Propofol (sowie auch vieler anderer Anästhetika) ist vor allem auf eine direkte Aktivierung des $GABA_A$ -Rezeptor (GABA=Gamma-Aminobuttersäure=Gamma-Aminobutyricacid) und auf eine damit einhergehende erhöhte Leitfähigkeit von Chloridkanälen zurückzuführen [46].

Die korrekte Dosierung der Anästhetika ist zum einen entscheidend für die ausreichende Wirkung und somit die Tiefe der Allgemeinanästhesie, aber zum anderen auch zur Vermeidung von Nebenwirkungen, hier vor allem in Form hämodynamischer Beeinträchtigungen.

Die Plasmaspiegel und somit die Wirkung der intravenösen Anästhetika werden nicht nur durch die Eliminationshalbwertszeit des Medikaments, sondern vor allem auch durch Umverteilungsprozesse bestimmt. Dies führt dazu, dass die intravenös verabreichten Anästhetika im Gegensatz zu Inhalationsanästhetika schlechter steuerbar sind, was einen Nachteil dieser Medikamentengruppe ausmacht. Ihr Plasmaspiegel im Blut des Patienten konnte bisher während einer Allgemeinanästhesie nicht gemessen, sondern nur anhand pharmakokinetischer Modelle geschätzt werden. Die Inhalationsanästhetika hingegen sind in der Atemluft messbar, was eine Überwachung der tatsächlichen Medikamentenkonzentration im Patienten vereinfacht [23, 38, 43]. Anhand der in der Ausatemluft gemessenen Konzentration des Narkosegases lässt sich unter Berücksichtigung der bekannten minimalen alveolären Konzentration des verwendeten Narkosegases die Dosierung gut steuern.

2.2.1 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol), ein Alkylphenolderivat, wird in der modernen Anästhesie zum einen zur Induktion der Allgemeinanästhesie, zum anderen aber auch zur Aufrechterhaltung, im Rahmen einer TIVA (Total intravenöse Anästhesie) angewandt. Dabei wird auf den Einsatz von Inhalationsanästhetika verzichtet und die Allgemeinanästhesie ausschließlich unter Verwendung von intravenös applizierten Anästhetika (in Kombination mit einem Opioid) durchgeführt.

Die Sedierung von Intensivpatienten, sowie die Sedierung bei diagnostischen Eingriffen, wie zum Beispiel einer Gastroskopie, kann ebenfalls mit Propofol erfolgen [55].

Propofol ist nicht wasserlöslich und wird deshalb in einer Emulsion mit raffiniertem Sojabohnenöl verwendet, welche als 0,5- 1-, und 2%ige Emulsion für medizinische Zwecke vorliegt. Die physikalischen Eigenschaften von Propofol werden in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Propofol

Modifiziert nach Datenbank der United States National Library of Medicine; <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/propofol>, Downloaddatum: 05.06.2019

Summenformel	C ₁₂ H ₁₈ O
Molare Masse	178,28 g/mol
Schmelzpunkt	18°C
Siedepunkt	256°C
Dissoziationskonstante (pKs 20°C)	11,1
Löslichkeit (Wasser 25°C)	124 mg/L
Dampfdruck (25°C)	0,00305 mmHg
Henry-Konstante (25°C)	2,12*10 ⁻⁰⁶ m ³ *Pa/mol

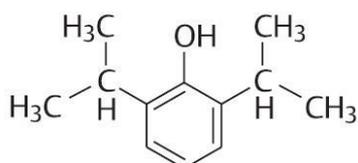


Abbildung 1: Strukturformel von Propofol (2,6-Diisopropylphenol). (Datenbank der United States National Library of Medicine; <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/propofol>; Downloaddatum: 05.06.2019)

Wie die meisten anderen Injektionsanästhetika wirkt Propofol agonistisch am GABA_A- und am Glyzin-Rezeptor. Die Wirkung tritt 30-40 Sekunden nach Injektion ein und führt zu einer 5-8-minütigen Bewusstlosigkeit. Dabei kommt es zu einem raschen und relativ angenehmen Einschlafen und Aufwachen. Da Propofol, im Gegensatz zu inhalativen Anästhetika, keine proemetischen Eigenschaften aufweist, kommt es seltener zum Auftreten von postoperativer Übelkeit [24]. Propofol selbst hat keine analgetische Wirkkomponente, weswegen eine Kombination mit Analgetika für schmerzhafte Prozeduren erforderlich ist [23, 43].

Durch die vasodilatatorische und negativ inotrope Eigenschaft von Propofol kann es bei zu schneller Verabreichung oder bei zu hoher Dosierung zu starkem Blutdruckabfall und zur Atemdepression kommen [59].

Eine seltene, aber mit hoher Letalität einhergehende Komplikation, ist das Propofol-Infusionssyndrom (PRIS). Dies tritt bei langzeitsedierten Patienten auf und ist bedingt durch eine Störung des Fettsäurestoffwechsels und einer Entkopplung der Atmungskette. Dadurch kommt es zu einem Energiemangel auf Zellebene, was in einem durch Rhabdomyolyse und schwerer metabolischer Azidose verursachtem, akuten Nieren- und Organversagen enden kann [64]. Daher muss bei einer Sedierungsdauer von über sieben Tagen auf andere Sedativa ausgewichen werden.

Metabolisiert wird Propofol hepatisch, woraufhin die inaktiven Abbauprodukte renal eliminiert werden. Der Abbau in der Leber erfolgt in zwei Schritten, zum einen durch Konjugation der vorhandenen Hydroxylgruppe mit Glucuron- oder Schwefelsäure, zum anderen durch Hydroxylierung mit anschließender Kopplung [46]. Dawidowicz *et al.* konnten allerdings zeigen, dass nicht nur die Leber eine wichtige Rolle in der Metabolisierung und Eliminierung von Propofol spielt, sondern zu gewissen Teilen auch die Lunge [15]. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Propofol und seine Metabolite abgeatmet werden und mit verschiedenen analytischen Methoden in der menschlichen Ausatemluft bestimmt bzw. gemessen werden können [30, 50, 68].

2.2.2 Bisherige Abschätzung der Propofol-Konzentration bei Patienten

Wie in 2.2 bereits erwähnt, ließen sich die Plasma-Konzentrationen von intravenösen Anästhetika in der bettseitigen Anwendung bisher nur anhand pharmakokinetischer Modelle berechnen, aber noch nicht in Echtzeit messen.

Ein pharmakologisches Berechnungsmodell ist das 3-Kompartiment-Modell. Hier werden ein zentraler (V1, Blutplasma) und zwei periphere (V2, stark durchblutet; V3, wenig durchblutet) Verteilungsräume beschrieben. In V2 diffundiert ein Medikament schnell, in V3 langsam. Die Diffusion erfolgt in beide Richtungen, von V1 aus erfolgt schließlich die Elimination [39, 60, 65]. Lediglich die Menge, die ungebunden im zentralen Kompartiment vorliegt ist an der pharmakologischen Wirkung (Pharmakodynamik) des Medikaments beteiligt. Dargestellt wird oben beschriebenes Modell in Abbildung 2.

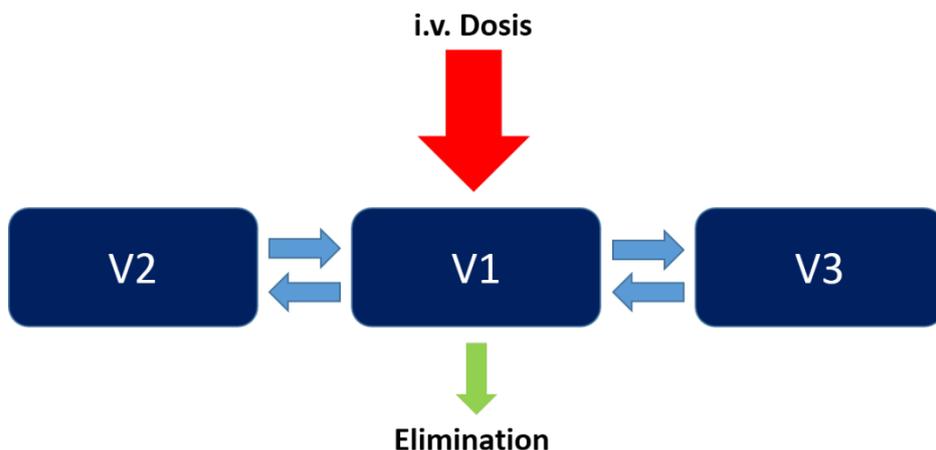


Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell. Dargestellt sind das zentrale Kompartiment V1 (Blutplasma), sowie die beiden peripheren Verteilungsräume V2 und V3. Modifiziert nach Kreuer *et al.* [39].

Bei diesem Modell bleibt unberücksichtigt, dass ein gewisser Teil der Medikamente, beispielsweise Propofol, einem First-Pass-Effekt der Lunge unterliegt und ein Teil der Propofol-Konzentration unverändert abgeatmet wird [30]. Aus diesem Grund fügten Kreuer *et al.* diesem Modell ein Lungenkompartiment hinzu und berücksichtigten außerdem die Zeitverzögerung der Plasma-Konzentration zur gemessenen abgeatmeten Propofol-Konzentration [39]. Die Diffusion des Propofols durch die Kapillarwand der Alveolen braucht Zeit, weshalb die abgeatmete Propofolmenge der Plasma-Konzentration mit einer gewissen Zeitverzögerung folgt.

Auf Grundlage dieser pharmakokinetischen Modelle, wie dem 3-Kompartiment-Modell, errechnen computergesteuerte Spritzenpumpen (target controlled infusion=TCI), anhand des eingegebenen Körpergewichts der Patienten, die zur Aufrechterhaltung der vorgegebenen Plasma-Konzentration erforderliche Infusionsgeschwindigkeit und passen diese automatisch an. Der entscheidende Nachteil ist die Abweichung der berechneten von der realen Konzentration von bis zu 25% [25, 34].

Die Blut-Konzentration von Medikamenten hängt von der Freisetzung bzw. der Aktivierung, der Verteilung, sowie dem Abbau und der Ausscheidung ab. Diese Faktoren sind individuell verschieden, bedingt durch genetische Einflüsse, krankhafte Prozesse oder Organdysfunktionen. Individuelle Faktoren, wie beispielsweise unterschiedliche Metabolisierungsraten oder Veränderungen der Verteilungsvolumina durch Blutverluste und Infusionsgabe, finden in der Berechnung der TCI keine Berücksichtigung.

Eine genaue Bestimmung der Blut-Konzentrationen von Propofol ist derzeit nur sehr aufwändig möglich, beispielsweise mittels High-performance liquid chromatography (HPLC) [14]. Dies ist technisch sehr komplex, teuer, durch erforderliche Blutentnahmen invasiv und zeitintensiv. Durch diese Einschränkungen ist die bettseitige Anwendung dieser Verfahren im Klinikalltag nicht möglich.

2.3 Messung von Propofol in der Ausatemluft

Bislang liegt einer der Nachteile der Anwendung von intravenösen Anästhetika gegenüber volatilen Anästhetika darin, dass die Medikamentenspiegel im Patienten nur sehr eingeschränkt überwacht werden können. Die Propofol-Konzentrationen können nur anhand pharmakokinetischer Modelle berechnet, aber nicht direkt in Echtzeit gemessen werden siehe Kapitel 2.2.2 .

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Propofol machen eine Detektion in der Gasphase möglich. Durch die geringe Wasserlöslichkeit von Propofol kommt es zur Anreicherung in der angrenzenden Luft. Dieses Verteilungsverhalten konnte auch in Analysen der Luft über einer Propofol-Probe gezeigt werden [30, 32, 50]. Durch das Monitoring in der Ausatemluft, ohne invasive Maßnahmen wie Blutentnahmen, würde sich die Möglichkeit zu einer Überwachung der Propofol-Konzentration ergeben. Um das Potential von kontinuierlichem Monitoring von Propofol in der Ausatemluft als Überwachungsparameter der Konzentration zu evaluieren, wurden eine Reihe wissenschaftlicher Bemühungen angestellt.

2.3.1 Massenspektrometrische Propofolmessung in der Ausatemluft

Viele bisher eingesetzte Verfahren zur Atemgasanalyse im Allgemeinen und zur Propofolanalyse basieren auf verschiedenen Formen der Massenspektrometrie.

Bereits 2003 wurde in einer Machbarkeitsstudie von Harrison *et al* [30] gezeigt, dass Propofol (und seine Metaboliten) mittels Protonen-Transfer-Reaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS) in der gemischten Ausatemluft einer TIVA Patientin, online gemessen werden kann. Schon in dieser Studie wurde vermutet, dass es zu beträchtlichen Verlusten des Propofols innerhalb des Systems kommt, da die gemessenen Propofolintensitäten von der Länge der Probeentnahmeleitung abhängig waren. Eine genaue Aussage an welcher Stelle des Expirationsschenkels die Proben entnommen wurden, wurde nicht gemacht, da es sich um eine reine Machbarkeitsstudie bezüglich der Nachweisbarkeit von Propofol in Echtzeit in der Ausatemluft von Patienten im OP handelte.

In darauffolgender Studie von Grossherr *et al.* [29] wurde anhand eines tierexperimentellen Modells gezeigt, dass abgeatmetes Propofol auch mit Hilfe von Thermischen Desorptionssystemen gesammelt und mittels Gaschromatographischer-Massenspektrometrie (GC-MS) in der Ausatemluft gemessen werden kann. Außerdem zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der ausgeatmeten Propofol-Konzentration und der entsprechenden Plasma-Konzentration, sowohl von venösem als auch von arteriellem Blut. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Harrison *et al.* [30], bei der die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft von einer narkotisierten gynäkologischen Patientin im OP kontinuierlich mittels PTR-MS gemessen wurde, handelte es sich hier um diskontinuierliche Messungen unter Laborbedingungen.

Die Ausatemluftproben von Ziegen und Schweinen wurden mittels Tenax-Röhrchen gesammelt und mittels GC-MS analysiert. Zusätzlich wurden in entsprechenden Zeitabständen venöse und arterielle Blutproben entnommen und mittels HPLC mit Fluoreszenzdetektion analysiert. Hierbei zeigte sich ein linearer Zusammenhang zu den abgeatmeten Konzentrationen, wobei artenspezifische Unterschiede zu beobachten waren [29]. Als Nächstes zeigten Grossherr *et al.*, dass mit der Methode auch bei Patienten, die sich einer kardialen Bypass-Operation unterzogen, unter klinischen Bedingungen eine zeitgleiche Analyse der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft und der arteriellen Plasma-Konzentration realisierbar ist [28]. In dieser Studie ging es außerdem darum, genauere Aussagen über den zeitlichen Verlauf des Propofol-Verhältnisses in der Ausatemluft und im Blut zu Beginn und zum Ende der Allgemeinanästhesie, treffen zu können. Dabei zeigte sich ein verzögerter Anstieg der Konzentration in der Ausatemluft zu Beginn der Allgemeinanästhesie unter konstanter Verabreichung von Propofol, sowie ein verzögerter Abfall der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft zum Ende der Allgemeinanästhesie (nach Infusionsstopp), im Vergleich zur arteriellen Plasma-Konzentration. Auf zusätzliche venöse Blutentnahmen wurde in der Patientenstudie verzichtet [28].

Auch mit der Ionen-Molekül-Reaktions-Massenspektrometrie (IMR-MS) konnte ein Echtzeit-Monitoring der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft von Patienten [32] und gesunden Freiwilligen [11] realisiert werden. Außerdem wurde von Hornuss *et al.* gezeigt, dass Propofol im Dampfraum (Headspace=HS) über Blutproben die Propofol enthalten mittels IMR-MS detektiert und gemessen werden kann. Es zeigte sich hierbei eine eindeutige Korrelation zur abgeatmeten Konzentration [32].

Hengstenberg *et al.* verwendeten ein elektrochemisches Gas-Sensor Verfahren zur Detektion und Messung von Propofol in der Ausatemluft von Schweinen. Hierbei konnten kontinuierlich Atemgasproben entnommen werden, welche zusätzlich auch mit Gaschromatographischer-Massenspektrometrie vermessen wurden, wobei sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse zeigte. Eine Korrelation zur Blutplasmakonzentration konnte auch hier dargestellt werden [31].

Ähnlich wie bei der Studie von Harrison *et al.* [30], zeigten Takita *et al.* ebenfalls unter Verwendung eines PTR-MS, dass ein Online-Monitoring der endtidalen Propofol-Konzentration bei narkotisierten Patienten in Echtzeit möglich ist. Zusätzlich wurden die zugehörigen Plasma-Konzentrationen von Propofol bestimmt, wobei sich eine Übereinstimmung zeigte. Auch hier wurde ein verzögerter Anstieg der abgeatmeten Propofol-Konzentration nach Bolusgabe im Vergleich zur Plasma-Konzentration verzeichnet [66].

Auch in einer Untersuchung von Miekisch *et al.* ließ sich Propofol in der endexpiratorischen Ausatemluft von narkotisierten Patienten messen. Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen den abgeatmeten und den arteriell gemessenen Propofol-Konzentrationen [50].

Anders als bei Grossherr *et al.* [29] ließ sich keine Korrelation zwischen den abgeatmeten und den venös gemessenen Propofol-Konzentrationen verzeichnen. Miekisch *et al.* nutzen die Headspace & Festphasenmikroextraktion (HS-SPME) zur Aufkonzentrierung der Substanzen. Die Auftrennung erfolgte mittels Gaschromatographie und die Identifikation der Substanz mittels Massenspektrometrie. Durch die kombinierten Methoden ist eine eindeutige Zuordnung von Propofol neben all den Verunreinigungen im klinischen Umfeld möglich. Zusätzlich wurden Patienten nach Lungenresektion untersucht. Hierbei zeigten sich veränderte Korrelationskoeffizienten. Bei diesen Patienten besteht ein beeinträchtigtes Verhältnis von Ventilation und Perfusion der Lunge. Aufgrund eines intrapulmonalen Rechts-Links Shunts könnten identische Blutkonzentrationen zu verminderten Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft geführt haben [50].

Boshier *et al.* [6] nutzten ein SIFT-Massenspektrometer (Selected-ion flow-tube mass spectrometre) zur Detektion von abgeatmetem Propofol und verschiedener Metabolite (Aceton, Isopren) in der Ausatemluft von Patienten während einer laparoskopischen Operation.

Doch nicht nur die Massenspektrometrie eignet sich zur Atemgasanalyse und speziell zur Propofoldetektion. In den folgenden Kapiteln wird auf die Ionenmobilitätsspektrometrie eingegangen. Ein Verfahren, welches sich ebenfalls zur Gasanalyse im Allgemeinen [5, 72] und zum Drug-Monitoring in der Ausatemluft [7, 53] im Speziellen eignet.

2.4 Grundlagen der Gasanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometer

Bei der Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) handelt es sich um eine physikalisch-chemische Analysemethode, die die Detektion von Spuren unterschiedlicher volatiler chemischer Substanzen unter Umgebungsdruck ermöglicht.

Dem von Paul Langevin entwickeltem Analysegerät wurde bis in die späten 1960er Jahre begrenztes Interesse zuteil. Nachdem Francis W. Karasek und Martin J. Cohen das Ionenmobilitätsspektrometer in den 1970er Jahren als Plasma-Chromatograph einführten und seine wesentlichen Vorteile gegenüber anderen Verfahren beschrieben, gewann dieses Analyseverfahren jedoch an Interesse und Bedeutung [10, 42]. Besonders hervorzuheben sind hierbei die kurzen Analysezeiten, die hohe Sensitivität und die niedrige Nachweisgrenze im Spurenbereich bis hin zu ppt=parts per trillion.

2.4.1 Funktion und Aufbau eines IMS

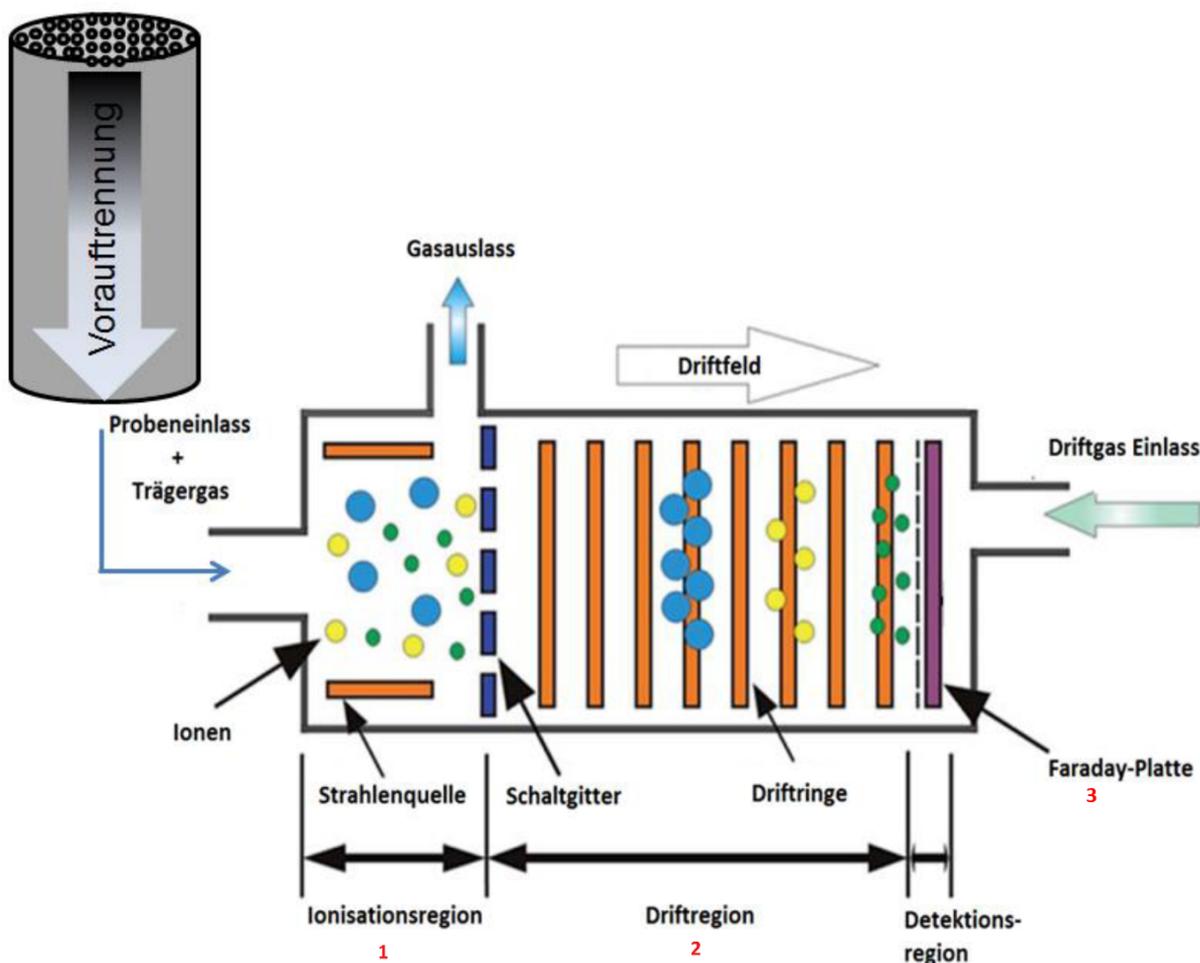


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Aufbaus eines IMS mit vorgeschaltetem Auftrennungsverfahren, hier im Beispiel einer Multikapillarsäule. Modifiziert nach [12].

Da geladenen Teilchen, in diesem Fall Ionen, im elektrischen Feld Mobilität aufweisen, ist es möglich die Komponenten mittels IMS in Abhängigkeit von Molekülmasse und -struktur aufzutrennen [12].

Dazu müssen die zu untersuchenden Verbindungen über ein Trägergas in das System gelangen und ionisiert werden. Anders als beispielsweise bei der Massenspektrometrie geschieht dies nicht im Hochvakuum, sondern unter Umgebungsdruck. Die erste Hauptkomponente des IMS bildet somit die Ionisationskammer (Abbildung 3, rote 1), in der die Reaktantionen erzeugt werden [4, 12].

Als Ionisierungsquellen können unter anderem Laserlicht, UV-Strahlung oder Ionisation durch Teilentladung [27, 58] oder wie in dieser Arbeit radioaktive Strahlung, erzeugt durch eine ^{63}Ni - β -Strahlenquelle verwendet werden. Die emittierten β -Teilchen mit einer maximalen Energie von 67 keV führen zu einem sogenannten indirekten Ionisationsprozess. Dabei kommt es durch Kollision mit den β -Strahlen zu einer Ionisation der Trägergasmoleküle. Darauf folgend entstehen, durch Zusammentreffen der Trägergasionen und der Analytmoleküle, Reaktantionen [12].

Wird synthetische Luft, die vor allem aus Stickstoffmolekülen besteht, als Trägergas verwendet, werden zur Bildung eines Ionenpaares 35 eV benötigt [17]. Durch Reaktion der Stickstoffionen mit dem in der Luft enthaltenen Wasser entstehen sowohl positive als auch negativ geladene Reaktantionen. Je nach Einstellung des IMS werden im Positiv-Modus nur die Reaktionen zur Erzeugung positiv geladener Reaktantionen gewertet und im Negativ-Modus dementsprechend die der negativen Reaktantionen.

Die ionisierten Analyte gelangen dann durch ein zyklisch öffnendes Gitter in die zweite Hauptkomponente des IMS, die Driftkammer (Abbildung 3, rote 2). In dieser erfolgt die Auftrennung der Ionen. Zu dem in der Driftregion anliegenden elektrischen Feld wird ein darauf senkrecht stehendes Feld, das sogenannte Querfeld, erzeugt. Dadurch bleibt das Schaltgitter geschlossen und die Ionenschwärme gelangen nicht in die Driftregion. Erst bei kurzzeitigen Potenzialabfällen öffnet das Gitter und die Analytionen gelangen in die Driftregion [12].

Durch hintereinander geschaltete Driftringe wird ein homogenes elektrisches Feld in der Driftröhre erzeugt (200 bis 500 V/cm). Entlang dieses elektrischen Feldes bewegen sich die beschleunigten ionisierten Analyte in Richtung Faraday-Platte. Diese bildet die dritte Hauptkomponente des IMS und dient als Detektor (Abbildung 3, rote 3) [12, 61].

Während sich die Analytionen durch die Driftröhre bewegen, strömt ihnen ein Driftgas entgegen. Mit dessen neutralen Molekülen kollidieren die Ionen, werden abgebremst und erhalten dadurch ihre charakteristische Driftgeschwindigkeit. Da kleinere Moleküle seltener mit den Gasmolekülen kollidieren, bewegen sie sich schneller in dem Gas als größere. Zudem weisen sie eine geringere Reibungskraft bei Kollision auf und werden somit weniger abgebremst [4].

Als Nächstes passieren die separierten Ionenschwärme ein Aperturgitter, in dem es zu einer kapazitiven Entkopplung zwischen Detektor und Driftregion kommt. Das Aperturgitter befindet sich kurz vor der Faraday-Platte, auf die die Ionen nun mit ihrer mittleren Geschwindigkeit (v_d), treffen. Diese ist abhängig von der Driftzeit t_d und von der Driftstrecke l_d .

$$V_d = l_d/t_d \quad (1)$$

An der Faraday-Platte werden sie entladen und durch den Detektor wird ein elektrisches Signal erzeugt. Hierbei korreliert die Höhe der gemessenen Spannung mit der Menge gleichzeitig auf der Platte auftreffender Ionen [4, 12, 58]. Somit gibt die Spannung die Signalintensität wieder (angegeben in Volt).

Die Driftgeschwindigkeit wird durch die Beschleunigung im homogenen elektrischen Feld, durch die Eigenmobilität der Ionen und durch die Abbremsung durch Zusammenprall mit den Driftgasmolekülen beeinflusst. Somit ist die mittlere Driftgeschwindigkeit v_d direkt proportional zur elektrischen Feldstärke E_d , sowie zur Mobilitätskonstante K .

$$V_d = E_d \times K \quad (2)$$

Die Ionenmobilitätskonstante K beschreibt die Beweglichkeit der Analytione, welche wiederum von Temperatur und Umgebungsdruck abhängig ist. Um besser mit dieser Konstante umgehen zu können, beschreibt die reduzierte Mobilität K_0 die charakteristischen druck- und temperaturabhängigen Eigenschaften eines Stoffes, bei Standardtemperatur T_0 (273,15 °K) und Standarddruck p_0 (1013,25 hPa). Die Einheit von K_0 ist cm^2/Vs .

$$K_0 = K \times (T_0/T) \times (p/p_0) \quad (3)$$

Wird die Temperatur erhöht, verringert sich die Gasdichte und die Beweglichkeit der Ionen steigt. Wird wiederum der Druck erhöht, steigt die Gasdichte und die Ionenmobilität verringert sich [61, 67].

Als erschwerende Faktoren bei Messungen am Patienten kommen die Komplexität der menschlichen Ausatemluft und die hohe Feuchtigkeit (nahezu 100%) hinzu. Deshalb kann es sinnvoll sein, dem IMS ein weiteres Auftrennungsverfahren vorzuschalten. Dafür eignet sich zum Beispiel die chromatographische Auftrennung des Gasmisches mittels einer Multikapillarsäule (MCC = Multi Capillary Column).

Die Multikapillarsäule stellt ein Bündel aus circa 1000 bis 1200 Einzelkapillaren da, wobei jede Kapillare einen Durchmesser von 50-250 μm aufweist und von innen mit einer stationären Phase (0,2 μm), meist einem Silikonpolymer, ausgekleidet ist.

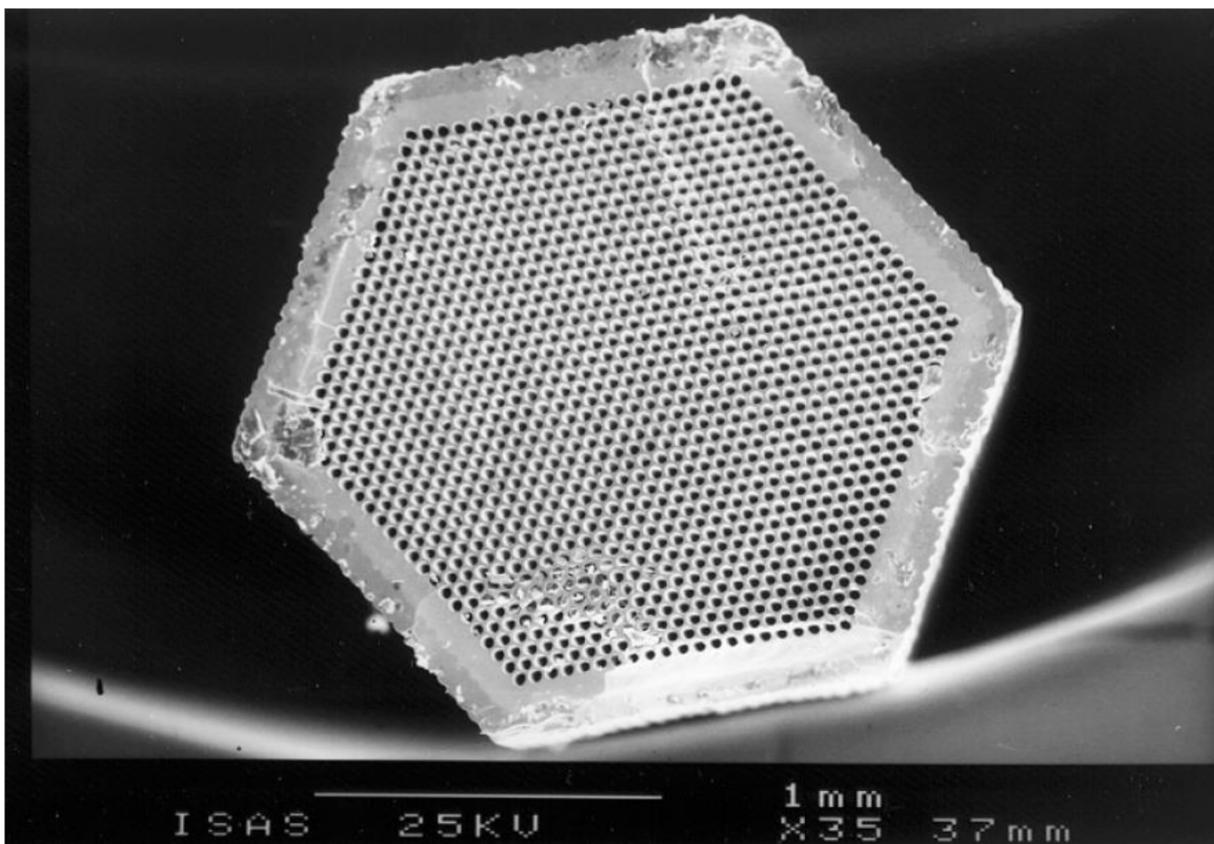


Abbildung 4: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule. (Quelle: ISAS, Dortmund)

Die hohe Luftfeuchtigkeit in der Ausatemluft bedingt die erhöhte Menge an Wassermolekülen. Da diese bei der Ionisation durch radioaktive Strahlenquellen zu einer veränderten Bildung an Reaktantionen und so zu einer abweichenden Driftzeit führen können, kann es folglich zu überlagerten und verfälschten IMS-Signalen kommen. Die MCC dient dazu, die Feuchtigkeit zu verringern und sie während der gesamten Messung konstant zu halten.

Außerdem werden die Messdaten durch die Multikapillarsäule um eine weitere Dimension, die Retentionszeit t_R , ergänzt. Bedingt wird die Retentionszeit durch die unterschiedlichen Interaktionen der eingebrachten Gasmoleküle mit der stationären Phase, welche die Kapillare auskleidet. Da die Moleküle unterschiedlich stark von der stationären Phase retardiert werden, weisen sie spezifische Passagezeiten durch die Kapillaren auf.

2.4.2 Medizinische und Nicht-medizinische Anwendungsbereiche der IMS

Zu Beginn wurde das IMS vor allem im militärischen Bereich genutzt, zum Beispiel zur Detektion von Sprengstoffen und anderen Kampfstoffen [18, 19]. Durch die Weiterentwicklung der IMS-Geräte ergaben sich immer mehr Bereiche, in denen die Luftanalyse mittels dieser Geräte Verwendung fand. Spezielle IMS-Geräte sind zum Beispiel in der Lage, Drogen zuverlässig zu detektieren [9].

Auch zur Qualitätssicherung in der Lebensmittelindustrie lassen sich IMS-Geräte verwenden, beispielsweise um Kontaminationen, verfallene Lebensmittel oder veränderte Zusammensetzungen, zum Beispiel von Gewürzmischungen, nachzuweisen [1, 71].

Seit einiger Zeit ist die Analyse der Atemluft mittels IMS Bestandteil verschiedener medizinischer Forschungsgebiete [22]. Die Untersuchung sogenannter flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs = Volatile Organic Compounds) in der Ausatemluft kann wichtige Informationen zum Gesundheitszustand des Patienten liefern [3, 5].

Durch die geringe Größe, die geräuschlose Anwendbarkeit und die Nichtinvasivität der Messungen, bietet sich die Möglichkeit des mobilen Einsatzes des IMS im Klinikalltag am Patientenbett. Auch für die Nutzung im Operationssaal bzw. in der Intensivmedizin ist das IMS-Gerät geeignet, was von Buchinger *et al.* gezeigt werden konnte [7].

Die Analyse der VOCs, die mit jedem Atemzug abgeatmet werden, kann Informationen über pathologische Veränderungen im Organismus liefern. Können abgeatmete VOCs zum Beispiel mit einem pathologischen Prozess in Verbindung gebracht werden, so können diese als Biomarker für die Erkrankung verwendet werden. Diese Biomarker können zur frühzeitigen Diagnostik einer Erkrankung, zur Verlaufsbeobachtung und zur Therapieüberwachung von Patienten herangezogen werden.

So konnten bereits Biomarker für diverse Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) [5, 16, 72], das Asthma bronchiale [52, 70], das Lungenkarzinom [3, 13] und für verschiedene Lungeninfektionen [54] identifiziert werden.

Durch diese Methode der nicht-invasiven Ausatemluftanalyse ergeben sich auch im Bereich der Anästhesiologie neue Anwendungsmöglichkeiten, zum Beispiel bei der Überwachung von Medikamentenkonzentrationen (Drug-Monitoring) [11, 32].

2.4.3 Propofolmessung in der Ausatemluft mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

Perl *et al.* [53] verwendeten zum ersten Mal ein Multikapillarsäulen gekoppeltes Ionenmobilitätsspektrometer (MCC-IMS) zur Messung von Propofol in der Ausatemluft bei narkotisierten Patienten, wobei sich diese Methode als zu diesem Zwecke geeignet erwies. Eine erhöhte MCC-Betriebstemperatur (hier 40 °C) verkürzt die Retentionszeit, wodurch die Analysezeit auf circa eine Minute reduziert werden konnte. Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen abgeatmeten Propofol-Konzentrationen und venösen Serum-Konzentrationen [53].

Kreuder *et al.* [38] bewiesen in einer darauffolgenden Studie, dass Propofol mittel MCC-IMS nicht nur wie bei Perl *et al.* im Positiv-Modus detektiert und gemessen werden kann, sondern ebenfalls im Negativ-Modus. Auch in dieser Untersuchung konnte eine Korrelation zwischen den berechneten Plasma-Konzentrationen von Propofol und den abgeatmeten Propofol-Peak-Intensitäten gezeigt werden. Auch Zhou *et al.* nutzen ein Ionenmobilitätsspektrometer (genauer ein Membraneinlass-Ionenmobilitätsspektrometer) zur Online Messung von Propofol in der Ausatemluft einer Maus [73].

Buchinger *et al.* erhöhten in ihrer Studie die Betriebstemperatur der MCC und der Driftröhre auf 90 °C und demonstrierten durch diese Modifikation des MCC-IMS, dass minütliche Online-Messungen von Propofol in der Ausatemluft von Patienten im Operationssaal realisiert werden können [7].

2.4.4 Exhaled Drug Monitor Edmon

Zur Messung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft in einem bettseitigen Setting, wurde der auf Ionenmobilitätsspektrometrie basierende Exhaled Drug Monitor EDMON (Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Germany & B & S Analytik GmbH, Dortmund, Germany) entwickelt, mit welchem die Konzentration des volatilen Propofols in ppb angezeigt werden kann, ohne dass dabei eine medizinische Interpretation bzw. ein direkter Rückschluss auf die Plasma-Konzentration erfolgt [20].

Für den Prototyp wurde vor Markteinführung eine Kalibrierung und Validierung von Maurer *et al.* durchgeführt. Hierbei etablierten Maurer *et al.* eine Propofol-Kalibrierungs-Methode für MCC gekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer unter Verwendung eines marktüblichen

Referenz-Gasgenerators [49]. In einer vorangegangenen Studie hatten Maurer *et al.* den verwendeten Gasgenerator mit gaschromatographisch-massenspektrometrisch vermessenen thermalen Desorptionssystemen vergleichend geprüft [47]. Die Kalibrierung mittels Gasgenerator erwies sich als unkompliziert und schnell. Die Nachweisgrenze und die Quantifizierungsgrenze waren ausreichend, um Messungen von Propofol über die gesamte klinische Bandbreite zuzulassen [49].

Kreuer *et al.* testeten daraufhin den Drug Monitor Edmon unter klinischen Bedingungen und verglichen mit Hilfe von zwei pharmakokinetischen Modellen die gemessenen Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft mit den Plasma-Konzentrationen, wobei sich eine gute Korrelation verzeichnen ließ [41].

2.5 Probeentnahme zur Luftanalyse

2.5.1 Anforderungen

Wichtig für jede Art von Analyse ist die korrekte Probeentnahme. Bei der Sammlung gasförmiger Proben zur Ausatemluftanalyse fürchtet man vor allem Undichtigkeiten im Entnahmesystem, wodurch es zum einen zu Konzentrationsveränderungen der zu untersuchenden Komponenten kommen kann und zum anderen zur Verunreinigung der Probe durch eindringende Raumluft [33].

Außerdem ist es entscheidend, dass die Probeleitung selbst keine verunreinigenden Stoffe abgibt und dass die zu untersuchenden Analyte nicht an die Stoffe der Probeleitung binden bzw. daran anheften. Da viele der zu untersuchenden Komponenten lediglich im ppb-Bereich nachweisbar sind, können geringste Störfaktoren zu relevanten Verfälschungen der Ergebnisse führen.

2.5.2 Probeentnahme zur Propofolatemluftanalyse

Handelt es sich bei der zu untersuchenden Komponente um Propofol, könnte eine weitere wichtige Fehlerquelle darin bestehen, dass Propofol mit verschiedenen Kunststoffen interagiert, haften bleibt und somit das abgeatmete Propofol des Patienten nicht, oder nicht komplett, im Messgerät ankommt. In vorausgegangen Arbeiten wurde dargestellt, dass es bei flüssigem Propofol bei Lagerung in Behältnissen aus dem Kunststoff Polymer Polyvinylchlorid (PVC) zu einem beträchtlichen Konzentrationsverlust durch Adsorption kommt [45, 57, 63]. Anders verhält es sich bei Behältnissen aus Kunststoffen wie Polypropylen oder auch bei anderen Materialien wie Glas, bei denen keine nennenswerten Interaktionen mit einhergehendem Konzentrationsverlust nachweisbar waren [21, 45, 57, 63]. Mulla H. *et al.* zeigten, dass beträchtliche Anteile der Propofolmenge bei Passage durch PVC-Schläuche verloren gehen [51]. Sall J.W. und Leong J. zeigten in ihrer Studie, dass es auch bei der Lagerung von Propofol auf Gewebekulturplatten aus Polystyrol zu einer erheblichen Reduktion der Propofol-Konzentration kommt [56]. Bei Lagerung auf Gewebekulturplatten aus Glas hingegen, zeigte sich über 24 Stunden nur eine sehr geringe Reduktion [56]. Ähnliches zeigte sich in einer Studie von

Barann *et al.* [2]. Untersucht wurde die Propofol-Konzentration nach Lagerung über 24 Stunden in einer Glasflasche, wobei sich eine konstante Konzentration zeigte. Nach Lagerung in einem herkömmlichen Infusionsbeutel, bestehend aus Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, verblieben nach 4 Stunden nur noch 20% der Ausgangskonzentration [2].

2.6 Fragestellung der Arbeit

Die vorgenannten Daten zeigen, dass es zu gewissen Interaktionen von Propofol mit verschiedenen Kunststoffen kommt, welche auch in Medizinprodukten enthalten sind. Bezogen auf gasförmiges Propofol in der Ausatemluft bei beatmeten Patienten und der Anheftung oder Diffusion durch Beatmungsschläuche gibt es bisher jedoch keine Daten.

Die Kenntnis hierüber ist allerdings unabdingbar für mögliche klinische Anwendungen der Propofolmessung in der Ausatemluft, und zwar unabhängig davon, mit welchem Gerät die Ausatemluft vermessen wird. Vor allem für die Festlegung der Probeentnahmestelle ist dies von großer Bedeutung. Eine respiratornahe Probeentnahme wäre technisch, bezogen auf die Handhabung im operativen Setting bzw. im intensivmedizinischen Setting, einfacher umsetzbar.

Ziel dieser Arbeit war es daher, eine mögliche für den Probeentnahmeort relevante Interaktion von gasförmigem Propofol mit Beatmungsschläuchen mittels MCC-IMS zu untersuchen. Folgende Fragestellungen sollten diesbezüglich überprüft werden:

- 1) Kann die Probeentnahme der Ausatemluft direkt am Respirator erfolgen oder muss die Entnahme patientennah durchgeführt werden, weil die Konzentrationsunterschiede des gasförmigen Propofols an unterschiedlichen Stellen des Beatmungsschlauchsystems zu groß sind?
- 2) Falls Letzteres der Fall ist, ist dies bedingt durch eine Anheftung des Propofols an den Schläuchen oder durch Diffusion durch das Schlauchmaterial oder durch beides?
- 3) Ist eine mögliche Anheftung von Propofol an Beatmungsschläuchen reversibel?

3 Material und Methoden

3.1 Konfiguration des MCC-IMS

In vorliegender Studie wurde ein speziell konfiguriertes MCC-IMS (Bioscout BD 09, B&S Analytik GmbH, Dortmund) verwendet, das sich durch gaschromatographische Voraufftrennung durch die MCC optimal für Propofol-Konzentrationsmessungen eignet [40]. Durch die Voraufftrennung und die Reduktion der Feuchtigkeit und der damit einhergehend reduzierten Verfälschung der Messwerte war es möglich, die Analysezeit der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft auf eine Minute zu verkürzen [7]. Als Trägergas wurde synthetische Luft (ALPHAGAZ™1 LUFT, Air Liquide, Düsseldorf) verwendet.

Tabelle 2: Betriebsparameter des MCC-IMS Bioscout BD 09 in dieser Studie

Trägergasfluss	150 ml/min
Ionisationsquelle	⁶³ Ni-Strahlungsquelle
Öffnungszeit des Schaltgitters	300 µs
Driftstrecke	12 cm
Driftröhrendurchmesser	15 mm
Elektrische Feldstärke E	400 V/cm
Driftgasfluss	100 ml/min
Säulentemperatur	90°C
Druck	Umgebungsdruck
Volumen der Probeentnahme	250 ml
Probenfluss	500 ml/min // 0 ml/min

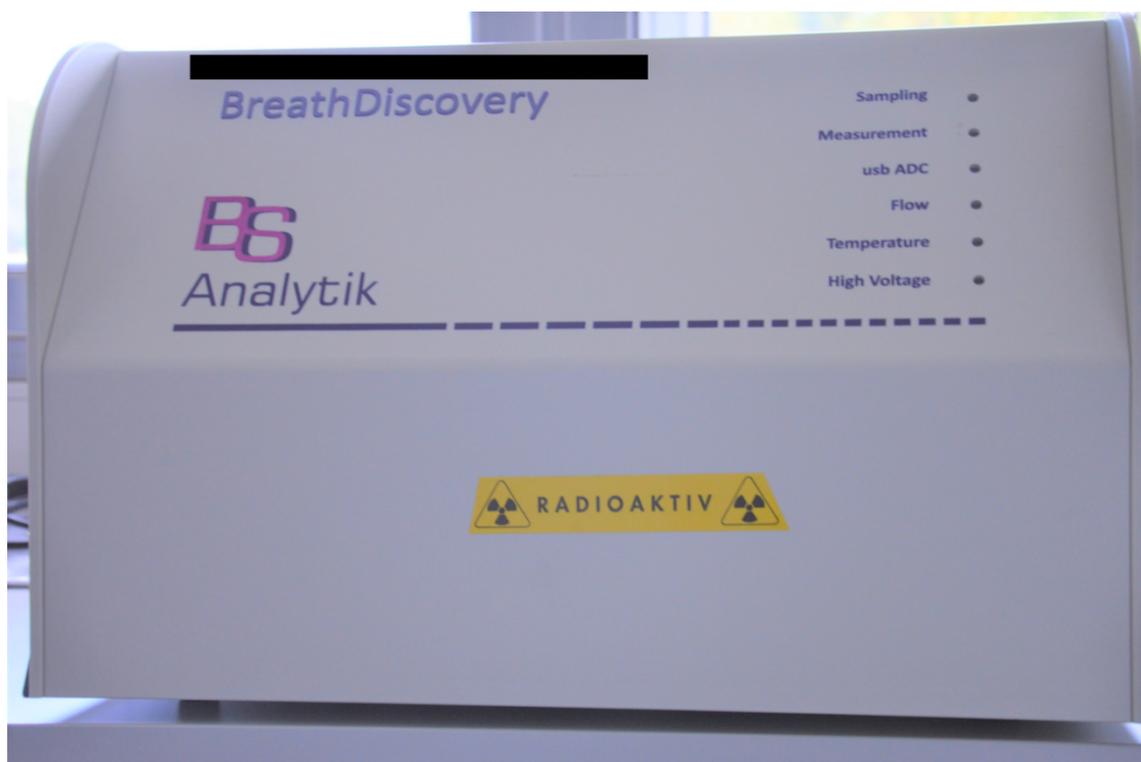


Abbildung 5: Verwendetes MCC-IMS Gerät Bioscout BD 09 (B&S Analytik GmbH, Dortmund).

Die Spezifikationen der in vorliegenden Versuchen verwendeten Multikapillarsäule MCC-OV 5 (Firma Multichrom, Moskau und Novosibirsk, Russland) finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Spezifikationen zur Multikapillarsäule MCC-OV5

Temperaturbereich	Max. 250 °C
Trägergasfluss	5-300 ml/min
Säulenlänge	Bis 100 cm
Bodenzahl/m	5000
Anzahl der gebündelten Kapillaren	900-1200
Innendurchmesser der Kapillaren	43 µm
Säulendurchmesser	3 mm
Polarität	Unpolar/polar
Filmdicke	200 nm
Länge	17 cm

3.2 Patientensetting

3.2.1 MCC-IMS-Arbeitsplatz im klinischen Setting

Das portable MCC-IMS kann durch seine geringe Größe und den geräuscharmen Betrieb sowohl im Operationssaal als auch, wie in vorliegender Arbeit, für den bettseitigen Einsatz bei Patienten auf einer Intensivstation eingesetzt werden.

Alle Patientenmessungen wurden auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI) der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Der mobile Arbeitsplatz, basierend auf einem fahrbaren Wagen, bestand aus einem MCC-IMS (roter Pfeil) und angeschlossener Gasflasche mit synthetischer Luft inklusive Druckminderer, einem damit verbundenen Laptop (gelber Pfeil) und einer Einheit zur unterbrechungsfreien Stromversorgung. Der mobile Arbeitsplatz wurde so an das Kopfende des Patienten integriert, dass klinische Abläufe und die Arbeit am Patienten nicht beeinträchtigt wurden. Der Probeentnahmeschlauch an der patientennahen Entnahmestelle, in Abbildung 6 dargestellt durch einen grünen Pfeil, führte zum MCC-IMS. Die respiratornahe Probeentnahmestelle kann auf Abbildung 6 nicht eingesehen werden, da sie durch das Patientenbett verdeckt wird, kann aber in Abbildung 9 nachvollzogen werden.

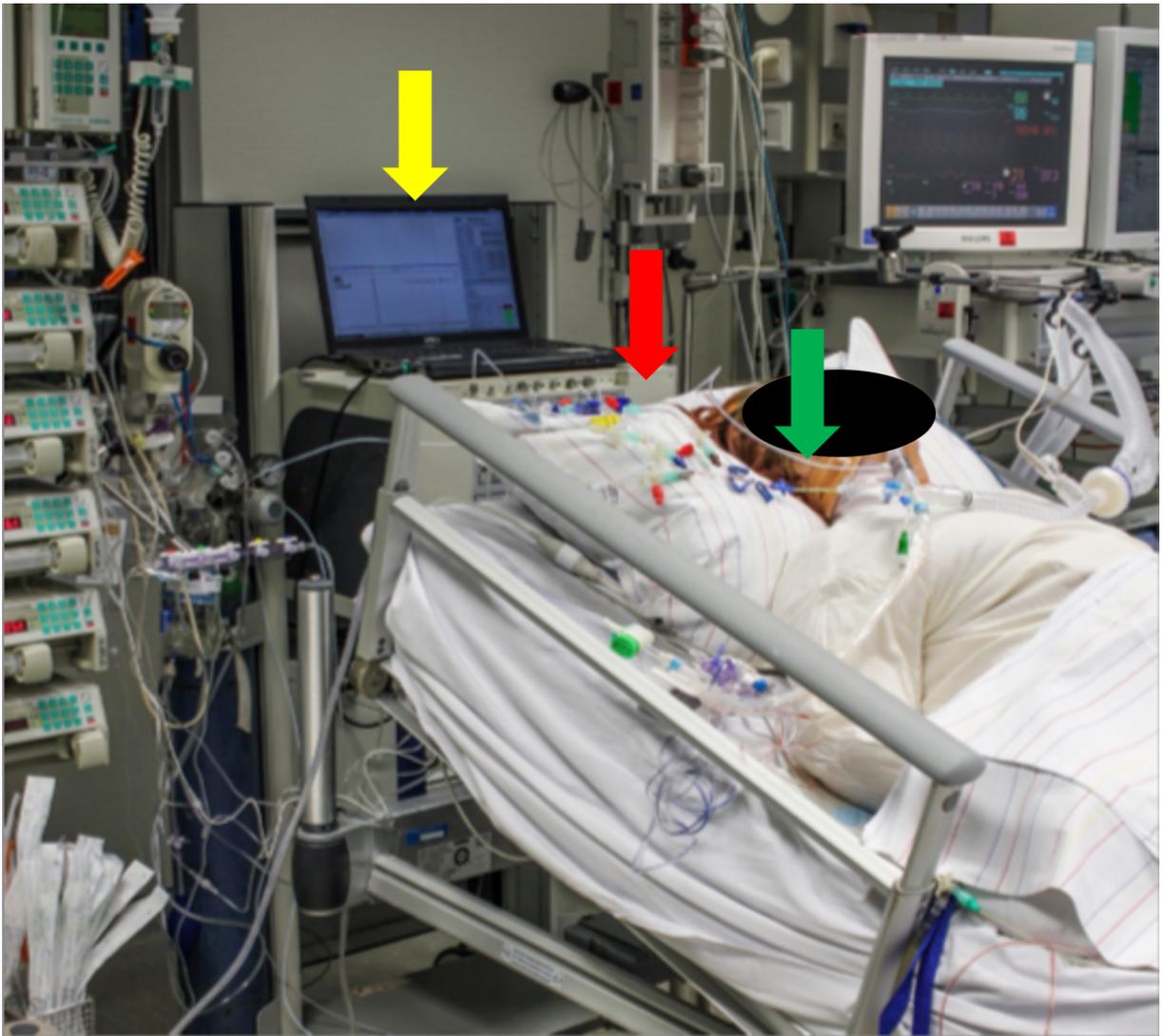


Abbildung 6: Versuchsaufbau der Patientenmessungen am Intensivstation. Mobiler MCC-IMS Arbeitsplatz hinter dem Kopfende des Patientenbettes. Der patientennahe Probenentnahmeschlauch (grüner Pfeil) führte vom Endotrachealtubus zum MCC-IMS-Gerät.

3.2.2 Patienten

Es wurden mit Genehmigung der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes (Genehmigungsnummer 232/14) fünf invasiv beatmete Patienten der Intensivstation untersucht. Die Patienten bzw. die gesetzlichen Vertreter der Patienten wurden ausführlich über den Ablauf, den Inhalt der Studie und möglichen Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

Ausschlusskriterien waren Isolationspflichtigkeit der Patienten und bevorstehende Interventionen, für die die Messungen hätten unterbrochen werden müssen. In diese Studie wurden vier männliche und eine weibliche Person im Alter von 54 bis 76 Jahren eingeschlossen.

3.2.3 Versuchsaufbau der Patientenmessungen

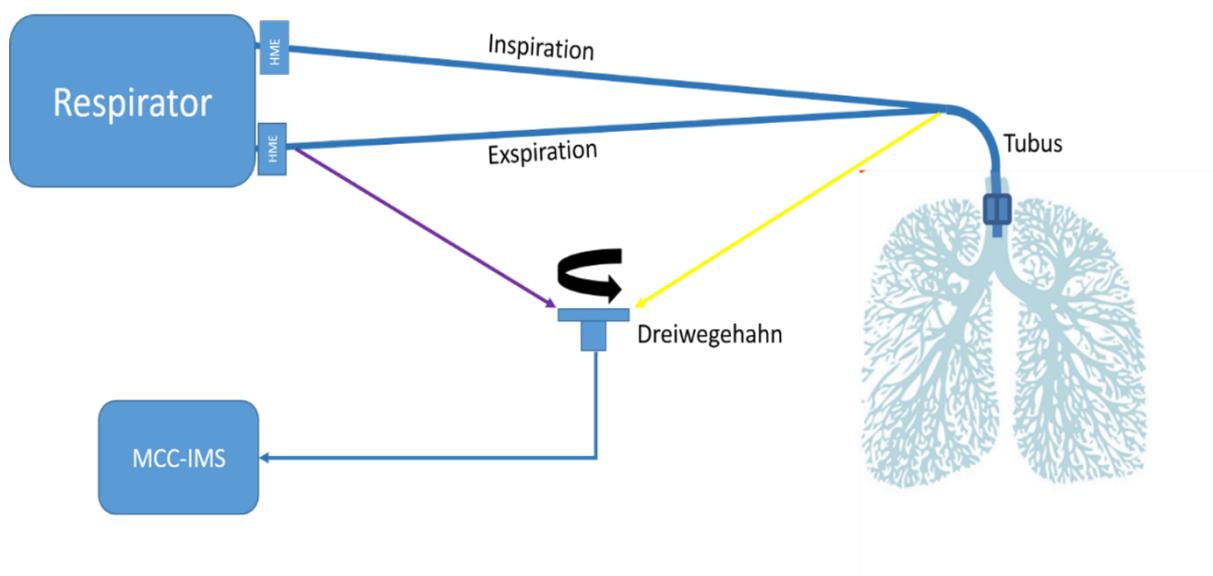


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der Patientenmessungen. Dargestellt sind die patientennahe Probenentnahmestelle als gelber Pfeil, die respiratornahe als lila Pfeil. Beide Probenentnahmeschläuche führten zu einem Dreivegehahn mit Verbindungsstück (hellblauer Pfeil) zum MCC-IMS.

Die Probenentnahme der Expirationsluft erfolgte standardisiert an zwei Stellen des Beatmungskreislaufes. Alle fünf Patienten wurden bereits vor Beginn der Messungen mit Propofol (Propofol 1% MCT, Fresenius Kabi, Germany) zwischen 7 und 70 Stunden lang sediert und über einen Endotrachealtubus beatmet. Während bei zwei Patienten Propofol beständig mit einer Dosierung von 1,5 und 1,2 mg/kg/h verabreicht wurde, wurde bei zwei anderen Patienten die Injektionsrate während des Messzeitraumes von 2,1 auf 3,2 mg/kg/h und von 2,7 auf 3,7 mg/kg/h erhöht. Der fünfte Patient benötigte aus medizinischen Gründen eine Bolusgabe während des Untersuchungszeitraums.

Die Beatmung erfolgte bei allen Patienten mit dem Gerät vom Typ EVITA 4 (Dräger Medical, Lübeck, Germany). Hierbei handelt es sich um ein halboffenes Beatmungssystem. Bei diesem System wird die Inspirationsluft (bestehend aus Druckluft und Sauerstoff) dem Patienten aus dem zentralen Gasversorgungssystem der Klinik zugeführt und die Expirationsluft gelangt über das Gerät in die Raumluft. Somit findet keine Rückatmung der Gase statt.

Bei jedem Patienten wurde als Beatmungsschlauch ein neuer 150 cm langer PVC (Polyvinylchlorid)- und Latex-freier Einmalschlauch verwendet (VentStar, Dräger Medical, Germany). Diese Schläuche bestehen aus einer Mischung verschiedener Kunststoffe, einschließlich Polyethylen ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), Polypropylen (C_3H_6)_n, Styrol-Butadien $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)]_x(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2)$ und thermoplastischer Elastomere (VentStar Produktdatenblatt und persönliche Informationen von Dräger Medical, Germany).

Ein Heat-and-Moisture-Exchange-Filter (HME) wurde jeweils zwischen Beatmungsschlauch und Respirator installiert (Humid-Vent Filter Compact S, Teleflex Medical, Athlone, Ireland).

Die Gasproben zur MCC-IMS Messung wurden über jeweils einen Meter lange Schläuche (Bola Schläuche PFA, Grünsfeld, Germany, No.: S1811-04) entnommen. Zuerst wurde eine Probe direkt nach dem Endotrachealtubus (Rüschelit® Super Safety Clear Endotrachealtubus, Teleflex Medical, Athlone, Ireland), also am patientennahen Ende des Beatmungsschlauches (Abbildung 7, gelber Pfeil) entnommen, danach am respiratornahen Ende vor dem HME-Filter, also am Ende des Expirationsschenkels (Abbildung 7, lila Pfeil). Diese Schläuche bestehen aus Perfluoralkoxy-Polymeren (PFA). PFA sind vollständig fluorierte Kunststoffe, Copolymere aus Tetrafluorethylen und Perfluoralkoxyvinylethern.

Über ein T-Stück (Konnektor gerade, VBM Medizintechnik, Sulz am Neckar) wurden die PFA-Schläuche an den Beatmungsschlauch angeschlossen. Die eigentliche Probeentnahme erfolgte im minütlichen Wechsel zwischen den beiden Entnahmestellen. Gewechselt wurde über einen manuell zu bedienenden Dreiwegehahn (Swagelok, Ohio, USA, Part No.: SS-43GXS4). Pro Minute erfolgten je 20 Sekunden Luftprobenaspiration. Die Einstellungen bei der Beatmung der hier untersuchten Patienten gaben Atemzyklen (In- und Expiration) mit einer Dauer von weniger als 6 Sekunden vor (Atemfrequenz=10/min). In jedem Probeentnahmeintervall wurden also mehrere In- und Expirationsphasen mit einbezogen.

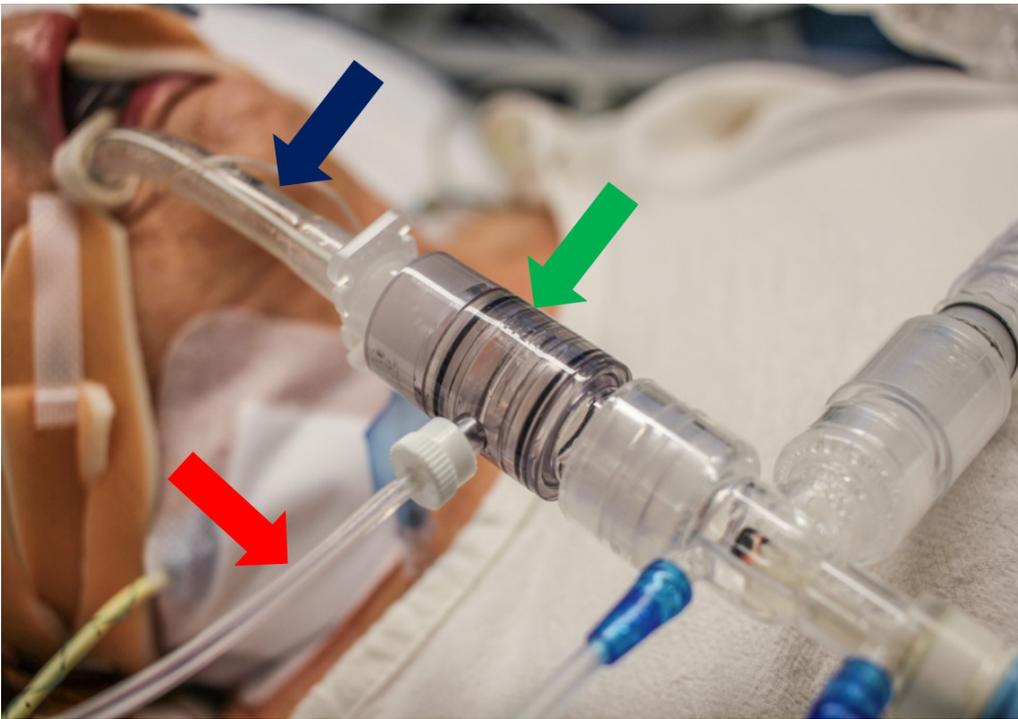


Abbildung 8: Darstellung der patientennahen Probeentnahmestelle für die MCC-IMS, direkt nach dem Endotrachealtubus. Dieser wird dargestellt als dunkelblauer Pfeil. Das T-Stück (grüner Pfeil) diente als Konnektor zwischen Probeentnahmeschlauch (roter Pfeil) und Beatmungsschlauch.

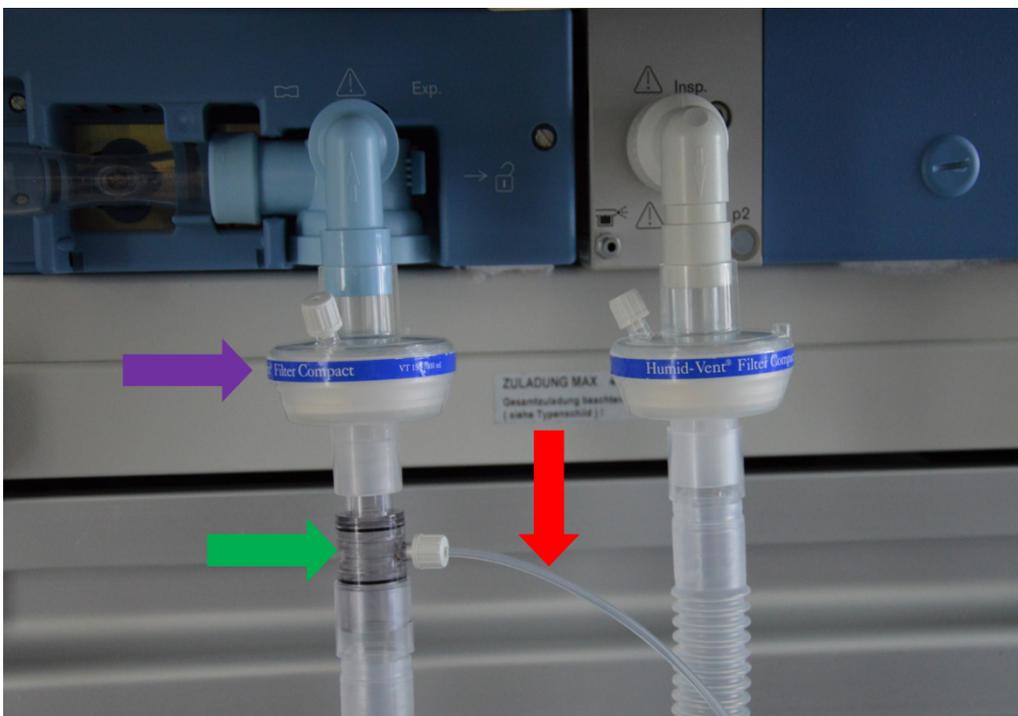


Abbildung 9: Darstellung der respiratornahen Probeentnahmestelle. Die Luftaspiration erfolgte vor dem HME-Filter (lila Pfeil). Der Probeentnahmeschlauch (roter Pfeil) wurde über ein T-Stück (grüner Pfeil) mit dem Beatmungsschlauch verbunden.

3.3 Messung des Auswaschverhaltens mittels Testlunge

Um das Auswaschverhalten zu untersuchen, wurde der Beatmungsschlauch aus der jeweiligen Patientenmessung entfernt, abgedichtet und dann an ein separates Beatmungsgerät (EVITA4, Dräger Medical, Germany) und eine Testlunge (Self Test Lung, Dräger Medical, Lübeck, Germany) angeschlossen.

Weder der Respirator noch die zwei Liter fassende Testlunge, welche aus Carbonfasern, Silikonen und Polysulfonen besteht, kamen vorher mit Propofol in Kontakt. Die Beatmungsparameter wurden an einem zweiten Respirator, der baugleich dem am Patienten verwendeten war, so eingestellt, dass sie denen der jeweiligen Patientenbeatmung entsprachen.

In diesem Versuchsaufbau gab es im Gegensatz zum Aufbau bei den Patientenmessungen nur noch eine Probeentnahmestelle (Abbildung 10, dunkelgrüner Pfeil). Diese befand sich am Ende des Expirationsschenkels, wo über 16 Stunden minütlich die Propofol-Konzentration mittels MCC-IMS gemessen wurde. Die Auswaschversuchsmessung wurde über 60 Stunden durchgeführt.

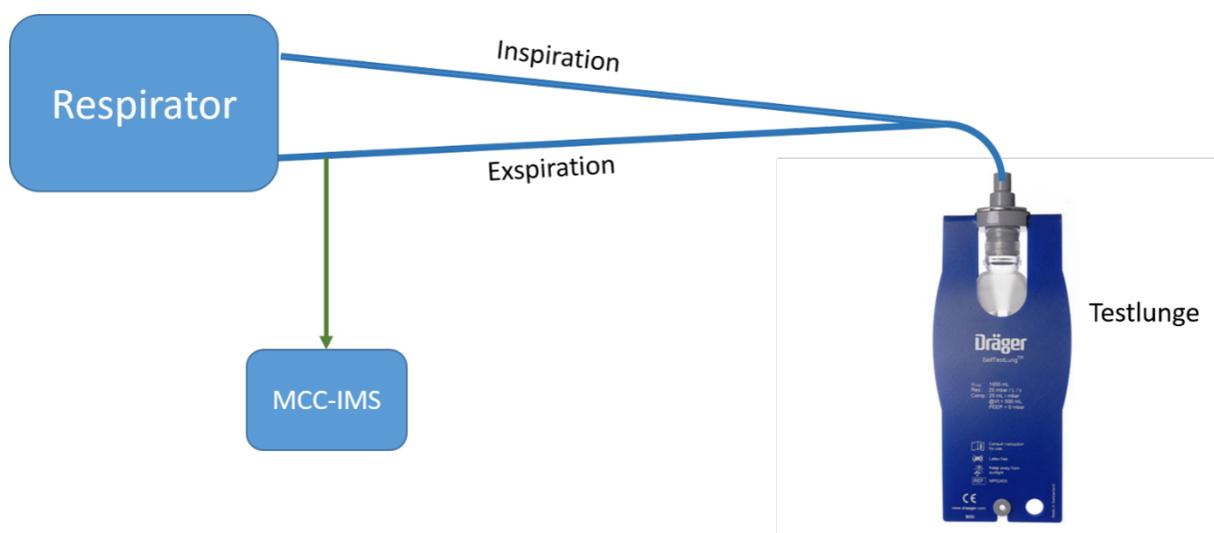


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus bei Messung des Auswaschverhaltens. Dargestellt ist die Probeentnahme aus dem Expirationsschenkel (grüner Pfeil), nach Passage durch die Testlunge.

3.4 Diffusionsuntersuchung

Zur Untersuchung einer möglichen Diffusion von Propofol durch den Beatmungsschlauch wurden 400 µg flüssige Propofolreinsubstanz (P-076 Lot: FN01191503, Propofol 1,0 mg in 1 ml Methanol, Cerilliant Corporation, Texas, USA) in ein Reagenzröhrchen aus Glas (VWR, Radnor, Pennsylvania, USA) gegeben. Dieses Röhrchen wurde mittels einer Schlauchschelle luftdicht mit dem Kunststoff des verwendeten Beatmungsschlauchs verschlossen. Daraus entstand eine Diffusionsoberfläche von 17 cm². Dieses abgedichtete Reagenzglas wurde in ein größeres, ebenfalls luftdicht verschlossenes Glasbehältnis gegeben.

An dieses äußere Gefäß wurde ein PFA-Schlauch (Bola Schläuche PFA, Grünsfeld, No.: S181104) zur Probeentnahme des MCC-IMS angeschlossen. Der schematische Aufbau ist in Abbildung 11 dargestellt.

Nach 4, 12, 24 und 48 Stunden wurden Luftproben entnommen und die Propofol-Konzentrationen mittels MCC-IMS bestimmt. Insgesamt wurden zwölf solcher Gläser angefertigt und in dokumentierter Zeit und Reihenfolge vermessen. Das Experiment wurde unter einer konstanten Temperatur von 22°C durchgeführt.

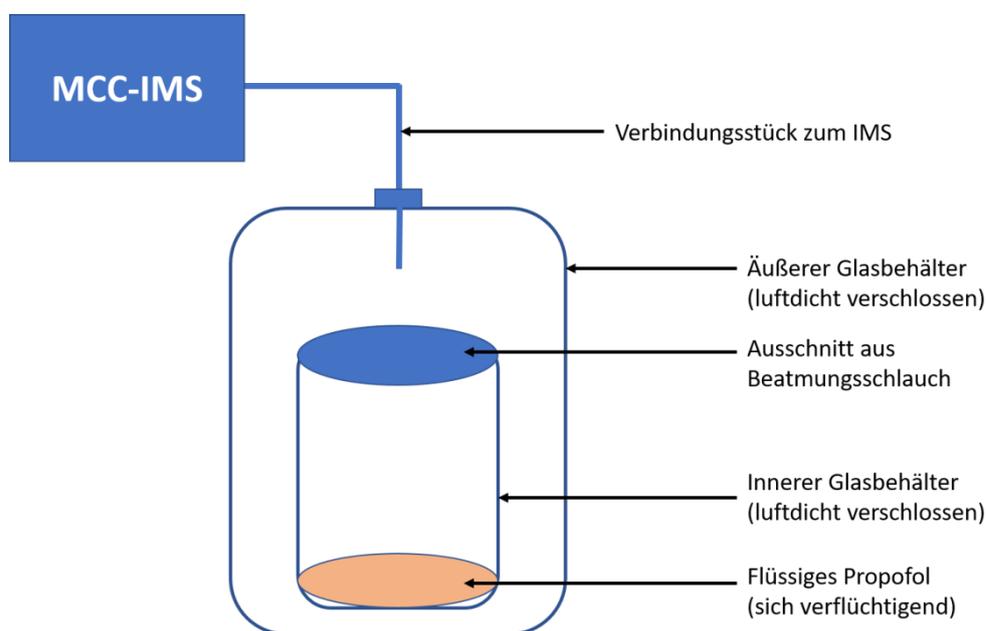


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Diffusionsuntersuchung. Dargestellt ist das kleinere Glasbehältnis, in welchem sich das flüssige Propofol befindet, luftdicht abgeschlossen durch den Kunststoffbeatmungsschlauch. Dieses befand sich in dem größeren, ebenfalls luftdicht verschlossenen Glasbehältnis. Dieses war über ein Verbindungsstück mit dem MCC-IMS verbunden.

3.5 Kalibrierung mittels eines Gasgenerators

Die Auswertung der MCC-IMS Daten ergibt für Propofol Intensitätswerte in Volt, die abhängig sind von der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft. Zur Ermittlung der tatsächlichen Stoffkonzentration in parts per billion ist daher eine geräte- und stoffspezifische Kalibrierung der Reinsubstanz notwendig.

Die Kalibrierung erfolgte in vorliegender Arbeit mittels eines Gasgenerators. Bei einem automatisierten Gasgenerator wird ein Gas bestimmter Konzentration aus einer vorher definierten Menge an Reinsubstanz hergestellt und die resultierende Signalintensität im MCC-IMS bestimmt.

Verwendet wurde der Gasgenerator HovaCAL4836-VOC der Firma INSPIRE ANALYTICAL SYSTEMS IAS GmbH, Oberursel [69]. In der hier verwendeten Sonderanfertigung zur Kalibrierung von Propofol wurden ausschließlich Verbindungsstücke und Leitungen aus inerten Materialien verbaut, um Anhaftungen und Verfälschungen zu vermeiden.

Die verwendete Propofolstandardlösung (Massenkonzentration $\beta = 93,43\mu\text{g/ml}$), hergestellt aus 0,02408 g Propofol-Reinsubstanz (P-076 Lot: FN01191503, Propofol 1,0 mg in 1ml Methanol, Cerilliant Corporation, Texas, USA), dem Lösungsmittel Ethanol (0,1%) (Carl Roth, Karlsruhe) und Reinwasser (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), wurde über die Mikrodosierpumpen (1702.5TLLX, Hamilton Co., Reno, USA) kontinuierlich in den Verdampfer 1 abgegeben, wo sie dann mit synthetischer Luft (ALPHAGAZ™1 LUFT, Air Liquide, Düsseldorf) als Trägergas versetzt wurde.

Um sehr niedrige Gas-Konzentrationen herzustellen, wurde die verdampfte Substanz durch definierte Gasströme mit synthetischer Luft verdünnt. Die Luftfeuchtigkeit wird durch die Wasserdosierpumpe und den zweiten Verdampfer angepasst (Reines Wasser, B. Braun, Melsungen).

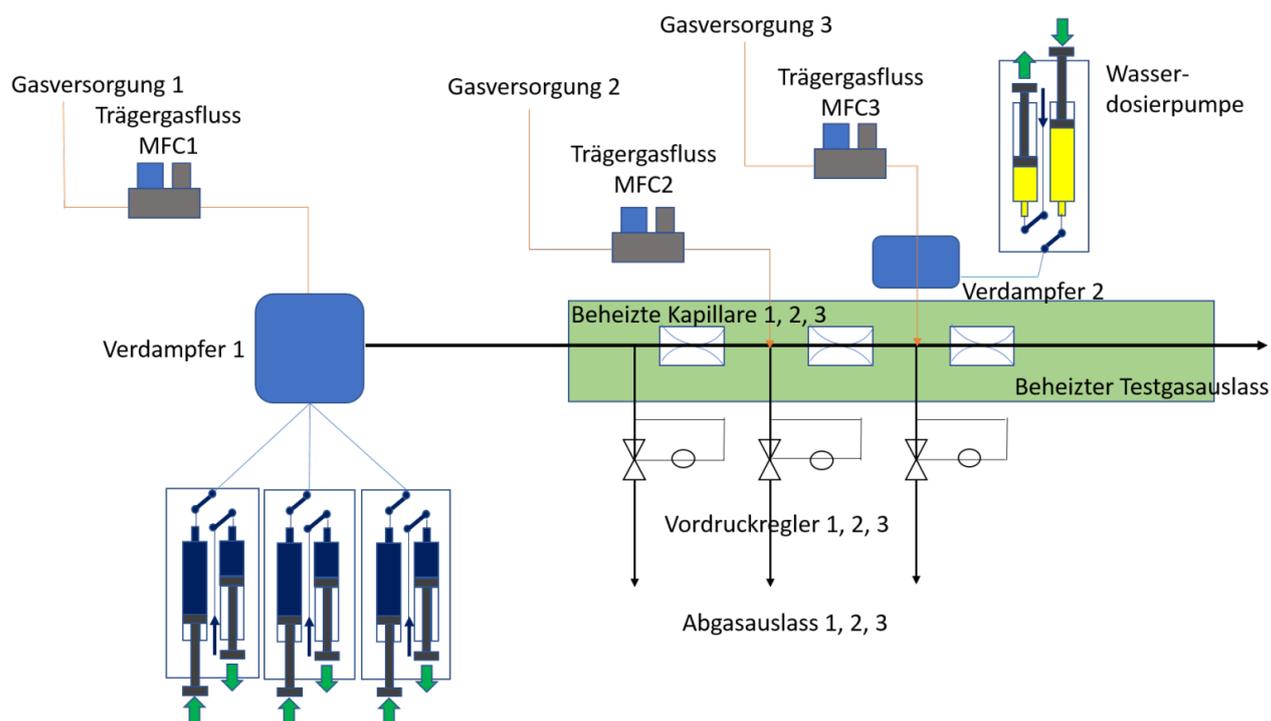


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Gasgenerators HovaCAL 4836-VOC. Modifiziert nach [69]. Dargestellt sind die drei Mikrodosierpumpen, über die die Propofolstandardlösung in den nachgeschalteten Verdampfer abgegeben wurde. Auch die weiteren Verdünnungsschritte über Verdampfer 2 und 3 in Kombination mit den beheizten Kapillaren sind abgebildet.

Die gewünschten Ziel-Konzentrationen und alle weiteren Betriebsparameter (aufgelistet in Tabelle 4) wurden in einem Interface der Bedienungssoftware ViewCAL4836 (Firma, Ort) festgelegt.

Tabelle 4: Betriebsparameter zur Kalibrierung des MCC-IMS mittels HovaCAL4836-VOC Gasgenerator.

Messintervall	60 Sekunden
Absolute Feuchte	5,4%
Bezugstemperatur	37°C
Relative Feuchte bei Bezugstemp. 37°C	100%
Trägergasfluss MFC1	1500 ml/min

Verdünnungsgasfluss MFC2	1500 ml/min
Verdünnungsgasfluss MFC3	1500 ml/min
Verdampfertemperatur	100 °C
Temperatur der Kapillare T_K	100 °C
Temperatur Prüfgas T_4, T_5	50 °C

Um die errechnete IST-Konzentration, welche in die Bedienungssoftware eingegeben wurde, nun mit dem entsprechenden MCC-IMS Signal zu korrelieren, wurde einmal pro Minute der Probegasstrom von dem angeschlossenen MCC-IMS vermessen. Dabei handelte es sich um ein Probevolumen von 0,4 l/min.

3.6 Validierung

Zur Validierung der Methodik (HovaCAL4836-VOC gekoppelt mit dem MCC-IMS BD09) wurden folgende Parameter festgelegt und ausgewertet.

Um einen linearen Messbereich festzulegen, wurde Propofol-Gas mit zwölf unterschiedlichen Konzentrationen (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 und 60 ppb) am Prüfgasgenerator HovaCal 4836-VOC erzeugt und mit dem MCC-IMS vermessen. Der Bereich, in dem die Kalibrierungskurve ein $R^2 > 0,985$ (R^2 = Bestimmtheitsmaß) hat, wurde als linearer Bereich festgelegt.

Die Bestimmung der Nachweisgrenze und der Quantifizierungsgrenze erfolgte über die Betrachtung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Dabei wurde der Mittelwert der MCC-IMS Intensitäten von zehn aufeinander folgenden Blank-Messungen gebildet und als Rauschen definiert. Die Nachweisgrenze wurde als dreifacher Wert des Rauschens definiert, die Quantifizierungsgrenze als zehnfacher Wert des Rauschens.

Die Validierung von Präzision und Wiederfindung erfolgte durch repetitive Messung drei verschiedener, mit dem Prüfgasgenerator erzeugter Gas-Konzentrationen. Die Konzentrationen 10, 20 und 30 ppb wurden jeweils zehnmal gemessen und hierbei zum einen die Genauigkeit des gefundenen Messwertes beurteilt, zum anderen die Messwerte der Einzelmessungen untereinander verglichen.

Um eine mögliche Verschleppung der Messwerte zu validieren, wurden 30 Blank-Messungen durchgeführt, nachdem die am Prüfgasgenerator erzeugte Konzentration (10, 20 und 30) auf 0 ppb reduziert wurde. Hierbei wurde die Zeit bestimmt, nach der die nachgewiesene Propofol-Konzentration unter der Nachweisgrenze (dreifacher Wert des Rauschens) lag.

3.7 Software und Statistik

3.7.1 Signalauswertung und Peakidentifikation

Die Auswertung der gemessenen Analyte erfolgte mit der Software VisualNow, Version 3.6 (B&S Analytik, Dortmund) durchgeführt. Anhand ihrer Signalintensität, der Driftzeit durch die Driftöhre, sowie der Retentionszeit, welche durch die Multikapillarsäule erzeugt wurde konnten die einzelnen Peaks lokalisiert und dargestellt werden. Diese drei Größen wurden in der Software VisualNow, wie in Abbildung 13 zu erkennen, dreidimensional dargestellt.

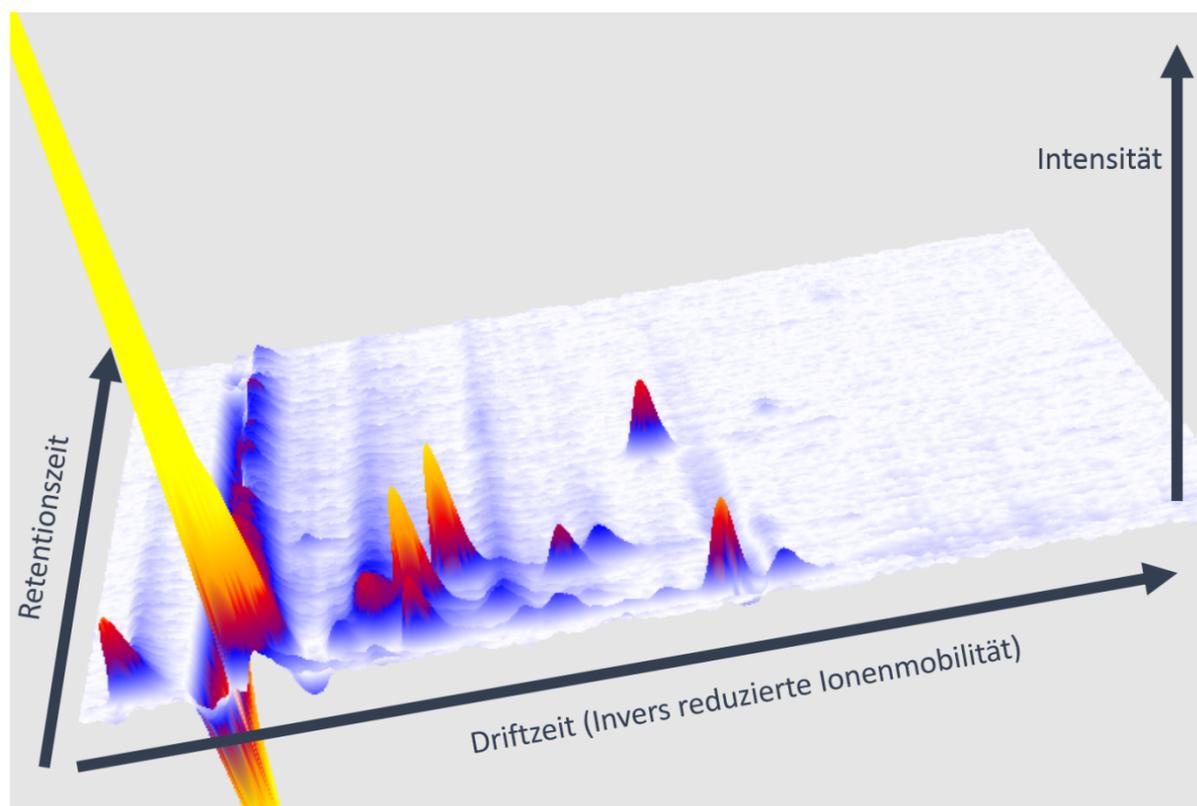


Abbildung 13: Exemplarische Darstellung eines 3D Spektrogramms mittels VisualNow.

Alle Signale mit einer Intensität von 5mV bis 5V wurden als Peak definiert. Die Obergrenze ist durch die maximal mögliche Ionisation bestimmt. Diese beträgt bei der hier verwendeten Strahlenquelle 5V. Die Untergrenze wurde definiert als die dreifache Intensität des Hintergrundrauschens.

Durch Ionenmobilitätsspektrometrische Vermessung der Propofol-Reinsubstanz (P-076 Lot: FN01191503, Propofol 1,0 mg in 1ml Methanol, Cerilliant Corporation, Texas, USA) konnte der Propofol Peak mit einer Retentionszeit von 20,5 s (bei 90 °C) und einer invers reduzierten Ionenmobilität (invers reduzierte Driftzeit, $1/K_0$) von 0,684 identifiziert werden. Bei der Abgleichung der Patientenmessdaten mit den Reinsubstanzmessungen zeigten sich übereinstimmende Parameter.

3.7.2 Berechnung der Kalibrierungskurve

Die Kalibrierungskurve wurde mittels Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) berechnet.

3.7.3 Verwendete statistische Verfahren

Die in dieser Studie verwendeten statistischen Verfahren waren der Mann-Whitney-U-Rangsummen Test und ANOVA für wiederholte Messungen. Die Daten werden angegeben als Median und 95% Konfidenzintervall, sofern nicht anders beschrieben. Für die statistische Analyse wurde die Software SigmaPlot (Version 12.5, Systat Software GmbH, Erkrath) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Kalibrierungsverfahrens

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kalibrierung des Propofol-MCC-IMS mittels des Gasgenerator HovaCAL4836-VOC dargestellt. Es wurde eine Messreihe im Bereich von 0-18 ppb durchgeführt. Abbildung 14 zeigt die Auftragung der vom Gasgenerator abgegebenen Konzentration gegenüber der mittels MCC-IMS gemessenen Intensitätswerte.

Für die entstehende Kurve konnte ein mathematisches Modell zur Korrelationsanalyse eingesetzt werden. Aus der Kalibrierungskurve für das verwendete MCC-IMS mit der Funktion $f(x)=63,571x^2+22,613x$, ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,99.

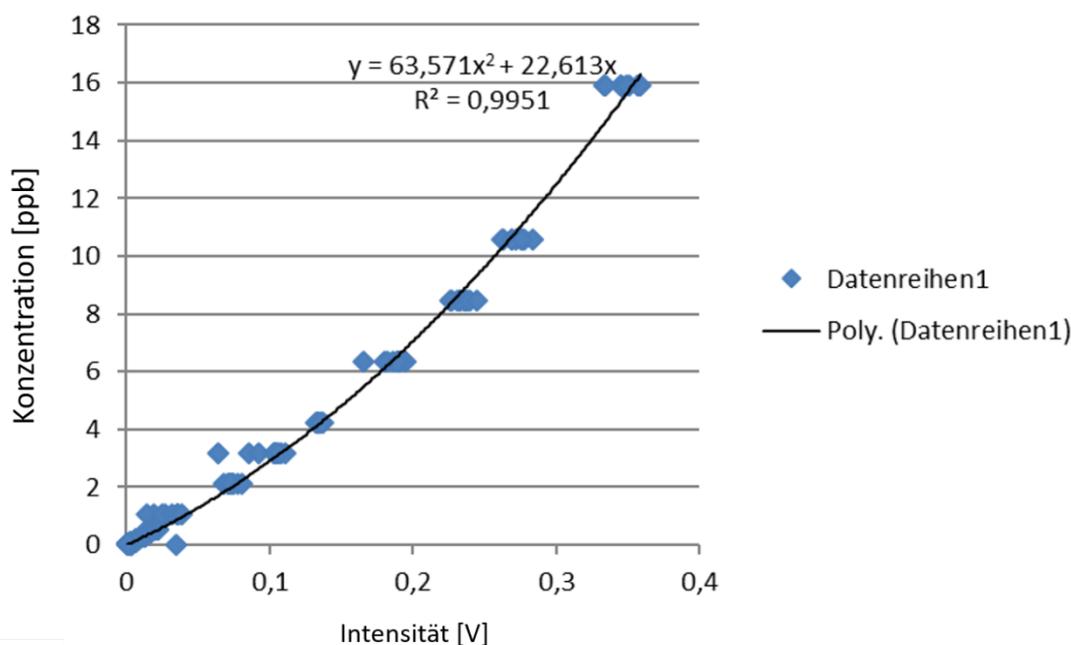


Abbildung 14: Kalibrierungskurve für Propofol. Dargestellt ist die Propofolkalibrierungskurve, die über mittels Prüfgasgenerator erzeugten definierten Konzentrationen am MCC-IMS Gerät ermittelt wurde. Jede blaue Raute entspricht einer Einzelmessung des MCC-IMS. Die schwarze Linie zeigt die durch Korrelationsanalyse ermittelte Kalibrierungskurve ($R^2 = 0,99$).

4.2 Ergebnisse der Validierung

Die Kalibrierungskurve der Linearitätsmessung wies zwischen 0 und 21,9 ppb ein $R^2 > 0,99$ auf und wurde somit als linearer Bereich festgelegt.

Die Nachweisgrenze mit einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 3:1 lag bei 0,4 ppb, die Quantifizierungsgrenze mit einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 10:1 bei 1,5 ppb.

Die innerhalb eines Tages nachgewiesene Präzision der Messwerte ergab eine Standardabweichung von 3,4% bei 10 ppb, 1,1% bei 20 ppb und 1,6% bei 30 ppb. Es zeigte sich eine Wiederfindung von 103% bei 10 ppb, 99,2% bei 20 ppb und 97,8% bei 30 ppb.

Es dauerte bei minütlichen Messungen 2 Minuten bei 10 ppb, 5 Minuten bei 20 ppb und 8 Minuten bei 30 ppb, bis die nachgewiesene Propofol-Konzentration nach Reduktion am Prüfgasgenerator unter der Nachweisgrenze lag.

4.3 Ergebnisse der Patientenmessungen

Fünf Patienten (Alter zwischen 54-76 Jahren) wurden über 432 ± 50 (MW \pm SD) Minuten beobachtet und die Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft an den beiden Stellen des Beatmungskreislaufes, gemessen. Das Atemminutenvolumen lag im Mittel bei $8,19 \pm 2$ l/min. Aus diesen Messungen, zum einen patientennah am Endotrachealtubus, zum anderen respiratornah am Ende des Beatmungsschlauches, konnten insgesamt 984 Datenpaare gewonnen werden.

Die Propofol-Konzentration an der patientennahen Entnahmestelle betrug im Mittel 10,4 (10,25-10,55) ppb. Nach Passage durch den Beatmungsschlauch war die Konzentration mit einem Mittelwert von 5,73 (5,66-5,88) ppb signifikant geringer als an der patientennahen Entnahmestelle ($p < 0,001$).

Der Konzentrationsverlust über den 150 cm langen Beatmungsschlauch lag bei 4,58 (4,48-4,68) ppb, was 44,55 (43,81-44,68) % entspricht. In der ersten Stunde wurde ein Verlust von 45,14 (43,97-46,31) % beobachtet, in der zweiten von 44,64 (43,37-45,91) % und in der dritten von 43,88 (42,19-45,58) %.

Abbildung 15 zeigt für beide Probeentnahmestellen die Propofol-Konzentrationen (ppb) und ihre Unterschiede in den verschiedenen Zeiträumen (Minuten).

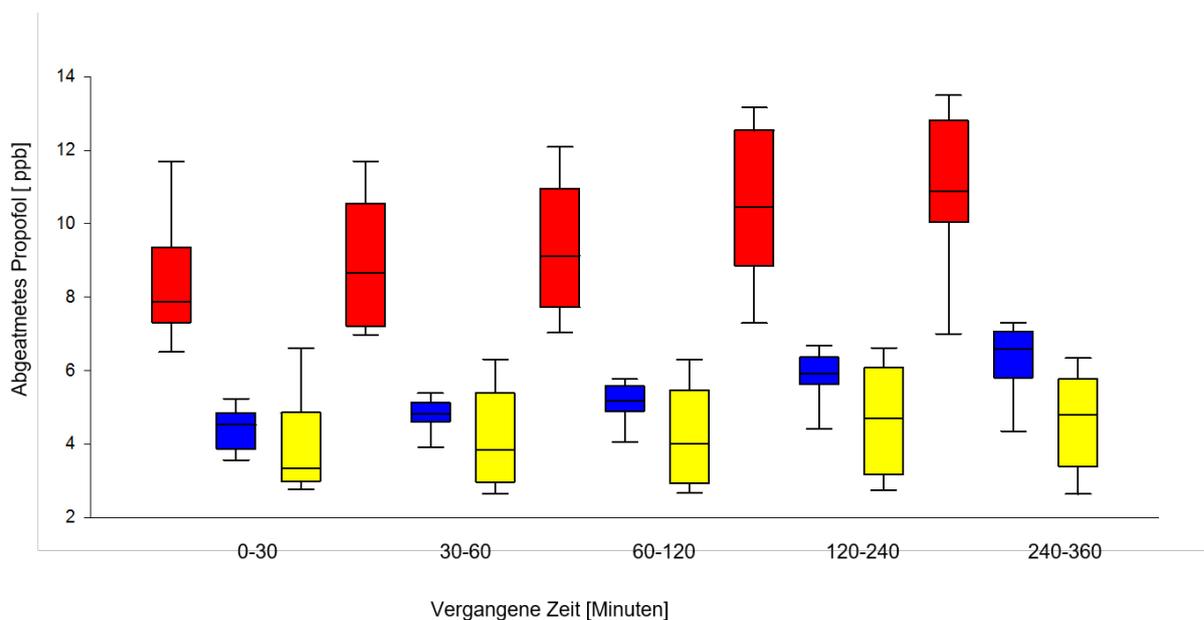


Abbildung 15: Abgeatmete Propofol-Konzentrationen aller Patienten, gemessen am Endotrachealtubus (rot) und am respiratornahen Ende des Beatmungsschlauches und ihre errechnete Differenz (gelb), dargestellt als Boxplots. Die Konzentrationen unterscheiden sich zu jedem Zeitpunkt signifikant.

Bei einem der fünf Patienten erfolgte während des Beobachtungszeitraumes, aus medizinischen Gründen nach 140 Minuten eine intravenöse Bolusgabe von 60 mg Propofol. Vor und nach dieser Bolusgabe wurde eine konstante Injektionsrate von 1,2 mg/kg/h verabreicht.

Die am Endotrachealtubus gemessenen Propofol-Konzentrationen stiegen von 6,73 ppb vor dem Bolus auf 10,57 ppb nach dem Bolus (Zunahme um 57,06 %) (Abbildung 16, rote Dreiecke), wobei sich die Konzentrationen am Ende des Beatmungsschlauches von 4,25 auf 4,78 ppb (Abbildung 16, blaue Rauten) erhöhten (Zunahme um 12,47%).

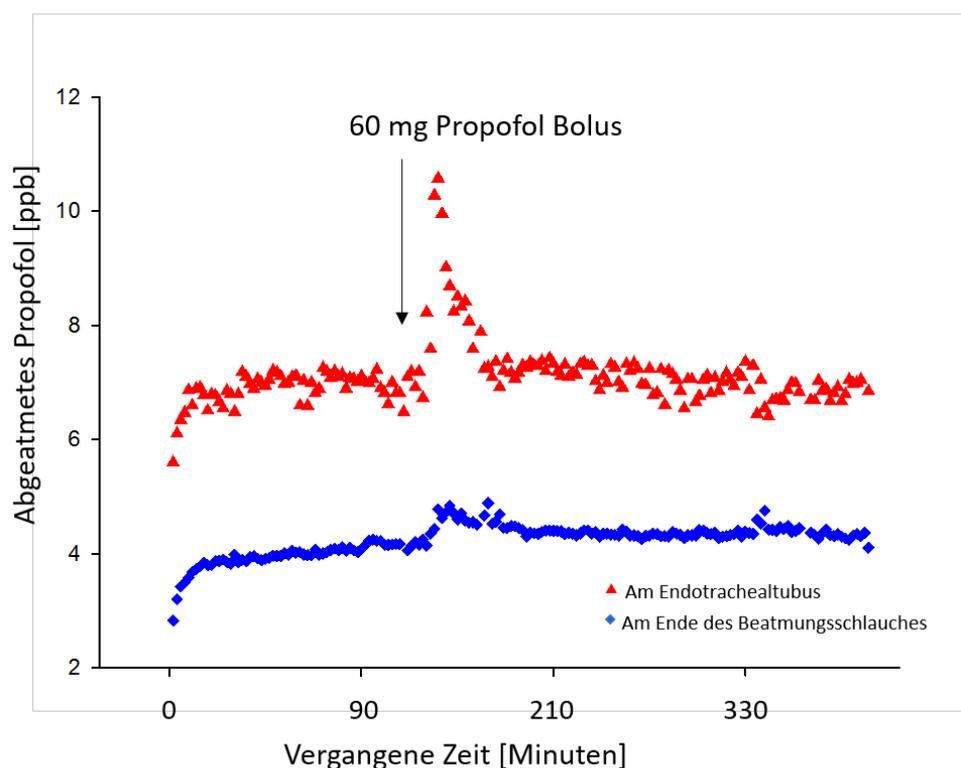


Abbildung 16: Abgeatmete Propofol-Konzentrationen vor und nach Propofolbolus. Gemessen zum einen am Endotrachealtubus (rot) und zum anderen am respiratornahen Ende des Beatmungskreislaufs (blau) bei einem Patienten, dem Propofol mit einer konstanten Infusionsrate von 1.2 mg/kg/h verabreicht wurde. Nach ca. 140 Minuten wurde ein intravenöser Bolus von 60 mg Propofol gegeben und die abgeatmeten Konzentrationen erhöhten sich am Endotrachealtubus von 6,73 auf 10,57 ppb (rot). Am Ende des Beatmungsschlauches erhöhten sich die Konzentrationen von 4,25 auf 4,78 ppb (blau).

Mit den Messdaten nach Verabreichung des Propofol-Bolus wurde in beiden Gruppen eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die Regressionsanalyse der Datenpunkte der patientennahen Probeentnahmestelle mit dem mathematischen Modell einer abnehmenden Exponentialfunktion, ergibt ein Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,85$. Dieses Bestimmtheitsmaß unterscheidet sich von dem R^2 -Wert der Messdaten, die am Ende des Beatmungsschlauches erhoben wurden ($R^2=0,59$).

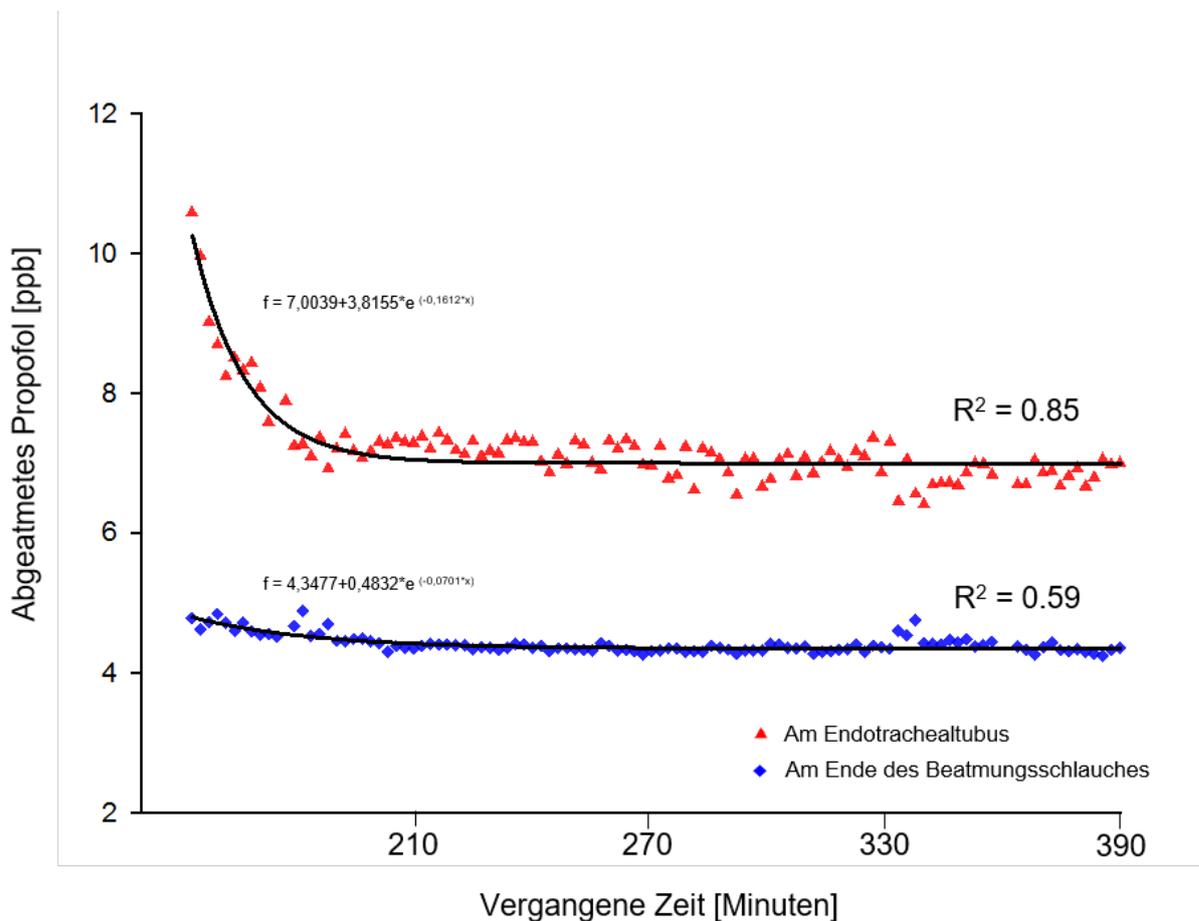


Abbildung 17: Regressionsanalyse nach Propofol-Bolusgabe bei einem Patienten. Dargestellt sind die Daten beider Probeentnahmestellen (patientennah: rot, respiratornah: blau) nach Verabreichung des Propofol Bolus, als abnehmende Exponentialfunktion (Die entsprechenden Formeln sind in der Abbildung zu finden).

4.4 Ergebnisse der Untersuchung des Auswaschverhaltens

Die Untersuchung des Auswaschverhaltens anhand der fünf isolierten Beatmungsschläuche aus den Patientenmessungen, wurde jeweils über 16 Stunden durchgeführt. Bei einem Schlauch erfolgte außerdem eine Langzeitmessung über 60 Stunden. Die gemessenen Konzentrationen des ausgewaschenen Propofols nahmen in den ersten 30 Minuten deutlich ab. In den folgenden zwei Stunden zeigte sich eine konstant bleibende Konzentration von $3,5 \pm 0,25$ ppb, gefolgt von einem weiteren Konzentrationsabfall bis zum Ende der Messungen. Der Restwert der Konzentration am Ende der 60-Stunden-Messung betrug 2,8 ppb.

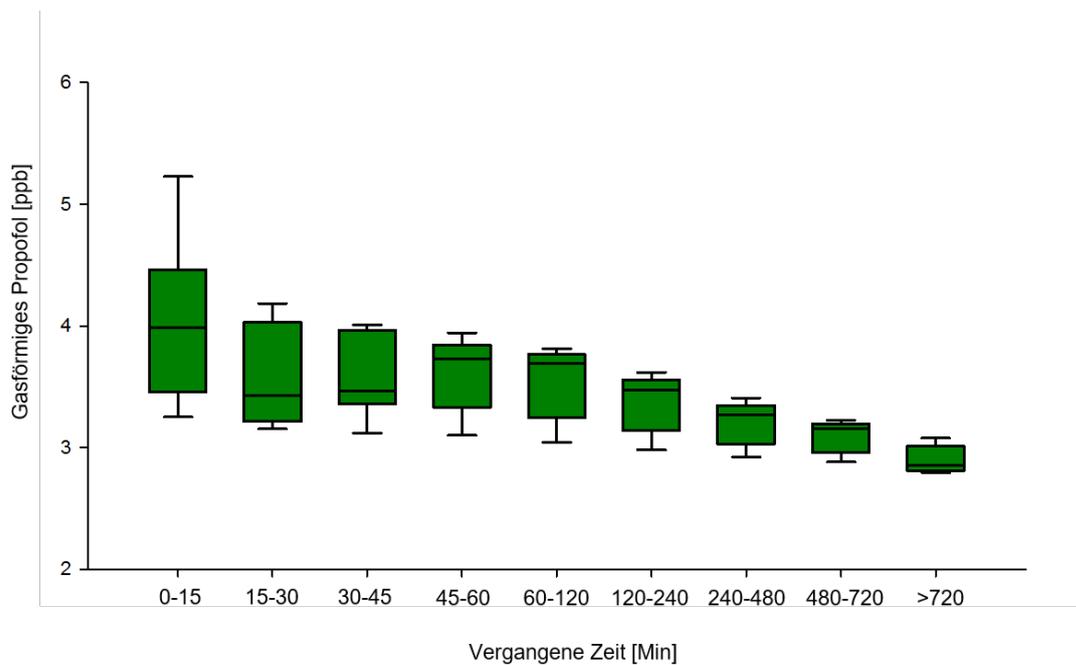


Abbildung 18: Propofol-Konzentrationen im Auswaschversuch. Propofol-Konzentrationen aus den fünf entnommenen Beatmungsschläuchen der Patientenmessungen, ausgewaschen über die Zeit, dargestellt als Boxplots. Alle Werte gemessen nach 4 Stunden oder später unterscheiden sich signifikant von den Anfangswerten.

4.5 Ergebnisse der Diffusionsuntersuchung

Mittels MCC-IMS konnte in der Diffusionsuntersuchung in keiner Messung die Nachweisgrenze für Propofol überschritten werden.

5 Diskussion

Ziel vorliegender Arbeit war es, zu untersuchen, ob sich die Konzentration von flüchtigem Propofol durch Anheftung an die Kunststoffbeatmungsschläuche, an verschiedenen Stellen des Beatmungsschlauchsystems relevant unterscheidet. Falls dies der Fall ist, sollte geprüft werden, ob das flüchtige Propofol an dem Plastik der Beatmungsschläuche anheftet und diese Bindung reversibel ist, oder ob das Propofol durch den Plastikbeatmungsschlauch hindurch diffundiert. Wichtig ist für die klinische Anwendung vor allem, an welcher Stelle des Beatmungsschlauchsystems die Probe entnommen werden muss, um korrekte Messungen zu erhalten. Einfacher für die Handhabung im Klinikalltag wäre die respiratornahe Probeentnahme.

5.1 Wertung der Methodik

5.1.1 Ausatemluftanalytik im klinischen Setting

Das für die Messungen verwendete MCC-IMS zeichnet sich durch eine Reihe von Vorteilen gegenüber anderen gängigen Methoden zur Ausatemluftanalyse aus. Durch die portable Größe und den geräuscharmen Betrieb kann es direkt am Patientenbett eingesetzt werden [7]. Der Betrieb funktioniert ohne aufwendige Zusatzgeräte, wie beispielsweise Vakuumpumpen bei gaschromatographischen Vorauftrennungsmethoden, die sich durch zeitintensive Transportwege und teure nicht miniaturisierbare Ausstattung eher für den Laboratoriumseinsatz eignen [37]. Zusätzlich bietet das hier verwendete und für Propofolmessungen optimierte MCC-IMS mit den eingestellten Betriebsparametern den Vorteil sehr kurzer Probeentnahme- und Analysezeiten.

Dem IMS wurde ein weiteres Vorauftrennungsverfahren, in Form einer Multikapillarsäule vorgeschaltet, welches das Verfahren noch geeigneter zur Vermessung menschlicher Atemluft macht. Durch die Multikapillarsäule kann die Feuchtigkeit in der menschlichen Ausatemluft reduziert werden bzw. über die gesamte Messung konstant gehalten werden. Zusätzlich werden die Messdaten durch die Multikapillarsäule um eine weitere Dimension, die Retentionszeit t_R , ergänzt [4]. Bei der Menge an gemessenen Signalen in der Ausatemluft erhöht dies die Genauigkeit und Spezifität [35].

5.1.2 Expiratorische Propofolanalyse mittels MCC-IMS im klinischen Setting

Das Multikapillarsäulen-gekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer eignet sich zur bettseitigen Atemluftanalyse, sowie zum Online-Monitoring von Medikamentenkonzentrationen in der Ausatemluft [7]. Durch die Echtzeit-Messung von Propofol ergibt sich die Möglichkeit einer personalisierten Propofol-Dosierungsstrategie und somit eine verbesserte Steuerbarkeit der Narkosetiefe beispielsweise bei einer Total-intravenösen Anästhesie, vergleichbar mit den durch den MAC-Wert bisher leichter

steuerbaren Inhalationsanästhetika [8]. Da Propofol in der Ausatemluft im Bereich „ppb“ gemessen wird, ist es umso entscheidender, dass es zu einer exakten Messung mit möglichst geringen Störeinflüssen kommt. Der seit einiger Zeit im Handel erhältliche Exhaled Drug Monitor EDMON (Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Germany & B & S Analytik GmbH, Dortmund Germany), ein auf Ionenmobilitätsspektrometrie basierendes Analysegerät zur Echtzeit-Messung von Propofol im klinischen Setting, ermöglicht die Darstellung der expiratorischen Propofol-Konzentration in ppb von der Einleitung, über den Verlauf der Allgemeinanästhesie/Sedierung bis zur Ausleitungs- bzw. zur Aufwachphase [41].

5.1.3 Praktikabilität des Gasgenerators HovaCAL

Unabhängig davon, ob man ein massenspektrometrisches Verfahren oder ein Analysegerät basierend auf Ionenmobilitätsspektrometrie oder sonstige Methoden zur Medikamentenkonzentrationsüberwachung in der Ausatemluft verwendet, bedarf es zur korrekten Mengenbestimmung einer geräte- und stoffspezifischen Kalibrierung. Dafür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.

In vorliegender Studie wurde die Kalibrierung des verwendeten MCC-IMS, wie in 3.5 beschrieben, mit einem Gasgenerator (HovaCAL4836-VOC) durchgeführt. Dabei wird ein Gas bestimmter Konzentration aus einer vorher definierten Menge an Reinsubstanz automatisch hergestellt. Die Propofolstandardlösung wurde bei 100°C verdampft und durch ein Trägergas (z.B. synthetische Luft) auf eine vorher festgelegte Konzentration verdünnt. Die Ergebnisse der Kalibrationsmessungen zeigten gute Reproduzierbarkeit der erhobenen Messwerte und eine sehr gute Korrelation in der Kalkulation eines Polynoms zweiter Ordnung.

Maurer *et al.* [47] zeigten, dass die abgeatmete Propofolmenge in der Ausatemluft von Patienten in Tenax Röhren gesammelt werden kann und mittels Thermodesorption in Verbindung mit einer gaschromatographisch gekoppelten Massenspektrometrie gemessen werden kann. Es wurde dann sowohl eine Flüssigkalibrierung mit einer Propofolstandardlösung, die in den Tenaxröhren gleichmäßig verteilt wurde und eine Gaskalibrierung durchgeführt. Zur Herstellung der gasförmigen Propofolproben wurde, wie auch in vorliegender Studie, ein HovaCal-Gasgenerator genutzt. Diese automatisch hergestellten Gasproben wurden dann ebenfalls in Tenax-Röhren gepumpt und die Propofol-Konzentrationen konnten dann mittels gaschromatographisch gekoppelter Massenspektrometrie gemessen werden. Sowohl die Flüssigkalibrierung als auch die Gaskalibrierung zeigten dabei vergleichbar valide Ergebnisse [47].

Miekisch *et al.* [50] erzeugten ihre Proben zur Erstellung der Kalibrierungsreihe manuell durch die Festphasenmikroextraktion aus dem Gasraum (Head-Space) über der Probe. Hierfür wurden verschlossene Glasröhren hergestellt, die eine Propofol-Methanol-Stammlösung einer bestimmten Konzentration und Menge enthielten. Dabei wurden die abgedichteten Glasröhren mit den

entsprechenden Kalibrierlösungen auf 40° erhitzt und aus dem Dampfraum über den Lösungen die Gasproben entnommen und mittels GC-MS die Propofol-Menge bestimmt [50].

In einer anderen Studie von Kamysek *et al.* wurde ebenfalls mit Hilfe der Festphasenmikroextraktion durch Verdampfung einer Propofolstammlösung bei 40°C aus dem Dampfraum über dieser die Gasprobe entnommen und die Propofol-Konzentration gemessen [36].

In den Studien von Miekisch *et al.* [50] und von Kamysek *et al.* [36] wurden die zu untersuchenden Lösungen nur auf 40° erhitzt, wodurch man sich nicht sicher sein kann, dass die gesamte Propofolmenge verdampft ist und man somit möglicherweise keine exakten Ergebnisse für die Kalibrierungskurven erhält.

Gong *et al.* erhitzen zur Herstellung ihrer Verdünnungsreihe für die Kalibrierung Glasflaschen, in denen sich eine Propofolstandardlösung befand, auf 250° und überführten das verdampfte Propofol dann in Tedlar Beutel®, wo es durch Zufuhr eines Trägergases auf die entsprechenden Konzentrationen verdünnt werden konnte [26]. Dieses Verfahren ist, vergleichbar mit anderen Prüfgas-Herstellungsprozessen als sehr zeitintensiv anzusehen. Außerdem ist eine Verfälschung der Messungen durch Anheftung des flüchtigen Propofols an die Oberfläche der Tedlar Beutel® naheliegend, bisher aber noch nicht untersucht bzw. quantifiziert.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich ein Gasgenerator sowohl zur Kalibrierung von massenspektrometrischen Verfahren [47], als auch von Analysegeräten basierend auf Ionenmobilitätsspektrometrie, wie zum Beispiel dem EDMON (Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Germany & B & S Analytik GmbH, Dortmund Germany) eignet [49]. Ein hervorzuhebender Vorteil bei der automatisierten Gewinnung von Gasproben ist vor allem in der niedrigen Störanfälligkeit durch untersucherunabhängige, standardisierte Bedingungen zu sehen. Dadurch sind die Ergebnisse hierbei einfach reproduzierbar darzustellen [47, 49]. Es besteht außerdem im Vergleich zum Beispiel zu der manuellen, nicht automatisierten Herstellung einer Verdünnungsreihe ein relativ geringer Zeitaufwand. Die hohen Kosten und der, aufgrund der beträchtlichen Größe der Apparatur benötigte Platz, könnten im Vergleich zu anderen Verfahren als Nachteil eines Gasgenerators gesehen werden. Nicht vollständig auszuschließen ist auch, dass trotz Verbauung von inerten Materialien eine geringe Verfälschung der Endgaskonzentration dadurch zustande kommt, dass ein Teil des flüchtigen Propofols an der Innenseite der Bauteile des Gasgenerators anhaftet.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenmessungen

Bei Vergleich der Ergebnisse der Patientenmessungen zum einen patientennah, zum anderen respiratornah am Ende des Beatmungsschlauches, zeigt sich, dass bei Passage der Ausatemluft durch den Kunststoffbeatmungsschlauch, ein beträchtlicher Teil (44,6 (43,8-44,7) %) des flüchtigen Propofols verloren geht. Die Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft waren bei Messung direkt nach dem Endotrachealtubus immer signifikant höher als bei Messung am Ende des Beatmungsschlauches. Auch die Veränderungen der Konzentration nach einer Propofol Bolusgabe waren patientennah deutlich zu sehen (Zunahme um 57,1%), im Gegensatz zu der respiratornahen Probeentnahmestelle, wo sich nur eine sehr geringe Konzentrationsänderung (Zunahme um 12,5%) nach dem Bolus verzeichnen ließ.

Eine zentrale Frage dieser Arbeit, die es zu beantworten galt, war die Frage nach dem Probeentnahmeort für das abgeatmete Propofol. In klinischen Settings, wie auch in vorliegender Arbeit beispielsweise einer Intensivstation, oder auch einem Operationsaal, wäre eine Probeentnahmestelle direkt am Respirator leichter zu handhaben. Die patientennahe Entnahmestelle ist vor allem im operativen Setting unter sterilen Abdecktüchern, zwischen den anderen Schläuchen und Leitungen oft schwieriger zu erreichen als ein Anschluss direkt am freistehenden Beatmungsgerät. Wenn man allerdings die Ergebnisse der Patientenmessungen auswertet, fällt der große Konzentrationsunterschied von durchschnittlich 44,6% zwischen den beiden Entnahmestellen auf. Es ist also ausgeschlossen die Probe zur Bestimmung der Propofol-Konzentration respiratornah zu entnehmen. Die Probeentnahme sollte so patientennah wie möglich erfolgen, um eben genannte Fehlerquellen zu vermeiden.

Wie in 3.2.3 beschrieben, bestehen die in dieser Arbeit verwendeten Plastikbeatmungsschläuche aus einer Mischung verschiedener Kunststoffe (Polyethylen ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), Polypropylen (C_3H_6)_n, Styrol-Butadien $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)]_x(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2)$, thermoplastischer Elastomere), welche nichtpolare Substanzen darstellen.

Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit des Propofols, welches ebenfalls eine apolare Struktur aufweist, könnte eine mögliche Ursache für die Interaktion zwischen Propofol und den Kunststoffen die Ausbildung von Dispersions-Wechselwirkungen, einer speziellen Form der Van-der-Waals-Kraft, sein [44].

Zu beachten ist auch, dass sich das Material bzw. die Kunststoffzusammensetzung zwischen Beatmungsschläuchen verschiedener Hersteller unterscheidet und somit auch zu Unterschieden bei der Anheftung bzw. der Interaktion von Propofol mit den verschiedenen Bestandteilen führen können.

In vorangegangenen Studien zu Interaktionen zwischen flüssigem Propofol und verschiedenen Materialien, zeigten sich, wie in 2.5.2 beschrieben, beträchtliche Unterschiede zwischen dem Konzentrationsverlust bei Lagerung in Behältnissen aus unterschiedlichen Kunststoffarten. Bei Behältern aus dem Kunststoff Polymer Polyvinylchlorid kam es in allen Untersuchungen zu einem erheblichen Verlust der Propofol-Konzentration. Anders verhielt es sich beispielsweise bei Lagerung in Behältern aus Polypropylen [21, 45, 57, 63].

Maurer *et al.* untersuchten unter Laborbedingungen mittels Propofol-Prüfgas die Interaktion mit verschiedenen Sorten von Kunststoffschläuchen. Hier zeigten Plastikschläuche aus Polyurethan (PUR), Silikon und Tygon eher starke Interaktionen mit dem Propofol, während Schläuche bestehend aus Perfluoralkoxy-Polymeren (PFA) und Polytetrafluorethylen (PTFE) wenig Adhäsion und somit Konzentrationsverlust beim Durchgang von flüchtigem Propofol aufwiesen [48]. Ziel vorliegender Studie war es allerdings nicht, die Absorptionskinetik von Propofol an einen bestimmten Plastikbeatmungsschlauch zu quantifizieren, sondern darzustellen, welchen Einfluss der Probeentnahmeort auf die Messungen hat. Mit welchen Kunststoffen, bzw. mit welcher Kunststoffzusammensetzung flüchtiges Propofol in welchem Ausmaß reagiert bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Aufgrund der Begleiterkrankungen, der interindividuellen Unterschiede, unterschiedlich langer Infusionsdauer und aus medizinischen Gründen fortlaufend veränderten Propofol-Dosierungen sind bei den untersuchten Patienten unterschiedliche Blutplasma-Konzentrationen von Propofol zu erwarten. Jedoch wurden in vorliegender Studie die Unterschiede der Konzentration von flüchtigem Propofol innerhalb des Beatmungsschlauchsystems ausgewertet, sodass Veränderungen der Propofol-Plasma-Konzentrationen keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Es ist darüber hinaus möglich, dass ein Teil des flüchtigen Propofols an dem Plastik des Endotrachealtubus anheftet. Dies war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Durch die Probenentnahmestelle, die auch patientenseitig erst nach dem Endotrachealtubus angebracht war, ist ein Einfluss dessen auf die vorliegenden Ergebnisse ausgeschlossen.

Als Ausblick bei der Propofol-Konzentrationsüberwachung während Allgemeinanästhesien/Sedierungen ist zu bedenken, dass auch andere Medikamente in der Ausatemluft detektier- und messbar sind und gegebenenfalls auch mit Kunststoffen interagieren und sich durch gewisse Anheftungen untereinander beeinflussen. Zu Interaktionen von anderen Medikamenten und flüssigem Propofol, gelagert in verschiedenen Kunststoffbehältnissen gab es bereits einige Untersuchungen. Hierbei zeigte sich beispielsweise, dass es bei Durchfluss eines Propofol-Alfentanil-Gemisches durch eine PVC-Infusionsleitung zu einem größeren Konzentrationsverlust kommt, als bei separater Anwendung der beiden Medikamente [45]. In einer anderen Studie zeigte sich ein deutlicher Konzentrationsverlust beider Medikamente bei Lagerung eines Remifentanil-Propofol-Gemisches in PVC-Behältern und ein zu vernachlässigender Konzentrationsverlust bei gleicher Lagerungsdauer und

gleicher Temperatur bei Lagerung in Polypropylen-Spritzen [63]. Die zuletzt genannten Medikamentenkombinationen sind gängige Praxis bei Durchführung einer Allgemeinanästhesie, wodurch die Interaktion mit den Kunststoffen, aber vor allem die Beeinflussung der Konzentration untereinander natürlich eine wichtige Rolle spielen. Zu flüchtigem Propofol liegen diesbezüglich noch keine Daten vor.

5.2.2 Auswaschverhalten

Nachdem, wie in 4.5 beschrieben, eine Diffusion des flüchtigen Propofols durch den Beatmungsschlauch ausgeschlossen werden konnte, stellte sich die Frage wie das Propofol mit dem Kunststoff des Beatmungsschlauches interagiert und inwieweit es wieder ausgewaschen werden kann. Aus den Ergebnissen bei den Auswaschversuchen lässt sich schließen, dass die Bindung die Propofol mit dem Kunststoff des Beatmungsschlauches eingeht, zumindest teilweise, reversibel ist. Teile des anhaftenden Propofols lassen sich über die Zeit auswaschen. Alle Werte, die nach Auswaschversuchen von vier Stunden gemessen wurden, unterschieden sich signifikant von den initialen Messungen. Nach der einmalig durchgeführten Messung über 60 Stunden betrug die Propofol-Konzentration immer noch 2,8 ppb. Gänzlich wird Propofol also innerhalb des betrachteten Zeitraums nicht ausgewaschen.

Die in 5.2.1 beschriebene Bindungsform besitzt die schwächste Energie unter den chemischen Bindungsarten, was wiederum erklären könnte, dass in den durchgeführten Auswaschversuchen teilweise eine Dissoziation stattfindet.

Um die Bedingungen bei den Auswaschversuchen möglichst realitätsgetreu zu gestalten, wurden die bei den Patientmessungen verwendeten Beatmungsschläuche von den Respiratoren entfernt und direkt abgedichtet, um einen Verlust der im Beatmungsschlauchsystem enthaltenen, von den Patienten abgeatmeten flüchtigen Propofolmenge zu vermeiden. In dem neuen Versuchsaufbau wurden eine Testlunge verwendet und die entnommenen Beatmungsschläuche an einen baugleichen Respirator angeschlossen. An diesem wurden identische Parameter wie in den jeweiligen Patientmessungen eingestellt. Da weder die Testlungen noch die Respiratoren vorher mit Propofol in Kontakt waren, ist eine Verfälschung dahingehend ausgeschlossen und somit garantiert, dass nur die aus den Patientmessungen stammende Propofolmenge im Schlauchsystem vorhanden war. Natürlich kann es sein, dass ein Teil des flüchtigen Propofols mit der aus verschiedenen Kunststoffen bestehenden Testlunge interagiert bzw. daran anhaftet. Allerdings war es nicht Gegenstand vorliegender Versuche zu untersuchen, ob und wie viel des flüchtigen Propofols an der Testlunge anhaftet. Ziel dieses Versuchsaufbaus war es, herauszufinden, ob sich über einen bestimmten Zeitraum ein Teil, oder das gesamte anhaftende Propofol, aus bestehender Bindung auswaschen lässt. Deshalb beschränkte man sich in beschriebenem Versuchsaufbau auf eine Probeentnahmestelle am Ende des Expirationsschenkels und verzichtete auf vergleichende Probeentnahmen am Anfang und am Ende des Beatmungsschlauchsystems.

5.2.3 Diffusionsuntersuchungen

Die Annahme, dass Propofol möglicherweise durch den Kunststoff des Beatmungsschlauches diffundiert, konnte über einen Zeitraum von 48 Stunden widerlegt werden. Die Propofol Peak Intensität lag während des gesamten Untersuchungszeitraumes unter der Nachweisgrenze.

Da es, wie an verschiedenen Stellen bereits beschrieben, zu deutlichen Konzentrationsverlusten von flüssigem wie auch flüchtigem Propofol bei Lagerung in Kunststoffbehältnissen kommt [21, 45, 48, 63], wurde bei den Diffusionsuntersuchungen eine definierte Menge an Propofolreinsubstanz in Behältnisse aus Glas gegeben, wo sich bisher keine relevanten Konzentrationsverluste verzeichnen ließen [57]. Da bei diesem Versuchsaufbau untersucht werden sollte, ob flüchtiges Propofol möglicherweise durch den Plastikbeatmungsschlauch diffundiert, und hierbei Konzentrationen im parts per billion Bereich gemessen werden, war es besonders wichtig, dass es zu keinen Verfälschungen hinsichtlich der Anheftung von flüchtigem Propofol an dem umgebenden luftdicht verschlossenen Behältnis kommt, aus dem die Luftprobe entnommen wurde. Deshalb wurden dafür ausschließlich Gefäße aus Glas verwendet.

Sicherlich ist bei verwendeten Schlauchschellen, mit denen ein Stück Plastikbeatmungsschlauch um das Glasröhrchen gespannt wurde, keine hundertprozentige Dichtigkeit zu garantieren. Da es aber bei keiner der Messungen, nicht einmal nach 48 Stunden, zu einem Überschreiten der Nachweisgrenze für Propofol gekommen war, kann man sagen, dass die Behältnisse zum einen ausreichend dicht verschlossen waren, zum anderen eine Diffusion durch das Beatmungsschlauchmaterial ausgeschlossen ist.

Die Versuche wurden bei einer konstant gehaltenen Temperatur von 22°C durchgeführt, um zum einen thermodynamisch bedingte Materialveränderungen des Kunststoffs zu verhindern und zum andern die Propofol-Reinsubstanz und die Verflüchtigung dieser nicht durch solche äußeren Faktoren zu beeinflussen.

5.3 Schlussfolgerung

Vorliegende Studie zeigt, dass es ähnlich wie bei flüssigem Propofol, zu erheblichen Interaktionen zwischen abgeatmetem Propofol und Kunststoffen kommt. In den hier durchgeführten Versuchen kam es zu einem Konzentrationsverlust des flüchtigen Propofols von nahezu 45% bei Passage durch die Plastikbeatmungsschläuche. Bei der wichtigen Frage nach der Probeentnahmestelle, lässt sich ganz klar die Empfehlung für eine möglichst patientennahe Probeentnahme geben. Unabhängig davon mit welcher Methode die Ausatemluft schlussendlich analysiert bzw. die Medikamentenkonzentration gemessen wird, gilt es Verfälschungen der gemessenen Propofol-Konzentration durch Anhaftungen am Schlauchsystem zu vermeiden. Auch wenn die patientennahe Probeentnahme im klinischen Setting technisch schwieriger zu handhaben ist, bleibt dies Voraussetzung für korrekte Messergebnisse.

Der Verlust des abgeatmeten Propofols kommt durch eine Anheftung des flüchtigen Propofols an die Kunststoffbeatmungsschläuche zustande, nicht durch Diffusion durch das Schlauchmaterial. In den hier durchgeführten Untersuchungen konnte die Diffusion auch nach 48-stündiger Beobachtungsdauer ausgeschlossen werden, da die Nachweisgrenze für Propofol nie überschritten wurde. Eine zusätzlich zur Anhaftung auftretende Diffusion ist somit ebenfalls ausgeschlossen.

Bei der Frage nach der Beständigkeit der Bindung die Propofol mit dem Kunststoff eingeht zeigte sich in den Versuchen zum Auswaschverhalten, dass ein Teil des anhaftenden Propofols wieder ausgewaschen wird und somit eine zumindest teilweise reversible Bindung zwischen dem flüchtigen Propofol und dem Plastik vorliegt.

6 Literaturverzeichnis

1. Banach U., Tiebe C., Hübert T. (2012) Multigas sensors for the quality control of spice mixtures. *Food Control* 26(1):23–27
2. Barann M., Friederich P., Retzmann K., Dybek A., Urban B.W. (2000) Loss of Propofol during In Vitro Experiments. *Anesthesiology (Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists)* 93(1):310–311
3. Baumbach J. I., Maddula S., Sommerwerck U., Besa V., Kurth I., Bödeker B., Teschler H., Freitag L., Darwiche K. (2011) Significant different volatile biomarker during bronchoscopic ion mobility spectrometry investigation of patients suffering lung carcinoma. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 14(4):159–166
4. Baumbach J.I. (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *Journal of Breath Research* 3(3):34001
5. Bessa V., Darwiche K., Teschler H., Sommerwerck U., Rabis T., Baumbach J.I., Freitag L. (2011) Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 14(1):7–13
6. Boshier P. R., Cushnir J. R., Mistry V., Knaggs A., Španěl P., Smith D., Hanna G. B. (2011) On-line, real time monitoring of exhaled trace gases by SIFT-MS in the perioperative setting: a feasibility study. *Analyst* 136(16):3233–3237
7. Buchinger H., Kreuer S., Hellbrück R., Wolf A., Fink T., Volk Th., Bödeker B., Maddula S., Baumbach J. I. (2013) Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 16(3):185–190
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. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 13(1):37–40
9. Chauhan M., Harnois J., Kovar J., Pilon P. (1991) Trace Analysis of Cocaine and Heroin in Different Customs Scenarios using a Custom-Built Ion Mobility Spectrometer. *Canadian Society of Forensic Science Journal* 24(1):43–49
10. Cohen M.J. KFW (1970) Plasma Chromatography™—A New Dimension for Gas Chromatography and Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science* 8(6):330–337
11. Colin P., Eleveld D.J., Berg, van den Berg J.P., Vereecke H.E. M., Struys M.M. R. F., Schelling G., Apfel C.C., Hornuss C. (2015) Propofol Breath Monitoring as a Potential

- Tool to Improve the Prediction of Intraoperative Plasma Concentrations. *Clinical Pharmacokinetics* 55(7):849–859
12. Cumeras R., Figueras E., Davis C. E., Baumbach J. I., Gracia I. (2015) Review on ion mobility spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst* 140(5):1376–1390
 13. Darwiche K., Baumbach J.I., Sommerwerck U., Teschler H., Freitag L. (2011) Bronchoscopically Obtained Volatile Biomarkers in Lung Cancer. *Lung* 189(6):445–452
 14. Dawidowicz A.L. FA (1995) Determination of propofol in blood by HPLC. Comparison of the extraction and precipitation methods. *Journal of Chromatographic Science* (33):377–382
 15. Dawidowicz A.L., Fornal E., Mardarowicz M., Fijalkowska A. (2000) The Role of Human Lungs in the Biotransformation of Propofol. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 93(4):992–997
 16. Devenport N.A., Reynolds J.C., Parkash V., Cook J., Weston D.J., Creaser C.S. (2011) Determination of free desmosine and isodesmosine as urinary biomarkers of lung disorder using ultra performance liquid chromatography-ion mobility-mass spectrometry. *Journal of chromatography* 879(32):3797–3801
 17. Eiceman G.A., Karpas Z., Hill Jr. H. (2014) Ion mobility spectrometry. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York
 18. Eiceman G.A., Stone J. A. (2004) Peer Reviewed. Ion Mobility Spectrometers in National Defense. *Analytical Chemistry* 76(21):390 A-397 A
 19. Ewing R (2001) A critical review of ion mobility spectrometry for the detection of explosives and explosive related compounds. *Talanta* 54(3):515–529
 20. Exhaled Drug Monitor Edmon Gebrauchsanweisung (06/2018).
<https://www.bbraun.com/en/products/b1/edmon.html>
 21. Farinotti R. (1994) Physicochemical interactions and mode of storage of Diprivan. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 13(4):453–456
 22. Fink T., Baumbach J.I., Kreuer S. (2014) Ion mobility spectrometry in breath research. *Journal of Breath Research* 8(2):27104
 23. Freissmuth M., Offermanns S., Böhm S. (2012) Pharmakologie & Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
 24. Gan T.J., Ginsberg B., Grant A.P., Glass P.S.A. (1996) Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* (85):1036–1042

25. Glen J.B. SF (2009) Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *British Journal of Anaesthesia* (102):626–632
26. Gong Y., Li E., Xu G., Wang H., Wang C., Li P., He Y. (2009) Investigation of Propofol Concentrations in Human Breath by Solid-Phase Microextraction Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *Journal of International Medical Research* (37):1465–1471
27. Gormally J. PJ (1991) The performance of an ion mobility spectrometer for use with laser ionization. *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* 107(3):441–451
28. Grossherr M., Hengstenberg A., Meier T., Dibbelt L., Igl B. W., Ziegler A., Schmucker P., Gehring H. (2009) Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 102(5):608–613
29. 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: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 104(4):786–790
30. Harrison G. R., Critchley A. D. J., Mayhew C. A., Thompson J. M. (2003) Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique. A feasibility study. *British Journal of Anaesthesia* 91(6):797–799
31. Hengstenberg A., Grossherr M., Meier T., Dibbelt L., Gehring H. (2006) Continuous real-time monitoring of propofol in breathing gas during anesthesia. *Anesthesiology* (105):A577
32. Hornuss C., Praun S., Villinger J., Dornauer A., Moehnle P., Dolch M., Weninger E., Chouker A., Feil C., Briegel J., Thiel M., Schelling G. (2007) Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 106(4):665–674
33. Hüppe T., Lorenz D., Wachowiak M., Maurer F., Meiser A., Groesdonk H., Fink T., Sessler D., Kreuer S. (2017) Volatile organic compounds in ventilated critical care patients: a systematic evaluation of cofactors. *BMC Pulm Med* 17(1):1–15
34. Hüppe T., Maurer F., Sessler D.I., Volk T., Kreuer S. (2020) Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *British Journal of Anaesthesia* 124(2):e22–e24
35. Jünger M., Bödeker B., Baumbach J.I. (2010) Peak assignment in multi-capillary column–ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography–

- mass spectrometry for VOC analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 396(1):471–482
36. Kamysek S., Fuchs P., Schwoebel H., Roesner J.P., Kischkel S., Wolter K., Loeseken C., Schubert J.K., Miekisch W. (2011) Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (401):2093
37. Karasek F. W., Clement R. E. (2012) *Basic gas chromatography-mass spectrometry: principles and techniques*. Elsevier
38. Kreuder A.-E, Buchinger H., Kreuer S., Volk T., Maddula S., Baumbach J.I. (2011) Characterization of propofol in human breath of patients undergoing anesthesia. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 14(4):167–175
39. Kreuer S., Hauschild A., Fink T., Baumbach J. I., Maddula S., Volk Th. (2014) Two different approaches for pharmacokinetic modeling of exhaled drug concentrations. *Sci Rep* 4:5423
40. Kreuer S., Hellbrück R., Fink T., Heim N., Volk T., Baumbach J. I., Wolf A. (2013) Development of a device to measure MCC-IMS peaks of pure analytes (IMS-BOX). *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 16(4):281–286
41. Kreuer S., Hüppe T., Kiefer D., Maurer F., Shopova T., Wolf B., Baumbach J.I., Volk T. (2018) First clinical validation of the Exhaled Drug MONitor: Edmon designed for real time measurement of exhaled Propofol.
<http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4593/presentation/5834>
42. Langevin P. (1903) Recombinaison et mobilités des ions dans les gaz. *Annales de Chimie* (28):433–530
43. Larsen R. (2010) *Anästhesie*, 10. Aufl. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München
44. Latscha H.P. (2016) *Chemie für Biologen*, 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg
45. Levadoux E. (1996) Medical plastics. Compatibility of alfentanil and propofol alone or mixed stability of the alfentanil-propofol mixture. *International Journal of Pharmaceutics* 127(2):255–259
46. Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (2015) *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen-Medikamente gezielt einsetzen*, 17. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
47. Maurer F., Geiger M., Volk T., Sessler D. I., Kreuer S. (2017) Validation of liquid and gaseous calibration techniques for quantification of propofol in breath with sorbent tube

- Thermal Desorption System GC–MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 143:116–122
48. Maurer F., Lorenz D.J., Pielsticker G., Volk T., Sessler D.I., Baumbach J.I., Kreuer S. (2017) Adherence of volatile propofol to various types of plastic tubing. *Journal of Breath Research* 11(1):16009
49. Maurer F., Walter L., Geiger M., Baumbach J. I., Sessler D. I., Volk T., Kreuer S. (2017) Calibration and validation of a MCC/IMS prototype for exhaled propofol online measurement. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 145:293–297
50. Miekisch W., Fuchs P., Kamysek S., Neumann C., Schubert J.K. (2008) Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS. *International journal of clinical chemistry* 395(1-2):32–37
51. Mulla H., Lawson G., von Anrep C., Burke M.D., Upton D.U., Firmin R.K., Killer H. (2000) In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 15(1):21–26
52. Neuhaus S., Seifert L., Vautz W., Nolte J., Bufe A., Peters M. (2011) Comparison of metabolites in exhaled breath and bronchoalveolar lavage fluid samples in a mouse model of asthma. *Journal of applied physiology* 111(4):1088–1095
53. 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. *British Journal of Anaesthesia* 103(6):822–827
54. Rabis T., Sommerwerck U., Anhenn O., Darwiche K., Freitag L., Teschler H., Bödeker B., Maddula S., Baumbach J. I. (2011) Detection of infectious agents in the airways by ion mobility spectrometry of exhaled breath. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 14(4):187–195
55. Rex D.K., Heuss L.T., Walker J.A., Qi R. (2005) Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* (129):1384–1391
56. Sall J.W. LJ (2013) Technical communication: stability of propofol in polystyrene-based tissue culture plates. *Anesthesia & Analgesia* 117(1):65–67
57. Sautou-Miranda V., Levadoux E., Groueix M.T., Chopineau J. (1996) Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *International Journal of Pharmaceutics* 130(2):251–255
58. Schmidt H. (2004) Detektion chlorierter und fluorierter Verbindungen mit Hilfe der Ionenbeweglichkeitsspektrometrie, Universität Dortmund

59. Schulte am Esch J., Bause H., Kochs E., Scholz J., Standl T., Werner C. (2011) *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
60. Shafer S.L., Siegel J.C., Cooke J.E., Scott J.C. (1988) Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 68(2):261–266
61. Sielemann S. (2000) *Detektion flüchtiger organischer Verbindungen mittels Ionenmobilitätsspektrometrie und deren Kopplung mit Multi-Kapillar-Gas-Chromatographie*, Universität Dortmund
62. Statistisches Bundesamt (2017) *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller):24*
63. Stewart J.T., Warren F.W., Maddox F.C., Viswanathan K., Fox J.L. (2000) The Stability of Remifentanyl Hydrochloride and Propofol Mixtures in Polypropylene Syringes and Polyvinylchloride Bags at 22 ° - 24 °C. *Anesthesia & Analgesia* 90(6):1450–1451
64. Striebel H. (2012) *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung*, 9. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart
65. Tackley R.M., Lewis G.T.R., Prys-Roberts C., Boaden R.W., Dixon J., Harvey J.T. (1989) Computer controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia* 62(1):46–53
66. Takita A., Masui K., Kazama T. (2007) On-line Monitoring of End-tidal Propofol Concentration in Anesthetized Patients. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 106(4):659–664
67. Tiebe C. (2010) *Detektion leicht flüchtiger organischer Verbindungen mikrobiellen Ursprungs (MVOC) mittels Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS)*. Bundesanstalt für Materialforschung und-prüfung (BAM), Berlin
68. Trefz P., Kamysek S., Fuchs P., Sukul P., Schubert J.K., Miekisch W. (2017) Drug detection in breath. Non-invasive assessment of illicit or pharmaceutical drugs. *Journal of Breath Research* 11(2):24001
69. Vautz W. SM (2009) HovaCAL®—a generator for multi-component humid calibration gases. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 12(4):139–147
70. Vautz W., Nolte J., Fobbe R., Baumbach J.I. (2009) Breath analysis—performance and potential of ion mobility spectrometry. *Journal of Breath Research* 3(3):36004
71. Vautz W., Zimmermann D., Hartmann M., Baumbach J.I., Nolte J., Jung J. (2006) Ion mobility spectrometry for food quality and safety. *Food additives & contaminants* 23(11):1064–1073

72. Westhoff M., Litterst P., Maddula S., Bödeker B., Rahmann S., Davies A.N., Baumbach J.I. (2010) Differentiation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including lung cancer from healthy control group by breath analysis using ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 13(3-4):131–139
73. 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 Publikationen & Danksagung

7.1 Publikationen

Dominik Lorenz, Felix Maurer, Katharina Trautner, Tobias Fink, Tobias Hüppe, Daniel Sessler, Jörg Ingo Baumbach, Thomas Volk and Sascha Kreuer Adhesion of volatile propofol to breathing circuit tubing, 2017, Journal of Breath Research, Volume 11, Number 3

Die Arbeit wurde bereits 4-mal zitiert.

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer, stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Direktor Prof. Dr. med. Thomas Volk) des Universitätsklinikums des Saarlandes herzlich danken, der mir die Möglichkeit zur Mitarbeit in dem von Ihm geleiteten Center of Breath Research gab und mein Interesse an der Ausatemluftanalyse und damit verbundenen Themenbereichen stets förderte und mich unterstützte.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Daniel Kiefer, Mitglied und wissenschaftlicher Assistent der Forschungsgruppe des Center of Breath Research, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie für seine Unterstützung bei durchgeführten Experimenten, seine fachliche und menschliche Hilfestellung bei allen Problemen, seine motivierenden Worte und seine aufopfernde Betreuung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch dem gesamten Team des Center of Breath Research aussprechen, für die immerwährend gute und freundschaftliche Zusammenarbeit und die Unterstützung und Hilfestellung bei den Experimenten und der Auswertung dieser. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dominik Lorenz und Herrn Dr. rer. nat. Felix Maurer für die ständige Bereitschaft zur Unterstützung in allen Bereichen und die ermutigenden Worte.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, für die persönliche Unterstützung in dieser Zeit, den bestärkenden Zuspruch und den mentalen Beistand.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.