

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar

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

**Einfluss der Ein-Lungen-Ventilation auf die Konzentration von
flüchtigem Propofol in der Ausatemluft -
Eine prospektive Multicenter-Beobachtungs-Studie**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Martin Seidel

geb. am: 15.02.1989 in Kaiserslautern

Tag der Promotion: 21. September 2023

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

Berichterstatter: PD Dr. Tobias Hüppe
Prof. Dr. Robert Bals

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung (deutsch)	1
1.2 Summary	2
2 Einleitung.....	4
2.1 Grundlagen.....	4
2.1.1 Inhalationsanästhetika	5
2.1.2 Injektionsanästhetika	6
2.2 Das Hypnotikum Propofol	7
2.2.1 Historie	8
2.2.2 Physikalische und toxikologische Eigenschaften	9
2.2.3 Klinische Anwendung	10
2.2.4 Pharmakokinetik	12
2.2.5 3-Kompartiment-Modell	12
2.3 Atemanalysen.....	15
2.3.1 Propofol in der Ausatemluft.....	15
2.3.2 MCC-gekoppelte-Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (MCC-IMS).....	18
2.4 Ein-Lungen-Ventilation	21
2.5 Fragestellung der Arbeit.....	24
3 Material und Methodik.....	25
3.1 Studiendesign und Genehmigung.....	25
3.2 Studiengröße und Poweranalyse	25
3.3 Patientenauswahl	26
3.4 EDMON	27
3.5 Arbeitsplatz.....	28
3.6 Protokoll	30
3.6.1 Narkose	30
3.6.2 Intubation.....	30
3.6.3 Beatmung.....	31
3.6.4 Monitoring.....	31
3.6.5 Aufzeichnung.....	32
3.7 Messungen.....	33
3.7.1 Blutproben	33
3.7.2 Ausatemluft	35

3.8	Statistische Analyse.....	36
3.9	Berechnung der Propofol-Ausatmungs-Rate.....	37
3.10	Adhäsion des flüchtigen Propofols an Doppel-Lumen-Tuben.....	38
3.10.1	In-Vitro-Messungen	38
4	Ergebnisse.....	42
4.1	Patienten	42
4.2	Konzentrationsmessungen und Beatmungsparameter.....	42
4.3	Adhäsion des flüchtigen Propofols an Doppel-Lumen-Tuben.....	46
5	Diskussion	48
5.1	Ablehnung der Primär- und Sekundärhypothese	48
5.2	Ausatemluft-Analysen.....	48
5.3	Intraoperativer Bedarf an Schlaf- und Schmerzmitteln	49
5.4	Shunt-Volumen vs. Euler-Liljestrand-Mechanismus	50
5.5	Propofol-Ausatmungs-Rate.....	51
5.6	Adhäsion des flüchtigen Propofol.....	51
5.7	Ausatmungs-Kinetik des Propofol.....	52
5.8	Ein-Lungen-Ventilation und volatile Anästhetika	55
5.9	Limitationen der Studie	56
5.10	Schlussfolgerung	57
Anhang	58
Literaturverzeichnis	61
6	Bildquellen [Q]	74
7	Publikationen & Danksagung.....	75
7.1	Publikationen.....	75
7.2	Danksagung	75
8	Lebenslauf.....	76

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMEL VON PROPOFOL	7
ABBILDUNG 2: 3-KOMPARTIMENT-MODELL AUS <i>KREUER ET. AL. [54]</i>	13
ABBILDUNG 3: 3-KOMPARTIMENT-MODELL MIT LUNGEN-KONZENTRATION UND EQUILIBRATIONSKOEFFIZIENT (KE_{0LUNG}) NACH <i>KREUER ET. AL. [54]</i>	14
ABBILDUNG 4: MULTIKAPILLARSÄULE IM QUERSCHNITT (QUELLE: ISAS, DORTMUND)	19
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES MCC-IMS	20
ABBILDUNG 6: EIGENE DARSTELLUNG FUNKTIONSWEISE DLT	21
ABBILDUNG 7: PROPOFOL-MONITOR EDMON	27
ABBILDUNG 8: DARSTELLUNG DES EDMON IM KLINISCHEN SETTING	28
ABBILDUNG 9: MOBILER IMS-ARBEITSPLATZ	29
ABBILDUNG 10: DOPPEL-LUMEN-TUBUS FIRMA TELEFLEX.....	30
ABBILDUNG 11: SOFTWARE CLINEDMON.....	32
ABBILDUNG 12: T-STÜCK	35
ABBILDUNG 13: SCHEMA VERSUCHSAUFBAU	39
ABBILDUNG 14: VERSUCHSAUFBAU IM CENTER OF BREATH RESEARCH, HOMBURG	40
ABBILDUNG 15: PFA-GEFÄß	41
ABBILDUNG 16: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG EINER MITTELS CLINEDMON ERFASSTEN EINZELMESSUNG	42
ABBILDUNG 17: VERHÄLTNIS DER PROPOFOL-EXHALATION [NG/MIN] NORMIERT ZUR PROPOFOL- BLUTPLASMA-KONZENTRATION [NG / ML]	45
ABBILDUNG 18: PROPOFOL-KONZENTRATIONEN AM DISTALEN Y-STÜCK DES DOPPEL-LUMEN- TUBUS	47
ABBILDUNG 19: PATIENTEN-INFORMATIONEN	58
ABBILDUNG 20: EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	59
ABBILDUNG 21: HINWEISE ZUM DATENSCHUTZ	60

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PHYSIKALISCHE UND TOXIKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON PROPOFOL.....	9
TABELLE 2 : BEATMUNGS- UND KREISLAUFPARAMETER, BLUTPLASMA-ZIELKONZENTRATIONEN UND AUSATEMLUFT-KONZENTRATIONEN AN DEN STUDIENZENTREN, DARGESTELLT IST JEWEILS DER MITTELWERT (\pm SD).....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
°C	Grad Celcius	
ABP	Arterieller Blutdruck	arterial blood pressure
AG	Aktiengesellschaft	
AMV	Atemminutenvolumen	
ASA	Amerikanische Gesellschaft der Anästhesisten	American Society of Anesthesiologists
BASF	Badische Anilin- und Sodafabrik	
BGA	Blutgasanalyse	
BIS	Bispektraler Index	Bispectral Index Scale
BMI	Körpermasseindex	Body-Mass-Index
bpm	Schläge pro Minute	beats per minute
bzw.	Beziehungsweise	
C	Konzentration	
ca.	Circa	
Cl	Clearance	Clearance
CO	Kohlenstoffmonoxid	
CO ₂	Kohlenstoffdioxid	
CPAP		continuous positive airway pressure
d. h.	Das heißt	
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin	
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien	
EKG	Elektrokardiogramm	
et. al.	und andere (et aliae)	
etc.	und so weiter (et cetera)	
FDA	Food and Drug Administration	Food and Drug Administration
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion	
GABA	γ-Aminobuttersäure	γ-Aminobutyric acid
GC	Gaschromatographie	
ggf.	Gegebenenfalls	
h	Stunde	hour
HIV	Humanes Immundefizienz Virus	
HME	BeatmungsfILTER	Heat and Moisture Exchanger

HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- Chromatographie	High Performance Liquid Chromatography
HR	Herz-Rate	heart rate
HZV	Herz-Zeit-Volumen	
i.v.	Intravenös	
ICI	Imperial Chemical Industries	Imperial Chemical Industries
ID	Identifikation	
IMS	Ionenmobilitätsspektrometrie	
ISAS	Leibniz-Institut für analytische Wissenschaft	
kg	Kilogramm	
KG	Körpergewicht	
L	Liter	
LC / MS	Flüssigkeitschromatographie Massenspektrometrie	Liquid Chromatography Mass-Spectrometer
LCT	Langkettige Triglyzeride	
M	Menge	
m	Meter	
MAC	Minimale alveoläre Konzentration	
MAP	Mittlerer arterieller Druck	Mean arterial pressure
MCC	Multikapillarsäule	Multi-capillar-column
MCT	Mittelkettige Triglyzeride	
mg	Milligramm	
min	Minute	
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	
MV	Minuten-Volumen	
n	Teilchenanzahl	
n. s.	Nicht signifikant	not significant
ng	Nanogramm	
NLM	National Library of medicine	National Library of medicine
O ₂	Sauerstoff	
p	Druck	pressure
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck	
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck	positive endexpiratory pressure
PFA	Perfluoroalkoxy	

PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen	postoperative nausea and vomiting
ppb	Teilchen pro Milliarde	parts per billion
ppt	Teilchen pro Billion	parts per trillion
PRIS	Propofol Infusions Syndrom	
PTFE	Polytetrafluoroethylen	
QC	Qualitätskontrolle	Quality control
QM	Qualitätsmanagement	
R	Allgemeine Gaskonstante	
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies	reactive oxygen species
rpm	Umdrehungen pro minute	revolutions per minute
RSD	Relative Standardabweichung	relative standard deviation
RT	Retentionszeit	retention time
s	Sekunde	
SD	Standardabweichung	Standard Deviation
sog.	sogenannte	
SpO ₂	Sauerstoffsättigung	
STROBE		Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
t	Zeit	time
T	Temperatur	
TCI	Zielgesteuerte Infusion	target controlled infusion
TEE	Transösophageale Echokardiographie	
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie	
UV	Ultraviolett	
V	Volumen	
VOC	Flüchtige organische Verbindungen	volatile organic compounds
vs.		versus
z. B.	zum Beispiel	

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (deutsch)

Zielsetzung: Das intravenöse Hypnotikum Propofol kann in der Ausatemluft im Spurenbereich von parts per billion (ppb) gemessen werden. Innerhalb eines pharmakokinetischen Modells korreliert die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft - mit einer zeitlichen Verzögerung - mit der Blutplasma-Konzentration. Dies ist jedoch nur für Operationen in Zwei-Lungen-Ventilation gezeigt worden. Der Effekt einer Ein-Lungen-Ventilation auf diese Korrelation ist bisher unklar.

Die vorliegende Studie testete daher die Hypothesen, dass eine Ein-Lungen-Ventilation die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft um 15% reduziert und dass es nach Beendigung dieser zu einem Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau kommt.

Methoden: Als Patientenkollektiv dienten 30 Patienten, die im Rahmen eines thoraxchirurgischen Eingriffes an der Lunge in offener oder endoskopischer Technik operiert wurden. Die Narkose erfolgte in total intravenöser Anästhesie mittels Propofol und Remifentanyl. Die Ein-Lungen-Ventilation erfolgte mit einem linksseitigen Doppel-Lumen-Tubus. Die Bestimmung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft erfolgte in einminütigen Intervallen unter Verwendung des Propofol-Monitors „EDMON“. Zudem wurde die Propofol-Plasma-Konzentration in 20-minütigen Intervallen gemessen. Die Erhebung beider Parameter erfolgte während Zwei- und bei Ein-Lungen-Ventilation. Um den Einfluss der Dosierung auf die flüchtige Propofol-Konzentration zu eliminieren, wurde die Ausatemungs-Rate auf die Blutplasma-Konzentration normiert.

Zusätzlich erfolgte eine Quantifizierung der Adhäsion des flüchtigen Propofol an der inneren Oberfläche verschiedener Doppel-Lumen-Tuben während Doppel- und Einzel-Lumen-Begasung in vitro.

Ergebnisse: Die normierte Propofol-Konzentration in der Ausatemluft war während der Ein-Lungen-Ventilation signifikant höher als während Zwei-Lungen-Ventilation. Die in vitro gemessene Adhäsion des Propofol an den Doppel-Lumen-Tuben zeigte, dass die Propofol-Konzentration am distalen Ende des Tubus bei Begasung beider Lumen kontinuierlich ansteigt. Das Abklemmen eines Lumens führte dabei zu einem noch stärkeren Anstieg der Propofol-Gas-Konzentration.

Schlussfolgerung: Während Ein-Lungen-Ventilation steigt die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft um ungefähr ein Drittel, was im Gegensatz zu formulierten Hypothesen steht.

Möglicherweise wird dieser Anstieg jedoch nicht durch ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis während der Ein-Lungen-Ventilation beeinflusst, sondern ist eher das Ergebnis einer zunehmenden Propofol-Sättigung an der inneren Oberfläche des Doppel-Lumen-Tubus. Durch die abnehmende Propofol-Adhäsion steigt die am distalen Tubus-Ende gemessene Propofol-Konzentration im Verlauf an. Dies wird durch das Abklemmen eines Lumens des Doppel-Lumen-Tubus aggraviert.

Folglich kann die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft nur deutlich eingeschränkt während der Ein-Lungen-Ventilation verwendet werden.

1.2 Summary

Influence of one-lung ventilation on concentration of volatile propofol in exhaled air -

A prospective multicenter observational study

Objective: The intravenous hypnotic propofol can be measured in exhaled air in the trace parts per billion (ppb) range. Within a pharmacokinetic model, the concentration of propofol in exhaled air correlates with a time delay with the blood plasma concentration. However, this has only been shown for surgery in two-lung ventilation. The effect of one-lung ventilation on this correlation remains unclear so far.

The present study therefore tested the hypotheses that one-lung ventilation reduces the concentration of propofol in exhaled air by 15% and that there is a return to baseline levels after termination of this ventilation.

Methods: The patient collective consisted of 30 patients who underwent thoracic surgery on the lung using open or endoscopic techniques. Anesthesia was provided by total intravenous anesthesia using propofol and remifentanyl. Single-lung ventilation was performed with a left-sided double lumen tube. The propofol concentration in exhaled air was determined in one-minute intervals using the propofol monitor "EDMON". In addition, propofol plasma concentration was measured at 20-minute intervals. Both parameters were collected during two-lung ventilation and during one-lung ventilation. To eliminate the influence of dosage on the volatile propofol concentration, the exhalation rate was normalized to the blood plasma concentration.

In addition, quantification of the adhesion of volatile propofol to the inner surface of different types of double-lumen tubes was performed in vitro during double- and single-lumen gassing.

Results: The normalized propofol concentration in exhaled air was significantly higher during one-lung ventilation than during two-lung ventilation. Adhesion of propofol to the double lumen tubes measured in vitro showed that the propofol concentration at the distal end of the tube increased continuously when both lumens were gassed. Clamping off one lumen resulted in an even greater increase in propofol gas concentration.

Conclusion: During one-lung ventilation, the concentration of propofol in exhaled air increases by approximately one third, which is contrary to formulated hypotheses. However, it is possible that this increase is not influenced by a ventilation-perfusion mismatch during one-lung ventilation but is rather the result of increasing propofol saturation on the inner surface of the double lumen tube. Due to reduced propofol adhesion, the propofol concentration measured at the distal end of the tube increases during the course. This is aggravated by clamping off one lumen of the double lumen tube.

Consequently, the usage of propofol concentration in exhaled air is significantly limited during one-lung ventilation.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen

Laut statistischem Bundesamt (Stand 2020) finden jährlich ungefähr 16 Millionen Operationen in Deutschland statt. Hiervon werden nach der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie & Intensivmedizin (DGAI) etwa 50% in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Wahl des Narkoseverfahrens und die Auswahl der Medikamente obliegt dem zuständigen Anästhesisten und ist abhängig von geplantem Eingriff, Kontraindikationen, körperlichem Gesamtzustand des Patienten und individuellen Risikofaktoren [86]. Ziel ist es, durch Kombination von Hypnotika, Analgetika und Muskelrelaxantien optimale Operationsbedingungen herzustellen, sowie Bewusstsein und Schmerzempfinden des Patienten auszuschalten [61]. Gängige Narkoseverfahren sind die balancierte Anästhesie und die totale intravenöse Anästhesie (TIVA).

Bei der balancierten Anästhesie werden unterschiedliche Applikationsformen kombiniert und synergistische Effekte der Anästhetika ausgenutzt. Somit können jeweilige Dosierungen der Medikamente reduziert werden. Dies resultiert in einer guten Steuerbarkeit der Narkose und geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen [94]. Die Narkose wird mit einem intravenös applizierten Injektionsanästhetikum eingeleitet und im weiteren Verlauf mit einem Inhalationsanästhetikum aufrechterhalten. Begleitend werden Opioide (z.B. Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl) zur Schmerzausschaltung und ggf. Muskelrelaxantien (z.B. Atracurium, Rocuronium, Mivacurium) verabreicht.

Bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) werden ausschließlich Injektionsanästhetika verwendet. Durch Verabreichung kurzwirksamer Medikamente ist dieses Narkoseverfahren besser steuerbar und die postoperative Aufwach- und Erholungsphase der Patienten vergleichsweise kurz [60]. Zudem wird das Risiko für das Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) reduziert [1]. Die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt meist mittels einer Kombination des Hypnotikums Propofol mit dem Opioid Remifentanyl.

Indikationen für eine totale intravenöse Anästhesie sind z.B. Patienten mit dem Risiko einer malignen Hyperthermie oder schwerer postoperativer Übelkeit bei früheren Operationen. Zudem finden Umweltaspekte, z.B. die Beeinflussung der Ozonschicht durch fluorierte Kohlenwasserstoffe zunehmend Berücksichtigung zugunsten intravenöser Verfahren. Eine relative Indikation ist unter anderem die Notwendigkeit einer Ein-Lungen-Ventilation im Rahmen eines thoraxchirurgischen Eingriffes. Möglicherweise kommt es hierbei, im Gegensatz zu volatilen Anästhetika, zu keiner Beeinflussung der hypoxisch pulmonalen

Vasokonstriktion und somit zu einer besseren arteriellen Oxygenierung [16,81]. Zudem besteht nicht die Gefahr einer Raumlufkontamination, z.B. während Bronchoskopie. Auch die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) ist reduziert, da sich Propofol in vitro ähnlich einem Antioxidans verhält und Radikale abfangen kann [49,78], was einen positiven Effekt bei prädisponierten Patienten haben könnte [45].

Eine Sonderform der TIVA ist die sog. Target Controlled Infusion (TCI), bei der über ein vordefiniertes pharmakokinetisches Modell die Injektion der Anästhetika bis zur gewünschten, berechneten Plasma-Zielkonzentration vollständig automatisiert von der Spritzenpumpe übernommen wird [38].

2.1.1 Inhalationsanästhetika

Inhalationsanästhetika sind gasförmige Substanzen, die den Atemgasen zugemischt werden und über die Lunge verabreicht werden. Von dort aus gelangen sie physikalisch gelöst im Blut zum zentralen Nervensystem und bewirken eine reversible Bewusstlosigkeit. Im klinischen Alltag werden vor allem halogenierte Wasserstoffe bzw. Ether wie Desfluran, Sevofluran und Isofluran eingesetzt, die zur Narkoseaufrechterhaltung meist nach Einleitung mittels Injektionsanästhetika dienen. Analgesie und Muskelrelaxation sind je nach Substanz unterschiedlich stark ausgeprägt, weshalb eine Kombination mit Opioiden und Relaxantien sinnvoll ist.

Klinischer Vorteil der Inhalationsanästhetika ist, dass bei Sedierungen oder Allgemeinanästhesien der alveoläre Partialdruck als indirektes Maß für die zerebrale Konzentration herangezogen werden kann. Die alveolären Konzentrationen der volatilen Anästhetika bewegen sich hierbei im Prozentbereich und eine Echtzeit-Messung ist über einfache optische Detektoren möglich. Unter Berücksichtigung der minimalen alveolären Konzentration (MAC) ist aufgrund dieses Surrogatparameters die Narkose gut steuerbar. Über- und Unterdosierungen werden vermieden, intraoperative Wachheit verhindert und ein sicheres postoperatives Erwachen gewährleistet.

Nachteil der volatilen Anästhetika sind neben allgemeinen Nebenwirkungen und Kontraindikationen, die höheren Kosten, eine Umwelt- und Raumlufkontamination, sowie die mögliche Induktion einer malignen Hyperthermie und die Bildung von Abbauprodukten im Absorberkalk (z.B. Sevofluran – Compound-A-Bildung; Desfluran – CO-Bildung). Zudem wird eine potenzielle Organtoxizität diskutiert [28,65].

2.1.2 Injektionsanästhetika

Injektionsanästhetika sind pharmakologisch eine heterogene Gruppe von Medikamenten. Gemeinsames Merkmal ist die hypnotische Wirkung, weshalb diese Substanzen aufgrund meist fehlender analgetischer Potenz ebenfalls mit Opioiden und ggf. Muskelrelaxantien kombiniert werden müssen. Das klinische Einsatzgebiet ist vielfältig und reicht von Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung bei Operationen bis hin zu kurz- oder langfristigen Sedierungen auf der Intensivstation. Dabei werden am häufigsten Propofol, Barbiturate (wie z.B. Thiopental), Etomidat, Ketamin (besitzt eine analgetische Wirkkomponente) und Benzodiazepine (wie z.B. Midazolam) verwendet [9,22,23,40].

Hauptwirkort der Injektionsanästhetika ist der γ -Aminobuttersäure-Rezeptor Typ A ($GABA_A$), bei welchem es sich um einen Chloridkanal handelt [27]. Er setzt sich aus 5 Untereinheiten zusammen und gehört zur Familie der neurotransmitteraktivierten Rezeptorkanäle. Niedrige Konzentrationen von Anästhetika wirken potenzierend auf den Effekt der γ -Aminobuttersäure an ihrem Rezeptor, also modulierend, hohe Konzentrationen wirken direkt aktivierend. Eine Aktivierung des Rezeptors hat zur Folge, dass die Chloridleitfähigkeit des Ionenkanals erhöht wird, was zu einer Hyperpolarisation der Zellen führt. Hieraus resultiert eine verminderte Erregbarkeit postsynaptischer Zentren.

Die Dosierung der Injektionsnarkotika zum Erreichen einer gewünschten Plasmakonzentration beruht auf Erfahrungswerten und wird anhand pharmakokinetischer Modelle abgeschätzt. Zudem bestimmt sich die Wirkung dieser Medikamente nicht nur anhand der Eliminationshalbwertszeit, sondern unterliegt auch verschiedenen Umverteilungsprozessen in unterschiedliche Kompartimente des Organismus [68]. Dosierungsempfehlungen hierbei stützen sich hauptsächlich auf das tatsächliche Körpergewicht. In Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht, Vorerkrankungsprofil und klinischer Gesamtsituation müssen diese individuell angepasst werden. Hierdurch wird jedoch eine präzise Dosierung erschwert, was das Risiko intraoperativer Komplikationen wie z.B. Wachheit oder das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigert.

2.2 Das Hypnotikum Propofol

Propofol ist ein lipidsubstituiertes Phenolderivat (2,6-Diisopropylphenol) und das am weitesten verbreitete Hypnotikum in der Anästhesie und Intensivmedizin. Es ist wasserunlöslich und wird deshalb mit einer Trägeremulsion aus Sojabohnenöl, Lecithin, Glycerol und Natriumhydroxid angewendet [12]. Aufgrund des Injektionsschmerzes und pharmakologischer Stabilität wurden alternative Formulierungen mit lang- und mittelkettigen Triglyceriden (LCT und MCT) entwickelt. Hierbei konnte für das MCT-Propofol eine Verminderung des Injektionsschmerzes nachgewiesen werden [82].

Die Gewinnung von Propofol erfolgt durch eine Friedel-Crafts-Alkylierung von Phenol mit Propen [51], wobei nach mehrfacher Extraktion und Vakuumdestillation eine Reinheit von 99,93% erreicht werden kann. Abbildung 1 zeigt die Strukturformel von Propofol.

Propofol wirkt als Hypnotikum an pentameren Ionenkanälen wie dem GABA_A-Rezeptor und nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren. Es besitzt keine analgetische Komponente. Chemisch ist Propofol apolar und bildet keine Salze.

Prodrug von Propofol ist Fospropofol. Dieses ist wasserlöslich und benötigt somit keine Trägeremulsion. Da Fospropofol im Organismus erst zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt werden muss, ist der Anstieg der Plasmakonzentration langsamer und somit auch der Eintritt der hypnotischen Wirkung verzögert [30]. Seit Dezember 2008 ist Fospropofol in den USA zugelassen [6].

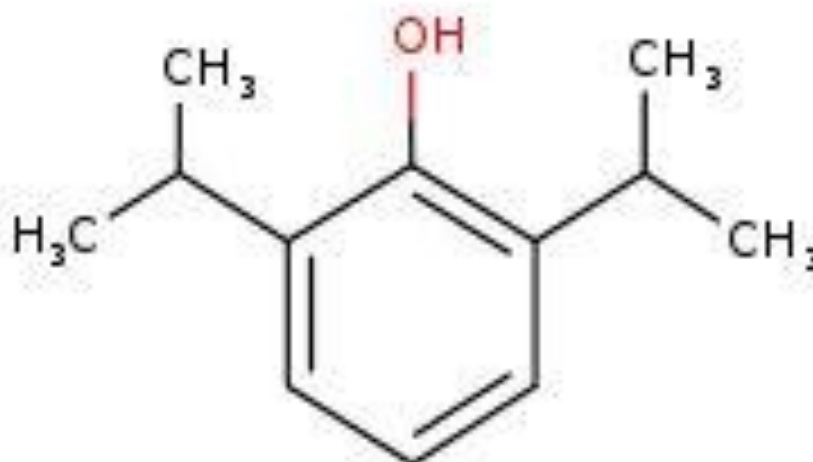


Abbildung 1: Strukturformel von Propofol [Q1]

2.2.1 Historie

Nach Tierversuchen an Mäusen mit dem hypnotisch wirksamen Diethylphenol durch die Firma Imperial Chemical Industries (ICI, heute: AstraZeneca, Cambridge, England) wurde am 23.05.1973 2,6-Diisopropylphenol von Glen und Roger als vielversprechende Substanz entdeckt [34], welche anfänglich als „IC 35868“, „Disoprofol“ und „Diprivan“ (diisopropyl intravenous anaesthetic) bezeichnet wurde, bevor sich der Name „Propofol“ etablierte.

Primär mit Cremophor® (1:35 Rhizinusöl und Ethylenoxid) (BASF, Ludwigshafen, Deutschland) als Trägeremulsion erfolgte die erstmalige Verabreichung am Menschen in Belgien 1977 [50]. Aufgrund von Anaphylaxien und starkem Injektionsschmerz wurde im Verlauf Sojabohnenöl als Standardträgerlösung verwendet, welche bis heute eingesetzt wird [32].

1986 erfolgte die Zulassung von Propofol durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA und 1988 die Zulassung in Deutschland.

Seitdem ist Propofol Gegenstand zahlreicher Studien und pharmakokinetische Modelle, wie z.B. für eine computergesteuerte TCI, wurden entwickelt [69]. Es ist weltweit nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken und eine Vielzahl an Herstellern führen Propofol in ihrem Sortiment.

2.2.2 Physikalische und toxikologische Eigenschaften

Modifiziert nach der Datenbank der United States National Library of Medicine (NLM) (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/propofol> ; Abrufdatum: 14.06.2022) hat Propofol die in Tabelle 1 dargestellten physikalischen und toxikologischen Eigenschaften:

Molekularformel	$C_{12}H_{18}O$
Molekulargewicht	$178,273 \frac{g}{mol}$
Schmelzpunkt	18°C
Siedepunkt	256°C
Dissoziationskonstante (pKs) bei 20°C	11,1
Löslichkeit (Wasser) bei 25°C	$124 \frac{mg}{L}$
Dampfdruck bei 25°C	$3,05 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$
Henry-Konstante bei 25°C	$2,12 \times 10^{-6} \frac{atm \times m^3}{mol}$
LD ₅₀ Mensch intravenös	$386 \frac{mg}{kg}$
LD ₅₀ Ratte oral	$500 \frac{mg}{kg}$

Tabelle 1: Physikalische und toxikologische Eigenschaften von Propofol

Als Phenolderivat ist Propofol weitgehend wasserunlöslich, weshalb es in einer Lipidemulsion gelöst formuliert wird. Zudem ist es geruchlos.

Unter Normalbedingungen ist der Wirkstoff Propofol stabil und chemisch wenig reaktiv. Inkompatible Stoffe, die zur Zersetzung führen sind z. B. starke Oxidationsmittel, starke Basen, Säureanhydride und Säurechloride.

Beim Erhitzen bis zur Zersetzung werden augen-, atemtrakt- und schleimhautreizende, sowie gesundheitsschädliche Dämpfe freigesetzt.

Als aromatische Verbindung ist Propofol mutmaßlich umweltschädlich und darf somit nicht ins Grundwasser abgeleitet werden.

2.2.3 Klinische Anwendung

Klinische Anwendungsgebiete des Propofols sind die Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung, sowie die Sedierung bei interventionellen und diagnostischen Eingriffen, wie z.B. Gastroskopie, Koloskopie, oder TEE und auf Intensivstation. Zudem eignet es sich als Alternative beim Status epilepticus. Zur Langzeitsedierung ist Propofol für Patienten ≥ 16 Jahre und zur Narkoseeinleitung und Interventionen, abhängig von verwendeter Konzentration, für Patienten ≥ 1 Lebensmonat zugelassen. Es kann für operative Eingriffe in allen Phasen der Schwangerschaft angewendet werden. Propofol geht in minimalen Mengen in die Muttermilch über und ist plazentagängig [20]. Fetale Blutkonzentrationen entsprechen ungefähr zu 65% den maternalen [31]. Bisher sind keine teratogenen Effekte beschrieben.

30-40 Sekunden nach Injektion kommt es zum Wirkeintritt in Form von Bewusstlosigkeit, Anxiolyse und Amnesie. Zudem führt Propofol eine Reduktion des zerebralen Blutflusses und somit des intrakraniellen Druckes herbei. Positiver Nebeneffekt ist die Reflexdämpfung, welche für eine gute Toleranz supraglottischer Atemhilfen wie z.B. einer Larynxmaske sorgt. Subhypnotische Dosierungen wirken traumfördernd und sexuell enthemmend. Im Vergleich zu Inhalationsanästhetika wirkt Propofol antiemetisch, d.h. es kommt seltener zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) [1] und es kann z.B. im Aufwachraum therapeutisch genutzt werden. Zudem besteht das Risiko einer malignen Hyperthermie nicht [62]. Trotz des Injektionsschmerzes wird die Einschlaf- und Aufwachphase von Patienten als angenehm empfunden. Selten kommt es zur Auslösung exzitatorischer Phänomene [104] oder Erythem mit Bronchospasmus durch Histaminfreisetzung.

Aufgrund seiner sympatholytisch negativ inotropen Wirkung, Vasodilatation [95] und Hemmung des Baroreflexes [91] bei zu schneller Applikation, kann es zu einer Kreislaufdepression kommen [46]. Dies hat keinen signifikanten Einfluss auf die pulmonale Perfusion [67].

Absolute Kontraindikation von Propofol ist eine Allergie gegen Propofol oder Bestandteile der Trägeremulsion. Zudem sollte es mit Bedacht bei Mitochondriopathien [89], sowie bei Kreislaufinsuffizienz und Hypovolämie angewendet werden. Eine Dosisanpassung sollte bei Nieren- und auch Leberinsuffizienz erfolgen.

Seltene schwerwiegende Komplikation, insbesondere bei Langzeitsedierungen mit Propofol, ist das Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS). Dieses ist durch eine fulminante metabolische Azidose (Frühmarker: Anstieg des Serumlaktats um 90%), Rhabdomyolyse der Skelett- und des Herzmuskels, schwerer Hyperlipidämie, Herzrhythmusstörungen und im späteren Verlauf akutem Nieren- und Organversagen mit einer Mortalität von 30-85% charakterisiert

[29]. Pathophysiologisch wird vermutet, dass durch das Propofol die mitochondriale Atmungskette und Aufnahme der Fettsäuren gehemmt wird. Somit sind insbesondere Organe mit hohem Energiebedarf betroffen, wie z.B. das Myokard. Zudem kommt es zu fehlender Energieversorgung der Muskeln. Nicht aufgenommene Lipide akkumulieren und lagern sich vermehrt hepatisch ab.

Aus diesem Grund ist die maximale Infusionsrate auf 4 mg/ kg KG/ h und die maximale Infusionsdauer auf 7 Tage zu beschränken [54].

2.2.4 Pharmakokinetik

Propofol wird zu 98% an Plasmaproteine gebunden und hat eine α -Halbwertszeit von ungefähr 1,8 - 4,2 Minuten. Es unterliegt Umverteilungsprozessen und wird schnell von zentralen in periphere Kompartimente umverteilt. Diese Verteilung, Umverteilung, Rückverteilung und Clearance erfolgt schneller als bei anderen Hypnotika, was zu einer raschen Erholung nach Applikation führt [39]. Am besten lassen sich die Prozesse anhand eines 3-Kompartiment-Modells beschreiben [90].

Die Metabolisierung von Propofol erfolgt zu ungefähr 60-70% hepatisch. Durch Sulfatkonjugation und Glukuronidierung wird es inaktiviert und anschließend renal eliminiert. 30 % des Propofols werden extrahepatisch metabolisiert, woran unter anderem die Lunge bei nennenswertem pulmonalem First-Pass-Effekt beteiligt ist [21]. Diese Tatsache ist die Grundlage atemanalytischer Messungen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft [41] [96]. Es konnte gezeigt werden, dass gemessene Konzentration in der Ausatemluft mit den Plasma-Konzentrationen korrelieren [57].

Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht sind beeinflussende Faktoren der Pharmakokinetik von Propofol. So wurde z.B. ein schnelleres Erwachen nach Propofolnarkosen beim weiblichen Geschlecht beschrieben [44].

2.2.5 3-Kompartiment-Modell

Wesentlicher Parameter zur Pharmakokinetik eines Medikamentes im menschlichen Organismus ist das Verteilungsvolumen. Dieses ist keine feste Größe und kann insbesondere bei fettlöslichen, im Blutplasma an Proteine gebundenen Medikamenten wie z.B. Propofol sehr groß sein. Idealerweise wird das Verteilungsvolumen beschrieben als:

$$\text{Verteilungsvolumen } [V] = \frac{\text{Menge } [M]}{\text{Konzentration } [C]}$$

Ein weiterer Parameter, der die Konzentration eines Medikamentes beeinflusst, ist die Clearance, also das Plasmavolumen, welches innerhalb einer definierten Zeit vollständig von diesem gereinigt wird. Die Clearance ist proportional abhängig von der Konzentration eines Medikamentes. Idealerweise wird die Clearance beschrieben als:

$$\text{Clearance } [CL] = \text{Menge } [M] \times \frac{\text{Zeit } [t]}{\text{Konzentration } [C]}$$

Da ein Medikament im Körper nicht nur im Blutplasma vorliegt, sondern verschiedenen Umverteilungsprozessen unterliegt, ist es notwendig, eine Aufteilung in unterschiedliche Kompartimente vorzunehmen. Meist sind diese Umverteilungsprozesse schneller als die Elimination, weshalb nach Verabreichen eines Medikamentes zwischen einer Verteilungsphase und einer Eliminationsphase unterschieden wird.

Anhand eines 3-Kompartiment-Modells (Abb. 2) wird versucht, Konzentrationsverläufe eines Medikamentes zu beschreiben. Vereinfachend wird angenommen, dass das erste Kompartiment (V_1) dem Blutplasma entspricht und die Konzentration dort auch gleichzusetzen mit der Konzentration am Wirkort ist. Die Anflutung am Wirkort wird im einfachen Modell nicht berücksichtigt. Für intravenös applizierte Medikamente besteht per Definition eine Bioverfügbarkeit von 100%. Für andere Applikationsformen, wie z.B. subkutan oder oral, müssen verkomplizierende Einflussfaktoren, wie unter anderen die Aufnahmekapazität und der First-Pass-Effekt der Leber berücksichtigt werden.

Das zweite Kompartiment (V_2) setzt sich aus gut perfundierten Geweben zusammen, wie z.B. Muskeln, in denen Umverteilungsprozesse schnell realisiert werden können.

Das dritte Kompartiment (V_3) entspricht schlecht perfundierten Geweben, wie z.B. Fettgewebe und somit einer langsamen Equilibration.

Miteinander verbunden sind diese Kompartimente über Equilibrationskonstanten (k), welche die Geschwindigkeiten der Umverteilungsprozesse widerspiegeln.

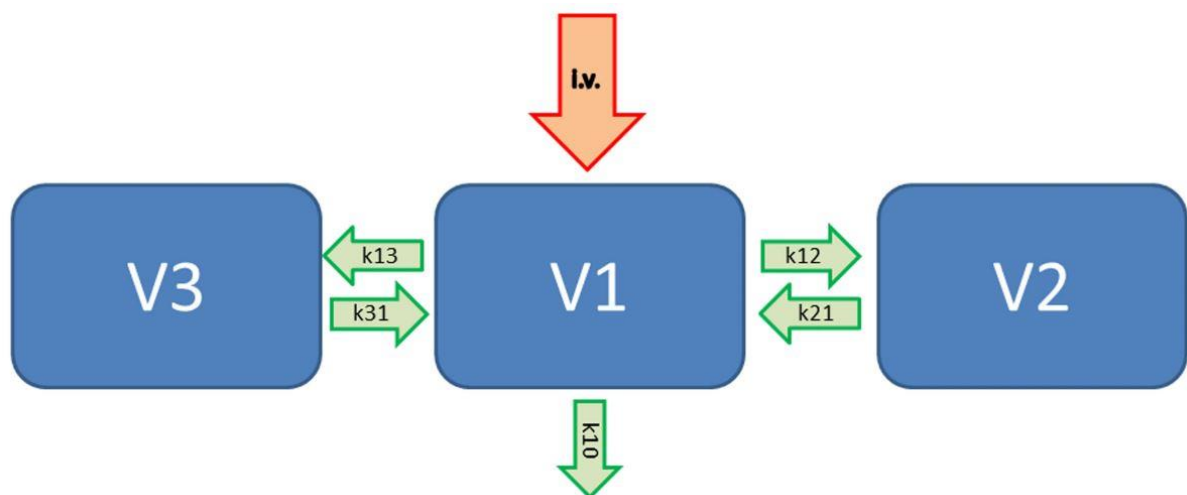


Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell aus *Kreuer et. al.* [56]

V_x = Kompartimente; k_x = Equilibrationskonstanten; k_{10} = Clearance

Computer zur Steuerung einer TCI nutzen dieses 3-Kompartiment-Modell zur Berechnung der Plasma-Ziel-Konzentration, jedoch mit dem Nachteil, dass hierbei Abweichungen bis zu 25% möglich sind [33], aufgrund individueller Organ(dys-)funktion, genetischer Voraussetzung, Komedikation, intraoperativer Volumengabe und -verluste, sowie Art und Dauer des Eingriffes.

Wie bereits erwähnt wird Propofol zu 30% extrahepatisch metabolisiert und unterliegt einem First-Pass-Effekt in der Lunge. Ein Teil wird unverändert ausgeatmet und kann gemessen werden.

Kreuer et. al. erweiterten daher das 3-Kompartiment-Modell um ein Lungen-Kompartiment (Abb. 3). Anhand der Propofol Konzentration in der Ausatemluft gegenüber der Propofol Blutplasma-Konzentration wurde eine Hysterese-Schleife ermittelt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass abgeatmete Konzentrationen zeitverzögert, aufgrund der Diffusion über die Alveolarmembran, mit den Plasma-Konzentrationen korrelieren und ein Koeffizient (ke_{0Lung}), der die Geschwindigkeit des Transfers zwischen V_1 und Lunge beschreibt, ermittelt werden. Über diesen Equilibrikoeffizienten kann die Propofol-Lungen-Konzentration aus der Blutplasma-Konzentration berechnet werden und umgekehrt.

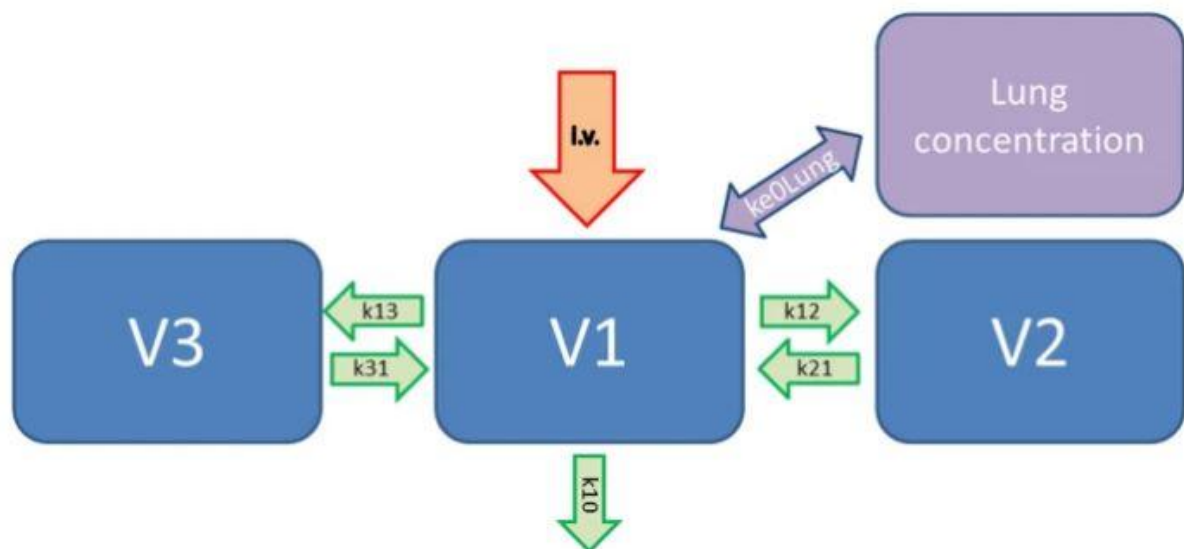


Abbildung 3: 3-Kompartiment-Modell mit Lungen-Konzentration und Equilibrikoeffizient (ke_{0Lung}) nach *Kreuer et. al.* [56]

2.3 Atemanalysen

Atemanalysen sind seit langem Bestandteil der Medizin. Diverse Stoffwechselentgleisungen lassen sich anhand eines typischen Foetor ex ore, also eines oder mehrerer Stoffe in der Ausatemluft, schon vor Eintreten weiterer Auswirkungen vermuten [53], z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus.

Durch den technischen Fortschritt und Entwicklungen können mittlerweile unzählige Substanzen auch in minimalen Konzentrationen in der Ausatemluft nachgewiesen und quantifiziert werden. Solche Atemanalysen haben den Vorteil, dass sie nicht-invasiv, unmittelbar, kostengünstig und beliebig oft wiederholbar sind. Wichtigste Anwendungsgebiete in der Medizin sind das Drugmonitoring und die Diagnostik von Erkrankungen [58,106]. Dies ist Gegenstand aktueller Forschung.

Seit 1970 wird in der Anästhesie und Intensivmedizin die in- und expiratorische Atemgasmessung angewandt. Konzentrationen von Sauerstoff (O_2), Kohlendioxid (CO_2) und auch die Zufuhr volatiler Anästhetika wird im Sinne der Patientensicherheit überwacht [92]. Die Konzentrationen volatiler Anästhetika bewegen sich im Prozentbereich und können von optischen Sensoren erfasst werden.

Die Überwachung von Injektionsanästhetika in der Ausatemluft gestaltet sich deutlich aufwändiger, da Konzentrationen hierbei nur im Spurenbereich von parts per billion (ppb) nachgewiesen werden können.

2.3.1 Propofol in der Ausatemluft

Wie *Harrison et al.* 2003 mittels Protonen-Transfer-Massenspektrometrie (PTR-MS) an der gemischten Ausatemluft einer TIVA-Patientin zeigen konnte, ist Propofol in der Ausatemluft messbar [41]. Die physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol, in Bezug auf pulmonale Metabolisierung und alveolare Diffusion, ermöglichen den Nachweis in der Gasphase. Nachfolgend wurden mehrere Studien mit dem Ziel der kontinuierlichen Überwachung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft anhand unterschiedlicher Analysetechniken durchgeführt.

So konnten *Grossherr et al.* 2006 die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft in einer Tierstudie bestimmen. Das ausgeatmete Propofol wurde von einem Thermo-Desorptionssystem mithilfe von Tenax-Röhrchen kumulativ gesammelt und anschließend durch ein Gaschromatographisches-Massenspektrometer (GC-MS) quantifiziert [35]. Begleitend wurden venöse und arterielle Blutproben entnommen, welche daraufhin mittels

HPLC mit Fluoreszenzdetektion analysiert wurden. Bei dieser diskontinuierlichen Bestimmung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der Atem- und Blutplasma-Konzentration gezeigt werden. In einer darauffolgenden Studie 2009 verifizierten *Grossherr et. al.* diese Messmethode auch an Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen. Auch hier konnte die Korrelation der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit der Blutplasma-Konzentration (arteriell) bestätigt werden. Zudem wurde der zeitliche Verlauf der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft beschrieben. Es wurde eine Zeitverzögerung der Atemluft-Konzentration im Sinne eines verzögerten Anstiegs nach Verabreichung, sowie verzögerten Abfalls nach Beendigung der Propofol-Zufuhr, nachgewiesen [36].

Miekisch et. al. etablierten 2008 die HS-SPME (= headspace solid phase micro extraction; Headspace & Festphasenmikroextraktion), um die Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft und im Blutplasma mit einer identischen Analysemethode zu bestimmen. Nach Aufkonzentrierung hierdurch, wurden die Substanzen mittels Gaschromatographie getrennt und massenspektrometrisch bestimmt. Hierfür wurden Daten von 16 Patienten während einer Operation erhoben, 6 hiervon im Rahmen einer Lungenresektion. Aufgrund der gekoppelten Analyseverfahren (HS-SPME-GC-MS) konnte Propofol eindeutig in solch einer gemischten Patienten-Probe identifiziert und bestimmt werden [75].

Takita et. al. wiederum nutzten, wie Harrison et. al., die PTR-MS für die kontinuierliche Messung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft. In einer klinischen Studie mit 19 Patienten konnte ein Online-Monitoring der endtidalen Propofol-Konzentration in Echtzeit erfolgen und die Korrelation zwischen Ausatemluft- und Blutplasma-Konzentrationen bestätigt werden [96].

Im Tiermodell verglichen *Kamysek et. al.* die kontinuierliche PTR-MS und die diskontinuierliche SPME-GC-MS als Analysemethoden. Beide Methoden waren auch bei variierenden physiologischen Bedingungen nahezu gleich gut geeignet zur Abschätzung der Propofol-Konzentration im Blutplasma aus der Ausatemluft-Konzentration [48].

Weitere Studien mit dem Ziel der nichtinvasiven Echtzeitüberwachung von Propofol wurden sowohl von *Hornuss et. al.* sowie von *Colin et. al.* an Patienten während TIVA durchgeführt. Beide verwendeten eine Ionen-Molekül-Reaktions-Massenspektrometrie (IMR-MS). Auch hierbei konnte die Korrelation der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit der Blutplasma-Konzentration gezeigt werden [17,43]. Auch *Grossherr et. al.* nutzte die IMR-MS und verglich die Zeiten bis zum Signalausschlag, sowie die Höhe der Amplitude zwischen Ethanol und Propofol. Beide Substanzen wurden narkotisierten Schweinen als Bolus simultan verabreicht. Er konnte zeigen, dass Propofol und Ethanol gleichzeitig in der

Ausatempluft gemessen werden können und dass sich die Zeiten bis zu einem „Peak“ voneinander unterscheiden, wobei Ethanol deutlich schneller erschien als Propofol [37].

Hengstenberg et. al. nutzte zur Messung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft ein elektrochemisches Gas-Sensor Verfahren und konnte ebenfalls eine gute Korrelation der Werte mit dem Verfahren der GC-MS nachweisen. Des Weiteren zeigte sich auch hier eine Korrelation zur Propofol-Blutplasma-Konzentration [42].

Die erste Anwendung der Multikapillarsäulen gekoppelten Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (MCC-IMS) zum Nachweis der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft fand durch *Perl et. al.* statt. Die Analysezeit von Propofol konnte auf ca. eine Minute durch Erhöhung der Betriebstemperatur auf 40° C und resultierender Verkürzung der Retentionszeit bestimmt werden [80]. In einer später durchgeführten Studie erhöhte *Buchinger et. al.* die Betriebstemperatur der Multikapillarsäule sowie der Driftröhre auf 90°C und zeigte, dass eine minütige Messung der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft unter realen Bedingungen möglich ist [11]. Zuvor hatte *Kreuder et. al.* volatiles Propofol mittels MCC-IMS auch im Negativ-Modus nachgewiesen [55]. Auch *Zhou et. al.* und *Liu et. al.* setzten die Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie in weiteren Studien zum kontinuierlichen Nachweis von Propofol in der Ausatemluft ein [63,108].

Propofol (mit seinen flüchtigen Metaboliten) ist das einzige Injektionsanästhetikum, das bisher in der Ausatemluft detektiert werden konnte [98].

Seit 2017 besteht die Möglichkeit, Propofol in der Ausatemluft mittels dem Propofol-Monitor „EDMON“ (BBraun, Melsungen, Deutschland) als erstes zugelassenes Medizinprodukt in Echtzeit zu messen. Grundlegende Technik des EDMON ist die MCC-gekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie. Diese nicht-invasive Messmethode ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung und verbessert möglicherweise die Sicherheit während Propofol-Anästhesie.

2.3.2 MCC-gekoppelte-Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (MCC-IMS)

Von Paul Langevin entwickelt und primär bekannt unter dem Namen „Plasma-Chromatograph“ ist das Ionenmobilitätsspektrometer ein Gerät zur physikalisch-chemischen Detektion unterschiedlicher chemischer Substanzklassen unter Umgebungsdruck. Aufgrund der Möglichkeit, multiple Substanzen im Spurenbereich (unterer ppb- bis ppt-Bereich) nachzuweisen und gleichzeitig kurzer Analysezeiten besitzt die Ionenmobilitätsspektrometrie viele Anwendungsbereiche wie z.B. die Detektion von Sprengstoffen und chemischen Kampfstoffen [24], Drogen [14] oder auch Qualitätskontrollen von Lebensmitteln [101].

Im Verlauf wurde die Ionenmobilitätsspektrometrie so weiterentwickelt, dass auch komplexe Proben, wie es auch Proben der Ausatemluft sind, analysiert werden können [3]. Sogar von Zellen abgegebene flüchtige Stoffe (VOC = volatile organic compounds) sind nachweisbar [109] [15]. Problem hierbei ist, dass biologische Analyte eine Vielzahl an Substanzen aufweisen, die ein ähnliches oder gleiches Ionenmobilitätsverhalten haben. Zudem erschwert die hohe Feuchtigkeit der Ausatemluft von bis zu 100% eine sichere Bestimmung einzelner Stoffe [5]. Daher wurden gekoppelte Verfahren entwickelt, die eine Vortrennung der zu analysierenden Stoffe vornehmen. Dies kann unter anderen durch eine Multikapillarsäule (MCC = multi-capillary column) geschehen [107].

Die Ionenmobilitätsspektrometrie basiert auf einer schnellen Trennung ionisierter Moleküle in der Gasphase. Dies ist möglich aufgrund der verschiedenen Ionenmobilität der Substanzen in einem elektrischen Feld bei Umgebungsdruck, in einem Driftgas wie z.B. synthetischer Luft oder in einer Driftröhre [25].

Zur Ionisierung der Substanzen wird UV-Licht, β -Strahlung oder Mikro-Plasma [102] verwendet, was je nach Analyt zu unterschiedlichen Empfindlichkeiten und Selektivitäten führt. Nach Durchtritt der ionisierten Moleküle durch ein zyklisch öffnendes Gitter, erfolgt die Trennung der jeweiligen Ionen mit einem entgegengerichteten Driftgas-Fluss in der Driftröhre. Diese wird durch die Anzahl der Kollisionen mit neutralen Molekülen im schwachen elektrischen Feld bestimmt. Hierbei kollidieren kleinere Moleküle seltener und werden geringer abgebremst als größere.

Die Detektion der Ionen erfolgt über eine Faraday-Platte. Hier werden kleine elektrische Ströme im Bereich von Nano- bis Picoampere zeitabhängig anhand der Mobilität der ankommenden Ionen erzeugt. Die Höhe der Spannung korreliert hierbei mit der Menge gleichzeitig auftreffender Ionen. Ein einzelnes Spektrum wird so innerhalb von 10 - 100 Millisekunden, abhängig von Länge der Driftröhre und jeweiliger Ionenmobilität, erfasst. Zudem wird eine sehr niedrige Nachweisgrenze bis hin zu parts per trillion (ppt) erreicht [4].

Um in komplexen biologischen und medizinischen Proben gleiches Mobilitätsverhalten, Luftfeuchtigkeitsartefakte und die bevorzugte Bildung von Molekülen mit hoher Protonenaffinität aufgrund des Ionisierungsvorganges und daraus resultierend Verzerrung der Detektion zu vermeiden, findet eine Vortrennung mit einer Multikapillarsäule statt [103].

Multikapillarsäulen (Abb. 4) sind ähnlich den Gas-Chromatographie-Säulen mit dem Vorteil, dass sie sich aus multiplen „GC“-Säulen sehr kurzer Länge zusammensetzen. Daher können sie größere Probenmengen verarbeiten und erzielen eine gute Separation, die sich in höheren Intensitäten widerspiegelt. Zusätzlich benötigen verschiedene Moleküle unterschiedliche Zeit, um die Kapillaren zu durchschreiten, was einen zusätzlichen Parameter für die Ionenspektren liefert: Die Retentionszeit (RT).

Aufgrund des Aufbaus von 1000-1400 Kapillarbündeln, jeweils mit einem Innendurchmesser von ungefähr 40-200 μm , und einer inneren Beschichtung mit einer 0,2 μm dicken stationären Phase, meist ein Silikonpolymer, kann neben der Trennung der Substanzen auch eine Abtrennung des Wasserdampfes erfolgen. Dies ist gerade im Bereich der Atemanalysen ein großer Vorteil. Andere Verfahren mit Einsatz von Flüssigkeitssorptionsmitteln oder Membrantrenneinheiten können mit dem Verlust von Teilen des Analytstoffes einhergehen, was bei Nachweisgrenzen im Spurenbereich große Auswirkungen haben kann [19]. Die Temperatur der Multikapillarsäule wird konstant auf 40°C oder 70°C gehalten.

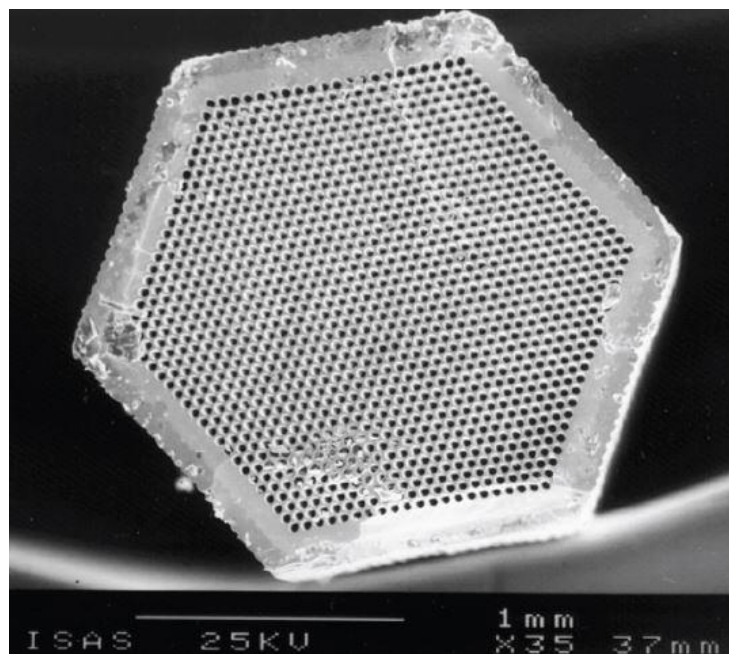


Abbildung 4: Multikapillarsäule im Querschnitt [Q2]

Nach der Separation in der Multikapillarsäule gelangt die Probe in die Ionisationskammer des IMS und wird wie zuvor beschrieben analysiert. Durch Integration aller Spektren in Zusammenschau mit spezifischen Retentionszeiten können zuverlässige Angaben über enthaltene Substanzen getroffen werden. Abbildung 5 zeigt schematisch den Aufbau eines MCC-IMS.

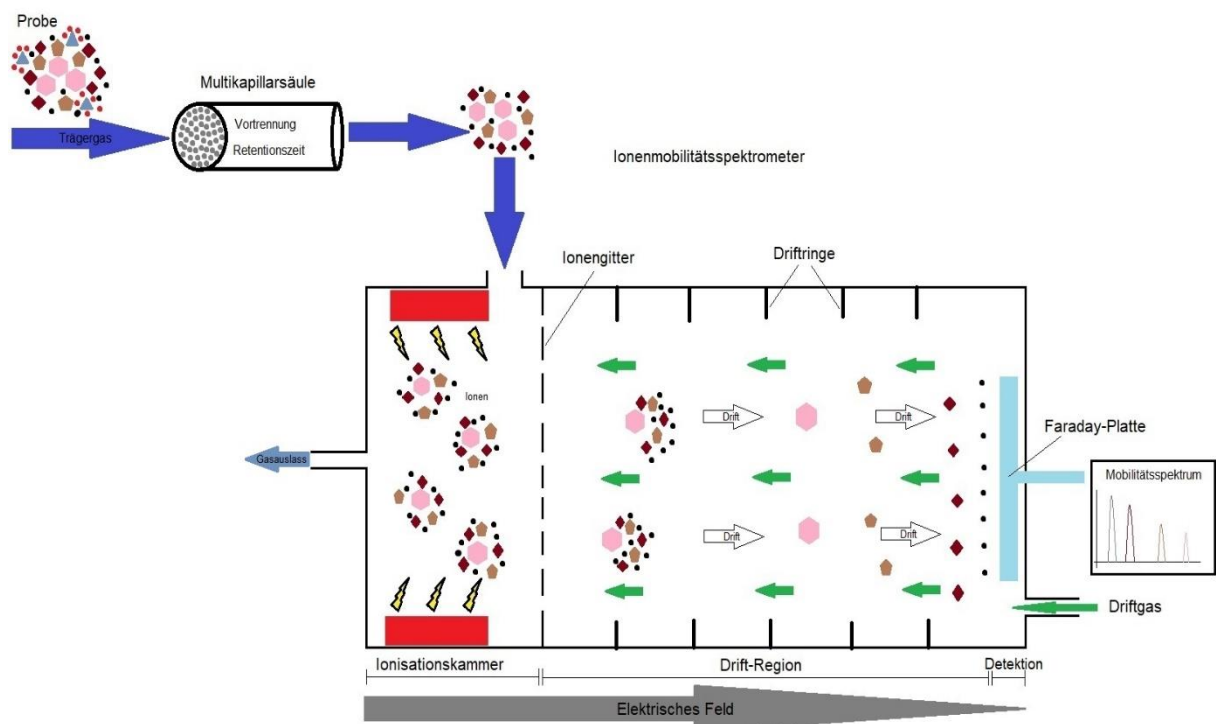


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines MCC-IMS [Q3]

2.4 Ein-Lungen-Ventilation

Bei thoraxchirurgischen Operationen, insbesondere bei Eingriffen an der Lunge, wird zur Herstellung optimaler Operationsbedingungen eine Ein-Lungen-Ventilation benötigt. Hauptziele hierbei sind eine sichere Ruhigstellung der zu operierenden Lunge und die Vermeidung einer Hypoxämie bzw. Hyperkapnie, sowie die Vorbeugung von Bronchospasmen. Mithilfe eines Doppel-Lumen-Tubus können beide Lungenflügel funktionell voneinander getrennt werden (vgl. Abb. 6). Somit ist eine separate Ventilation und Absaugung, sowie separate Applikation von PEEP und CPAP möglich. Um Fehllagen zu vermeiden, sollte die Lage fiberendoskopisch kontrolliert werden. Hierbei sollte über das tracheale Lumen die Karina und die korrekte Cuff-Position im Hauptbronchus, sowie über das bronchiale Lumen die regelrechte Lage der Spitze proximal des Oberlappenbronchus dargestellt werden. Die Deflation des nicht ventilierten Lungenflügels hat Auswirkungen auf den Gasaustausch. Eine kontrollierte Beatmung und eine komplette Muskelrelaxation sind zwingend erforderlich, um einen insuffizienten Gasaustausch durch eigenständige Atembewegungen mit Mediastinalpendeln und paradoxer Atmung zu vermeiden [85].

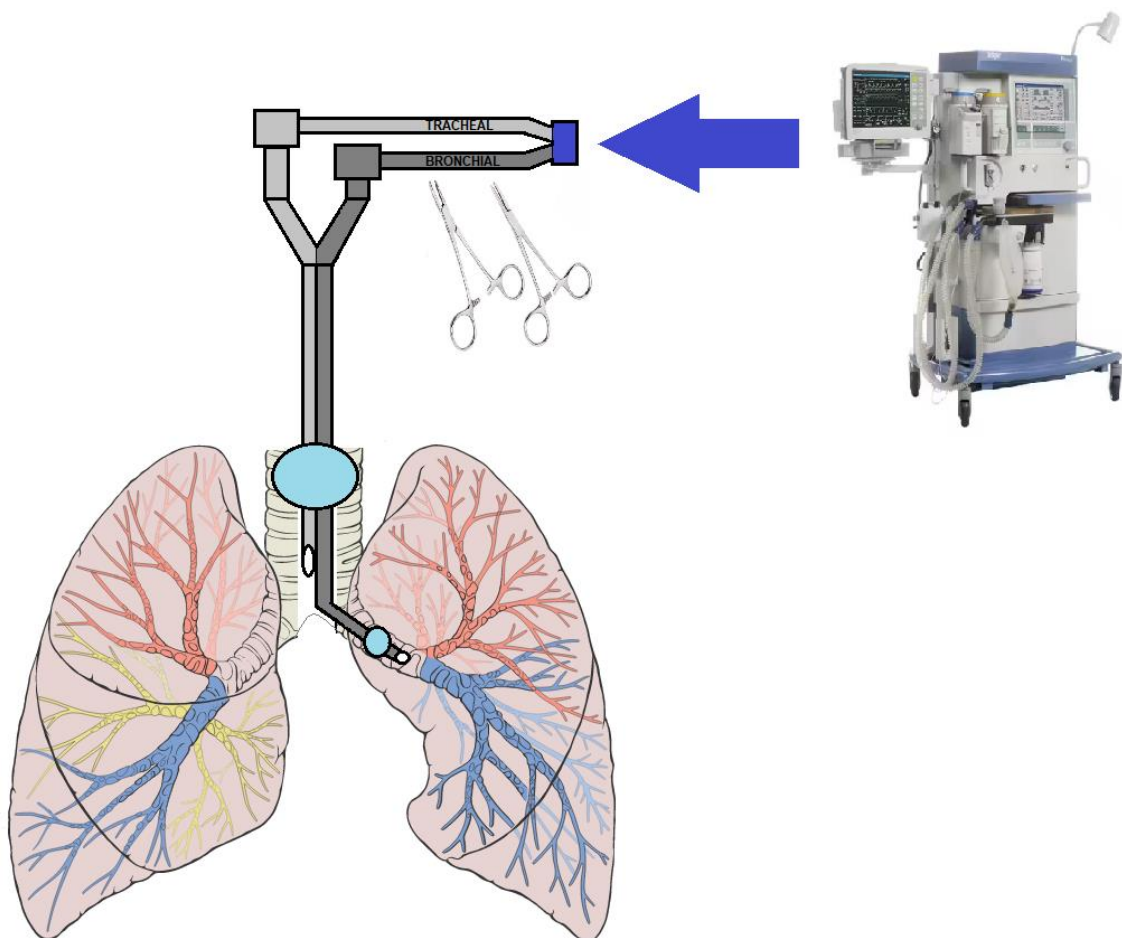


Abbildung 6: Eigene Darstellung Funktionsweise DLT

Durch die Ein-Lungen-Ventilation nimmt das intrapulmonale Rechts-Links-Shunt-Volumen zu und kann bis zu 40% betragen. Blut der nicht beatmeten Lunge wird dem arterialisierten Blut beigemischt, ohne am Gasaustausch teilzunehmen. Hieraus resultiert ein Abfall des PaO_2 . Die Dimension des PaO_2 -Abfalls wird von mehreren Faktoren wie z.B. der Perfusion des nicht belüfteten Lungenflügels beeinflusst. Diese ist abhängig vom Gefäßstatus, der chirurgischen Manipulation, vom Herzzeitvolumen (HZV) und vom Euler-Liljestrand Mechanismus (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion). Physiologischerweise reagieren die pulmonalarteriellen Gefäße auf eine lokale Hypoxie mit einer Depolarisation und Aktivierung spannungsabhängiger L-Typ-Calciumkanäle, was über weitere Aktivierungskaskaden zur Kontraktion der Gefäßmuskelzellen führt. Dies erhöht den lokoregionären Strömungswiderstand und optimiert somit das Ventilations-Perfusions-Verhältnis durch Umverteilung der Durchblutung in Bereiche besserer Belüftung. Das Rechts-Links-Shunt-Volumen wird vermindert. Ein insuffizienter Gefäßstatus und eine chronische Lungenparenchymschädigung reduzieren in Abhängigkeit des Schweregrades ebenfalls die Perfusion, was auch das Rechts-Links-Shunt-Volumen senkt. Die chirurgische Manipulation und Traumatisierung des Lungengewebes führt einerseits zu verminderter Perfusion, jedoch auch zur Freisetzung lokal vasodilatierender Mediatoren [105]. Dies resultiert in sehr variablen Auswirkungen [85]. Zudem nimmt mit steigendem HZV das Shunt-Volumen zu und umgekehrt.

Der Euler-Liljestrand Mechanismus wird über den regionalen alveolären und pulmonalkapillaren O_2 -Partialdruck reguliert und kann eine deutliche Shuntreduktion bewirken. Dementsprechend muss im beatmeten Lungenflügel eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes durch z.B. niedrige FiO_2 , Hypothermie und Hyper- oder Hypokapnie vermieden werden. Gegenteilig verhält es sich im nicht belüfteten Lungenflügel. Hier muss ein Abfall des Gefäßwiderstandes vermieden werden, wie es bei Vasodilatoren (z.B. Nitrate, Kalziumantagonisten, Prostacyclin, etc.) der Fall ist. Auch die klinische Relevanz der Auswirkungen volatiler Anästhetika auf den Euler-Liljestrand Mechanismus werden kontrovers diskutiert. Intravenöse Anästhetika zeigen hierauf keinen relevanten Einfluss [66,100].

Weitere Einflussparameter auf den PaO_2 sind die generelle Lungenfunktion in Bezug auf Vorschädigungen, insbesondere der belüfteten Lunge, der Beatmungsmodus und die (Seiten-) Lagerung des Patienten.

Darüber hinaus treten im Verlauf der Operation weitere beeinflussende Faktoren auf. In der belüfteten Lunge kommt es zur Bildung von Mikroatelektasen und einer Zunahme von extravaskulärer Flüssigkeit. Zudem kann ein zu hoher PEEP zu einer Umverteilung mit

Perfusion des nicht belüfteten Lungenflügels führen, was einen Anstieg des Shunt-Volumens zur Folge hat. Auch zu hohe inspiratorische O_2 -Konzentrationen können sogenannte Resorptionsatelektasen bedingen, bei denen die Alveolen nach Aufnahme des Sauerstoffs aufgrund von fehlendem stabilisierendem Stickstoff kollabieren.

Unbeeinflusst bleibt die CO_2 -Elimination, da der belüftete Lungenflügel entlang des Konzentrationsgefälles entsprechend mehr CO_2 abgeben kann. [84]

2.5 Fragestellung der Arbeit

Bisher ist der Effekt einer Ein-Lungenventilation auf die ausgeatmete Menge an Propofol unklar. Die Verkleinerung der Lungenoberfläche zum Gasaustausch, sowie die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand Mechanismus) während der Beatmung nur eines Lungenflügels sind mögliche, aber theoretisch gegensätzliche Faktoren, welche die ausgeatmete Propofol-Konzentration beeinflussen können.

Ohne, dass diese pharmakokinetischen Einflussfaktoren im Vorfeld bekannt sind, ist es möglicherweise nicht sinnvoll, die Propofol-Atemgas-Konzentration zur Narkosesteuerung bei Ein-Lungen-Ventilation zu nutzen.

Deshalb wurden die Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft gemessen und zu korrespondierenden Plasmakonzentrationen während Ein- und Zwei-Lungen-Ventilation normiert.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

- 1) Eine Ein-Lungen-Ventilation reduziert die Menge des zur Plasma-Konzentration normierten volatilen Propofols [ng/min pro µg/ml] um 15%.
- 2) Nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation kommt es zum Wiederanstieg der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft auf das Ausgangsniveau.
- 3) Dieser Abfall bzw. Anstieg kann auch in vitro bei Begasung von Doppel-Lumen-Tuben mit flüchtigem Propofol während Ein- bzw. Zwei-Lumen-Ventilation beobachtet werden.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Genehmigung

Vorliegende Multicenter-Beobachtungsstudie wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes (Studienzentrum 1) sowie am Universitätsklinikum Marburg (Studienzentrum 2) Deutschland durchgeführt.

Vor Beginn der Patientenmessungen erfolgte die Zustimmung durch die zuständigen Ethikkommissionen unter den Identifikationsnummern 09/18, 02. März 2018, Ärztekammer Saarland, Saarbrücken, Deutschland und 41/18, 15. Mai 2018, Ethikkommission Marburg, Deutschland. Zudem wurde die Studie im deutschen Register klinischer Studien (DRKS) unter der ID 00014788 registriert. Die aktuellen Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien (STROBE-Kriterien) wurden eingehalten.

3.2 Studiengröße und Poweranalyse

Die Ermittlung der Mindeststichprobengröße erfolgte vor Beginn der Datenerhebung mittels „G*Power 3.1“ (Universität Düsseldorf, Deutschland; Download des Tools am 15.01.2018 über die URL: <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>).

Unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests wurde die Differenz zwischen 2 übereinstimmenden Paaren als Mittelwert ermittelt. Hierbei war ein Alpha-Fehler von 0.05, eine Power (Potenz) von 0.95, eine Standardabweichung der Differenz von 0.5 und eine Effektgröße von 0.3 gegeben.

Mit einer erwarteten Differenz von 15 % der Propofolkonzentration in der Ausatemluft zwischen Zwei- und Ein-Lungen-Ventilation errechnete sich die Mindeststichprobengröße auf 147 Patienten pro Beatmungs-Gruppe. Somit mussten bei jedem Patienten mindestens 5 Blutprobenmessungen zum Nachweis des erwarteten Unterschieds zwischen den Gruppen erfolgen.

3.3 Patientenauswahl

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde geschlechtsunspezifisch ausgewählt. Eine Altersbegrenzung nach oben bestand nicht. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich an der Uniklinik des Saarlandes, bzw. an der Uniklinik Marburg einem elektiven thoraxchirurgischen Eingriff, bei welchem eine Ein-Lungen-Ventilation aus operativen Gründen erforderlich war. Dieser thoraxchirurgische Eingriff konnte in endoskopischer oder auch offener Technik erfolgen. Die ausführliche Aufklärung über Ablauf, Inhalt und mögliche Risiken der Studie, sowie die schriftliche Einverständniserklärung erfolgte spätestens am Vortag vor geplantem operativen Eingriff (Abb. 19, 20 und 21 im Anhang zeigen die Patienten-Informationen, die Einwilligungserklärung und Hinweise zum Datenschutz).

Alle Patienten erhielten eine totale intravenöse Allgemein-Anästhesie (TIVA) und benötigten perioperativ einen arteriellen Katheter, welcher im Rahmen der Anästhesie-Einleitung gelegt wurde. Hierdurch konnten wiederholte studienbedingte Blutentnahmen ohne zusätzliche Punktion erfolgen. Der körperliche Status betrug nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) zwischen I-III. Zudem waren alle Patienten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme mindestens 18 Jahre alt und hatten einen Body Mass Index (BMI) von weniger als 35 kg/m².

Eine zusätzliche signifikante kardiale, hepatische, renale, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankung durfte nicht vorliegen. Weitere Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für Propofol oder Remifentanyl, sowie eine Teilnahme an einer anderen Studie bis 30 Tage vor Einschluss in vorliegende Studie, Schwangerschaft oder Stillzeit, eine laufende Nierenersatztherapie, Drogenabusus, oder infektiöse Vorerkrankungen wie z.B. HIV oder Hepatitis.

3.4 EDMON

Wesentlicher Bestandteil vorliegender Studienmessungen war der Exhaled Drug Monitor der Firma BBraun („EDMON“, BBraun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) (Abb. 7 und 8). Dieser wurde von der B & S Analytik GmbH (Dortmund, Deutschland) und dem Center of Breath Research (Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland) entwickelt. Die analytische Validierung erfolgte mit Entwicklung einer Kalibrationskurve durch *Maurer et al.* [72]. Die klinische Validierung fand durch *Kreuer et. al.* [57] statt. Der EDMON ist das erste CE-Zertifizierte Medizinprodukt, welches kontinuierlich die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft bei Patienten während Allgemein-Anästhesie misst. Basierend auf Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometrie werden die Konzentrationen des volatilen Propofols im Spurenbereich von parts per billion (ppb) ermittelt und diese in einem Trend-Diagramm auf dem Display des Gerätes dargestellt. Die gemessenen Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft korrelieren innerhalb eines pharmakokinetischen Modells und einer zeitlichen Verzögerung mit den Propofol-Plasma-Konzentrationen, wie *Kreuer et. al* anhand pharmakokinetischer Modelle zeigen konnte [57].



Abbildung 7: Propofol-Monitor Edmon [Q4]



Abbildung 8: Darstellung des EDMON im klinischen Setting

aus [106]; © D. Dreyer

3.5 Arbeitsplatz

Alle Messungen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft wurden im Zentral-OP in den Operationssälen der thoraxchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Homburg und Marburg durchgeführt. Hierfür wurde vom Center of Breath Research ein mobiler Arbeitsplatz bereitgestellt (Abb. 9). Auf diesem befanden sich die Messeinheit „EDMON“, reine synthetische Luft in einer 10 L Gasflasche (Alphagaz Luft, Air Liquide, Düsseldorf, Deutschland), ein Laptop zur Aufzeichnung und Archivierung der erhobenen Daten und eine unterbrechungsfreie Stromversorgungseinheit.

Ein weiterer Bestandteil des Messwagens waren 2 Perfusorpumpen (Perfusor Space TCI, Firma BBraun, Melsungen, Deutschland) zur Narkoseführung, sowie ein Patientenmonitor (IntelliVue MX550, Firma Philips, Amsterdam, Niederlande), beide im Vorfeld mit der Aufzeichnungs-Software gekoppelt. Somit konnten die intraoperativen Flussraten von Propofol und Remifentanyl, sowie die Kreislauf-Parameter dokumentiert werden.

Nach Eintritt aus dem Einleitungssaal in den Operationssaal wurde der Laptop per Kabel mit dem Beatmungsgerät verbunden und die Beatmungs-Parameter ebenfalls von der Software erfasst.

Der Messwagen wurde am Kopfende des Patienten platziert.



Abbildung 9: Mobiler IMS-Arbeitsplatz [Q5]

3.6 Protokoll

3.6.1 Narkose

Die TIVA erfolgte mittels Propofol-Perfusor (Propofol 2%), eingestellt nach dem Modell von Marsh [68] als Target Controlled Infusion (TCI). Der Remifentanil-Perfusor (Remifentanil 50µg/ml) wurde nach dem Modell von Minto [76,77] ebenfalls als TCI eingestellt. Beide erfolgten im Plasma-Modus und waren periphervenös angeschlossen.

Die Plasma-Zielkonzentration (Propofol und Remifentanil) wurde nach klinischen Erfordernissen durch den narkoseführenden Anästhesisten, welcher nicht in der Studie involviert war, gewählt.

Je nach peri- und postoperativem Bedarf wurde die Vollnarkose mit Atracurium und einer Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Sufentanil ergänzt.

3.6.2 Intubation

Damit intraoperativ von einer Zwei- auf eine Ein-Lungen-Ventilation umgestellt werden konnte, erfolgte die Intubation mit einem linksseitigem Doppel-Lumen-Tubus (Studienzentrum 1, Homburg: Firma Rüsch, Teleflex, Fellbach, Deutschland (Abb. 10) und Studienzentrum 2, Marburg: Firma Epsa, Medicoplast, Illingen, Deutschland). Über einen Klemm-Mechanismus konnte so im späteren Operationsverlauf isoliert der linke Lungenflügel über entsprechendes Lumen oder der tracheale Schenkel zur isolierten Beatmung des rechten Lungenflügels genutzt werden. Der Tubus blieb bis unmittelbar vor der Intubation verpackt, als Gleitmittel wurde lediglich steriles Wasser verwendet.

Im Anschluss an die Intubation wurde die regelrechte endotracheale Lage des Doppel-Lumen-Tubus mit einem Bronchoskop kontrolliert. Zudem fand eine weitere fiberoptische Kontrolle nach Lagerung des Patienten statt.



Abbildung 10: Doppel-Lumen-Tubus Firma Teleflex [Q6]

3.6.3 Beatmung

Alle Patienten wurden mit dem Beatmungsgerät „Primus“ (Firma Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet. Hierbei handelt es sich um ein halbgeschlossenes System, welches die Expirationsluft nach chemischer Elimination von CO₂ anteilig dem Patienten wieder zuführt und das nicht rückgeführte Gasgemisch als Überschussgas aus dem System ableitet. Klinischer Vorteil hiervon ist die Atemgasklimatisierung im Sinne von Anfeuchtung und Erwärmung des Atemgases, welches die physiologische Funktion des oberen Respirationstraktes übernimmt und somit einen protektiven Effekt auf die Lungenfunktion hat [2,10,13].

Volumen- und druckkontrollierte Beatmungsmodi kamen entsprechend der Auswahl des narkoseführenden Anästhesisten zur Anwendung. Die Einstellung der Beatmungsparameter erfolgte mit dem Ziel der Normoxie und Normokapnie. Der Frischgaszufluss wurde auf 1L / min eingestellt.

Um eine Absorption des flüchtigen Propofols in der Ausatemluft durch die Heat-and-Moisture-Exchange-Filter (HME) (Humid-Vent-Filter Compact S, Teleflex Medical, Athlone, Irland) zu vermeiden, erfolgte der Anschluss dieser erst nach der Probennahmestelle am in- und expiratorischen Schenkel des Beatmungsgerätes. Bei jedem Patienten wurde ein neues Beatmungsschlauchsystem verwendet.

Die Atemgas-Probennahme erfolgte über ein „T-Stück“ (VBM Medizintechnik, Sulz am Neckar, Deutschland), welches am Endotrachealtubus befestigt wurde und mit dem EDMON über einen 1,8m langen PTFE-Probenschlauch (Bohlender, Grünsfeld, Deutschland) konnektiert wurde.

3.6.4 Monitoring

Alle Patienten erhielten ein BIS-Monitoring (Bispektral Index) zur Evaluierung der Narkosetiefe mit Zielwerten zwischen 40 und 60. Ein hämodynamisches Monitoring erfolgte nach Klinikstandard bei thoraxchirurgischen Eingriffen (EKG, SpO₂, CO₂, ABP). Arterielle Blutgasanalysen (BGA) wurden nach klinischen Anforderungen sowie zusätzlich zu Beginn und Ende der Ein-Lungen-Ventilation durchgeführt. Alle Patienten erhielten während der Operation eine kristalloide balancierte Infusion.

3.6.5 Aufzeichnung

Die Propofol- und Remifentanyl-Perfusor-Laufraten, das hämodynamische Monitoring, die BIS-Werte, die Beatmungsparameter und die ermittelten Propofol-Messwerte in der Atemluft wurden automatisiert per Software (CLINEDMON Version 1.1) (Abb. 11) erfasst und aufgezeichnet. Der Beginn und das Ende der Ein-Lungen-Ventilation, fiberoptische Lagekontrollen des Endotrachealtubus, Lagerung des Patienten, sonstige besondere Ereignisse sowie die Entnahme der arteriellen Blutproben erhielten in der Software einen manuell eingetragenen digitalen Zeitstempel.

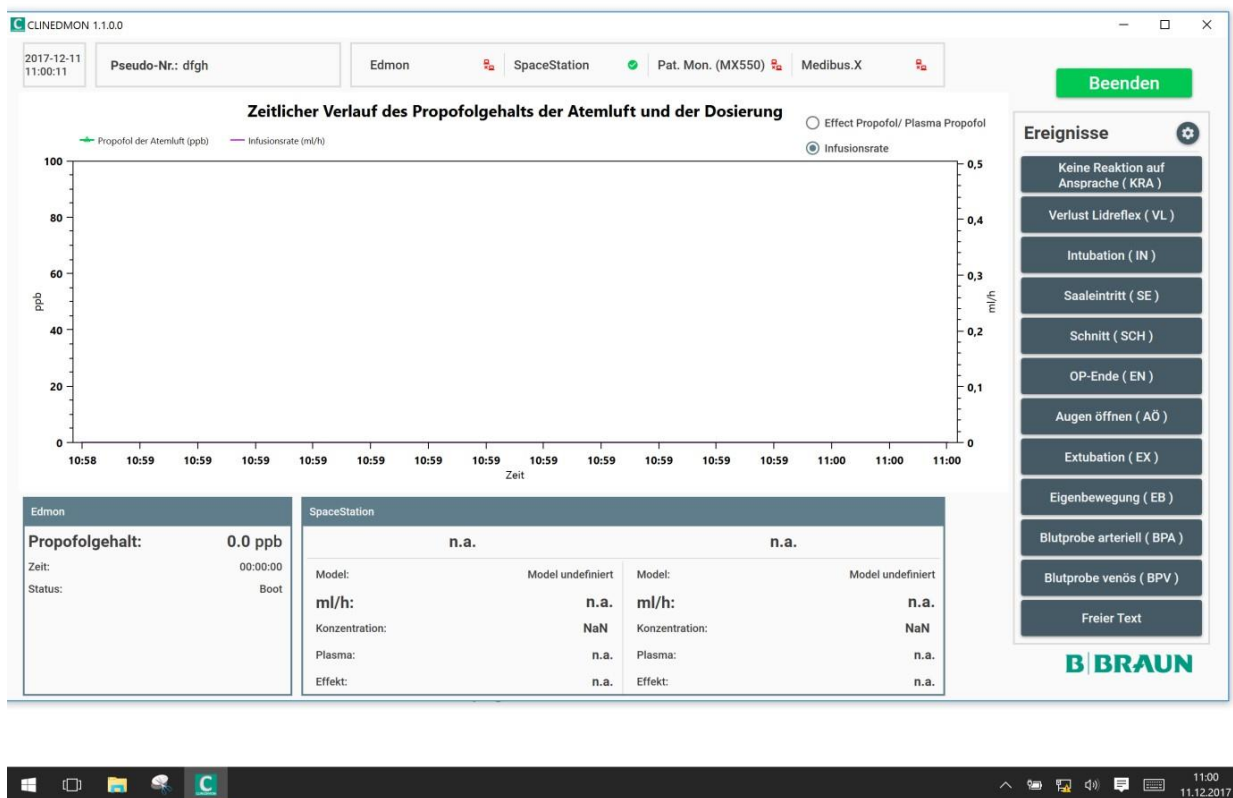


Abbildung 11: Software CLINEDMON [Q7]

3.7 Messungen

3.7.1 Blutproben

Fünf Minuten nach Narkose-Einleitung sowie im weiteren Abstand von 20 min wurden arterielle Blutproben (2 ml) entnommen. Zusätzlich erfolgten Abnahmen ca. 5 - 10 min nach jeder Änderung der Propofol-Zielkonzentration im Blutplasma (TCI).

Während der Ein-Lungen-Ventilation wurde das Zeitintervall der Blutentnahme auf 15 min verkürzt.

Alle Probenentnahmen wurden manuell mit einem digitalen Zeitstempel in der Software dokumentiert und direkt nach Abnahme gekühlt gelagert.

Um das Blutplasma gewinnen zu können wurden diese unmittelbar nach Abschluss der Operation mit 3500 rpm (Modell 4-16 KL, Sigma, Osterode am Harz, Deutschland) zentrifugiert. Anschließend konnte das Blutplasma als Überstand entnommen und bis zur weiteren Auswertung bei -80°C eingefroren werden.

Eine Menge von 0,6 mL Blutplasma wurde für die Blutproben-Vorbereitung mittels Festphasen-Extraktion benutzt [74].

Hierbei wird der zu analysierende Analyt mithilfe eines Filtermaterials (stationäre Phase) aufgereinigt und konzentriert. Der Analyt bindet reversibel an die stationäre Phase und Verunreinigungen wie z. B. Salze und Lipide können ausgewaschen werden. Anschließend wird der aufgereinigte Analyt in einem kleineren Volumen als in der Ursprungsprobe von der stationären Phase eluiert.

Durch Schaffung einer einfacheren Matrix-Umgebung wird so die nachfolgende Analyse verbessert, da Störungen wie starkes Hintergrundrauschen und unplausible Peaks reduziert und gleichzeitig die Empfindlichkeit auf den Zielanalyten erhöht wird [97].

Lipophile Verbindungen aus biologischen Proben, wie auch Propofol, können mittels Festphasen-Extraktion separiert [88] und anschließend über eine Flüssigchromatographie gekoppelte Massenspektrometrie quantifiziert werden.

Maurer et. al entwickelten und validierten ein vollautomatisiertes Inline-Probenvorbereitungssystem mit direkter Injektion in die Flüssigchromatographie gekoppelte Massenspektrometrie, welches die benutzerunabhängigen Messungen erleichterte und die Extraktion des Propofols aus dem Blutplasma beschleunigte [74].

Die chromatographische Trennung wurde mit einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-System (HPLC, Agilent 1260 Infinity series Liquid Chromatography System, Agilent, Waldbronn, Deutschland) durchgeführt. Die Detektion erfolgte an einem Atmosphärendruck-Ionisationselektrospray-gekoppelten Massenselektionsdetektor Model G 6130 BA (LC / MS, Agilent, Waldbronn, Deutschland).

Für jeden Patienten wurde eine Kalibrationskurve mit neun leeren Plasmaproben mittels lyophilisiertem (=gefriergetrocknetem) medikamenten-freiem Serum (Bio-Rad, München, Deutschland) erstellt, welche mit Propofol-Konzentrationen von 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5 und 0.25 µg / mL mithilfe eines zertifizierten Referenz-Standards (Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland) vorbereitet wurden. Um die Kalibrationskurve zu erstellen, wurde die Fläche unter der Kurve (peak area) gegen die jeweiligen Konzentrationen in einer linearen Korrelation aufgetragen. In jedem Messlauf wurden jeweils zwei Qualitätskontrollproben der Konzentrationen 1, 4 und 6 µg / mL Propofol zur Prüfung der Validität des Messlaufs gemessen [74].

Die Messungen aller Kalibrations-, Patienten- und Qualitätskontrollproben erfolgten als Triplikate.

Die Linearität der Kalibrierung wurde an drei verschiedenen Tagen während Validierung der Methode mit einem $R^2 = 0.98$ verifiziert. Abnahmekriterium für einen erfolgreichen Mess-Durchgang war ein Determinationskoeffizient von mindestens $R^2 = 0.98$ für die Kalibrationskurve.

Die Berechnung der unteren Nachweisgrenze von 0,0016 µg / ml und der unteren Bestimmungsgrenze von 0,048 µg / ml erfolgte unter Zuhilfenahme der Standardabweichung der y-Achsenabschnitte der Regressionsgeraden sowie der Steigung der Kalibrationskurve.

Die Tages-Präzision der Messmethode wurde als relative Standardabweichung (RSD) von zwei Qualitätskontrollproben (QC), zusammengefasst zu einer, berechnet. Somit ergaben sich folgende Werte für entsprechende QC: für 1 µg / ml eine RSD von $\pm 0.3\%$, für 4 µg / ml $\pm 0.1\%$ und für 6 µg / ml $\pm 0.5\%$. Jede dieser Qualitätskontrollproben wurde als Dreierkombination gemessen.

Um die Ungenauigkeit zwischen verschiedenen Tagen und die daraus resultierenden Abweichungen in Bezug auf die Kalibration und Ergebnisse zu minimieren, wurden die oben beschriebenen Messungen einmal nach 14 Tagen wiederholt. Hierbei ergaben sich folgende RSD: 7.1%, 3.6% und 1%.

3.7.2 Ausatemluft

Die Atemproben wurden über ein T-Stück (Abb. 12), welches direkt am Y-Stück des Doppel-Lumen-Tubus konnektiert war, abgenommen. Hieran war ein 1,8 m langer Polytetrafluoroethylen-Schlauch (PTFE) (Bohlender, Grünsfeld, Deutschland) mittels zwei Luer-Lock-Anschlüssen zwischengeschaltet, mit dem die Ausatemluft-Probe zum Messgerät geführt wurde.

Die Bestimmung der ausgeatmeten Propofolkonzentration (ppb) wurde anschließend automatisiert über das Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometer „EDMON“ (BBraun, Melsungen, Deutschland) mit einem Messintervall von 60 Sekunden durchgeführt. Zu Beginn der Narkoseeinleitung erfolgten insgesamt 3 Leermessungen bei dichter Maskenbeatmung im Rahmen der Präoxygenierung (Baseline). Anschließend wurden die Proben in einminütigen Intervallen bis zur Extubation quantifiziert. Zudem wurden 3 weitere Zyklen nach Extubation gemessen.



Abbildung 12: T-Stück © M. Seidel

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SigmaPlot (Version 12.5, Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Mithilfe des Shapiro-Wilk-Test wurden erhobene Daten auf Normalverteilung getestet und als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder Median (25 -75%) ausgedrückt.

Der Vergleich zwischen beiden Beatmungsgruppen (Ein- versus Zwei-Lungen-Ventilation) erfolgte unter Verwendung des zweiseitigen-ungepaarten-t-Test (bei Normalverteilung) oder wenn notwendig mithilfe des Mann-Whitney-Rangsummen-Test (bei nicht-Normalverteilung), jeweils mit einem Signifikanzniveau von $< 0,05$.

Die Menge des abgeatmeten Propofols wurde als Verhältnis von ausgeatmeten Propofol [ng/min] zur Propofol-Plasmakonzentration [$\mu\text{g/ml}$] definiert.

3.9 Berechnung der Propofol-Ausatemungs-Rate

Die Propofol-Ausatemungs-Rate (ng/min) wurde aus der gemessenen Propofolkonzentration in der Ausatemluft (ppb) und dem Atemminuten-Volumen (L/min) analog zu der allgemeinen Gasgleichung berechnet:

Allgemeine Gasgleichung: $p \times V = n \times R \times T$

Bei konstantem Atmosphärendruck ($p = 101,325 \text{ Pa}$) und bekannter Körpertemperatur ($T = 310,15 \text{ K} = 37^\circ\text{C}$) lässt sich das molare Volumen (V_m) aus der universellen Gaskonstante R ($= 8,314 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$) anhand nachfolgender Formel berechnen. Es beschreibt das Volumen, welches von $6,022 \times 10^{23}$ Teilchen (Avogadro-Zahl) eingenommen wird:

$$V_m = \frac{RT}{p}$$

Zudem lässt sich die Stoffmenge n durch $\left[\frac{m \text{ (Masse)}}{M \text{ (molare Masse)}} \right]$ beschreiben. Implementierung eines zeitlichen Faktors in Form des Atemminutenvolumens (AMV) und Einbringen der gemessenen Konzentrationen $[ppb]$ mit der molaren Masse M des Propofols sowie dem molaren Volumen V_m und Auflösung der allgemeinen Gasgleichung nach m resultiert in der Propofol-Ausatemungs-Rate:

$$\text{Ausatemungs Rate} \left[\frac{\text{ng}}{\text{min}} \right] = \text{Konzentration} [\text{ppb}] \times \frac{178.29 \left[\frac{\text{g}}{\text{mol}} \right]}{25.4564 \left[\frac{\text{L}}{\text{mol}} \right]} \times \text{AMV} \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right]$$

3.10 Adhäsion des flüchtigen Propofols an Doppel-Lumen-Tuben

3.10.1 In-Vitro-Messungen

Die Studienzentren Homburg und Marburg nutzten unterschiedliche Hersteller der Doppel-Lumen-Tuben. Aufgrund der bekannten Problematik der Adhäsion von Propofol an diversen Plastikarten [64,73] und der daraus resultierenden möglichen Beeinflussung der Messergebnisse, musste die Adhäsion des flüchtigen Propofols an der Innenfläche der verschiedenen Doppel-Lumen-Tuben quantifiziert werden.

Zur Quantifizierung der Adhäsion des volatilen Propofols an der Innenfläche der verschiedenen Doppel-Lumen-Tuben wurden diese in ein Reaktionsgefäß aus Perfluoroalkoxy-Polymer (PFA-Kunststoff) (Bola-Planschliff-Reaktionsgefäß PFA 2400 ml, Bohlender, Grünsfeld, Deutschland; Abb.15) eingeführt und dieses kontinuierlich mit einer definierten Menge von 10 ppb Propofol-Gas aus einem Test-Gas-Generator (HovaCAL 4836-VOC, Inspire Analytical Systems IAS GmbH, Oberursel, Deutschland) geflutet. Dieser Test-Gas-Generator ist eine Sonderanfertigung zur Kalibrierung von Propofol und enthält ausschließlich Komponenten, an welche Propofol nicht anhaftet. Somit können exakt definierte Propofol-Konzentrationen ausgegeben werden.

Die Temperatur des Gasgemisches wurde konstant auf 26°C und die relative Luftfeuchtigkeit auf 90% gehalten, um die Gegebenheiten während einer realen Beatmungssituation zu imitieren.

Die Verifizierung der vom Gasgenerator ausgegebenen Propofol-Zielkonzentration innerhalb des PFA-Reaktionsgefäßes erfolgte mithilfe eines MCC-gekoppelten Ionen-Mobilitäts-Spektrometer (EDMON, BBraun, Melsungen, Deutschland).

Über ein Y-Stück waren die proximalen Enden, d.h. die bronchiale und tracheale Spitze, des Doppel-Lumen-Tubus miteinander verbunden. Hieran angeschlossen war ein weiteres MCC-gekoppeltes-Ionen-Mobilitäts-Spektrometer (EDMON, BBraun, Melsungen, Deutschland), welches ebenfalls die Propofol-Konzentration des Gasgemisches, also am beatmungsseitigen Ende des Tubus, bestimmte.

Initial wurden 60 Minuten lang beide Schenkel des Doppel-Lumen-Tubus begast. Nachfolgend wurde der bronchiale Schenkel für weitere 60 Minuten unter kontinuierlich laufender Begasung abgeklemmt. Im Anschluss daran wurde der bronchiale Schenkel wieder zugeschaltet und beide Lumen für weitere 60 Minuten ventiliert.

Über die komplette Dauer der in-vitro Messungen wurde die Propofol-Konzentration von beiden MCC-gekoppelten Ionen-Mobilitäts-Spektrometern in Intervallen von jeweils 60 Sekunden gemessen.

Für jeden Doppel-Lumen-Tubus-Typ (Studienzentrum 1, Homburg: Firma Rüscher, Teleflex, Fellbach, Deutschland und Studienzentrum 2, Marburg: Firma Epsa, Medicoplast, Illingen, Deutschland) erfolgten insgesamt 3 Messvorgänge des zuvor beschriebenen Prozederes.

Abbildung 13 zeigt schematisch den Versuchsaufbau, Abbildung 14 den Aufbau im Labor.

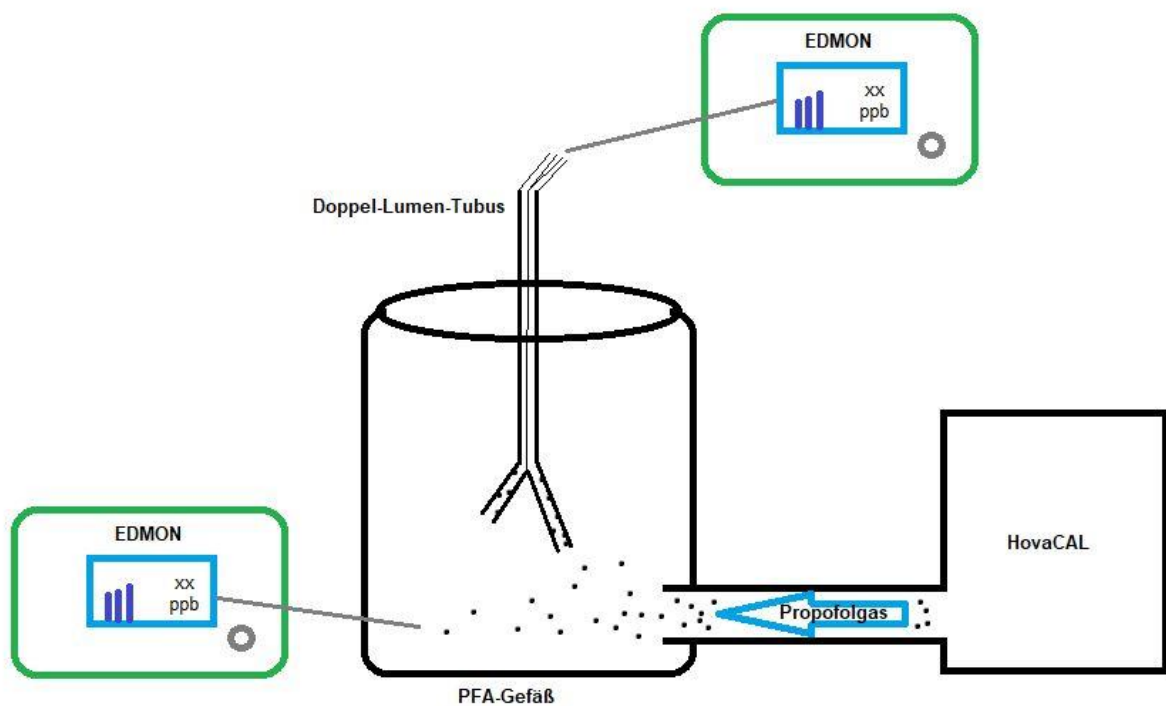


Abbildung 13: Schema Versuchsaufbau

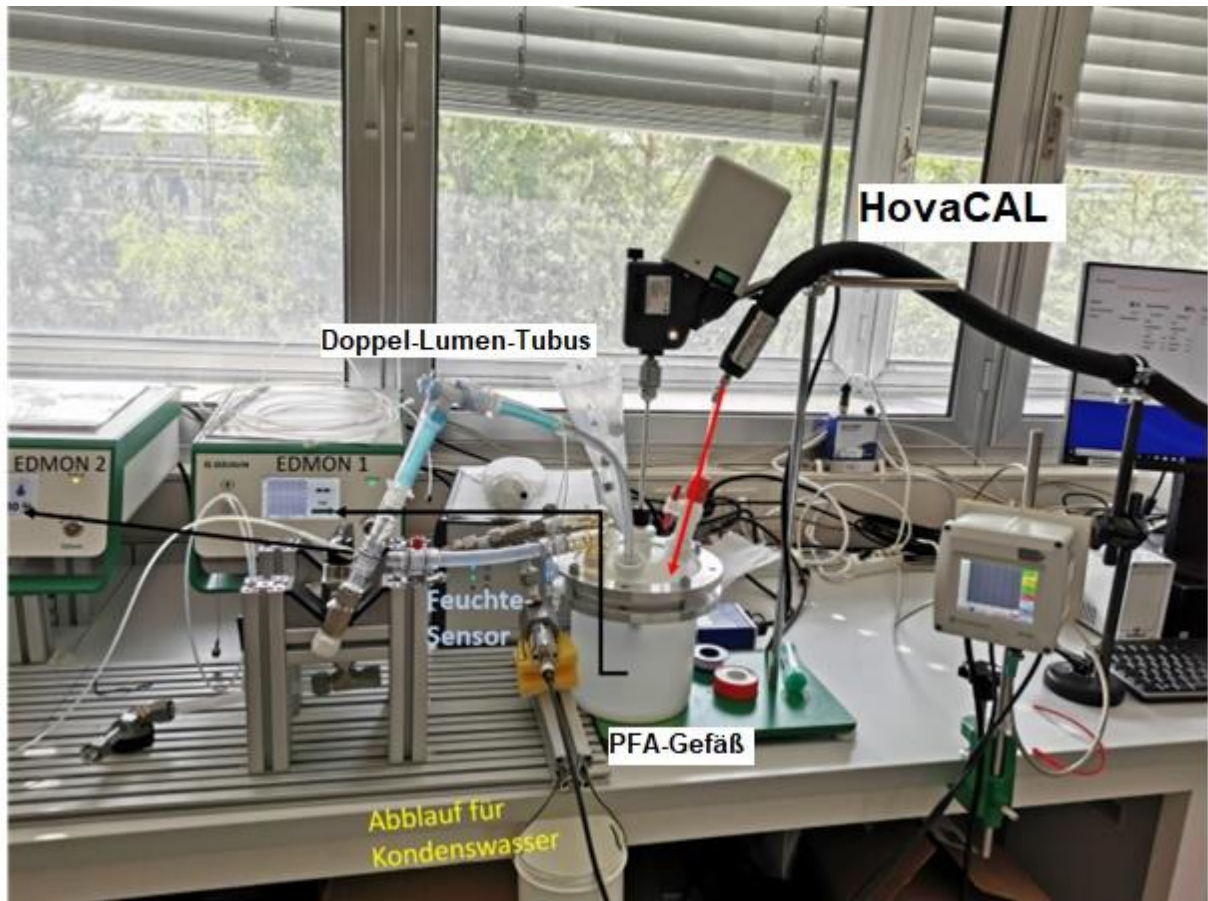


Abbildung 14: Versuchsaufbau im Center of Breath Research, Homburg

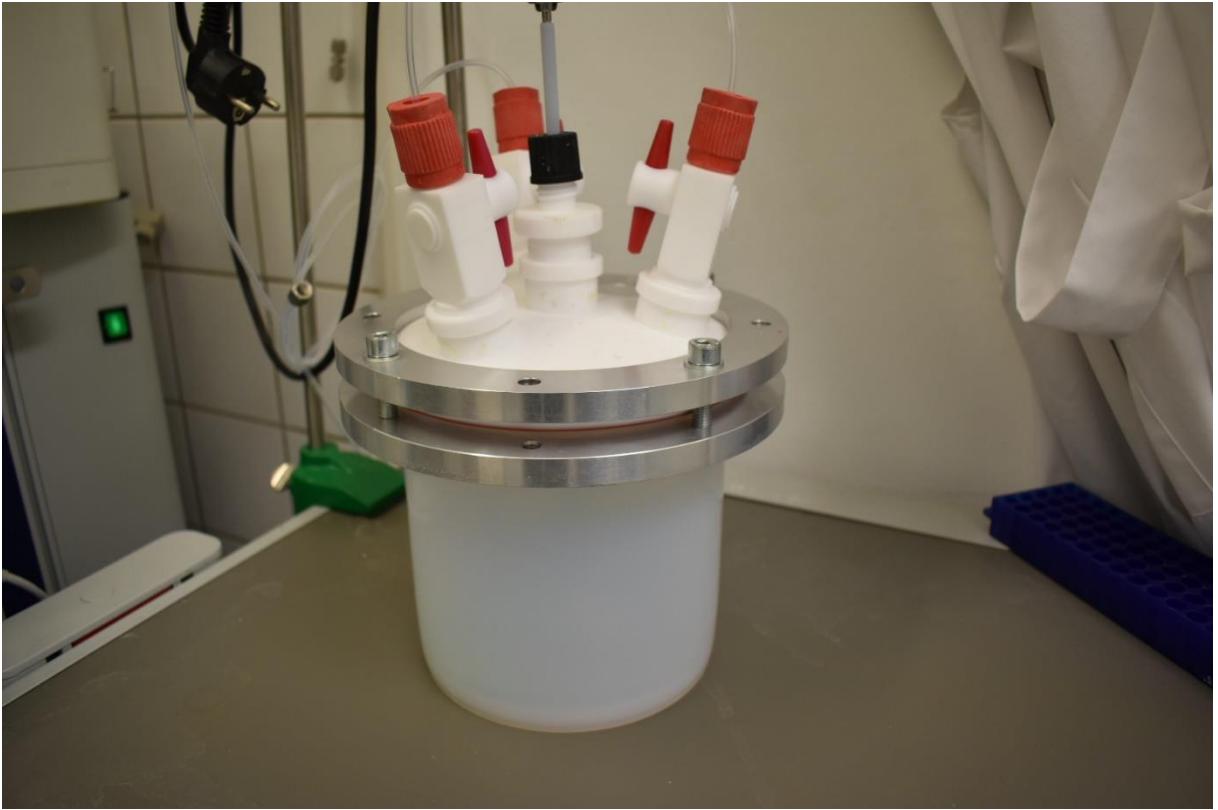


Abbildung 15: PFA-Gefäß © M. Seidel

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Die 30 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 59 (± 18) Jahre alt, hatten ein Körpergewicht von 72 (± 16) kg und waren 172 (± 10) cm groß. 19 Patienten waren männlich.

4.2 Konzentrationsmessungen und Beatmungsparameter

Abbildung 16 stellt den zeitlichen Verlauf der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft, sowie des Blutplasmas anhand einer exemplarischen Einzelmessung dar. Tabelle 2 zeigt ermittelte Beatmungs- und Kreislaufparameter sowie die Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl aufgeteilt nach Studienzentrum.

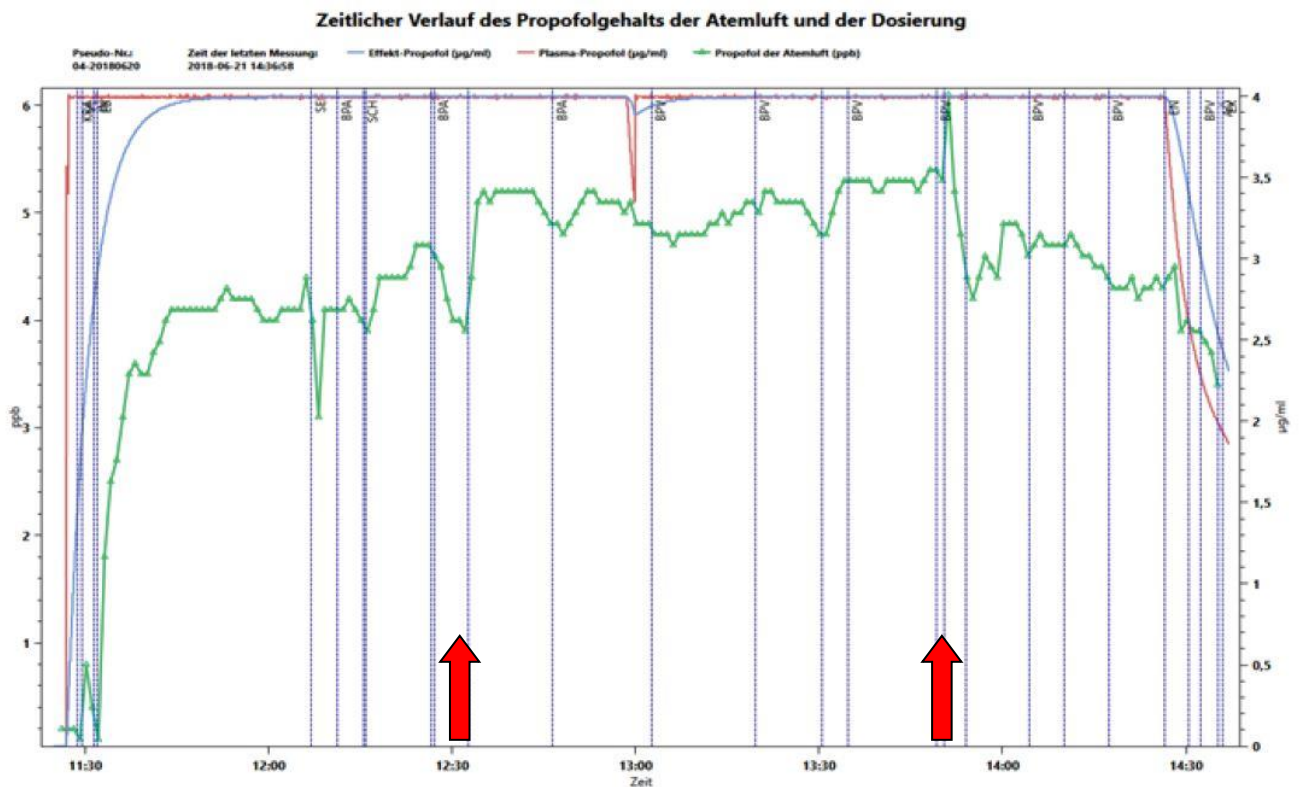


Abbildung 16: Exemplarische Darstellung einer mittels CLINEDMON erfassten Einzelmessung

Grün: Propofol-Konzentration in der Ausatemluft (ppb)

Rot: Propofol-Blutplasma-Konzentration (nach TCI Marsh, $\mu\text{g} / \text{ml}$)

Blau: Propofol-Konzentration im Effekt-Kompartiment (nach TCI Marsh, $\mu\text{g} / \text{ml}$)

Neben der Dokumentation lässt sich auch anhand des abrupten Anstiegs der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft der Beginn und am Absinken das Ende der Ein-Lungen-Ventilation erkennen (rote Pfeile).

Ergebnisse

Parameter	Studienzentrum 1			Studienzentrum 2		
	2-Lungen-Ventilation	1-Lungen-Ventilation	p-Wert	2-Lungen-Ventilation	1-Lungen-Ventilation	p-Wert
MV [L/min]	5.6 (± 1.6)	5.9 (± 1)	0.005	4.8 (± 1.6)	5 (± 1.4)	<0.001
PEEP [mbar]	4 (± 1.9)	4.4 (± 0.9)	n.s.	5.6 (± 2)	5.2 (± 1.5)	<0.001
P _{peak} [mbar]	16 (± 4)	19 (± 3)	<0.001	18 (± 4)	20 (± 4)	<0.001
P _{plat} [mbar]	15 (± 3)	18 (± 3)	<0.001	17 (± 4)	19 (± 4)	<0.001
P _{mean} [mbar]	7 (± 3)	9 (± 1)	<0.001	10 (± 3)	11 (± 2)	<0.001
etCO ₂ [mmHg]	32.6 (± 5.6)	32.2 (± 4)	<0.001	36.3 (± 5.2)	35.8 (± 4.3)	<0.001
SpO ₂ [%]	100 (± 2)	99 (± 2)	n.s.	99 (± 2)	97 (± 4)	<0.001
HR [bpm]	73 (± 16)	77 (± 13)	<0.001	69 (± 19)	67 (± 18)	n.s.
MAP [mmHg]	78 (± 15)	78 (± 13)	n.s.	86 (± 23)	86 (± 17)	n.s.
BIS	39 (± 17)	37 (± 8)	n.s.	43 (± 16)	37 (± 9)	<0.001
Propofol-Ziel-Konzentration [µg/ml]	3.8 (± 0.3)	3.9 (± 0.3)	n.s.	3.1 (± 0.5)	3.2 (± 0.5)	<0.001
Remifentani-Ziel-Konzentration [ng/ml]	10.0 (± 2.5)	11.5 (± 2.6)	<0.001	8.7 (± 2.7)	9.6 (± 2.6)	<0.001
Propofol-Plasma-Konzentration [µg/ml]	3.1 (± 1.2)	3.2 (± 1.2)	n.s.	3.0 (± 1.2)	3.0 (± 1.1)	n.s.
Propofol-Atem-Konzentration [ppbv]	4.6 (± 1.2)	5.4 (± 1.2)	<0.001	2.6 (± 0.8)	3.1 (± 1.1)	<0.001
Propofol-Eliminierung [ng/min]	94 (± 105)	224 (± 62)	<0.001	82 (± 44)	110 (± 59)	<0.001

Tabelle 2 : Beatmungs- und Kreislaufparameter, Blutplasma-Zielkonzentrationen und Ausatemluft-Konzentrationen an den Studienzentren, dargestellt ist jeweils der Mittelwert (± SD)

p-Wert zum Vergleich zwischen den Gruppen mittels t-Test oder Mann-Whitney-Rangsummen-Test berechnet

MV = Minuten Ventilation; HR = Herz-Rate; MAP = Mittlerer arterieller Druck; BIS = Bispektraler Index; n.s. = nicht signifikant

Ergebnisse

Die Propofol-Zielkonzentration war während Ein-Lungen-Ventilation (3,6 [\pm 0,5] $\mu\text{g} / \text{ml}$) signifikant größer als während Zwei-Lungen-Ventilation (3,5 [\pm 0,5] $\mu\text{g} / \text{ml}$, $p < 0,001$). Die Remifentanyl-Zielkonzentration war ebenfalls während der Ein-Lungen-Ventilation (10,6 [\pm 2,7] ng / ml) signifikant höher als während der Zwei-Lungen-Ventilation (9,3 [\pm 2,7] ng / ml , $p < 0,001$).

Die Bispektral-Index-Werte betragen während der Ein-Lungen-Ventilation 37 (\pm 8) und während der Zwei-Lungen-Ventilation 37 (\pm 11). Diese waren somit annähernd konstant und miteinander vergleichbar. Es bestand kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt wurden 361 arterielle Blutproben abgenommen und analysiert, 195 hiervon während Zwei-Lungen-Ventilation, 166 während Ein-Lungen-Ventilation.

Die durchschnittliche Propofol-Konzentration im Blutplasma zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,895$) und betrug während der Zwei-Lungen-Ventilation 3,0 (\pm 1,2) $\mu\text{g} / \text{ml}$ und während der Ein-Lungen-Ventilation 3,1 (\pm 1,2) $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Insgesamt wurden 6693 Ausatemluft-Proben ausgewertet, 4002 während Zwei-Lungen-Ventilation und 2691 während Ein-Lungen-Ventilation.

Während der Ein-Lungen-Ventilation war die durchschnittlich ausgeatmete Propofol-Konzentration (4,3 [\pm 1,6] ppb) signifikant höher als während der Zwei-Lungen-Ventilation (3,5 [\pm 1,4] ppb, $p < 0,001$). Die signifikant höheren Konzentrationen während Ein-Lungen-Ventilation zeigten sich auch einzeln betrachtet in beiden Studienzentren.

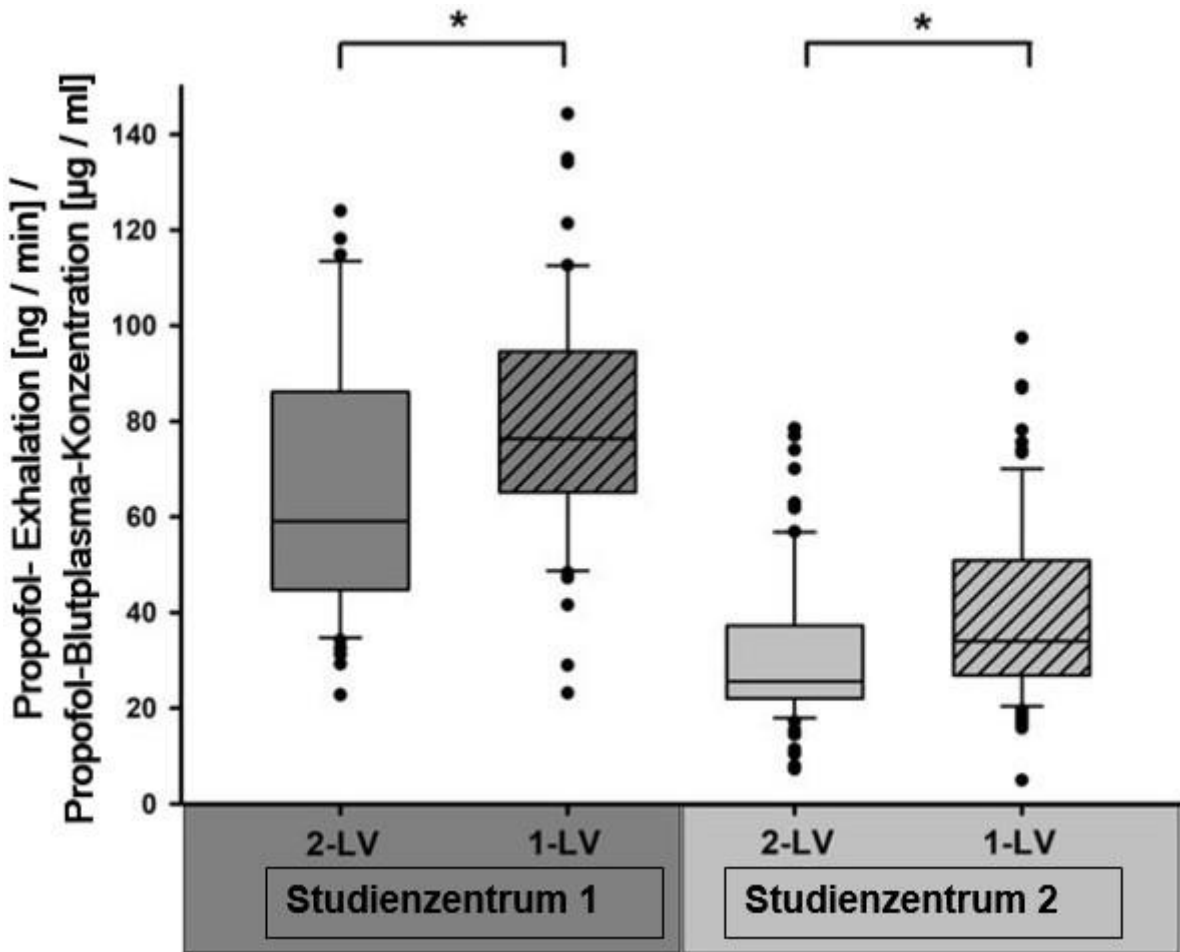


Abbildung 17: Verhältnis der Propofol-Exhalation [ng/min] normiert zur Propofol-Blutplasma-Konzentration [µg/ml]

Darstellung als Boxplot (50., 25. und 75. Perzentile) aufgeteilt nach Studienzentren und Ventilationsmodus

Studienzentrum 1:	Ein-Lungen-Ventilation (1-LV):	76 (25.-75.: 65-95) $\frac{[ng/min]}{[\mu g/ml]}$
	Zwei-Lungen-Ventilation (2-LV):	58 (25.-75.: 44-86) $\frac{[ng/min]}{[\mu g/ml]}$
Studienzentrum 2:	Ein-Lungen-Ventilation (1-LV):	34 (25.-75.: 27-51) $\frac{[ng/min]}{[\mu g/ml]}$
	Zwei-Lungen-Ventilation (2-LV):	26 (25.-75.: 22-37) $\frac{[ng/min]}{[\mu g/ml]}$

*p < 0.05 signifikant; Verhältnisse zwischen 2-LV und 1-LV (Mann-Whitney-Rangsummen-Test)

Die normierte Propofol-Ausatempluft-Konzentration war in beiden Studienzentren während der Ein-Lungen-Ventilation um 31 % und damit signifikant höher als während Zwei-Lungen-Ventilation (Abb. 17).

4.3 Adhäsion des flüchtigen Propofols an Doppel-Lumen-Tuben

Die in-vitro-Messungen der verschiedenen Doppel-Lumen-Tuben unterschiedlicher Hersteller führten jeweils zu einer kontinuierlich steigenden Propofol-Konzentration am distalen Ende des Tubus im zeitlichen Verlauf des Messvorganges (Abb. 18).

Das Abklemmen des bronchialen Schenkels hatte zur Folge, dass der Konzentrationsanstieg ausgeprägter war.

In Studienzentrum 1 stieg die Konzentration nach Abklemmen des bronchialen Schenkels sprunghaft von $3 (\pm 0,2)$ ppb auf $3,5 (\pm 0,5)$ ppb an und fiel nach weiteren 60 min Begasung und Öffnen des bronchialen Schenkels von $4,3 (\pm 0,5)$ ppb auf $3,7 (\pm 0,3)$ ppb ab.

In Studienzentrum 2 stieg die Konzentration nach Abklemmen von $3,2 (\pm 0,2)$ ppb auf $4,1 (\pm 0,5)$ ppb und fiel nach 60 min Begasung und Öffnen von $5,2 (\pm 0,5)$ ppb auf $3,5 (\pm 0,3)$ ppb ab.

Dementsprechend war der Unterschied des Konzentrationsanstiegs während Ein-Lungen-Ventilation in Studienzentrum 2 (Doppel-Lumen-Tubus Firma Epsa, Medicoplast) ausgeprägter als in Studienzentrum 1 (Doppel-Lumen-Tubus Firma Rüschi, Teleflex).

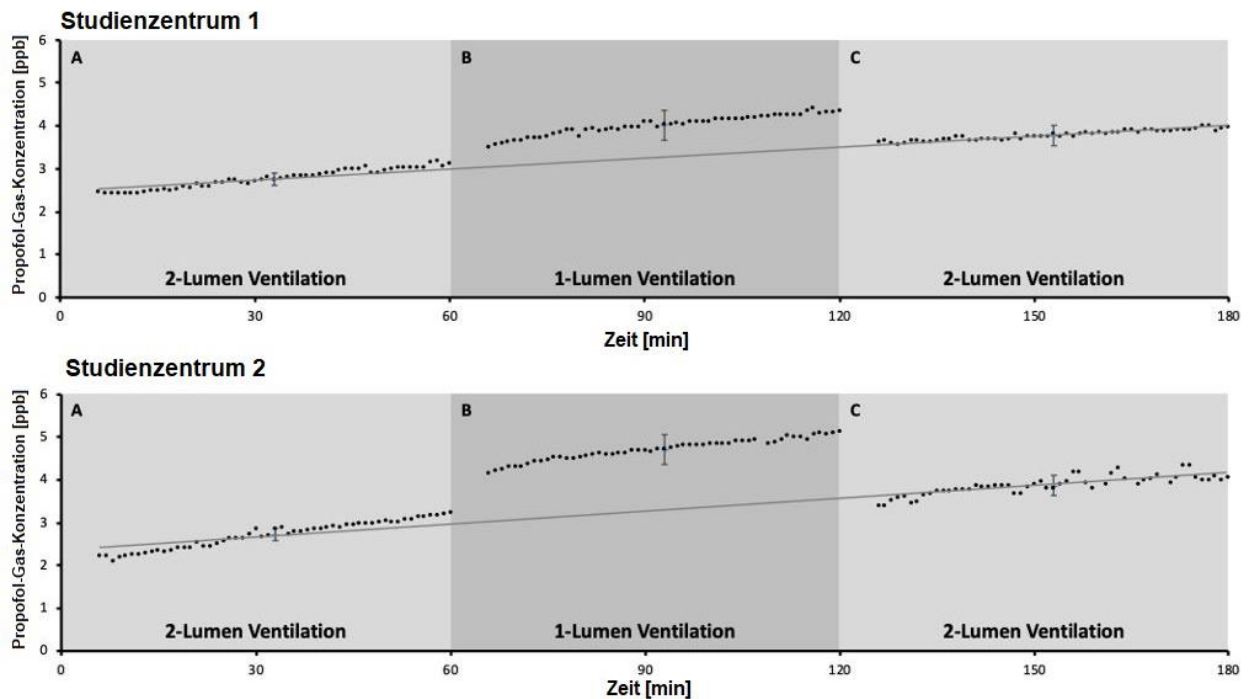


Abbildung 18: Propofol-Konzentrationen am distalen Y-Stück des Doppel-Lumen-Tubus

Propofol-Konzentrationen [ppb] im Verlauf über 180 Minuten mit konstanter Begasung von 10 ppb durch Gasgenerator HovaCal aufgeteilt nach Studienzentrum. Die ersten 60 Minuten Begasung beider Schenkel (tracheales und bronchiales Lumen; A), anschließend 60 Minuten Begasung des trachealen Lumen (B), zuletzt wieder Begasung beider Schenkel (C). Während des Begasungsvorganges Messungen in 1-Minuten-Intervallen durch den Propofol-Monitor EDMON.

Die Werte sind als Mittelwerte (\pm SD) aufgetragen. Die durchgezogene Linie gibt den Trend der Mittelwerte von A und C an.

Die Begasung der Doppel-Lumen-Tuben führt zur Adhäsion des flüchtigen Propofol an der inneren Tubus-Oberfläche. Diese zunehmende Aufsättigung führt im zeitlichen Verlauf zu einer steigenden Propofol-Konzentration am proximalen Ende des Tubus. Durch Abklemmen des bronchialen Tubus-Lumen wird der Propofol-Gas-Fluss unterbrochen und führt zu einer reduzierten Adhäsion des Propofol. Dadurch steigt die gemessene Propofol-Konzentration am proximalen Ende. Dieser Anstieg ist bei den verwendeten Doppel-Lumen-Tuben des Studienzentrum 2 deutlich ausgeprägter.

5 Diskussion

5.1 Ablehnung der Primär- und Sekundärhypothese

Die Ein-Lungen-Ventilation erhöht die volatile Propofol-Elimination am distalen Tubusende um ungefähr ein Drittel. Diese Erhöhung ist statistisch signifikant und in beiden Studien-Zentren nachweisbar. Die Normalisierung der Ausatemungs-Rate auf die Blutplasma-Konzentration unter Verwendung von 361 zugeordneten Paaren eliminiert den Einfluss der Dosierung auf die Konzentration in der Ausatemluft und macht die Ergebnisse zuverlässig. Aus diesem Grund kann die Primärhypothese abgelehnt werden.

Entgegen der in der Primärhypothese formulierten Erwartung eines Abfalls der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft um 15% aufgrund der verkleinerten Austauschfläche bei der Ein-Lungen-Ventilation, kommt es jedoch zu einem signifikanten Anstieg. Dieser ist durch die Adhäsion des Propofols an der Tubus-Innen-Oberfläche bedingt, welche bei Abklemmen eines Lumens reduziert wird und somit weniger Propofol-Moleküle anhaften. Hierdurch steigen die gemessenen Propofol-Konzentrationen am distalen Ende des Tubus. Nach Beendigung der Ein-Lungen-Ventilation und Öffnen des abgeklemmten Tubus-Lumen ist somit kein Wiederanstieg der Propofol-Konzentration zu verzeichnen. Jedoch lässt sich ein Abfall auf das Ausgangsniveau nachweisen. Die Sekundärhypothese wird abgelehnt.

5.2 Ausatemluft-Analysen

Vorliegende Studie wurde mit dem Propofol-Monitor „EDMON“ durchgeführt [57]. Dieser ist durch seine geringe Größe gut in den klinischen Alltag zu integrieren und liefert mit dem spezifisch auf Propofol abgestimmten Messvorgang die Werte der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit einer geringen Zeitverzögerung. Die Messmethode ist nicht invasiv und kann beliebig oft wiederholt werden. Der EDMON basiert auf MCC-IMS-Technik.

Trotz der Voraufftrennung der Ausatemluft-Proben durch die Multikapillarsäule und der hochspezifischen IMS-Detektion im Spurenbereich (ppb), unterliegt die Analyse von Ausatemluft-Proben einigen Störfaktoren. Einerseits kann die Feuchte der Ausatemluft, welche sich im Verlauf der Operation an der Tubus-Innenfläche niederschlägt zu Stör-Peaks bei der Detektion führen. Zudem ist bisher nicht geklärt, inwiefern diese intraluminale Feuchtigkeit mit dem adhäsiven Propofol an der Tubus-Innenfläche [73] interagiert. Weiterhin wirken sich gerade zu Beginn der Operation eine undichte Maskenbeatmung, ein hoher Frischgasfluss und auch die fiberoptisch-bronchoskopischen Lagekontrollen des Tubus durch das Öffnen des Beatmungssystems störend auf die Messung des flüchtigen Propofols

aus. Darüber hinaus haben auch die Umlagerung des Patienten und intraoperative Manipulationen, insbesondere an der Lunge, Einfluss auf die Messwerte der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft.

Interferenzen durch andere gasförmige Substanzen, genetisch bedingte Enzymausstattung und Ernährung der Patienten sowie sonstige Umwelteinflüsse können zusätzlich die Ausatemluft-Analysen allgemein beeinflussen [93].

5.3 Intraoperativer Bedarf an Schlaf- und Schmerzmitteln

Die Ziel-Konzentrationen von Propofol als auch von Remifentanyl waren während der Ein-Lungen-Ventilation signifikant höher als im Vergleich zu den Ziel-Konzentrationen während der Zwei-Lungen-Ventilation. Einerseits könnte der erwartete höhere Bedarf zu einer gesteigerten Dosierung der Schlaf- und Schmerzmittel verleitet haben. Andererseits könnte auch das Einbringen des Thorax-Spreizers dazu geführt haben, dass der Bedarf an Schlaf- und Schmerzmitteln intraoperativ gesteigert war. Dies würde auch die vergleichbaren BIS-Werte während Ein- und Zwei-Lungen-Ventilation erklären.

Die gemessenen Propofol-Konzentrationen im Blutplasma waren jedoch sowohl bei der Ein-, als auch bei der Zwei-Lungen-Ventilation identisch, möglicherweise begünstigt durch Umverteilungsprozesse und Verdünnungseffekte im Operationsverlauf. Dadurch war der Vergleich der Propofol-Elimination zwischen 1- und 2-Lungen-Ventilation reliabel.

5.4 Shunt-Volumen vs. Euler-Liljestrand-Mechanismus

Die intraoperative Umstellung auf eine Ein-Lungen-Ventilation verursacht einen vermehrten pulmonalen Rechts-Links-Shunt durch Ausschluss des zu operierenden Lungenflügels. Der pulmonale Gefäßwiderstand steigt. Zudem ist die Lungenperfusion lageabhängig, d.h. basale bzw. in Seitlagerung unten gelegene Areale werden besser perfundiert, jedoch aufgrund der Parenchymkompression schlechter ventiliert. Auch die Größe des Shunt-Volumens zwischen rechtem und linkem Lungenflügel ist verschieden. Insgesamt ergibt sich eine deutliche Änderung des Ventilations-Perfusions-Quotienten.

Je nach Seite steigt der pulmonale Shunt von ca. 10 % (Norm) auf bis zu 30 % bei Ausschalten des linken Lungenflügels, bzw. bis auf 40 – 50 % bei Ausschalten des rechten Lungenflügels [52]. Die Gasaustauschfläche und somit auch die Propofol-Austauschfläche wird deutlich reduziert. Der Euler-Liljestrand-Mechanismus wirkt kompensatorisch dem gesteigerten Shunt-Volumen entgegen und leitet, durch die hypoxische Vasokonstriktion und resultierend gesteigertem pulmonalem Gefäßwiderstand, Blut in oxygenierte Lungenareale. Innerhalb von ca. 15 min kann so der Blutfluss in der ausgeschalteten Lunge um ungefähr die Hälfte reduziert werden, was jedoch weiterhin einen pulmonalen Shunt von 20 - 35 % ergibt [18]. Aufgrund der reduzierten Perfusion der ausgeschalteten Lunge, verteilen sich ca. 65 – 80 % des Herz-Zeit-Volumens auf den ventilierten Lungenflügel, was die Oxygenierung verbessert.

Mit einem gesteigerten Shunt-Volumen und einer deutlich kleineren pulmonalen Austauschfläche während der Ein-Lungen-Ventilation war eine daraus resultierende verringerte Propofol-Konzentration in der Ausatemluft zu erwarten. Dies konnte in vorliegender Studie nicht bestätigt werden. Der Euler-Liljestrand-Mechanismus könnte bestenfalls diese Erwartung abschwächen, aber ermittelte Studien-Beobachtung nicht vollständig erklären.

5.5 Propofol-Ausatmungs-Rate

Die erhöhte pulmonale Elimination des Propofols während Ein-Lungen-Ventilation könnte in Bezug auf dessen Berechnung durch zwei Faktoren beeinflusst werden: Zum einen eine höhere Propofol-Konzentration in der Ausatemluft (ppb), zum anderen ein höheres Atemminutenvolumen (L/min). (Vgl. Kapitel 3.9).

Obwohl das Atemminutenvolumen während der Ein-Lungen-Ventilation im Vergleich zur Zwei-Lungen-Ventilation ungefähr 5% höher war, kann dies den Anstieg von 30% der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft nicht erklären. Außerdem ist die ermittelte höhere Propofol-Konzentration in der Ausatemluft unabhängig von der Propofol-Blutplasma-Konzentration, welche sich bei der Ein- und Zwei-Lungen-Ventilation nicht unterschied.

5.6 Adhäsion des flüchtigen Propofol

Die wahrscheinlichste Erklärung für die höhere Propofol-Konzentration in der Ausatemluft während der Ein-Lungen-Ventilation ist der Verlust der Adhäsion im bronchialen (oder trachealen) Lumen des Doppel-Lumen-Tubus nach dem Ausschalten eines Schenkels.

Im Modellversuch konnte gezeigt werden, dass die Ventilation mit Propofol-Gas zu einer Adhäsion des flüchtigen Propofols an der inneren Tubus-Oberfläche führt. Diese zunehmende Anheftung führt im zeitlichen Verlauf zu ansteigenden Konzentrationen am distalen Ende des Doppel-Lumen-Tubus. Grund hierfür ist wahrscheinlich die Sättigung des Kunststoffes, sodass mit andauernder Begasung weniger Propofol anhaften kann und somit in höherer Konzentration am distalen Tubusende nachgewiesen werden kann.

Durch Abklemmen eines Tubus-Schenkels wird der Propofol-Gas-Fluss unterbrochen, was zu einer Reduktion der Adhäsion an entsprechender innerer Tubus-Oberfläche führt und somit einen Anstieg der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft am distalen Tubusende bedingt.

Das Ausmaß dieses Konzentrationsanstiegs ist abhängig von verwendetem Tubus-Material, da sich die Adhäsion hieran unterscheidet. Möglicherweise hat auch die Größe bzw. der Durchmesser des Tubus einen Einfluss auf die Anhaftung, da sich mit steigendem Durchmesser auch die Oberfläche vergrößert. Dieses Phänomen haben wir jedoch nicht untersucht.

Lorenz et. al zeigten, dass flüchtiges Propofol reversibel an das Material der Endotracheal-Tuben und Beatmungsschläuche mit einer Sättigungs-Kinetik bindet [64]. Darüber hinaus war die Propofol-Konzentration, die direkt am Endotracheal-Tubus gemessen wurde deutlich

höher als die Propofol-Konzentration am Ende des Beatmungsschlauches. Zusätzlich hierzu ist die Propofol-Absorption abhängig von verwendetem Material: Silikon, Polyurethan und Tygon absorbieren volatiles Propofol. Im Gegensatz hierzu absorbieren Perfluoralkoxy (PFA) und Polytetrafluorethylen (PTFE) flüchtiges Propofol nur geringfügig [73].

Aus diesem Grund könnte die insgesamt größere innere Oberfläche des Doppel-Lumen-Tubus mit beiden zugeschalteten Schenkeln die geringeren Propofol-Konzentrationen während der Zwei-Lungen-Ventilation erklären.

Hieraus folgt, dass auch die Seite des benutzten Schenkels während der Ein-Lungen-Ventilation einen signifikanten Einfluss auf die Konzentration des flüchtigen Propofols haben könnte. Die Innen-Oberfläche eines linksseitigen Doppel-Lumen-Tubus ist wesentlich größer bei Beatmung des linken Lungenflügels als bei Beatmung des rechten Lungenflügels.

5.7 Ausatemungs-Kinetik des Propofol

Bevor die Konzentration des volatilen Propofols in der Ausatemluft zur Steuerung einer Narkose im klinischen Alltag genutzt werden kann, muss die Ausatemungs-Kinetik im Detail geklärt werden.

Zahlreiche hämodynamische und pulmonale Parameter beeinflussten diese Ausatemungs-Kinetik. Nebenwirkungen der Medikamente bei der Narkose und die mechanische Beatmung des Patienten induzieren Änderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und verändern somit das Herzzeitvolumen (HZV). Propofol senkt beispielsweise den Blutdruck und besitzt eine negativ inotrope Wirkung, Remifentanyl bewirkt eine zentrale Atemdepression sowie Bradykardie und das Katecholamin Noradrenalin bewirkt über Stimulation der Adrenorezeptoren ($\alpha > \beta$) unter anderem eine Vasokonstriktion, welche auch den pulmonalvaskulären Widerstand steigert [26].

Die Korrelation zwischen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft und der arteriellen Blutplasma-Konzentration ist abhängig vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis [75]. Beeinträchtigte Beatmungs- oder Perfusionsverhältnisse z.B. im Rahmen einer Lungenresektion führen zu einer Veränderung des Korrelationskoeffizienten. Eine unterschiedliche Ausprägung des Rechts-Links-Shunts kann interindividuell, trotz identischer Plasma-Konzentration des Propofols, zu verschiedenen Konzentrationen in der Ausatemluft führen. Dies zeigt, dass physiologische Parameter Einfluss auf die Korrelation zwischen Blut- und Atemluft-Konzentrationen von Propofol haben.

Eine Ein-Lungen-Ventilation verursacht eine Reduzierung des Herzzeitvolumen [83]. Aufgrund der Ausschaltung eines Lungenflügels ist entsprechender Blutfluss als Shunt zu werten und der ursprüngliche 50 %ige Anteil des HZV wird u. a. durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus auf ca. 25 % reduziert. Ein verringertes Herzzeitvolumen und somit ein reduzierter Blutfluss durch die Lunge zeigen jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Beziehung zwischen der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft und der Propofol-Blutplasma-Konzentration [48].

Im Tiermodell zeigte *Kamysek et. al.* die Auswirkungen des Herzzeitvolumens und des pulmonalen Blutflusses auf die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft, mit Fokus auf das Verhältnis zur Propofol-Blutplasma-Konzentration. Hierfür variierte er intraoperativ an Schweinen den Blutfluss der Pulmonalarterie auf 30 – 50 %, was sonografisch überwacht wurde, und bestimmte die alveoläre Propofol-Konzentration online mittels PTR-MS und diskontinuierlich mittels SPME-GC-MS. Zudem wurde mithilfe von Dobutamin in einem zweiten Abschnitt der Studie das Herz-Zeit-Volumen um ungefähr 40 % erhöht. Zu mehreren Zeiten wurden gleichzeitig Atem- und Blutproben angenommen [48]. Hierbei zeigte er, dass die Abschätzung der Propofol-Blutplasma-Konzentration aus der Ausatemluft-Konzentration durch ein verringertes Herz-Zeit-Volumen (Reduktion des Blutflusses der Pulmonalarterie) nicht beeinflusst wird. Erhöhungen des HZV interferieren jedoch mit der Abschätzung, da die arteriellen, gemischtvenösen und ausgeatmeten Propofol-Konzentrationen aufgrund der Umverteilungsprozesse in die verschiedenen Kompartimente deutlich voneinander abweichen.

Auch mehrere Inertgas-Eliminierungstheorien zeigen, dass eine erhöhte Totraumventilation durch ein reduziertes Herzzeitvolumen keinen relevanten Einfluss auf das Propofol-Ausatemluft-Blut-Verhältnis aufgrund der Wasserlöslichkeit von Propofol, hat [48].

Wie *Kamysek et. al.* durch die Dobutamin-Infusion simulierte, wird bei steigendem Herz-Zeit-Volumen Propofol zwischen den verschiedenen Kompartimenten schneller verteilt [99], woraus sich eine abnehmende Blutplasma-Konzentration ergibt [59]. Die Lunge ist eines der Kompartimente, in das Propofol bei Erhöhung des Herzzeitvolumens umverteilt wird. Hierdurch werden möglicherweise abnehmende Blutplasma-Konzentrationen kompensiert und die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft könnte weitgehend unberührt durch das steigende Herz-Zeit-Volumina bleiben [48].

Endogene Katecholaminfreisetzung aufgrund von intraoperativem Stress oder eine intraoperative Katecholamingabe zur hämodynamischen Stabilisierung steigern das Herz-Zeit-Volumen und senken somit die Propofol-Blutplasma-Konzentration [48]. Die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft bleibt davon jedoch aus oben genannten Gründen

unberührt, was zu fehlerhaften Rückschlüssen auf die Propofol-Blutplasma-Konzentration anhand der Ausatemluft-Konzentration führen könnte.

Der First-Pass-Effekt und die renale Propofol-Clearance sind weitere pharmakokinetische Mechanismen, die zu einer abnehmenden Blutplasma-Konzentration des Propofols führen [79]. Auch hierbei führt eine Steigerung des Herzzeitvolumen durch eine Beschleunigung dieser Prozesse zu einer weiteren Senkung der Propofol-Blutplasma-Konzentrationen [79], und somit wiederum zu einer unvorhersehbaren Korrelation zwischen den Propofol-Konzentrationen im Blutplasma und der Ausatemluft [48].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Verringerung des Herz-Zeit-Volumens keinen Einfluss auf die Abschätzung der Propofol-Blutplasma-Konzentration aus der Atemluft hat, hingegen eine Erhöhung des HZV diese Abschätzung nicht zulässt [48].

5.8 Ein-Lungen-Ventilation und volatile Anästhetika

Bei der Verwendung von volatilen Anästhetika wie Sevofluran und Desfluran verursacht eine Ein-Lungen-Ventilation eine Abnahme der arteriellen Konzentrationen. Dies ist in einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis begründet [8]. Das Ausschalten eines Lungenflügels verursacht einen Rechts-Links-Shunt, der erst im zeitlichen Verlauf durch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion teilkompensiert wird. Zudem wird das Konzentrationsgefälle zwischen arteriellem Blut und dem nicht ventilierten Lungenflügel verändert, da auch der kontinuierliche Nachfluss des volatilen Anästhetikums gestoppt wird. Hierdurch kommt es zur vermehrten Diffusion aus dem Blut in diese unbelüfteten Lungenareale, was einen Abfall der arteriellen Konzentration volatiler Anästhetika begünstigt und potenzielles Risiko für intraoperative Wachheit darstellen könnte [8,70,71].

Hohe O_2 -Konzentrationen ($FiO_2 > 0,9$) begünstigen zusätzlich die Shunt-Fraktion, da hierdurch die hypoxische Vasokonstriktion verzögert wird. Auch die Entstehung von Resorptionsatelektasen ist möglich [7,87]. Insgesamt sind diese Effekte jedoch Hinblick auf die optimale Oxygenierung des Patienten vernachlässigbar.

Interessanterweise war der Rückgang der Konzentration auch bei Verwendung eines Medikamentes mit einem niedrigeren Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ähnlich stark ausgeprägt [8]. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient spiegelt die Löslichkeit eines (volatilen) Wirkstoffs im Blut wider und wird als Verhältnis zwischen Konzentration im Blut und (alveolarer) Gasphase beschrieben. Je niedriger der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist, umso schlechter ist ein volatiles Anästhetikum löslich, d.h. umso geringer ist die pulmonale Aufnahme ins Blut. Im Umkehrschluss steigt jedoch somit sein alveolärer Partialdruck rapide an, was eine schnelle An- und Abflutung bedeutet und das Anästhetikum gut steuerbar macht.

5.9 Limitationen der Studie

Vorliegende Studie unterliegt zahlreichen Einschränkungen. Am offensichtlichsten ist die Messung am distalen Ende des Doppel-Lumen-Tubus und nicht direkt bronchial. Mit einer direkteren bronchialen Messung, z. B. über einen bis an die Tubusspitze reichenden Mess-Schlauch, könnte der Einfluss einer Ein-Lungen-Ventilation auf die Konzentration des flüchtigen Propofols zuverlässiger ermittelt werden. Zudem wäre so die materialabhängige Adhäsion an der Innenoberfläche der verschiedenen Doppel-Lumen-Tuben umgangen worden.

Des Weiteren wurde die Seite des ventilierten Lungenflügels nicht berücksichtigt, was einen deutlichen Einfluss auf die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft haben könnte, da sich die Innen-Oberfläche des verwendeten linksseitigen Doppel-Lumen-Tubus bei einer rechtsseitigen Ventilation deutlich von einer linksseitigen Ventilation unterscheidet. Auch rechtsseitige Doppel-Lumen-Tuben hätten systematisch untersucht werden können.

Am besten wäre womöglich die Erhebung der Messwerte unter Anwendung eines Bronchusblockers gewesen. Hierbei wird ein Ballonkatheter über einen konventionellen Endotrachealtubus in den zu blockierenden Bronchus geschoben und zum Verschließen dieses geblockt. Verschiedene Typen, wie z. B. der Univent- Bronchusblocker oder der Y-förmige EZ- Endobronchialblocker kommen zur Anwendung. Das zentrale Lumen einiger dieser Systeme hätte eventuell die Möglichkeit einer proximaleren Messung geboten.

Auch die Operationsart und -dauer fand keine Berücksichtigung. So finden z. B. bei größeren Operationen deutlich mehr medikamentöse oder hämodynamische Ereignisse statt, die Einfluss auf die Messwerte haben könnten. Ebenso ist die postoperative Situation in Hinblick auf Ventilation und Hämodynamik nach Lungenteilresektion eine andere als beispielsweise nach explorativen Eingriffen.

Die Konzentration des volatilen Propofols in der Ausatemluft korreliert nur im alveolaren Anteil des Atems mit der Blut-Plasma-Konzentration. Dementsprechend könnte eine endtidale Messung möglicherweise abweichende Ergebnisse zeigen.

5.10 Schlussfolgerung

In vorliegender Studie steigt die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft während Ein-Lungen-Ventilation um ungefähr ein Drittel. Dies ist jedoch nicht einem geänderten Ventilations-Perfusions-Verhältnis geschuldet, sondern vielmehr das Ergebnis einer reduzierten Propofol-Adhäsion an der Innen-Oberfläche des Doppel-Lumen-Tubus.

Die Frage nach der Korrelation der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft mit der Propofol-Blutplasma-Konzentration bei Ein-Lungen-Ventilation kann anhand der Studie nicht beantwortet werden. In der klinischen Anwendung ist es bislang nicht möglich, die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft während der Ein-Lungen-Ventilation unter Berücksichtigung aller möglicher Einflussfaktoren zu interpretieren.

Zusätzlich zu den Einflussfaktoren wie Propofol-Blutplasma-Konzentration und dem Atemminutenvolumen müsste die Größe des verwendeten Endotrachealtubus aufgrund der Größe der Innen-Oberfläche mit einbezogen werden. Auch das Material des Endotrachealtubus müsste aufgrund der Adhäsion des Propofols berücksichtigt werden. Dauer der Operation, Patientenlagerung, die Seite des beatmeten Lungenflügels und das Ventilations-Perfusions-Missverhältnis sind weitere Faktoren, die bei der Interpretation gemessener Propofol-Ausatemluft-Konzentrationen während Ein-Lungen-Ventilation beachtet werden müssten.

Bis all diese Faktoren nicht systematisch untersucht und erklärt sind, wird die Bestimmung der Propofol-Blutplasma-Konzentration während Ein-Lungen-Ventilation anhand der Propofol-Konzentration in der Ausatemluft immer unsicher bleiben. Folglich kann diese klinisch bis dato nur deutlich eingeschränkt angewendet werden.

Anhang

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie

Direktor:
Prof. Dr. med. T. Volk



Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, D-66421 Homburg/Saar

Homburg, 19.12.2017
Tel.: (06841) 16-22443
Telefax: (06841) 16-22401

“Validierung eines Propofol Detektors (EDMON) für die Anästhesie während eines chirurgischen Eingriffes mit Ein-Lungen-Ventilation (ELV)“

Patienteninformation zur klinischen Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Sie müssen sich in den nächsten Tagen einer Lungen Operation unterziehen. Das dazu erforderliche Narkoseverfahren wird Ihnen von einer Narkoseärztin bzw. einem Narkosearzt genau erklärt. In diesem Zusammenhang möchten wir Sie um Ihre Unterstützung bitten und sie zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung einladen und Sie mit diesem Schreiben über die oben genannte Untersuchung informieren. Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Fragen oder Unklarheiten an den Narkosearzt /die Narkoseärztin, der/die mit Ihnen ein ausführliches Gespräch führen wird.

Bei einer Vollnarkose können nicht nur gasförmige Narkosemittel eingesetzt werden, sondern auch Mittel, die direkt in die Vene verabreicht werden. Bei gasförmigen Narkosemitteln ist es möglich und üblich, die Konzentration in der Ausatemluft zu messen. Bei den direkt in die Vene gegebenen Medikamenten ist eine Konzentrationsmessung während der Narkose bisher nicht möglich. Der Narkosearzt orientiert sich an klinischen Zeichen und/oder berechneten Konzentrationen. Bei der bei Ihnen geplanten Operation an der Lunge ist eine sogenannte Ein-Lungen-Ventilation notwendig. Dabei wird nur die Lungenseite beatmet, die nicht operiert wird. Die Anästhesie wird bei derartigen Operationen üblicherweise mit dem intravenösen Anästhetikum Propofol durchgeführt. Im Rahmen der oben genannten Untersuchung, möchten wir den Einfluss dieser Form der Beatmung auf die Propofol-Konzentration in der Ausatemluft untersuchen. Ein Monitor kann die sehr niedrigen Propofol-Konzentrationen in der Ausatemluft messen. Hierzu werden Luftproben Ihrer Ausatemluft aus dem Beatmungsschlauch am Narkosegerät entnommen. Die Analyse der Ausatemluft erfolgt mit einem bereits zugelassenen und erfolgreich getesteten Monitor. Zusätzlich würden wir Ihnen gerne Blutproben entnehmen. Insgesamt handelt es sich um 14 bis 26 ml Blut (dies entspricht maximal dem Inhalt von 2 Esslöffeln), abhängig von der Dauer des operativen Eingriffes. Die Entnahmen erfolgen über eine liegende Kanüle, die sie für den Eingriff benötigen. Es erfolgt dementsprechend **keine** zusätzliche Punktion für die Blutentnahmen. Der Blutverlust ist sehr gering und es entstehen keine zusätzlichen Risiken. In unserem Labor wird dann die Konzentration des Propofols im Blut bestimmt. Eine Weitergabe Ihres Blutes oder weitere Bestimmungen erfolgen nicht. Die Blutproben werden innerhalb von einem Monat nach der Entnahme vernichtet.

Die Auswahl der verwendeten Narkosemedikamente, der Narkoseverlauf sowie die notwendigen Überwachungsmaßnahmen entsprechen dem üblichen Vorgehen, sodass die Teilnahme an der Untersuchung keine zusätzlichen Risiken birgt. Die Narkose wird von einem Facharzt durchgeführt, die Studienmessungen durch einen zusätzlichen Arzt unserer Klinik.

Wenn Sie an dieser Studie nicht teilnehmen wollen, entstehen Ihnen dadurch selbstverständlich keine Nachteile. Natürlich können Sie auch jederzeit Ihr zuvor erteiltes Einverständnis ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Untersuchung ablehnen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in anonymisierter, zusammengefasster Form veröffentlicht. Die Erkenntnisse dieser Untersuchung werden dadurch weltweit weiteren Patienten zugutekommen. In diesem Sinne hoffen wir auf Ihre Teilnahme.

Falls Sie mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden sind, bestätigen Sie bitte Ihre Einwilligung mit Ihrer Unterschrift in der nachfolgenden Einwilligungserklärung.

Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Abbildung 19: Patienten-Informationen

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
DES SAARLANDES**

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie

Direktor:
Prof. Dr. med. T. Volk



Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, D-66421 Homburg/Saar

Homburg, 19.12.2017
Tel.: (06841) 16-22443
Telefax: (06841) 16-22401

**“ Validierung eines Propofol Detektors (EDMON) für die Anästhesie während
eines chirurgischen Eingriffes mit Ein-Lungen-Ventilation (ELV)“**

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Ich wurde von Herrn / Frau Dr. _____ ausführlich über Inhalt und Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Untersuchung aufgeklärt. Die schriftliche Information über diese Studie habe ich erhalten. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich habe die Aufklärung verstanden und willige in die Teilnahme ein.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir/dem Patienten daraus möglich Nachteile entstehen.

Homburg, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

Abbildung 20: Einwilligungserklärung

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
DES SAARLANDES**

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie

Direktor:
Prof. Dr. med. T. Volk



Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, D-66421 Homburg/Saar

Homburg, 19.12.2017
Tel.: (06841) 16-22443
Telefax: (06841) 16-22401

**“ Validierung eines Propofol Detektors (EDMON) für die Anästhesie während
eines chirurgischen Eingriffes mit Ein-Lungen-Ventilation (ELV)“**

Einwilligungserklärung zur Datenschutzerklärung

Alle erhobenen Daten werden auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt. Das bedeutet, dass Identifikationsmerkmale wie Name und Anschrift durch eine Codenummer ersetzt werden. Die Auswertung und eine Weitergabe an Dritte erfolgt nur mit dieser Codenummer. Eine Zuordnung ist nur mittels Referenzliste möglich. Diese wird getrennt von den Studiendaten aufbewahrt. Der Zugriff ist dabei auf Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie beschränkt.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Homburg/Saar aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a. Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie; Universitätsklinikum Marburg; Baldingerstraße; 35033 Marburg
 - a) B&S Analytik; BioMedizinZentrum Dortmund; Otto-Hahn-Str. 15; 44227 Dortmund,
- 2) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, kann ich die Löschung der bis dahin erhobenen Daten verlangen.
- 3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Homburg, den _____

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des/der Arztes/Ärztin

Abbildung 21: Hinweise zum Datenschutz

Literaturverzeichnis

1. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P (2005) PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:485–500
2. Ballard K, Cheeseman W, Ripiner T-A, Wells S (1992) Humidification for ventilated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 8:2–9
3. Baumbach JI, Westhoff M (2006) Ion mobility spectrometry to detect lung cancer and airway infections. *Spectrosc Eur* 18:22–27
4. Baumbach JI (2006) Process analysis using ion mobility spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 384:1059–1070
5. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res* 3:34001
6. Bengalorkar GM, Bhuvana K, Sarala N, Kumar TN (2011) Fospropofol: clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 27:79
7. Benoît Z, Wicky S, Fischer J-F, Frascarolo P, Chapuis C, Spahn DR, Magnusson L (2002) The effect of increased FIO₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg* 95:1777–1781
8. Biricik E, Karacaer F, Güneş Y, Dağlıoğlu N, Efeoğlu P, İlginel M, Avcı A, Özcengiz D (2019) Effect of One-Lung Ventilation on Blood Sevoflurane and Desflurane Concentrations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33:442–449
9. Bolkenius D, Dumps C, Halbeck E (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Propofol. *Anaesthesist* 67:147–162
10. Brattwall M, Warrén-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J (2012) Brief review: Theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 59:785–797

11. Buchinger H, Kreuer S, Hellbrück R, Wolf A, Fink T, Volk T, Bödeker B, Maddula S, Baumbach JI (2013) Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 16:185–190
12. Bushuven S, Heise D (2013) Propofol update–Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmed Notfallmedizin· Schmerztherapie* 48:378–385
13. Chalon J, Loew DAY, Malebranche J (1972) Effects of dry anesthetic gases on tracheobronchial ciliated epithelium. *The American Society of Anesthesiologists*
14. 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. *Can Soc Forensic Sci J* 24:43–49
15. Chen X, Xu F, Wang Y, Pan Y, Lu D, Wang P, Ying K, Chen E, Zhang W (2007) A study of the volatile organic compounds exhaled by lung cancer cells in vitro for breath diagnosis. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc* 110:835–844
16. Cho YJ, Kim TK, Hong DM, Seo J-H, Bahk J-H, Jeon Y (2017) Effect of desflurane-remifentanil vs. Propofol-remifentanil anesthesia on arterial oxygenation during one-lung ventilation for thoracoscopic surgery: a prospective randomized trial. *BMC Anesthesiol* 17:1–9
17. Colin P, Eleveld DJ, van den Berg JP, Vereecke HEM, Struys MMRF, Schelling G, Apfel CC, Hornuss C (2016) Propofol breath monitoring as a potential tool to improve the prediction of intraoperative plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet* 55:849–859
18. Conacher ID (2000) 2000--time to apply Occam's razor to failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction during one lung ventilation. *Br J Anaesth* 84:434–436

19. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gracia I (2015) Review on ion mobility spectrometry. Part 2: hyphenated methods and effects of experimental parameters. *Analyst* 140:1391–1410
20. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Devery J, Harmey J-L, Conseiller C (1989) Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *J Am Soc Anesthesiol* 71:827–834
21. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A (2000) The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *J Am Soc Anesthesiol* 93:992–997
22. Dumps C, Bolkenius D, Halbeck E (2017) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Etomidat. *Anaesthesist* 66:969–980
23. Dumps C, Halbeck E, Bolkenius D (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Barbiturate. *Anaesthesist* 67:535–552
24. Eiceman GA, Stone JA (2004) Peer reviewed: ion mobility spectrometers in national defense.
25. Eiceman GA, Karpas Z (2005) Ion mobility spectrometry. CRC press
26. Fink T, Kiefer D, Lorenz D (2017) Mein erster Dienst-Anästhesie. Springer
27. Franks NP, Lieb WR (1997) Anaesthetics set their sites on ion channels. *Nature* 389:334–335
28. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S (2016) Pharmakologie und Toxikologie. Springer
29. Fudickar A, Bein B (2009) Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 75:339

30. Garnock-Jones KP, Scott LJ (2010) Fospropofol. *Drugs* 70:469–477
31. Gin T, Gregory MA, Chan K, Oh TE (1990) Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 18:180–184
32. Glen JB, Davies GE, Thomson DS, Scarth SC, Thompson A V (1979) An animal model for the investigation of adverse responses to iv anaesthetic agents and their solvents. *Br J Anaesth* 51:819–827
33. Glen JB, Servin F (2009) Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth* 102:626–632
34. Glen JB (2019) Try, try, and try again: personal reflections on the development of propofol. *Br J Anaesth* 123:3–9
35. 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. *J Am Soc Anesthesiol* 104:786–790
36. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Igl BW, Ziegler A, Schmucker P, Gehring H (2009) Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 102:608–613
37. Grossherr M, Varadarajan B, Dibbelt L, Schmucker P, Gehring H, Hengstenberg A (2011) Time course of ethanol and propofol exhalation after bolus injection using ion molecule reaction–mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 401:2063–2067
38. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML (2005) Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol* 71:335–337

39. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA (2004) Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 98:632–641
40. Halbeck E, Dumps C, Bolkenius D (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Ketamin, Midazolam und Synopsis der gängigen Hypnotika. *Anaesthesist* 67:617–634
41. Harrison GR, Critchley ADJ, Mayhew CA, Thompson JM (2003) Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study. *Br J Anaesth* 91:797–799
42. 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
43. Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J (2007) Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *J Am Soc Anesthesiol* 106:665–674
44. Hoymork SC, Raeder J (2005) Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* 95:627–633
45. Huang C-H, Wang Y-P, Wu P-Y, Chien C-T, Cheng Y-J (2008) Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* 46:160–165
46. Hug Jr CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF, Apfelbaum JL, Grasela TH (1993) Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 77:S21-9

47. Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI (2010) Peak assignment in multi-capillary column-ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography-mass spectrometry for VOC analysis. *Anal Bioanal Chem* 396:471–482
48. Kamysek S, Fuchs P, Schwoebel H, Roesner JP, Kischkel S, Wolter K, Loeseken C, Schubert JK, Miekisch W (2011) Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Anal Bioanal Chem* 401:2093–2102
49. Karacaer F, Biricik E, Ilginel M, Tunay DL, Döğüş Y, Öztürk ÖG, Güzel Y, Benli O, Güneş Y (2023) The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propofol and Sevoflurane in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 37:65–72
50. Kay B (1977) ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 28:303–316
51. Kleeman A, Engel J, Kutscher B, Reichert D (2001) *Pharmaceutical substances, synthesis, patents, applications*, 4th edn Thieme.
52. Klein U, Wiedemann K (2011) *Anästhesie in der thoraxchirurgie - Teil II: Beatmung (einlungenventilation) und postoperative versorgung*. *Anesthesiol und Intensivmed* 52:314–334
53. Koma L (2011) *Metabolische bzw. endogen-toxische Ursachen*. *Repetitorium Internist Intensivmed* 482
54. Kretz F-J, Schäffer J, Gleiter CH, Krebsbach W, Hindley U, Remppis S (2008) *Analosedierung auf Intensivstation*. *Anästhesie, Intensivmed Notfallmedizin, Schmerztherapie* 298–304

55. Kreuder A-E, Buchinger H, Kreuer S, Volk T, Maddula S, Baumbach JI (2011) Characterization of propofol in human breath of patients undergoing anesthesia. *Int J Ion Mobil Spectrom* 14:167–175
56. Kreuer S, Hauschild A, Fink T, Baumbach JI, Maddula S, Volk T (2014) Two different approaches for pharmacokinetic modeling of exhaled drug concentrations. *Sci Rep* 4:1–6
57. Kreuer S, Hüppe T, Kiefer D, Maurer F, Shopova T, Wolf B, Baumbach JI, Volk T (2018) First clinical validation of the Exhaled Drug MONitor: Edmon designed for real time measurement of exhaled Propofol.

<http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2018&index=8&absnum=4240>. Accessed September 11, 2019
58. Kulas P, Seidel M, Bozzato A, Schick B, Sessler DI, Kreuer S, Hüppe T (2020) Volatile organic compounds in head and neck squamous cell carcinoma—An in vitro pilot study. *Biomed Chromatogr* 34:e4811
59. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S (2002) Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *J Am Soc Anesthesiol* 96:1498–1503
60. Larsen B, Seitz A, Larsen R (2000) Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 90:168–174
61. Larsen R, Anneck T (2018) *Anästhesie*. Elsevier Health Sciences
62. Lim A, Braat S, Hiller J, Riedel B (2018) Inhalational versus propofol-based total intravenous anaesthesia: practice patterns and perspectives among Australasian anaesthetists. *Anaesth Intensive Care* 46:480–487

63. Liu Y, Gong Y, Wang C, Wang X, Zhou Q, Wang D, Guo L, Pi X, Zhang X, Luo S (2015) Online breath analysis of propofol during anesthesia: clinical application of membrane inlet-ion mobility spectrometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:319–328
64. Lorenz D, Maurer F, Trautner K, Fink T, Hüppe T, Sessler DI, Baumbach JI, Volk T, Kreuer S (2017) Adhesion of volatile propofol to breathing circuit tubing. *J Breath Res* 11:36005
65. Loscar M, Conzen P (2004) Volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 53:183–198
66. Lumb AB, Slinger P (2015) Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology* 122:932–946
67. Machała W, Szebla R (2008) Effects of propofol induction on haemodynamics. *Anestezjol Intens Ter* 40:223–226
68. MARSH B, WHITE M, MORTON N, KENNY GNC (1991) PHARMACOKINETIC MODEL DRIVEN INFUSION OF PROPOFOL IN CHILDREN. *BJA Br J Anaesth* 67:41–48
69. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN (1990) A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J anaesthesia= J Can d'anesthesie* 37:S97–S97
70. Matsuse S, Hara Y, Ohkura T (2011) The possible influence of pulmonary arterio-venous shunt and hypoxic pulmonary vasoconstriction on arterial sevoflurane concentration during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 112:345–348
71. Matsuse S, Hara Y, Ohkura T, Yahagi N (2012) Quantitative analysis of changes in blood concentrations and 'presumed effect-site concentration' of sevoflurane during one-lung ventilation. *Anaesthesia* 67:1125–1131

72. Maurer F, Sippel A-K, Kochardt D, Baumbach JI, Volk T, Kreuer S Analytical Validation of the Exhaled Drug Monitor-EDMON-Designed for Real Time Measurement of Exhaled Propofol.
73. Maurer F, Lorenz DJ, Pielsticker G, Volk T, Sessler DI, Baumbach JI, Kreuer S (2017) Adherence of volatile propofol to various types of plastic tubing. *J Breath Res* 11:16009
74. Maurer F, Shopova T, Wolf B, Kiefer D, Hüppe T, Volk T, Sessler DI, Kreuer S (2018) Design and validation of an automated solid phase extraction liquid chromatography coupled mass spectrometry method for the quantification of propofol in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 150:341–346
75. Miekisch W, Fuchs P, Kamysek S, Neumann C, Schubert JK (2008) Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME–GC–MS. *Clin Chim acta* 395:32–37
76. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KHP, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL (1997) Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: I. Model Development. *Anesthesiology* 86:10–23
77. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL (1997) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: II. Model Application. *Anesthesiology* 86:24–33
78. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG (1992) The antioxidant potential of propofol (2, 6-diisopropylphenol). *BJA Br J Anaesth* 68:613–618
79. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A (2001) Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med* 27:276–282

80. Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009) Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 103:822–827
81. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloë PA, Fischler M (2007) Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 98:539–544
82. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U (2001) Propofol in an emulsion of long-and medium-chain triglycerides: the effect on pain. *Anesth Analg* 93:382–384
83. Reinius H, Borges JB, Fredén F, Jideus L, Camargo E, Amato MBP, Hedenstierna G, Larsson A, Lennmyr F (2015) Real-time ventilation and perfusion distributions by electrical impedance tomography during one-lung ventilation with capnothorax. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:354–368
84. Roewer N, Thiel H (2007) *Anästhesie compact: Leitfaden für die klinische Praxis*; 153 Tabellen. Georg Thieme Verlag
85. Roewer N, Thiel H, Wunder C (2012) *Anästhesie compact: Leitfaden für die klinische Praxis*. Georg Thieme Verlag
86. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (2019) *Die Anästhesiologie*. Springer-Verlag
87. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G (1995) Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 345:1387–1391
88. Ruiz-Gutiérrez V, Pérez-Camino M del C (2000) Update on solid-phase extraction for the analysis of lipid classes and related compounds. *J Chromatogr A* 885:321–341

89. Savard M, Dupré N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D (2013) Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology* 81:770–771
90. Schüttler J (2013) Pharmakokinetik und–dynamik des intravenösen Anaesthetikums Propofol (Disoprivan®): Grundlagen für eine optimierte Dosierung. Springer-Verlag
91. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Pontén J, Wallin BG (1994) Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 80:534–544
92. Severinghaus JW (1987) Continuous monitoring of alveolar and inspiratory concentrations of anesthetic and respiratory gases is safe, simple, and cost-effective. *J Clin Monit* 3:
93. Shende P, Vaidya J, Kulkarni YA, Gaud RS (2017) Systematic approaches for biodiagnostics using exhaled air. *J Control Release* 268:282–295
94. Silver S (1959) Balanced anesthesia. *J Am Dent Soc Anesthesiol* 6:11
95. Sinha S, Sinharoy P, Bratz IN, Damron DS (2015) Propofol causes vasodilation in vivo via TRPA1 ion channels: role of nitric oxide and BKCa channels. *PLoS One* 10:e0122189
96. Takita A, Masui K, Kazama T (2007) On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *J Am Soc Anesthesiol* 106:659–664
97. Thurman EM, Mills MS (1998) Solid-phase extraction: principles and practice. Wiley New York
98. Trefz P, Kamysek S, Fuchs P, Sukul P, Schubert JK, Miekisch W (2017) Drug detection in breath: non-invasive assessment of illicit or pharmaceutical drugs. *J Breath Res* 11:24001

99. Upton RN (2000) Relationships between steady state blood concentrations and cardiac output during intravenous infusions. *Biopharm Drug Dispos* 21:69–76
100. Van Keer L, Van Aken H, Vandermeersch E, Vermaut G, Lerut T (1989) Propofol does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anesth* 1:284–288
101. Vautz W, Zimmermann D, Hartmann M, Baumbach JI, Nolte J, Jung J (2006) Ion mobility spectrometry for food quality and safety. *Food Addit Contam* 23:1064–1073
102. Vautz W, Michels A, Franzke J (2008) Micro-plasma: a novel ionisation source for ion mobility spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 391:2609–2615
103. Vautz W, Baumbach JI (2008) Exemplar application of multi-capillary column ion mobility spectrometry for biological and medical purpose. *Int J Ion Mobil Spectrom* 11:35–41
104. Walder B, Tramèr MR, Seeck M (2002) Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 58:1327–1332
105. Wiedemann K, Männle C, Layer M, Herth F (2004) Anästhesie in der Thoraxchirurgie. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmed Notfallmedizin· Schmerztherapie* 39:616–650
106. Wirtz LM, Kreuer S, Volk T, Hüppe T (2019) Moderne atemgasanalysen. *Medizinische Klin und Notfallmedizin* 114:655–660
107. Xie Z, Sielemann S, Schmidt H, Baumbach JI (2000) A novel method for the detection of MTBE: ion mobility spectrometry coupled to multi capillary column. *IJIMS* 4:1
108. 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

109. Zimmermann D, Hartmann M, Moyer MP, Nolte J, Baumbach JI (2007) Determination of volatile products of human colon cell line metabolism by GC/MS analysis. *Metabolomics* 3:13–17

6 Bildquellen [Q]

- Q1 Datenbank der United States National Library of Medicine (NLM) S. 7
<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/propofol>
Downloaddatum: 14.06.2022
- Q2 ISAS, Dortmund S. 19
- Q3 Eigene Darstellung modifiziert nach [47] S. 20
- Q4 https://ipbusinessacademy.org/wp-content/uploads/2021/03/BBraun_MIPLM_Industry_Case_Study.pdf S. 27
Downloaddatum: 15.06.2022
- Q5 QM Center of Breath Research, Universität Homburg S. 29
- Q6 <https://www.teleflex.com/emea/de/product-areas/anaesthesia/airway-management/double-lumen-tubes/> S. 30
Downloaddatum: 28.07.2022
- Q7 QM Center of Breath Research, Universität Homburg S. 32

7 Publikationen & Danksagung

7.1 Publikationen

Hüppe T¹, Kreuer S¹, Wulf H², Freitag D², Seidel M¹, Teucke T¹, Maurer F¹, Kirschbaum A³, Koch T², Langer F⁴, Volk T¹, Feldmann C² (2023) - "Quantification of Exhaled Propofol Is Not Feasible During Single-Lung Ventilation Using Double-Lumen Tubes: A Multicenter Prospective Observational Trial", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, <https://doi.org/10.1111/aas.14201>

Andere:

Kulas P¹, Seidel M², Bozzato A¹, Schick B¹, Sessler DI³, Kreuer S², Hüppe T² (2020) Volatile organic compounds in head and neck squamous cell carcinoma—An in vitro pilot study. *Biomed Chromatogr* 34:e4811

7.2 Danksagung

An erster Stelle richte ich meinen Dank an Herrn Prof. Dr. S. Kreuer, stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, für die Überlassung des Themas, sowie die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit. Zudem bedanke ich mich beim Direktor der Klinik, Prof. Dr. T. Volk, für die Möglichkeit diese Arbeit innerhalb seiner Klinik zu absolvieren.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. T. Hüppe, für die fachliche Unterstützung und die hervorragende, sowie stets motivierende Betreuung.

Ebenfalls bedanke ich mich bei dem Team des Center of Breath Research, Dr. F. Maurer, Dr. L. Müller-Wirtz, Beate Wolf, Tobias Teucke, Silke Süß und Pia Zürn, welche mir bereits von Beginn an freundlich helfend zur Seite standen und mich neben meinem Medizinstudium bei meiner Forschungsarbeit jederzeit unterstützt haben. Auch bedanke ich mich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Ressourcen, welche ich für diese Arbeit benötigte.

Weiterer Dank gilt den Personen, welche mich bei meinem Studienvorhaben, der Erstellung der Dissertation und vor allem während dieser Zeit unterstützt haben.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner wundervollen Tochter. Papa hat dich lieb.

8 Lebenslauf

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