

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler**

**Online-Bestimmung des Anästhetikums Propofol in
der Ausatemluft während totaler intravenöser
Anästhesie mittels Ionen-Molekül-Reaktions-
Massenspektrometrie**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades
der Medizin an der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt
von Christian Feil
aus Freilassing**

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Siegfried Boos
PD Dr. med. Tom-Philipp Zucker**

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Cyrill Hornuß, Dr. med. Martin Schmölz**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 2.07.2009

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Einleitung	3
3	Fragestellung und prinzipielles Vorgehen	7
4	Materialien und Methoden	8
4.1	Technik der massenspektrometrischen Gasmessung	8
4.2	Software	12
4.3	Propofol-Monitoring	13
4.4	Bestimmung von Propofol im Vollblut	14
4.5	Studiendesign	15
4.5.1	Aufnahmekriterien	15
4.5.2	Dokumentation	15
4.5.3	Ablauf der Messungen	16
4.5.3.1	In vitro- und Offline-Messungen	16
4.5.3.2	Mit Propofol versetzte Vollblutproben	17
4.5.3.3	Perioperative in vitro-Messungen	17
4.5.3.4	Perioperative in vivo-Messungen	19
4.5.3.5	Standardisierung des Propofol-Signals	19
4.5.3.6	Einfluss von volatilen Anästhetika auf die Messergebnisse von Propofol am Beispiel von Sevofluran	20
4.5.4	Statistische Analyse	20
5	Ergebnisse	21
5.1	In vitro- und Offline-Untersuchungen	21
5.1.1	Mit Propofol versetzte Vollblutproben	21
5.1.2	Perioperative in vitro-Messungen	21
5.2	In vivo- und Online-Messungen	24
5.2.1	Perioperative in vivo-Messungen	24
5.2.2	Einfluss von Sevofluran auf das Propofol-Signal	29
6	Diskussion	30
7	Zusammenfassung	36
8	Literaturverzeichnis	37

9	Danksagung	40
10	Lebenslauf.....	41

2 Einleitung

Die Bestandteile der Atemluft des Menschen sind eine hochkomplexe Mischung verschiedenster Substanzen. So sind neben Stickstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid als Hauptkomponenten viele andere Stoffe wie Edelgase und flüchtige organische Bestandteile (sog. „volatile organic compounds = VOCs“) im Atemgas enthalten (1). Diese flüchtigen Verbindungen liegen in kleinsten Stoffkonzentrationen im Bereich von „parts per billion“ (ppb) und „parts per million“ (ppm) vor und stehen in zunehmendem Interesse der Medizin, um Vorgänge im Organismus des Menschen besser verstehen und überwachen zu können. Unterschieden werden exogene (eingeatmete) und endogene (während Stoffwechselprozessen entstandene) Gase. Halogenierte Kohlenwasserstoffe zählen zu den exogenen Substanzen, während Gase wie Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Pentan, Ethan und Isopren sowohl auf endogenem, als auch auf exogenem Wege entstehen können (2). Stickstoffmonoxid als Mediator vieler Stoffwechselfvorgänge dient als Marker bei Entzündungen der Atemwege einschließlich asthmatischer Erkrankungen (3). Die Kohlenwasserstoffe Pentan, Ethan und Malondialdehyd sind Produkte der Lipid-Peroxidation. Da die Rate dieser Prozesse bei oxidativem Stress oder bei Entzündungsreaktionen im Körper ansteigt, können diese Stoffe als Marker bei Erkrankungen wie ARDS („adult respiratory distress syndrome“) und beim Schädel-Hirn-Trauma verwendet werden (4). Auch Isopren als Nebenprodukt der Cholesterinsynthese ist im Atemgas enthalten und kann zur Erkennung von Lungen- und Stoffwechselerkrankungen verwendet werden (2, 5). Zu den Sauerstoffverbindungen zählt Aceton, welches bei Diabetikern in hyperglykämischen Zuständen nachweisbar ist (6). Dabei konnte Aceton bereits in früheren Analysen mittels Massenspektrometrie in der Ausatemluft während operativer Eingriffe nachgewiesen und eine Korrelation mit den Blutglukosewerten festgestellt werden (7).

Historisch gesehen ist die Analyse der Ausatemluft von Patienten eine sehr frühe und gute Methode, um manche Krankheiten erkennen zu können. Bei Erkrankungen der Lunge wie eitrigen Bronchitiden, Bronchiektasien, Pneumonien und Lungenabszessen kann ein fauliger Geruch der Atemluft des Patienten festgestellt werden. Auch bei Erkrankungen des Verdauungstraktes kommt es bei Divertikeln oder Karzinomen des Ösophagus oder im Rahmen eines Ileus zu Veränderungen im Geruch des Atems des Patienten. Besonders charakteristisch ist der Geruch der Ausatemluft bei Stoffwechselerkrankungen. So riecht der Atem eines Patienten im Coma diabeticum nach Aceton, im Coma hepaticum nach roher Leber und in urämi-

schen Zuständen nach Harn. Schließlich dient die Untersuchung der Atemluft von Patienten zur Erkennung von bestimmten Intoxikationen. Beispiele sind Vergiftungen mit Phosphor, Arsen, Malathion oder anderen organischen Phosphorsäureestern, welche zu einem Knoblauchgeruch in der Atemluft führen (8). Auch Blausäure (chemisch: HCN) kann als Bittermandelgeruch wahrgenommen werden, jedoch genetisch bedingt nicht von allen Menschen (9).

Zur genaueren Untersuchung von Bestandteilen des Atemgases von Patienten bedient man sich vor allem der Technik der Massenspektrometrie, welche genaue und reproduzierbare Ergebnisse liefern kann. Dabei verwendete man bisher sehr aufwendigen Methoden wie die Tenax-Adsorption und anschließende Extraktion (10). Bei diesen Verfahren werden die Analysen im Anschluss an die Probengewinnung „off-line“ durchgeführt. Somit ist zwar eine Erfassung der Messdaten zu einem bestimmten vorher definierten Zeitpunkt möglich, nicht aber eine kontinuierliche Bestimmung und Überwachung eines Patienten. Diese Adsorptionstechniken sind jedoch beim Einsatz mit Gaschromatographen und Massenspektrometern (GC/MS) sehr aufwendig, kostenintensiv und ausschließlich experimentellen Fragestellungen vorbehalten. Die Anwendung der Gaschromatographie zur Detektion von Stoffen im Atemgas wurde schon 1971 von Pauling et al. angewandt und führte zur Entdeckung von mehr als 250 verschiedenen Gasfraktionen (11).

Die vielen Möglichkeiten solcher Analysen spiegeln sich auch in der steten Zunahme von Publikationen im Bereich der Untersuchung von flüchtigen organischen Verbindungen im Atemgas wieder (3, 10).

Die Vorteile der Untersuchung der Ausatemluft von Patienten sind vielfältig. Durch die nicht-invasive und wiederholbare Technik entstehen dem Patienten keine aufwendigen und schmerzhaften Prozeduren wie venöse Blutentnahmen. Dabei repräsentieren viele Messwerte der Atemluft ziemlich exakt die jeweiligen Verhältnisse im Blut des Patienten. Damit ist beispielsweise ein ständiges Monitoring der Blutgase ohne wiederholte Blutentnahmen möglich (1). Auch die Detektion von Pharmaka und deren Plasmaspiegeln ist permanent und unmittelbar messbar, so dass auf Komplikationen und Veränderungen schneller und genauer reagiert werden kann. Beispiele sind die Abschätzung des Ethanolgehaltes im Blut im Rahmen juristischer Fragestellungen durch die Messung von Ethanol in der Ausatemluft und die von uns durchgeführten Propofolmessungen.

Die sog. „Online“-Messung ermöglicht in Echtzeit die Ermittlung von Messwerten von Probanden bzw. Patienten. Dabei bedient man sich speziellen Massenspektrometern, wie das in dieser Arbeit verwendete „ion-molecule-reaction“ (IMR)-Massenspektrometer (12, 13).

Propofol als immer häufiger verwendetes Medikament in der Narkose im Operationssaal, sowie auf Intensivstationen könnte aufgrund seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften als Pharmakon zur Online-Analyse dienen (14, 15).

Der Einsatz von Propofol zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose während operativer Eingriffe oder als Sedativum auf der Intensivstation erfolgt in Kombination mit einem Analgetikum, sowie bei Bedarf mit einem Muskelrelaxans. Vorteile der Verwendung von Propofol sind das angenehme Einschlafen und Aufwachen vor und nach der Operation (16). Auch reduziert die Anwendung im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) die postoperative Übelkeit und das Erbrechen (PONV) (16, 17).

Ein Problem bei der Verwendung von Propofol als Narkotikum stellt bisher die fehlende Möglichkeit eines kontinuierlichen Monitorings dar. Bei volatilen Anästhetika wie Sevofluran kann über die Ermittlung des sog. MAK-Wertes (minimal alveoläre Konzentration) die therapeutisch wirksame Dosis des Gases ermittelt werden. Dies ist die Gaskonzentration, bei der 50% der Patienten auf einen Hautschnitt während einer Operation keine Reaktion mehr zeigen. Die Applikation von Propofol erfolgt bisher mit Hilfe von speziellen Perfusorsystemen wie den „target controlled infusion“ (TCI)-Spritzenpumpen. Diese erlauben zumindest annäherungsweise über ein pharmakokinetisches Modell eine Abschätzung des Plasmaspiegels von Propofol (18). Dabei wird nach Eingabe von Parametern wie Körpergewicht, Alter und der gewünschten Zielkonzentration im Plasma die nötige Infusionsgeschwindigkeit berechnet. Es kommt jedoch oft zu großen interindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel, so dass eine kontinuierliche Bestimmung bzw. Abschätzung der Propofol-Plasmaspiegel während TIVA zwar von großem Vorteil sein könnte, zu Beginn dieser Arbeit aber nicht verfügbar war (18).

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist eine aromatische Verbindung mit einem Molekulargewicht von 178 Dalton (D) und einem charakteristischem Geruch (Abbildung 1). Ferner zeigt sich eine geringe Wasserlöslichkeit (aufgrund des aromatischen Grundgerüsts ist Propofol hydrophob) und ein Dampfdruck von 0,142 mmHg bei 20°C. In der handelsüblichen Verabreichungsform ist Propofol in Form einer Lipidemulsion verfügbar (z.B. Disoprivan®).

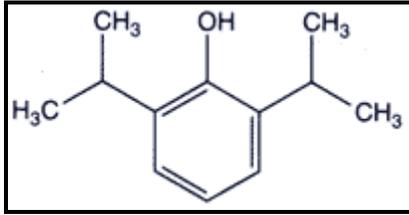


Abbildung 1: Strukturformel von Propofol (2,6- Diisopropylphenol)

Obwohl der Partitionskoeffizient von Propofol zwischen Blut und Luft bisher nicht bekannt ist, weisen diese physikalischen und chemischen Parameter auf eine mögliche Elimination im Atemgas hin.

Die Analyse der Ausatemluft zur Korrelation von Propofol im Atemgas und dem jeweiligen Plasmaspiegel könnte eine bessere Überwachung der Patienten ermöglichen. Erste Erfolge bei der Detektion von Propofol in der Ausatemluft zeigten sich in Tierversuchen. Grossherr et al. untersuchten bei drei Ziegen und drei Schweinen jeweils das Atemgas, sowie arterielle und venöse Blutproben auf Propofol (23). Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen den mittels GC/MS gemessenen Blutwerten und den mit Hilfe der Flüssigchromatographie offline bestimmten Propofolspiegeln im Atemgas. Ähnliche Ergebnisse erzielten Harrison et al., als sie bei einem einzelnen Patienten mit einem „Proton Transfer Reaction“-Massenspektrometer (PTR-MS) während operativer Eingriffe den Zusammenhang von Propofol in Atemluft und Blut untersuchten (15).

Aufgrund der bereits erwähnten chemischen und physikalischen Eigenschaften und der Vorarbeiten in der Literatur könnte mit dem IMR-MS eine Detektion von Propofol in der Ausatemluft möglich sein, ebenso könnte es eine Korrelation zwischen Plasma- und Atemgasspiegeln geben.

3 Fragestellung und prinzipielles Vorgehen

Aufgrund der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Propofol wurde in einem ersten Schritt untersucht, ob grundsätzlich die Möglichkeit eines Nachweises von Propofol in der Luft mit dem IMR-Massenspektrometer bestehen würde.

Daraufhin wurden Blutproben von gesunden Probanden mit Propofol versetzt und Propofol-Signale (counts/sec.) im Headspace der Proben analysiert. Dabei wurde ein mögliches Verhältnis zwischen Propofol-Vollblutkonzentrationen und den Propofol-Konzentrationen im Headspace über den Proben untersucht.

Im nächsten Schritt wurden Vollblutproben bei Patienten während TIVA-Narkosen mit jeweils vorher an einer TCI-Spritzenpumpe eingestellten Ziel-Plasma-Konzentrationen von Propofol abgenommen und mittels Flüssigchromatographie und Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) die Propofol-Konzentrationen der Vollblutproben ermittelt. Parallel dazu erfolgte die Online-Messung der Propofol-Konzentrationen im Atemgas.

Dies diente der Klärung der Frage, ob die Propofol-Konzentrationen im Expirationsgas mit den Vollblutspiegeln während der Narkosen korrelieren würden.

Daneben gingen wir während dieser Messreihen einem möglichen Einfluss volatiler Anästhetika wie Sevofluran auf das Propofolsignal in der Ausatemluft nach.

4 Materialien und Methoden

Alle Online-Messungen wurden im Klinikum Großhadern in den Operationssälen der Fachabteilungen für Herzchirurgie, Urologie sowie der Abteilung für Neurochirurgie durchgeführt. Die Offline-Messungen erfolgten im Labor der Klinik für Anaesthesiologie im Klinikum Großhadern.

4.1 Technik der massenspektrometrischen Gasmessung

Zum Einsatz kam ein Massenspektrometrie-System^a, welches speziell für molekulare Gasanalysen entwickelt wurde. Ursprünglich wurde das Gerät zur Messung von Gaskomponenten in der Industrie bei Brennstoffelementen, zur Arbeitsplatzüberwachung und für umwelttechnische Anwendungen entwickelt. Das System (Abbildung 2, Tabelle 1) besteht aus einem mittels Rollen fahrbaren Massenspektrometer mit eingebautem Computer zur Erfassung und Auswertung der Daten. Die Steuerung des Massenspektrometers erfolgte über dieses Computersystem und eine vom Hersteller entwickelte Software. Es handelt sich um zwei synchronisierte Massenspektrometer, wobei das eine nach dem „ion-molecule reaction“-Prinzip (IMR), das andere Messsystem mit einer sog. „electron-pulse ionisation“ (EIMS) arbeitet.

Das Funktionsprinzip des IMR-Massenspektrometers ist in Abbildung 3 dargestellt. Im IMR-MS-Gerät interagieren positiv geladene Ionen mit zu bestimmenden neutralen Probengasmolekülen in zwei hintereinander geschalteten Kollisionsprozessen. Dabei entstehen neue Ionen, wenn das Ionisationspotential des Probenmoleküls geringer ist als das Energiepotential des ankommenden primären Ions und die Entropie der Reaktion positiv wird. Der Energieüberschuss der Reaktion wird zuerst in den neu entstandenen Ionen in einem Übergangszustand gespeichert. Darauf findet entweder eine statistische Streuung in internen Freiheitsgraden (Vibration der Elektronen und Bindungs-Oszillationen) statt oder die Energie wird für den Aufbruch der schwächsten Bindung eines ionisierten Moleküls mit einem daraus resultierenden Molekül niedrigerer Masse aufgebraucht.

^a Firma V&F Analyse- und Messtechnik GmbH in Absam, Österreich



Abbildung 2: Das verwendete Massenspektrometer Airsense Compact

Das IMR verwendet atomares Krypton-, Xenon- oder Quecksilbergas zur Bildung eines primären Ionenstrahls (siehe Punkt 1 in Abbildung 3). In unseren Versuchen wurde Quecksilbergas verwendet. Dieses entsteht aus einem Quecksilberdampf über Elektronen-Einschlag-Ionisationen.

Die Atome können dabei so große Energiemengen aufnehmen, dass die Elektronen-Aufschlagsquelle die Bildung von Ionen in ihrem Basisstatus ermöglicht, womit ein annähernd exakt definiertes Energieniveau für die IMR-Reaktionen aufrechterhalten werden kann. Diese Energie ist einerseits notwendig, um eine weitere Ionisation im IMR vollständig zu unterdrücken, andererseits um genau definierte Produkte beim Ionisationsprozess mit den Proben gasen zu erhalten. Mit dieser patentierten Messmethode ist eine Unterscheidung auch von Stoffen mit gleicher Molekularmasse möglich. So haben Acetaldehyd und Kohlendioxid die gleiche Molekülmasse von 44 Dalton. Während der Quecksilberstrahl mit einem Ionisationspotential von 10,4 eV (Elektronenvolt) Kohlendioxid (13,7 eV) nicht ionisieren kann, ist die Ionisation von Acetaldehyd (10,2 eV) aufgrund der ähnlichen Potentiale möglich. Der Wechsel zwischen den verschiedenen Ionenstrahlen und den beteiligten Energiezuständen verläuft schnell und dauert nur 400 ms. Krypton-Ionen trennen beispielsweise auch Stickstoff

(15,6 eV-nicht ionisiert) von Kohlenmonoxid (13,8 eV) bei gleichem Molekulargewicht von 28 D.

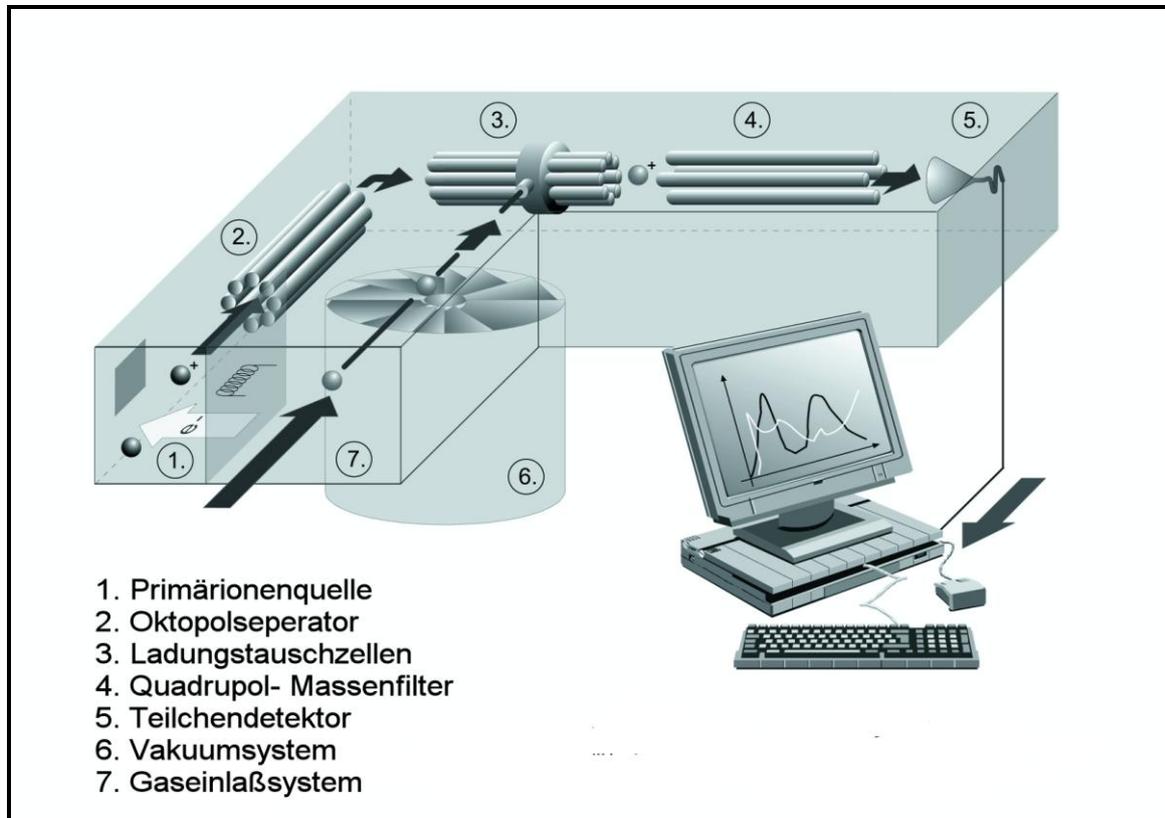


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des IMR-MS

Punkt 2 und 3 von Abbildung 3 stellen die Hochfrequenz-Oktopol-Speicherfelder für die verschiedenen Ionenstrahlen dar. Da die Coulomb-Kräfte die positiv geladenen Ionen auseinander drängen, wird ein Ionenstrahl gleicher Ladung eine sofortige Verteilung entlang der Bewegungsachse nehmen, bis andere elektromagnetische Felder diese Kräfte entlang der Ionen-Zugkräfte kompensieren. Die Oktopol-Felder stellen ein dynamisches Haftpotential für Ionen her, indem kein elektrisches Feld entlang der Z-Achse (also der Ionen-Flugbahn), wohl aber eine treibende Kraft in radialer Richtung existiert, welche die Ionen in die richtige Bahn zurückbefördern kann.

Das Gerät arbeitet mit zwei hintereinander geschalteten Oktopol-Systemen. In Punkt 2 der Abbildung 3 sieht man das erste Oktopol in seiner Funktion als Filter für Ionen mit kleinen Molekularmassen, sowie einer hohen Übertragungsrate für Ionen mit höheren Molekülmassen wie Krypton (86 D), Xenon (136 D) oder Quecksilber (202 D). Das zweite Oktopol (Punkt 3,

Abbildung 3) arbeitet mit einer höheren Frequenz und fängt Ionen von niedriger zu höherer Masse gleich ein und repräsentiert die Ladungsaustausch- oder IMR-Kammer.

Der Quadropol-Massenseparator (Punkt 4, Abbildung 3) wirkt dabei als elektromagnetischer Filter entsprechend einer parametrischen Resonanz für ein spezifisches e/m (Ladung durch Masse)-Verhältnis und als Massensfilter für individuelle Ionenarten. Für eine gegebene Hochfrequenz-Amplitude V und ein gegebenes Gleichstrompotential, welches die vier Stäbe des Quadropols überlagert, erreicht nur eine spezielle Ionen-Art mit dem gleichen Molekulargewicht eine stabile Flugbahn entlang der Stab-Achse und trifft schließlich auf den Teilchendetektor. Alle anderen Massen werden ausgelenkt und an einem der Stäbe entladen oder werden in ein starkes Vakuum gepumpt.

Ein Elektronen-Vervielfacher (Punkt 5, Abbildung 3) bewirkt schließlich eine Vervielfältigung auf ca. 10^8 Elektronen für jedes ankommende Ion, welches auf die Oberfläche des Halbleiters trifft und dadurch ein mV-Signal auf dem Entladungswiderstand auslöst. Dieser mV-Strom wird zu einem 5 Volt-Signal verstärkt, welches durch ein Computerzählssystem erfasst werden kann. Die Pulsrate entspricht der Konzentration der Molekularart im Probengas, welches dem Gerät zugeführt wurde.

Das Probengas (Punkt 7, Abbildung 3) wird dem Gerät über ein 3 m langes, beheiztes Kapillarsystem^b mit einer Flussrate von 50 ml/min zugeführt. Eine konstante Druckregulierung von 5 bis 60 mbar, welche von einem geregelten Gasentlüftungssystem zu einer starken 4-Kammer-Membran-Pumpe gebildet wird, befördert das Probengas in ein zweites inneres Kapillarsystem. Diese innere Kapillare fördert einen konstanten Gasfluss von 0,2 bis 1,5 ml/min abhängig vom gewählten Durchmesser und Druck, einstellbar über das hohe Vakuum in der Ladungs-Austauschkammer im zweiten Oktopol-System. Die Reaktionszeiten bei Konzentrationsänderungen der Gase betragen 50 ms und bei Gasleere abhängig von der Länge der ersten Kapillare zwischen 2 und 4 s.

^b Silcosteel[®], Restek, Bellefonte, USA

Massenbereich	0 – 500 amu	Umgebungstemp.	20 – 40 ° C Max 1°C/h Abweichung
Auflösung	< 1 amu	Umgebungsfeuchte	Max. 80 % (nicht kondensierend)
Messzeit	10 – 6500 msec/amu	Temperatur Gasein- lass	80 – 190 °C
Ansprechzeit	T 90 < 50 msec	Gasverbrauch	30 – 250 ml/min
Nachweisgrenze	< 1 ppb (Benzol in Luft) < 10 ppb (Benzol im Abgas)	Spannungsversorgung	220V/50Hz (115V/60Hz), 800 W
Drift-Konzentration	< ± 5% über 12 h (1 ppm Benzol)	Abmessungen	590 x 650 x 730 mm
Reproduzierbarkeit	< ± 3% (1 ppm Benzol)	Gewicht	87 kg
Genauigkeit	< ± 2% (1 ppm Benzol)		

Tabelle 1: Technische Daten des verwendeten Massenspektrometers („Airsense Compact“)

Das zweite verwendete Massenspektrometer, welches nach dem Prinzip der „electron pulse ionisation“ (EIMS) arbeitet, ist zur Detektion von Stoffen wie Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid nötig. Diese drei Gase können vom IMR-MS aufgrund ihres höheren Ionisationspotentials nicht ionisiert und damit die erhöhten Konzentrationen nicht gemessen werden. Nach Durchtritt dieser Ionen durch das IMR kommt es im EIMS zur Ionisation und Detektion dieser Gase. Die Ermittlung von Kohlendioxid ermöglicht die parallele Erkennung von Expiration und Inspiration während der Messungen der volatilen flüchtigen Substanzen im IMR-MS.

4.2 Software

Die Messungen wurden online mittels der Software „V&F Viewer“^c aufgezeichnet, graphisch betrachtet und mit „Microsoft Excel“^d analysiert. Außerdem ist mit Hilfe eines sog. Sequenzers mit der Bezeichnung „V&F Analyzer“^c die Erstellung eines Setups mit den gewünschten zu messenden Substanzen möglich, um nur die jeweiligen für die Messung relevanten Stoffe aufzeichnen zu können. Da das System mit zwei Massenspektrometern arbeitet, konnte je nach Bedarf zuerst eine Sequenz mit dem einen Gerät, dann eine Sequenz mit dem anderen gemessen werden. Anschließend konnten die im Format „*.msdat“ gespeicherten Dateien mittels des Programms „V&F History 1.2“^c ausgewertet werden (Abbildung 4). In diesem Pro-

^c Firma V&F Analyse- und Messtechnik GmbH in Absam, Österreich

^d Microsoft Office 2003, Excel

gramm ist sowohl die genaue grafische Darstellung der Messergebnisse der verschiedenen Substanzen, als auch eine Anzeige der genauen quantitativen Messdaten möglich. Angezeigt wird auf der x-Achse die Zeit, auf der y-Achse die jeweilige Einheit in ppb, ppm, Vol% oder Units.

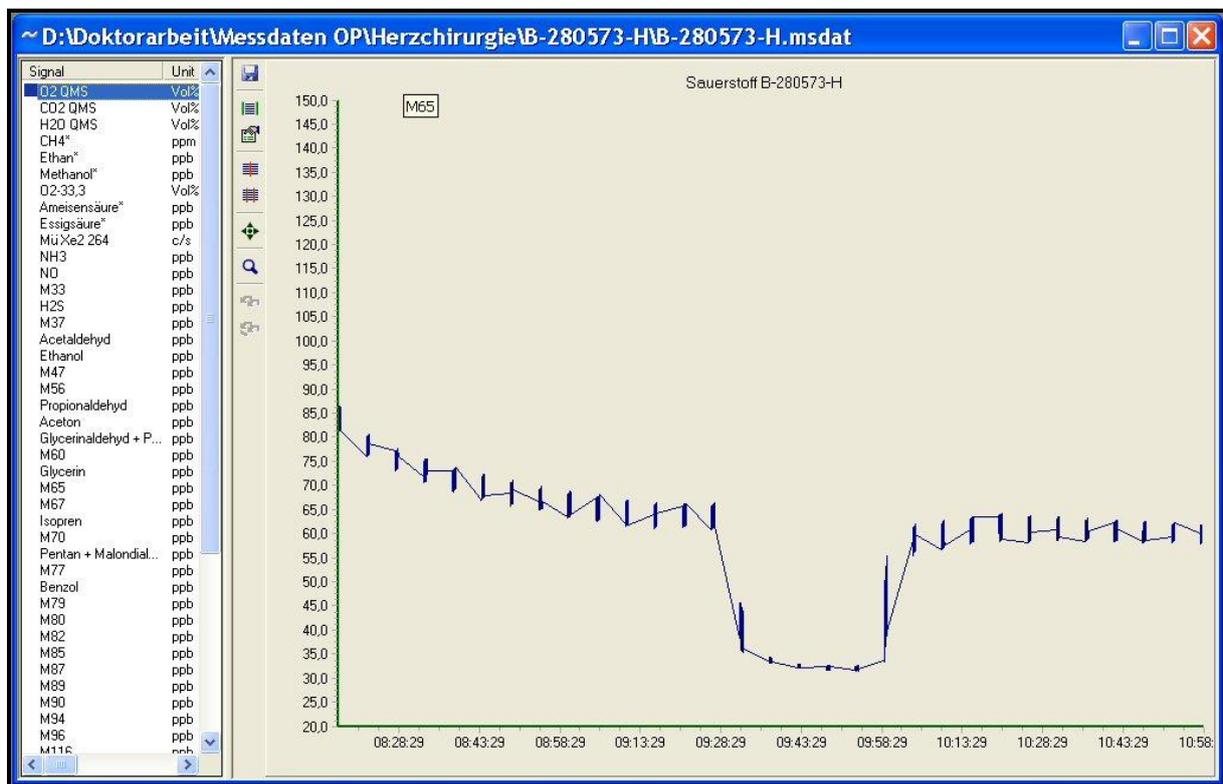


Abbildung 4: Benutzeroberfläche mit Beispiel von V&F History 1.2^c, welche exemplarisch eine Messung der in- und expiratorischen Sauerstoffkonzentration in der Atemluft zeigt

Nach der Bearbeitung der jeweiligen „msdat“-Datei können die vorgenommenen grafischen Veränderungen in einer sog. „mstrend“-Datei abgespeichert werden. Auch ist während der Online-Messung im Operationssaal der Eintrag von besonderen Ereignissen, wie die Gabe von Medikamenten, in den V&F Viewer möglich. Damit kann im Anschluss an die Messung ein Ereignis mit einer Veränderung des Graphen verglichen werden.

4.3 Propofol-Monitoring

Bei der Analyse der Ausatemluft mit dem IMR-MS bestimmten wir neben dem intakten Propofol mit einer Molekülmasse von 178 Dalton (Propofol 178) auch das Propofol-Fragment

mit der Molekularmasse von 163 Dalton (Propofol 163). Es entsteht während Ionisationsprozessen des intakten Propofol 178 durch Demethylierung einer der beiden Isopropylgruppen (siehe Abbildung 5). Das Propofol 163-Fragment zeigte günstige Eigenschaften durch einen fehlenden Einfluss von volatilen Anästhetika auf die Messergebnisse (siehe auch 4.5.3.6).

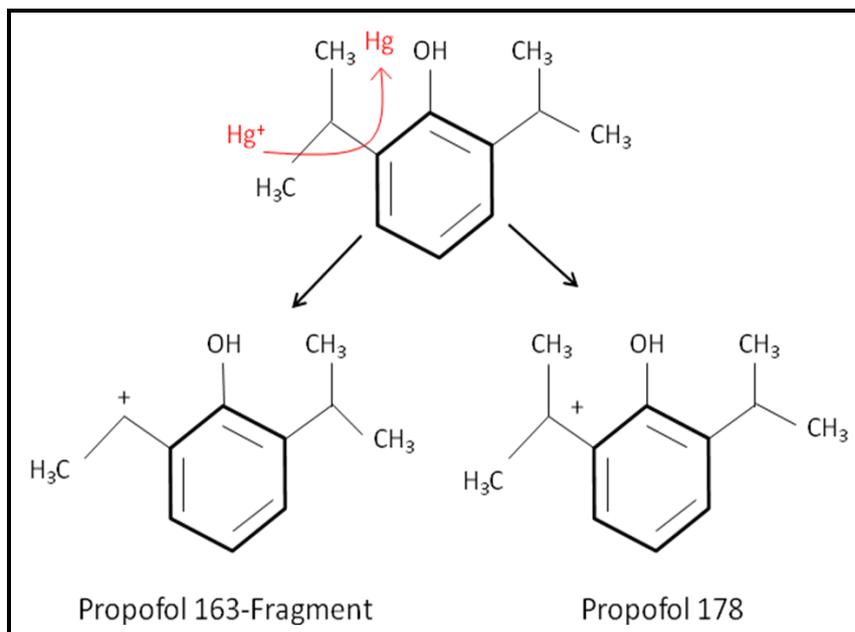


Abbildung 5: Fragmentierung von Propofol 178 zu Propofol 163 durch Demethylierung

4.4 Bestimmung von Propofol im Vollblut

Um die Ergebnisse der Messungen von flüchtigem Propofol im Atemgas mit einer Gold-Standard-Methode vergleichen zu können, wurden die arteriellen Vollblut-Proben mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) (24) analysiert. Diese Untersuchungen wurden vom „Forensisch-Toxikologischen-Centrum (FTC)“ in München durchgeführt. Dazu wurden 100 µl der Probe mit 500 µl einer internen Standard-Lösung vermischt (2,000 ng/ml Thymol in Aceton gelöst) und in eine Zentrifuge gegeben. Nach einer Ruhezeit von 10 Minuten bei Raumluft wurde das Analysat zentrifugiert. 400 µl des Überstandes wurden mit 200 µl Dansyl-Chlorid (1 mg/ml) und 20 µl NaOH (100 mM) derivatisiert. Nach weiterer Ruhezeit von 10 Minuten bei 60°C erfolgte die Auswertung mit dem Flüssigchromatographie-System. Als Säule wurde Agilent 1100 HPLC, Zorbax XDB C

18 column; 3mm x 150mm x 5 μ m^e verwendet, das Fließmittel enthält Wasser, welches mit Methanol und Ammoniumacetat (1mM) im Verhältnis 90:10 versetzt wurde (Flussrate 750 μ l/min). Anschließend wurden 10 μ l der Probe injiziert und die Laufzeit auf 4 Minuten eingestellt. Die quantitative Analyse erfolgte mit dem Tandem-Massenspektrometrie-System (MS/MS: API 4000^f), welches mit der Flüssigkeitschromatographie mittels Elektrospray gekoppelt ist. Der Druck des Stickstoff-Vernebelungsgases wurde auf 50 psi festgesetzt, die Elektrospray-Elektrode wurde auf -4200 V (im Sinne einer negativen Ionisation), das „declustering“-Potential (DP) für Propofol auf -90 V und für Thymol auf -110 V eingestellt. Die „multiple reaction monitoring“ (MRM)-Übergänge betragen m/z 410,4 \rightarrow 175,9, 410,4 \rightarrow 192,3 und 410,4 \rightarrow 330,0 für Propofol und 382,4 \rightarrow 148,0, 382,4 \rightarrow 164,0 und 382,4 \rightarrow 302,2 für Thymol. Die tägliche Präzision der Analysen betrug 11,3%, die Wiederholpräzision pro Tag betrug 7,5%. Die Nachweisgrenze lag bei 85 ng/ml, die Bestimmungsgrenze bei 297 ng/ml.

4.5 Studiendesign

4.5.1 Aufnahmekriterien

Die Untersuchungen wurden bei Patienten während neurochirurgischer operativer Eingriffe durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Protokoll-Nr. 089/04). Alle Patienten wurden am Tag vor den Messungen mündlich und schriftlich informiert und willigten per Unterschrift auf einem standardisierten Bogen ein.

4.5.2 Dokumentation

Die jeweiligen Protokolle der Anästhesie über den Narkose-Verlauf wurden kopiert und zusammen mit den Einverständniserklärungen der Patienten in einem Ordner archiviert.

^e Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA

^f Applied Biosystems, Foster City, CA, USA

4.5.3 Ablauf der Messungen

4.5.3.1 In vitro- und Offline-Messungen

Bei den durchgeführten in vitro-Messungen wurde das IMR-MS mit einem Autosampler-System (siehe Abbildung 6) verbunden, welches mittels Einführung einer Nadel in spezielle luftdicht abgeschlossene 20 ml-Gläschen automatisch das jeweilige Probengas über den Blutproben analysieren konnte. Dieser Autosampler arbeitet dabei mit einem Heizelement mit frei wählbarer, konstant bleibender Temperatur, sowie einer konstanten Druckregulierung. Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen^g abgenommen und zur Messung in die genormten 20 ml-Gläschen gegeben. Bis zur Messung wurden die Proben auf Eis gelagert und für die Dauer von 30 Minuten vor der Analyse bei 37 °C vorgewärmt. Auch wurde jede Messung bei einem konstanten Luftdruck im Ampullenglas durchgeführt.

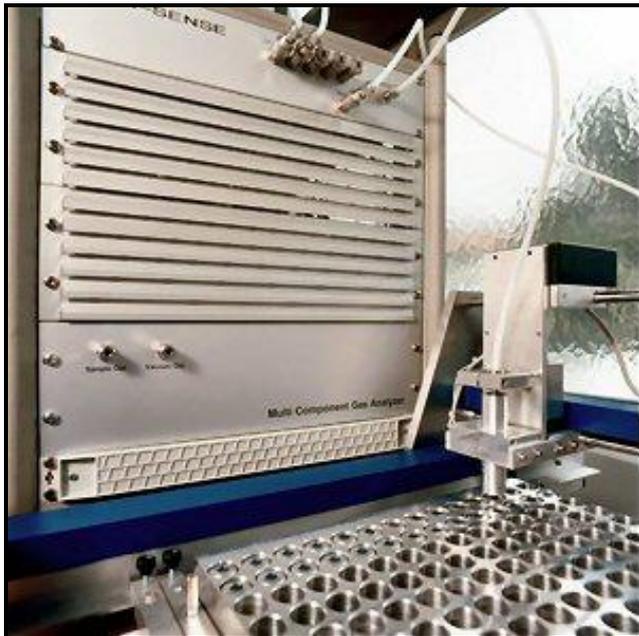


Abbildung 6: Das IMR-Massenspektrometer mit angeschlossenen Autosampler. Dieses System ermöglicht eine automatisierte Probenentnahme und Messung des Propofolgases im Headspace der Vollblutproben.

^g Monovetten EDTA, Firma Sarstedt AG&Co, Nürnberg, D.

4.5.3.2 Mit Propofol versetzte Vollblutproben

Es wurden Eichlösungen mit venösem Blut von gesunden Probanden (n=5, Alter: 38,0 +/- 6,8 Jahre, davon 3 Frauen) hergestellt. Dazu wurde Propofol^h zu den Blutproben gegeben, um die folgenden Konzentrationen zu erhalten: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 5 und 10 µg/ml. Daraufhin konnten die Proben für die Offline-Analyse in den Reagenzgläsern (0,5 ml/ Glas) gemessen werden. Nach der Inkubation konnte flüchtiges Propofol in den versiegelten Reagenzgläsern in der Gasphase direkt über den Blutproben bestimmt werden. Zur Kontrolle wurden Propofol-Messungen mit einer 10%-Lipid-Trägerlösung als Leerprobe durchgeführt. Die Messungen der Blutproben wurden aufgrund diverser Veränderungen der Proben nach langer Lagerungszeit möglichst zeitnah nach der Probengewinnung analysiert (25-27). Aufgrund der Unterschiede bei der Auswertung von Blutplasma und Vollblut wurde ausschließlich Vollblut untersucht (28).

4.5.3.3 Perioperative in vitro-Messungen

An die Messung des Probandenblutes schloss sich die Messung der Blutproben von Patienten an. Dazu wurde arterielles Blut von sechs Patienten während neurochirurgischen Eingriffen mit TIVA-Narkose mittels Propofol abgenommen, in den Reagenzgläsern versiegelt und anschließend im Autosampler-MS-Gerät analysiert. Die Daten der Patienten können Tabelle 2 entnommen werden.

^h Propofol- Lipuro 1% und 2%, Firma B. Braun, Melsungen, D.

Patient	ASA ^a - Status	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/f)	Gewicht (kg)	Diagnose	OP-Dauer (min)
A ^{b,c}	2	26	f	63	Pontines Kavernom	205
B ^{b,c}	2	47	m	90	Meningeom	445
C ^{b,c}	2	67	f	67	Meningeom	225
D ^{b,c}	2	68	f	80	Meningeom	245
E ^{b,c}	2	75	f	85	Cerebrale Metastase	215
F ^{b,c}	2	75	m	66	Akusticus- Neurinom	335
G ^b	2	76	m	95	Meningeom	265
H ^b	3	66	m	71	Meningeom	1080
I ^b	3	58	m	73	Cerebelläre Metastase	185
J ^b	2	59	f	68	Meningeom	230
K ^b	1	33	f	75	Meningeom	420

^aentspricht der Klassifikation der "American Society of Anesthesiologists" für das perioperative Risiko

^bentspricht der Messung von Propofol durch direkten Anschluss des IMR-MS an den Patienten

^czusätzlich Messung von Propofol im Raum über den intraoperativ abgenommenen Blutproben als Offline-Messung

Tabelle 2: Patientendaten der entnommenen Blutproben während Propofol-Narkosen

Die Patienten wurden mittels oraler Gabe von 7,5 mg Midazolam prämediziert und erhielten 20-50 µg Sufentanil zur Narkoseeinleitung. Im Anschluss wurde Propofol über eine TCI-Perfusor-Pumpeⁱ bis zu einer Anfangs-Plasmakonzentration von 6 µg/ml infundiert. Zur Relaxation während der Intubation applizierten wir Cisatracurium. Nach der Intubation wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose mit der TCI-Spritzenpumpe ein Plasmaspiegel von 2,5 bis 4,0 µg/ml eingestellt. Als Analgetikum verwendeten wir dann Remifentanyl in einer Dosierung von 0,5 µg/ml/min. Die mittels TCI eingestellten Plasmakonzentrationen wurden dabei registriert. Die Ziel-Plasmakonzentrationen von Propofol werden durch die TCI-Pumpe anhand des „Marsh-Modells“ berechnet (29). Blutproben für die Offline-Analysen und die Vollblut-Propofol-Bestimmungen mittels LC/MS/MS entnahmen wir während den Operationen jeweils zu vorher definierten und eingestellten TCI-Zielplasmakonzentrationen von 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 und erneut 2,5 µg/ml (am Ende der Operation). Hierbei wurde zwischen 20 und 30 Minuten

ⁱ Primea Base, Firma Fresenius, Bad Homburg, D.

zur Erreichung eines „steady state“ bis zur Einstellung der jeweiligen neuen Konzentration und der Blutentnahme gewartet, um gleiche Plasma- und Vollblutkonzentrationen von Propofol zu erhalten.

4.5.3.4 Perioperative in vivo-Messungen

Zur Messung wurde das IMR-MS mittels eines rostfreien Stahl-T-Stückes, welches zwischen dem Endotracheal-Tubus und dem Y-Verbindungsstück der Beatmungsmaschine angeschlossen wurde, mit dem Patienten verbunden. Die Atemluft wurde im Seitenstromverfahren entnommen und mittels eines 2,5 m langen Schlauches aus Silcosteel^{®j}, welcher auf 60 °C erhitzt wird, zum Gerät transportiert. Der Durchmesser des Rohres beträgt außen 1,60 mm und innen 0,51 mm. Außerdem befand sich um das Rohr ein Isolations-Schlauch aus Gummi mit einer Stärke von 35 mm, um eine Außentemperatur von weniger als 44 °C zu halten und damit thermische Schäden durch den Schlauch zu vermeiden. Zur Messung wurden kontinuierlich 50 ml/min Atemgas analysiert.

4.5.3.5 Standardisierung des Propofol-Signals

Die Empfindlichkeit des IMR-MS-Systems schwankte im Verlauf von mehreren Tagen um bis zu 20%. Da das Massenspektrometer noch nicht mit einer bekannten Propofol-Konzentration in der Gasphase kalibriert werden konnte, sind Unterschiede in der Sensitivität des Systems an verschiedenen Messtagen möglich. Wir verwendeten Quecksilber-Ionen-Counts als Standard, um die Messungen zu vereinheitlichen und statistische Analysen des ausgeatmeten Propofols von unterschiedlichen Patienten zu ermöglichen. Die Quecksilber-Ionen wurden aus dem Quecksilber-Dampf während des Ionisations-Prozesses gewonnen und während aller IMR-Messungen parallel aufgezeichnet. Diese Ionen-Counts konnten zur Abschätzung der Sensitivität des Gerätes verwendet werden. Eine Standardisierung wird dabei durch Division der Propofol-Counts durch die Quecksilber-Counts erreicht. Die Ergebnisse, registriert in dimensionslosen Variablen, wurden zur internen Sensitivität des Gerätes korrigiert, um damit die Stärke des Propofol-Signals im Atemgas zwischen verschiedenen Patienten vergleichen zu können.

^j Restek Corporation, Bellefonte, PA, USA

4.5.3.6 Einfluss von volatilen Anästhetika auf die Messergebnisse von Propofol am Beispiel von Sevofluran

Im Rahmen der perioperativen Messungen untersuchten wir den möglichen Einfluss von Sevofluran und anderen volatilen Anästhetika auf die Messung von Propofol im Atemgas. Dabei wurde für einen kurzen Zeitraum während der Operation eine zusätzliche Gabe von Sevofluran 0,3 % zur TIVA hinzugefügt. Nach ca. 10 Minuten wurde die Zufuhr des volatilen Narkosegases wieder beendet und die TIVA-Narkose mit Propofol bis zum Ende des operativen Eingriffs fortgeführt.

4.5.4 Statistische Analyse

Das Ziel der Messungen war es, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen mittels LC/MS/MS gemessenen Propofol-Vollblut-Konzentrationen und flüchtigem Propofol in der Ausatemluft, welches mittels IMR-MS gemessen wurde, zu finden. Zur Abschätzung des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Parametern wurde die Pearson'sche Korrelation verwendet. Für die Online-Messungen wurde der Mittelwert aller Propofol-Counts in einer Minute im Atemgas während der Blutentnahme der gemessenen Vollblut-Propofol-Konzentrationen verwendet. Die Daten wurden auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Alle statistischen Auswertungen wurden mittels SPSS 14.1^k durchgeführt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

^k SPSS, Chicago, USA

5 Ergebnisse

5.1 In vitro- und Offline-Untersuchungen

5.1.1 Mit Propofol versetzte Vollblutproben

Bei diesen Untersuchungen wurde Vollblut von fünf gesunden Probanden mit ansteigenden Propofol-Konzentrationen von 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 5 und 10 µg/ml beimpft und das flüchtige Propofol im Gasraum über den Blutproben („Headspace“) gemessen. Das volatile Propofol korrelierte stark mit den Propofol-Konzentrationen in den jeweiligen Blutproben. Der Pearson Korrelationskoeffizient reichte von Werten für das Propofol-Fragment 163 zwischen 0,982 und 0,990, $p < 0,01$ und für unfragmentiertes Propofol 178 von 0,825 bis 0,987, $p < 0,01$ (siehe Tabelle 3, Abbildung 7). Außerdem konnte weder Propofol 163 noch Propofol 178 über der alleinigen Trägerlösung von Propofol (Intralipid 10%) nachgewiesen werden (Diese Daten sind nicht dargestellt).

Proband	Propofol 163	Propofol 178
1	0.989*	0.876*
2	0.982*	0.825*
3	0.990*	0.969*
4	0.989*	0.966*
5	0.987*	0.987*

Tabelle 3: Korrelationskoeffizient zwischen Propofol-Konzentrationen in den beimpften Blutproben und den Propofol-Counts im Raum über den Blutproben. 5 gesunde Probanden. Propofol 163: Propofol-Fragment mit einer Masse von 163 D. Propofol 178: Unfragmentiertes Propofol. * $p < 0,01$

5.1.2 Perioperative in vitro-Messungen

Im Rahmen der perioperativen in vitro-Messungen mit Blutentnahmen bei Patienten während operativer neurochirurgischer Routineeingriffe wurde das Propofol-Signal im Headspace über den Blutproben erfasst und die Propofol-Konzentrationen in den Proben mittels LC/MS/MS bestimmt. Bei diesen Untersuchungen fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen den Propofol-Signalen im Gasraum über den arteriellen Blutproben und den Vollblut-Propofol-Konzentrationen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient reichte von 0,846 bis 0,957 ($n=6$) für das Fragment Propofol 163, sowie für das unfragmentierte Propofol 178 von 0,841 bis 0,959

(Tabelle 4). Die durchschnittlichen Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Propofol-Gas-signale über den Blutproben und den Propofol-Blutkonzentrationen waren höher als die Koeffizienten für Propofol-Blutkonzentrationen und die gewählten Ziel-Propofol-Konzentrationen der TCI-Perfusorpumpe ($0,938 \pm 0,017$ vs. $0,873 \pm 0,089$) (18, 30).

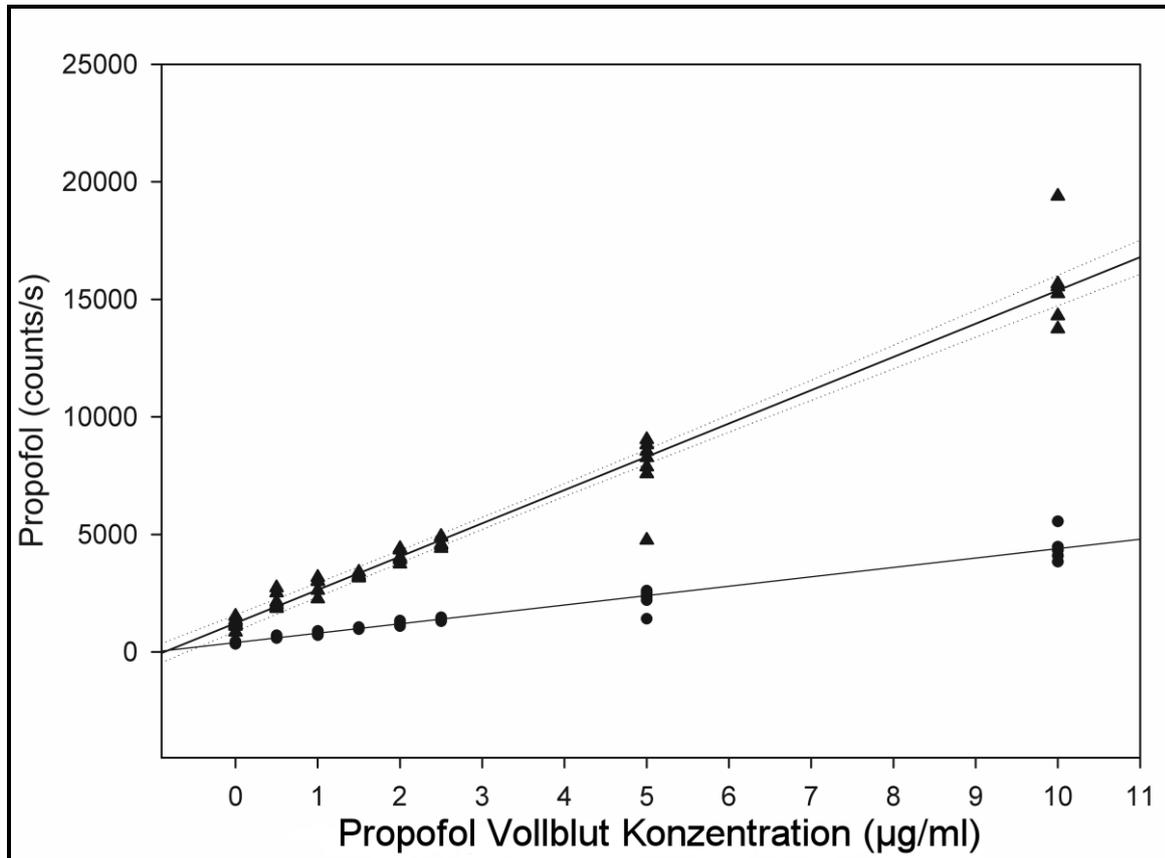


Abbildung 7: Korrelation zwischen volatilem Propofol über Vollblut und der im Vollblut gemessenen Propofol-Konzentration am Beispiel eines Probanden. Für dieses Experiment wurde die Blutprobe mit ansteigenden Propofol-Konzentrationen (von 0 bis 10 µg/ml) beimpft und die Propofol-Signale im Gasraum über den Proben mit dem IMR-MS und dem Autosampler gemessen. Flüchtig unfragmentiertes Propofol 178 ist mit Punkten gekennzeichnet, fragmentiertes Propofol 163 mit Dreiecken. Dabei war der Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Zusammenhang zwischen Blut-Propofol und Propofol 178/ Propofol 163 = 0,980, $p < 0,01$. Die gepunkteten Linien entsprechen den 95% Konfidenz-Intervallen.

Patient	Blut- Propofol- Konzentrationen vs. <i>online</i> - Propofol 163	Blut- Propofol- Konzentrationen vs. <i>online</i> Propofol 178	Blut- Propofol- Konzentrationen vs. <i>offline</i> Propofol 163	Blut- Propofol- Konzentrationen vs. <i>offline</i> Propofol 178	Gewählte TCI- Level vs. <i>online</i> Propofol 163	Gewählte TCI- Level vs. <i>online</i> Propofol 178	Gewählte TCI- Level vs. <i>offline</i> Propofol 163	Gewählte TCI- Level vs. <i>offline</i> Propofol 178	Blut- Propofol- Konzentrationen vs. gewählte TCI- Level
A	0.959**	0.961**	0.957*	0.957*	0.930*	0.940*	0.975**	0.974**	0.879*
B	0.967**	0.973**	0.929*	0.959**	0.921*	0.978**	0.871	0.915*	0.917*
C	0.920*	0.866	0.846	0.841	0.912*	0.999**	0.846	0.862	0.865
D	0.985**	0.995**	0.914*	0.836	0.934*	0.964**	0.977**	0.933*	0.975**
E	0.964*	0.899	0.929	0.921	0.846	0.933	0.877	0.888	0.711
F	0.939*	0.924	0.930*	0.929*	0.912*	0.867	0.965*	0.973**	0.865
G	0.971*	0.541	-	-	0.928*	0.749	-	-	0.923*
H	0.784	0.893*	-	-	0.749	0.876	-	-	0.831
I	0.938*	0.982**	-	-	0.863	0.912*	-	-	0.950*
J	0.959**	0.989**	-	-	0.873	0.955**	-	-	0.966**
K	0.932*	0.918*	-	-	0.735	0.886*	-	-	0.725

Tabelle 4: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen gemessenen Propofol-Vollblut-Konzentrationen, ausgewählten TCI-Ziel-Konzentrationen und Online, sowie Offline erfassten Propofol-Gassignalen bei einzelnen Patienten während neurochirurgischer Routineeingriffe, welche eine total-intravenöse Anästhesie erhalten haben. Der gesamte Datensatz (Online, sowie die entsprechenden Offline-Messungen) ist dabei für die Patienten A bis F verfügbar. Bei den Patienten von G bis K wurden nur die Online-Messungen durchgeführt. Die Propofol-Blutkonzentrationen wurden bei allen Patienten erfasst.

Blut-Propofol-Konzentrationen = gemessene Vollblut-Propofol-Spiegel; gewählte TCI-Level = ausgewählte Propofol-Zielkonzentrationen während TIVA; Propofol 163 = Propofol-Fragment mit einer Masse von 163 D; Propofol 178 = unfragmentiertes Propofol; *Online* = das IMR-MS war direkt mittels T-Stück an den Endotrachealtubus angeschlossen; *Offline* = Die Propofol-Messungen wurden im Headspace über einer Blutprobe im Anschluss an die Eingriffe durchgeführt. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$.

5.2 In vivo- und Online-Messungen

5.2.1 Perioperative in vivo-Messungen

Für die in vivo-Erfassung von ausgeatmetem Propofol wurde das IMR-MS-Gerät direkt mittels T-Stück an den Endotrachealtubus angeschlossen und die Propofol-Signale online aufgezeichnet. Diese Online-Messungen wurden ebenfalls bei den 11 Patienten während operativer neurochirurgischer Eingriffe durchgeführt. Mit Hilfe einer TCI-Spritzenpumpe wurden zunächst die jeweiligen Propofol-Plasmakonzentrationen eingestellt, um konstante Plasmakonzentrationen zu den jeweiligen Vollblutentnahmen zu erreichen. Bei diesen Patienten während neurochirurgischer Eingriffe betrug der intraoperative Blutverlust nicht mehr als 200 ml, so dass nach Erreichen eines „steady state“ die Plasmakonzentration der Vollblutkonzentration entspricht und der Hämatokrit-Wert keinen großen Änderungen während der operativen Eingriffe unterworfen war. Anschließend wurden die Vollblut-Propofol-Konzentrationen mittels LC/MS/MS bestimmt. Bei 6 Patienten dieser Kohorte (Patienten von Tabelle 4) wurden zusätzlich zu den Online-Bestimmungen Propofol-Signale über dem Gasraum der Blutproben erfasst. Die Blutproben waren zu den jeweiligen eingestellten TCI-Plasmaspiegeln abgenommen worden.

Darauf korrelierten wir die Propofol-Signale in der Ausatemluft, die Propofol-Headspace-Signale der Vollblutproben, und die ermittelten Propofol-Vollblut-Konzentrationen miteinander. Die Korrelation zwischen den Vollblut-Propofol-Konzentrationen und den eingestellten TCI-Plasmazielkonzentrationen diente zur Überprüfung der Genauigkeit des TCI-Systems im Sinne einer Qualitätskontrolle. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse dieser Korrelations-Analysen zusammen.

Die Propofol-Signale in der Ausatemluft korrelierten stark mit den gemessenen Vollblut-Propofol-Spiegeln. Der Pearson-Korrelationskoeffizient innerhalb einzelner Patienten reichte dabei von 0,784 bis 0,985 für das Propofol 163 (siehe Abbildung 8) und von 0,541 bis 0,995 für das unfragmentierte Propofol 178 (siehe Tabelle 4). Weiterhin zeigte sich eine starke intraindividuelle Korrelation zwischen den Propofol-Offline-Messungen und den Propofol-Online-Analysen für jede gegebene Propofol-Vollblut-Konzentration mit durchschnittlichen Pearson-r-Bereichen von $0,938 \pm 0,055$ für Propofol 163 und $0,917 \pm 0,037$ für Propofol 178.

Der intraindividuelle Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang von volatilem Propofol 163 bzw. Propofol 178 und den Vollblut-Propofol-Konzentrationen war stärker als zwischen

den TCI-Spiegeln und den gemessenen Propofol-Spiegeln ($0,938 \pm 0,055$ für Propofol 163; $0,904 \pm 0,102$ für Propofol 178 und $0,873 \pm 0,089$ für die TCI-Spiegel und die gemessenen Blutkonzentrationen).

Änderungen der Propofol-Konzentrationen mittels TCI-System führten zu einer schnellen Veränderung des Atemluft-Signals von Propofol. Diese Veränderungen waren in der Regel innerhalb einer Minute nach Adjustierung der Infusionsraten nachweisbar. Das System konnte Anstiege der Propofol-Blut-Spiegel von circa $0,5 \mu\text{g/ml}$ ebenso erkennen wie den sofortigen Abfall der Propofol-Blut-Konzentrationen nach dem Beenden der Infusion.

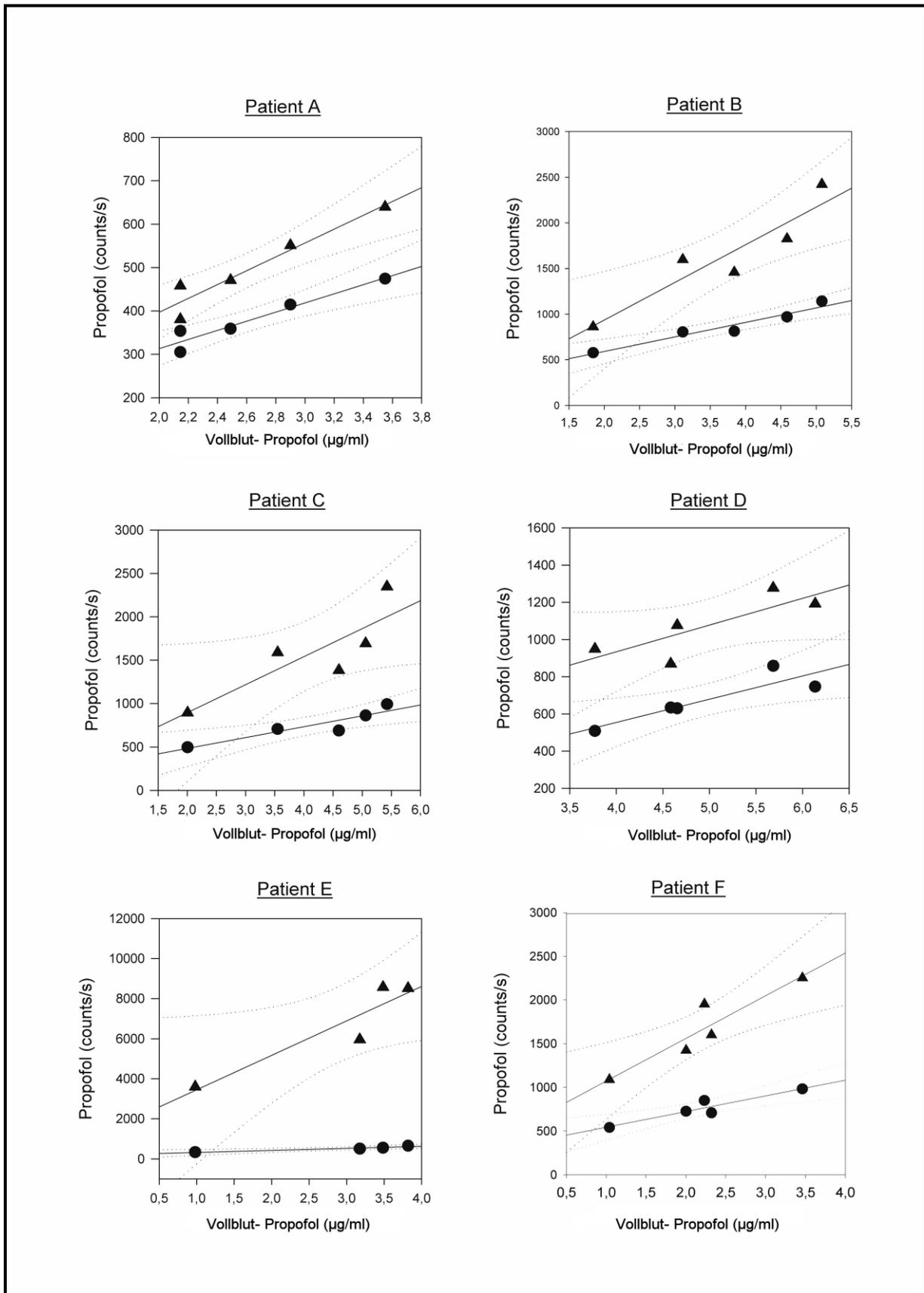


Abbildung 8: Korrelation zwischen Vollblut-Propofol-Konzentrationen (gemessen mit dem LC/MS/MS), den Online-Signalen des Propofol-Fragments 163 (schwarze Punkte), sowie den entsprechenden Offline-Messwerten über den Blutproben, welche simultan mit der Online-Aufzeichnung von

Propofol (schwarze Dreiecke) abgenommen wurden. Es wurden 6 Patienten evaluiert. Patient E wies einen ungewöhnlich hohen Anteil von Propofol 163 im Headspace-Signal auf, was möglicherweise auf eine versehentliche Überwärmung der Probe zurückzuführen sein könnte.

Abbildung 10 zeigt als Beispiel die Reaktion des Propofol-Atem-Signals auf Veränderungen der ausgewählten TCI-Konzentrationen.

Die lineare Regression zwischen dem mittels Quecksilber-Ion korrigierten expiratorischen Propofol-Signal und den Propofol-Vollblut-Konzentrationen über alle Individuen des Experimentes (n=11, 49 Messungen) zeigte eine Korrelation von $r = 0,85$ zwischen beiden Variablen (siehe Abbildung 9).

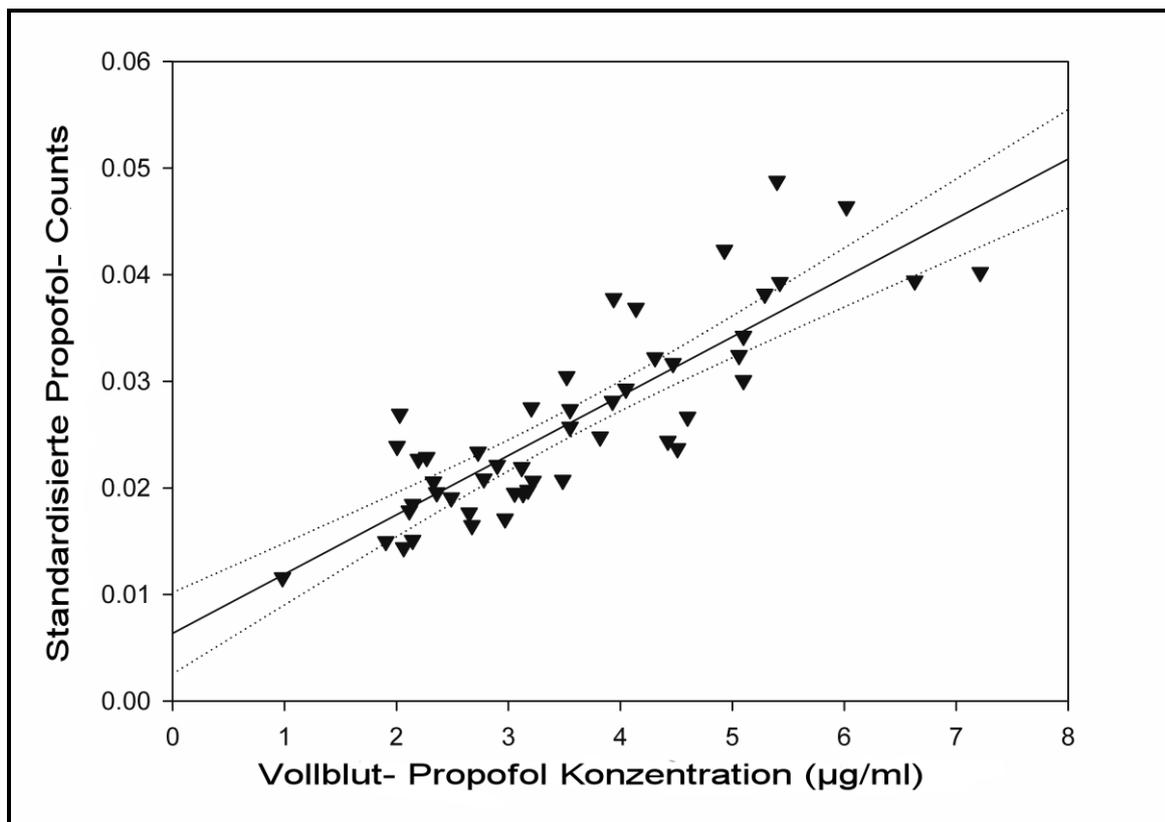


Abbildung 9: Lineare Regression zwischen dem standardisierten Propofol-Signal in der Ausatemluft und der Vollblut-Propofol-Konzentration ($r = 0,850$; $r^2 = 0,723$; angepasstes $r^2 = 0,714$, $n = 49$ Messungen bei 11 Patienten). Propofol-Vollblut-Konzentrationen (P_{Blut}) können über die standardisierten Propofol-Signale im Atemgas ($P_{\text{expiratorisch}}$) über folgende Regressionsgleichung abgeschätzt werden: $P_{\text{Blut}} = 0,164 + (129,92 \times P_{\text{expiratorisch}})$. Die gepunkteten Linien entsprechen den 95%-Konfidenzintervallen.

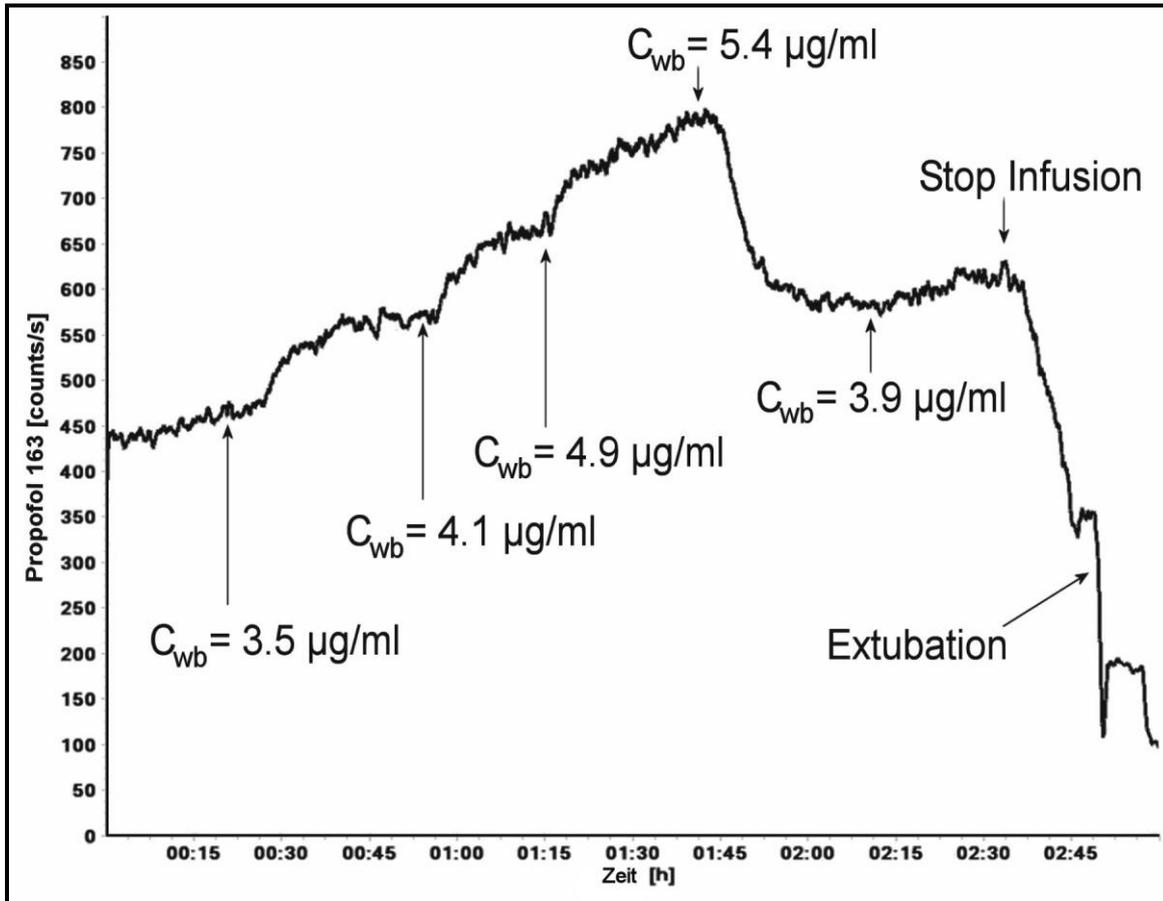


Abbildung 10: Propofol-Signale in der Ausatemluft eines Patienten während TIVA mit Propofol. Das IMR-MS-System wurde mittels T-Stück direkt an den Endotrachealtubus angeschlossen. Die Propofol-Dosis wurde mittels einer TCI-Spritzenpumpe titriert. C_{wb} = durch LC/MS/MS ermittelte Propofol-Vollblut-Konzentration.

5.2.2 Einfluss von Sevofluran auf das Propofol-Signal

Es wurde bei der Analyse der Gaskurven zuerst das intakte Propofol-Molekül 178 untersucht. In vorangegangenen Messungen während urologischer operativer Eingriffe konnte ein Einfluss von volatilen Anästhetika auf die Messwerte festgestellt werden. Das Sevofluran-Fragment ($C_4H_2OF_6$) verursachte einen falsch positiven Anstieg der Propofol 178-Konzentrationen. Als alternative Substanz diente das Propofol-Fragment 163, welches im IMR-MS während der Ionisation des intakten Propofol-Moleküls 178 entsteht (Abbildung 5). Wie in Abbildung 11 zu sehen ist, hat Sevofluran (in einer Konzentration von 0,3 % für 10 Minuten) nur auf Propofol 178 Einfluss, nicht jedoch auf das Fragment Propofol 163. Dies ermöglicht eine Messung von Propofol im Atemgas auch in Kombination mit geringen Konzentrationen von Sevofluran.

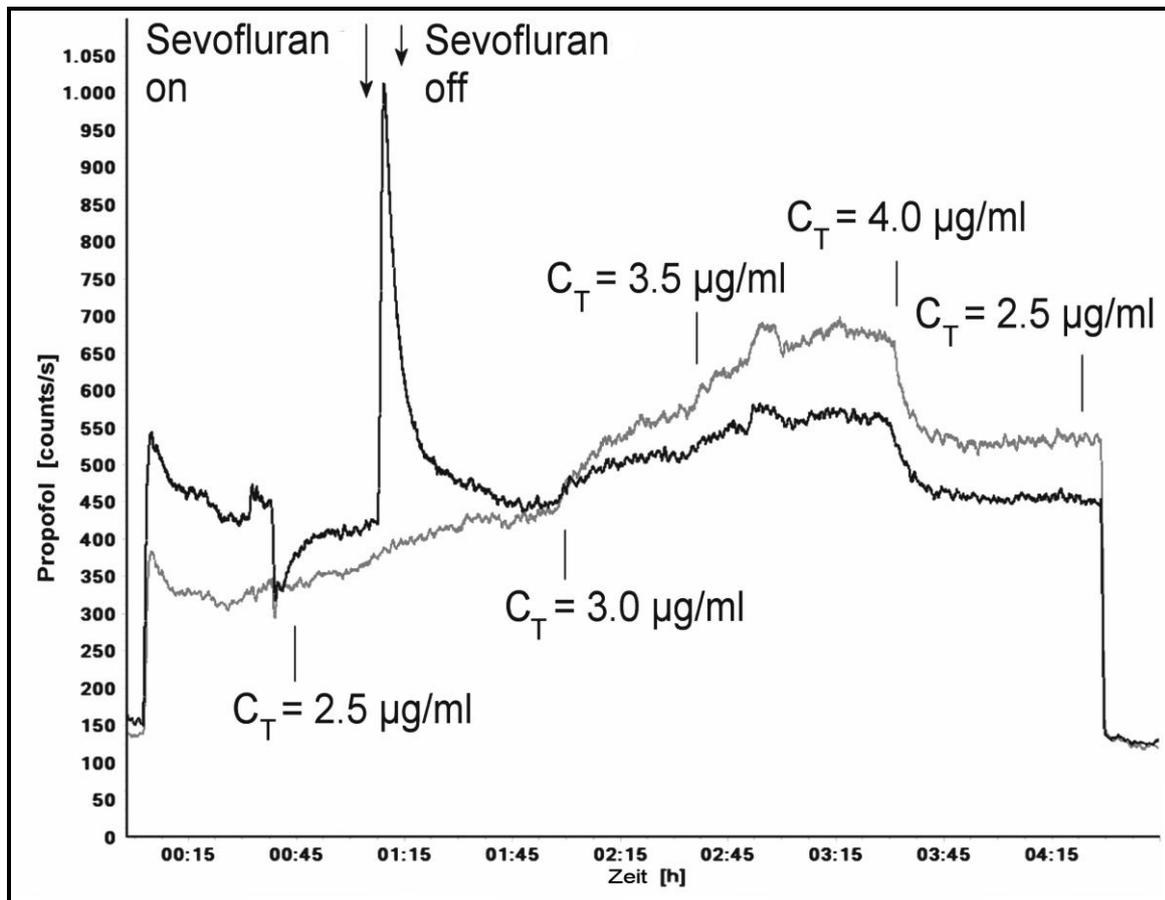


Abbildung 11: Einfluss einer kurzen Sevofluran-Zufuhr von 0,3 % auf das Propofol-Signal. Das intakte Propofol 178 ist durch eine schwarze Linie gekennzeichnet, das Fragment Propofol 163 durch eine graue Linie. Während Sevofluran einen falsch positiven Anstieg von Propofol 178 bewirkt, hat es auf die Werte von Propofol 163 keinerlei Auswirkungen.

6 Diskussion

Die Verwendung der Massenspektrometrie zur Atemgasanalyse bietet eine Vielzahl von neuen Möglichkeiten des Monitorings während operativer Eingriffe. Dies zeigt sich auch in der stetigen Zunahme von Veröffentlichungen im Bereich der Massenspektrometrie, die sich mit der Analyse volatiler Substanzen in der Ausatemluft beschäftigen (10).

Diese Pilotstudie zeigt eine weitere Möglichkeit, molekulare Gasanalysen mit dem IMR-MS als nicht-invasive Alternative zum Monitoring von Propofol-Plasma-Konzentrationen während TIVA-Narkosen von Menschen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen verwenden zu können. Auch konnten wir die Machbarkeit der Aufzeichnung und Messung von Propofol im Gasraum über mit Propofol versetzten Blutproben zeigen. Obwohl Propofol eigentlich eine relativ gering flüchtige Substanz ist, ergeben seine physikalischen und chemischen Eigenschaften, vor allem aber seine niedrige Wasser-Löslichkeit, die Möglichkeit zur Erfassung von volatilem Propofol im Headspace über Vollblutproben. Unsere Untersuchungen zeigen auch, dass der Zusammenhang zwischen volatilem Propofol und der Konzentration von löslichem Propofol linear ist. Diese lineare Beziehung ist die Voraussetzung für eine Abschätzung der Propofol-Blutspiegel mittels Messung volatiler Propofol-Konzentrationen.

Es gibt einige frühere Studien, welche ähnliche Fragestellungen bereits untersucht haben. Harrison et al. (15) untersuchten sowohl das Propofol-Signal in der Ausatemluft, als auch im Gasraum über Serum, welches bei einem Patienten während einer Propofol-Narkose gewonnen worden war. In dieser Studie wurde ein Protonen-Transfer-Massenspektrometer (PTR-MS) verwendet. Etliche Propofol-Fragmente wurden zusätzlich zum Hauptsignal mit 179 D von protoniertem Propofol detektiert (15). Ebenso untersuchten kürzlich Takita et al. mittels PTR-MS die Korrelation zwischen Propofol-Spiegeln in der Ausatemluft und im Serum von Patienten während operativen Eingriffen (31). Dort konnte wie in unseren Messungen ein enger Zusammenhang zwischen den Propofol-Signalen in der Ausatemluft und den Serum-Spiegeln nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Techniken von IMR- und PTR-MS müssen für Propofol-Messungen die derzeitig verfügbaren Bauarten der beiden Methoden einer näheren Betrachtung unterzogen werden. PTR und IMR sind verallgemeinerte Bezeichnungen für Molekül-Kollisions-Prozesse. Im Falle der Protonen-Transfer-Reaktion (PTR) werden durch Plasmaentladung in einer Hohlkathoden-Ionenquelle Wasserdampfionen erzeugt, welche über Ionen-Molekül-

Reaktionen zu H_3O^+ (Oxonium) umgewandelt werden. Diese entstandenen Ionen übertragen nun Protonen auf die gewünschten Probenmoleküle. Die Moleküle der Probe werden nun mit einem Puffergas (z.B. Luft) in eine Driftröhre eingespeist. Die Protonen-Transfer-Reaktionen bestehen aus einer $M=1$ -Reaktion der Form: $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{X} \rightarrow \text{XH}^+ + \text{H}_2\text{O}$ (X = Probenmolekül). Die entstandenen XH^+ -Ionen werden anschließend mit dem Massenspektrometer analysiert.

Dagegen ist die Bezeichnung „Ionen-Molekül-Reaktion“ (IMR) eine eher verallgemeinerte Bezeichnung, hängt jedoch auch mit Ladungs-Austausch-Reaktionen zusammen. Zunächst werden durch Ionisation beispielsweise Xenon-Ionen erzeugt, welche anschließend mit dem Probengas versetzt werden. Bei der eigentlichen Ionenladungs-Austauschreaktion $\text{Xe}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^+ + \text{Xe}$ entstehen in diesem Beispiel O_2^+ -Ionen, welche dann im Massenfilter getrennt und mit einem Ladungsdetektor nachgewiesen werden können.

Beide Methoden erlauben eine schnelle Analyse mit Reaktionen unter exothermen Energiezuständen und erreichen dabei eine hohe Sensitivität. Die Hauptunterschiede in Leistung und Anwendungsbeschränkungen zwischen beiden Verfahren ergeben sich aus der technischen Bauart der Reaktionskammer und den daraus folgenden physikalischen Konsequenzen.

Das in dieser Studie verwendete IMR-MS arbeitet mit sehr niedrigen Drucken von 10^{-3} mbar in der Reaktionskammer und mit Einzel-Kollision-Ionisationen. Bei der Durchführung der PTR-Analysen ist man dagegen auf hohe Drucke (1 mbar) und eine Mehrfach-Kollisions-Reaktionskammer angewiesen. Bei allen Ionen-Detektions-Messverfahren führen multiple Ionen-Kollisionen vor der Bestimmung der Masse zu einer starken Abhängigkeit von der Gas-Matrix des Ionen-Signals. Dies hat zur Folge, dass immer, wenn ein produziertes Ion mit einem anderen neutralen Molekül mit niedrigerer Ionisationsenergie oder höherer Protonenaffinität kollidiert, die Ladung und somit das Signal nicht mehr nachweisbar sind. Deshalb sollten die Signale der Hintergrundmatrix (Wasserdampf, CO_2/O_2 -Gehalt der zu untersuchenden Expirationsluft) möglichst konstant gehalten werden, um Nachweise von komplexen matrixabhängigen Ionen-Signalen am Detektor zu vermeiden. Das menschliche Atemgas besteht dabei auch aus einer sehr variablen Matrix mit rasch wechselnden Eigenschaften. Dies zeigt sich beispielsweise in den Schwankungen der CO_2 -Konzentrationen (während der In- und Expiration) während der Untersuchungen, was den Einsatz der PTR-Messung limitiert.

Eine weitere Methode zur Umgehung dieser Probleme besteht in einer Reduzierung des Druckes, bis nur noch einzelne Ionisations-Kollisionen der Probenmoleküle möglich sind. PTR-Systeme nutzen sog. Drift-Kammern, wobei H_3O^+ -Ionen 100 elastische, nichtreaktive Kollisi-

onen mit den Hintergrundmolekülen Stickstoff und Sauerstoff eingehen, bis sie ein Probenmolekül mit einer höheren Protonen-Affinität finden und von diesem ionisiert werden. Das Atemgas darf dabei bis zu 4,5 Vol% CO_2 und bis zu 5,5 Vol% Wasserdampf nahe der Zielsubstanzen enthalten. Obwohl H_3O^+ -Ionen keinen direkten Protonentransfer auf CO_2 verursachen, muss dennoch eine geringe Korrektur für Kohlendioxid vorgenommen werden. Das aus drei Atomen bestehende Gas verändert nämlich den Diffusions-Koeffizienten und damit die radiale Diffusion und Dichte der Ionen. H_3O^+ -Ionen reagieren mit Wassermolekülen zu $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_3\text{O}^+$ -Gittern in 3-Körper-Reaktionen und verändern dadurch die ursprüngliche Dichte der Oxonium-Ionen. Substanzen in geringen Konzentrationen wie Propofol können somit nur nichtlinear gemessen werden und die ermittelten Werte müssen korrigiert werden.

Eine andere sehr komplexe Technik ist das SIFT („selected ion flow tube“)-Massenspektrometer (32). Diese Technik verwendet einen Quadropol-Massen-Selektor für verschiedene Ionen-Arten und erweitert den Messbereich von ausgewählten IMR- und PTR-Reaktionen, indem diese Ionen in eine Fluss-Kammer gefüllt mit Puffergas (üblicherweise Helium) eingeführt werden und das Probengas einem schnellen Helium-Flow ausgesetzt wird. Obwohl die Technik vielseitiger und komplexer als die einzelne Protonen-Quelle ist, gibt es ein technologisches Hindernis durch den Verbrauch von größeren Mengen (>10 l/min) an Puffergas bei starken Pumpen-Systemen, sowie durch den mehrfachen Kollisions-Ionen-Verlust in diversen Gas-Gittern.

Die IMR-MS-Technologie, die in unserem System benutzt wurde, erlaubt die Addition eines zweiten MS-Gerätes in Form des EIMS, welches mit der gleichen Probengas-Zusammensetzung zur Messung von Kohlendioxid bei hohen Sequenzraten von 100 ms in der Ausatemluft arbeitet. Dies ermöglicht die Detektion der end-expiratorischen Phase und damit die Analyse von echtem Alveolargas. Somit zeigt sich auch keine Anfälligkeit für die Variable Matrix $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$.

Ein Nachteil aller bei Gasanalysen benutzten Massenspektrometrie-Techniken ist die fehlende Möglichkeit einer Detektion der jeweils tatsächlichen Konzentrationen (z.B. in „ppb“), da diese Systeme bisher nur Massensignale („counts per second“) erkennen können. Massensignale und Konzentrationen flüchtiger Bestandteile in Gasen sind streng proportional, jedoch muss zur Berechnung von Konzentrationen für Massensignale eine Kalibrierung durchgeführt werden. Hierfür müsste ein Inert-Gas mit einer bekannten Konzentration von flüchtigem Propofol (z.B. Stickstoff mit einer bekannten Propofol-Gaskonzentration) analysiert werden. Zum

Zeitpunkt dieser Untersuchungen stand ein derartiges Propofol-Kalibrationsgas noch nicht zur Verfügung, es wird jedoch derzeit an einer Kalibrierungsmethode für „Propofolgas“ gearbeitet.

Eine andere Alternative zur Kalibrierung des MS-Gerätes ist die Verwendung einer Gasphasen-Permeations-Kammer. Dieses System besteht aus einer Heizung mit konstanter Temperatur, bei dem einige wenige Milliliter nativen Propofols in einem Kunststoff- oder Teflon-Schlauch eingeschlossen werden. Durch den Unterschied der Partialdrucke von Propofol innerhalb und außerhalb des Schlauches beginnt ein Permeations-Prozess mit der Bewegung von Propofol-Molekülen zur Außenseite des Schlauches. Sobald ein konstanter, durch eine kleine Pumpe aufrecht erhaltener Gasfluss erreicht ist, strömt Frischluft über den Schlauch bis zu einem dynamischen Gleichgewicht, wobei sich die ausströmenden Gasgemische mit einer geringen Propofol-Konzentration vermischen. Dieses Permeations-System ist momentan in Entwicklung und wird möglicherweise in das IMR-System zur automatischen in situ-Kalibrierung integriert werden.

Durch die fehlende Kalibrierung mit Propofol in der Gasphase in unsere Studie ermittelten wir bei identisch ermittelten bzw. eingestellten Blut-Propofol-Konzentrationen unterschiedliche Werte der Propofol-Counts bei *verschiedenen* Individuen oder bei Verwendung unterschiedlicher IMR-MS-Geräte (jedoch bei einer konstanten Anzahl von Counts innerhalb jeder intraindividuellen Messung bei Benutzung des gleichen Systems). Zur Abschätzung der Kalibrierung wurde die Empfindlichkeit des Systems anhand von Quecksilber (Hg)-Ionengas bestimmt (siehe Abschnitt 4.5.3.5). Durch diese täglich vor den Messungen durchgeführte Kalibrierung konnten Schwankungen der Messergebnisse zwischen verschiedenen Tagen, zwischen verschiedenen Patienten oder verschiedenen IMR-Geräten ausgeschlossen werden. Somit wurde eine Auswertung und Regressionsanalyse der Messwerte aller Individuen möglich.

Grossherr et al. (23) haben unlängst Propofol in der Ausatemluft von Schweinen und Ziegen quantifiziert. Dabei benutzten sie zur Propofol-Adsorption Tenax-TA-Schläuche mit einer fortlaufenden thermischen Ableitung und ausschließlich konventioneller Messung mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS). Diese Technik erlaubt die direkte Abschätzung von Propofol-Konzentrationen. Sie ermittelten eine lineare Korrelation zwischen den Propofol-Plasma-Konzentrationen (Messbereich von 0 bis 8 µg/ml) und der Konzentration von volatilem Propofol in der Alveolarluft. Artenspezifische Unterschiede wurden in den Atemgaskonzentrationen mit einer mehr als zehnfachen Differenz zwischen Schweinen (Be-

reich 0 bis 1,4 ppb) und Ziegen (0 bis 22 ppb) festgestellt. Dies begrenzt die Übertragung der Tierdaten auf menschliche Grundlagen. Zusätzlich erfordert die Tenax-Absorption komplizierte und lange Probenvorbereitungen und erlaubt keine Online-Analysen. Dafür könnte die Technik zur Kalibrierung für andere Methoden zur Messung von alveolärem Propofol verwendet werden. Auch berichten Grossherr et al. (23) über interindividuelle Unterschiede der Propofol-Spiegel in alveolären Gasproben innerhalb der gleichen Spezies in Form von verschiedenen alveolären Konzentrationen bei gleich bleibender Propofol-Blut-Konzentration. Es gibt mehrere Erklärungsversuche für dieses Phänomen. So könnte die Permeabilität der alveolär-kapillären Membran signifikant die Menge an Propofol im Atemgas beeinflussen. Die Funktion dieser Diffusionsbarriere ist bei Lungenerkrankungen wie einem Lungenödem oder –emphysem gestört. Mögliche andere Störfaktoren könnten Veränderungen des Tidalvolumens oder auch des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses als Folge einer verminderten funktionellen Residualkapazität im Rahmen einer Narkose sein.

In unseren Untersuchungen konnten wir unfragmentiertes Propofol mit einer Masse von 178 D und Propofol-Fragmente mit einer Masse von 163 D, welche durch Demethylierung während der Ionisation im IMR-MS entstehen, nachweisen. Die anfänglichen Beobachtungen in Bezug auf mögliche Interferenzen von Propofol 178 mit niedrigen Sevofluran-Konzentrationen (Abbildung 11) führten zur Verwendung von Propofol 163 als Marker für flüchtiges Propofol. Die Korrelationen zwischen den Propofol-Blut-Spiegeln und Propofol 163 waren dabei mindestens genauso hoch als bei dem intakten Molekül.

Die Erfassung von Propofol 163 und 178 mit dem IMR-MS ist eine sehr sensitive und schnelle Messmethode. Das IMR-MS ist imstande, kleine Veränderungen der Propofol-Blut-Spiegel in einem Bereich von 0,5 µg/ml zuverlässig und innerhalb kürzester Zeit zu messen. Die Untersuchung von Propofol-Signalen über dem Gasraum von Blutproben könnte in Zukunft als eine alternative Methode gesehen werden, um Propofol-Blutspiegel zu ermitteln, jedoch mit weniger genauen Ergebnissen.

Limitationen unserer Studie- außer der bereits erwähnten Verwendung einer willkürlichen Konzentrations-Einheit für flüchtiges Propofol- resultieren aus der Tatsache, dass es uns nicht möglich war, mögliche Auswirkungen auf den pulmonalen und hepatischen Metabolismus von Propofol (33), Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses oder die Diffusionskapazität in verschiedenen Krankheitsstadien oder Beatmungsmodi zu erfassen. Theoretisch können alle diese Faktoren den Zusammenhang zwischen Blut- und Alveolar-

Konzentrationen von Propofol beeinflussen, so dass diesen Fragen in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden muss. Andererseits könnte unsere Technik die systematische Untersuchung von diesen und anderen Effekten ermöglichen.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass Propofol in messbaren Mengen über die Lunge ausgeschieden wird und dass die Konzentrationen von volatilem Propofol im Expirationsgas hoch mit den Blut-Konzentrationen korrelieren. Das IMR-MS erlaubt ein kontinuierliches und nicht-invasives Monitoring relativer Veränderungen von Propofol-Blut-Spiegeln bei Patienten während Allgemeinanästhesien. Somit könnten mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen bei Über- oder Unterdosierung von Propofol während Narkosen vermieden werden. Auch ließe die genaue Bestimmung der Blutspiegel einen wirtschaftlicheren Einsatz von Propofol zu.

7 Zusammenfassung

Propofol ist eine flüchtige aromatische Substanz mit einem niedrigen Molekulargewicht und einer niedrigen Wasserlöslichkeit. Diese physikalisch-chemischen Eigenschaften ermöglichen die Diffusion über eine alveo-kapilläre Membran und das messbare Ausmaß an pulmonaler Propofol-Ausscheidung. Wir testeten diese Hypothese und untersuchten, ob Propofol in der Ausatemluft erfasst werden kann und ob Atemluft-Propofol-Konzentrationen den Blutkonzentrationen von Propofol entsprechen. Dies würde möglicherweise ein Echtzeit-Monitoring von Propofol-Spiegeln während total intravenöser Anästhesien (TIVA) erlauben.

Wir bestimmten volatiles Propofol mit einem Massenspektrometrie-System basierend auf Ionen-Molekül-Reaktionen gepaart mit einer Quadropol-Massenspektrometrie (IMR-MS), welches eine hoch sensitive Methode zur Online- und Offline-Messung organischer und anorganischer Bestandteile von Gasen darstellt. In einer ersten Phase der Untersuchungen gewannen wir Blutproben von neurochirurgischen Patienten während total intravenöser Anästhesien (TIVA) und führten eine Headspace-Messung über den Blutproben unter Benutzung eines an das IMR-MS angeschlossenen Autosamplers durch. In einer zweiten Phase wurde das IMR-MS direkt an neurochirurgische Patienten unter Verwendung einer „target controlled infusion“ (TCI-TIVA) mittels T-Stück-Verbindung zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsschlauch angeschlossen und die expiratorischen Propofol-Konzentrationen bestimmt.

Es konnte ein enger Zusammenhang zwischen den Propofol-Blut-Konzentrationen und Propofol im Headspace über Blutproben gefunden werden (Korrelation nach Pearson: $r=0,982-0,990$, $p < 0,01$, $n = 5$). Die end-expiratorischen Propofol-Signale spiegelten die Vollblut-Konzentrationen in einer engen intraindividuellen Korrelation zwischen beiden Parametern wieder (Korrelation nach Pearson: $r=0,784-0,985$, $n = 11$). Bei der Analyse der interindividuellen Daten ($n=11$, 49 Versuche) zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den in vivo-Messungen im Atemgas und den Vollblut-Propofol-Konzentrationen von $r = 0,85$.

Die Anwendung des IMR-MS ermöglicht eine Detektion von Propofol in der Ausatemluft. Dabei besteht zwischen Analysen im Headspace über Blutproben und den Vollblutspiegeln von Propofol ein linearer Zusammenhang. Ebenso besteht eine starke Korrelation zwischen den ermittelten Propofol-Messwerten im Atemgas und den Vollblutspiegeln während operativer Eingriffe an Patienten im Rahmen einer Online-Messung. Möglicherweise erlauben diese Erkenntnisse in Zukunft die Online-Abschätzung von Propofol-Spiegeln während TIVA, was für die Steuerung und Überwachung einer Allgemeinanästhesie von großem Vorteil wäre.

8 Literaturverzeichnis

1. Cao, W., Duan Y., Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment. *Clin Chem*, 2006. 52(5): p. 800-11.
2. Miekisch, W., Schubert J.K., Noeldge-Schomburg G.F., Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta*, 2004. 347(1-2): p. 25-39.
3. Marczin N., Kharitonov S.A., Yacoub M.H., Disease Markers in exhaled breath. *Lung Biology in Health and Disease*, ed. C. Lenfant. Vol. 170. 2003: Marcel Dekker.
4. Scholpp, J., et al., Breath markers and soluble lipid peroxidation markers in critically ill patients. *Clin Chem Lab Med*, 2002. 40(6): p. 587-94.
5. Turner, C., Spanel P., Smith D., A longitudinal study of breath isoprene in healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS). *Physiol Meas*, 2006. 27(1): p. 13-22.
6. Turner, C., Spanel P., Smith D., A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Physiol Meas*, 2006. 27(4): p. 321-37.
7. Schmoelz, M., et al., Online Measurement of Acetone in Expiratory Air by Mass Spectrometry during Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2007. 107(A1426).
8. Herold G., *Innere Medizin*. 2004, Köln: Dr. med. Gerd Herold.
9. Karow T., Lang-Roth J., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004, Pulheim: Dr. med. Thomas Karow.
10. Moser, B., et al., Mass spectrometric profile of exhaled breath--field study by PTR-MS. *Respir Physiol Neurobiol*, 2005. 145(2-3): p. 295-300.
11. Pauling, L., et al., Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971. 68(10): p. 2374-6.
12. Hornuss C., Praun S., Villinger J., Dornauer A., Moehnle P., Dolch M., Weninger E., Chouker A., Feil C., Briegel J., Thiel M., Schelling G., Real-Time Monitoring of Propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology*, 2007. 106(4): p. 665-674.

13. Praun S., Villinger J., Charge exchange MS: a non-invasive diagnostic tool. *CLI*, 2002(April 2002): p. 23-25.
14. Critchley A, Elliot T.S., Harrison G., Mayhew C.A., Thompson J.M., Worthington T., The proton transfer reaction mass spectrometer and its use in medical science: applications to drug assays and the monitoring of bacteria. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2004. 239: p. 235-241.
15. Harrison, G.R., et al., Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study. *Br J Anaesth*, 2003. 91(6): p. 797-9.
16. Apfel, C.C., et al., A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 2004. 350(24): p. 2441-51.
17. Gupta, A., et al., Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg*, 2004. 98(3): p. 632-41, table of contents.
18. Fechner, J., et al., [Predictability and precision of "target-controlled infusion" (TCI) of propofol with the "Disoprifusor TCI" system]. *Anaesthesist*, 1998. 47(8): p. 663-8.
19. Plourde, G., BIS EEG monitoring: what it can and cannot do in regard to unintentional awareness. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2002. 49(6): p. R1-R4.
20. Motsch, J., Roggenbach J., [Propofol infusion syndrome]. *Anaesthesist*, 2004. 53(10): p. 1009-22; quiz 1023-4.
21. Fudickar, A., Bein B., Tonner P.H., Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006. 19(4): p. 404-10.
22. Schelling, G., et al., Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans. *Anesthesiology*, 2006. 104(2): p. 273-7.
23. Grossherr, M., et al., Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation. *Anesthesiology*, 2006. 104(4): p. 786-90.
24. Beaudry, F., et al., Development of a rapid and sensitive LC-ESI/MS/MS assay for the quantification of propofol using a simple off-line dansyl chloride derivatization reaction to enhance signal intensity. *J Pharm Biomed Anal*, 2005. 39(3-4): p. 411-7.

25. Dawidowicz, A.L., et al., The influence of blood sample storage time on the propofol concentration in plasma and solid blood elements. *Biomed Chromatogr*, 2001. 15(6): p. 408-12.
26. Dawidowicz, A.L., Fornal E., Fijalkowska A., Determining the influence of storage time on the level of propofol in blood samples by means of chromatography. *Biomed Chromatogr*, 2000. 14(4): p. 249-55.
27. Dawidowicz, A.L., Kalitynski R., Effects of intraoperative fluid infusions, sample storage time, and sample handling on unbound propofol assay in human blood plasma. *J Pharm Biomed Anal*, 2005. 37(5): p. 1167-71.
28. Fan, S.Z., et al., Propofol concentration monitoring in plasma or whole blood by gas chromatography and high-performance liquid chromatography. *Anesth Analg*, 1995. 81(1): p. 175-8.
29. Marsh, B., et al., Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991. 67(1): p. 41-8.
30. Heidegger, T., Minto C.F., Schnider T.W., [Modern concepts in pharmacokinetics of intravenous anesthetics]. *Anaesthesist*, 2004. 53(1): p. 95-110.
31. Takita A., Masui K., Kazama T., On-Line Monitoring of End-Tidal Propofol Concentration in Anesthetized Patients. *Anesthesiology*, 2007. 106(4): p. 659-664.
32. Davies, S., Spanel P., Smith D., A new 'online' method to measure increased exhaled isoprene in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(4): p. 836-9.
33. He, Y.L., et al., Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology*, 2000. 93(4): p. 986-91.

9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Dr. med. Martin Schmölz und besonders Herrn Dr. med. Cyrill Hornuß für die ebenfalls sehr gute Betreuung und Hilfe bei dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich beim Team der herzchirurgischen Intensivstation 3A für die Unterstützung während meiner Famulatur, sowie beim Team der neurochirurgischen Intensivstation 3B des Klinikums Großhadern während des PJ-Wahlterials in der Anästhesiologie. Auch gilt mein Dank den jeweiligen Anästhesisten während der intraoperativen Messungen in der Herzchirurgie, der Urologie und der Neurochirurgie für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin für den stetigen Rückhalt beim Erstellen dieser Dissertation und während des Medizinstudiums.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Christian Feil
31.12.1978, geboren in Freilassing
Windeckstr. 38, 81375 München
Tel.: 089/71066396, Mobil: 0170/3111743
Email: feil.christian@web.de

Schulbildung:

1985- 1989 Grundschule Freilassing
1989- 1998 Gymnasium Laufen
1998 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1998- 1999 Bayerisches Rotes Kreuz (BRK)-Kreisverband Berchtesgadener Land, Rettungsdienst

Berufsausbildung:

1997- 1998 Ausbildung zum Rettungssanitäter BRK Kreisverband Berchtesgadener Land
1999- 2001 Berufsausbildung zum Rettungsassistenten an der Schule des BRK in Jettingen-Scheppach, sowie an den Lehrrettungswachen Freilassing, Bad Reichenhall und Berchtesgaden

Hochschulstudium:

2001- 2007 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

2003 Ärztliche Vorprüfung (nach alter ÄAppO)

2004- 2006 Famulaturen:
Unfallkrankenhaus Salzburg, Österreich, Unfallchirurgie
Praxis Dr. med. Janka, Teisendorf, Allgemeinmedizin
Klinikum München- Großhadern, Herzchirurgische Intensivstation, Anästhesie
University Hospital Pretoria, Südafrika, Notfallmedizin und Traumatologie

2006- 2007	<u>Praktisches Jahr:</u> Klinikum München- Pasing, Klinik für Innere Medizin Klinikum Traunstein, Kliniken für Unfall-, Allgemein- und Gefäßchirurgie Klinikum der LMU, München-Großhadern, Klinik für Anäs- thesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
10- 11/ 2007	2. Ärztliche Prüfung (nach neuer ÄAppO) und Approbation

**Berufliche und
Ehrenamtliche Tätigkeiten:**

seit 1990 seit 1994	Mitglied beim Bayerischen Roten Kreuz und der Wasserwacht Mitglied der BRK-Bereitschaft Laufen
seit 1995	Ehrenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst BRK Kreisver- band Berchtesgadener Land
seit 2001	Nebenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst BRK Kreisver- band München
1998- 2006	Leiter und stellvertretender Leiter der BRK-Bereitschaft und Schnelleinsatzgruppe Laufen
2001- 2002 1998- 2001	Nebenamtliche Tätigkeit Rettungsleitstelle Traunstein Tätigkeit als Praktikant im Rettungsdienst im Rahmen der Ausbildung zum Rettungsassistenten im BRK-Kreisverband Berchtesgadener Land
2000	Zweimonatiges Klinikpraktikum Anästhesie und Intensivme- dizin im Rahmen der Ausbildung zum Rettungsassistenten
2001	Dreimonatige hauptberufliche Tätigkeit als Rettungsassistent BRK Berchtesgadener Land
seit 02/2008	Assistenzarzt Chirurgie Klinik München-Perlach