



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Quantifizierung von Ciprofloxacin im Dialysat von
Peritonealdialysepatienten“

verfasst von / submitted by

Katrin Anna Vorauer

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree
of

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2020 / Vienna, 2020

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Gottfried Reznicek

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao. Univ. Prof. Dr. Gottfried Reznicek für die großartige Unterstützung, den fachlichen Rat sowie all die netten Worte und Ratschläge.

Danken möchte ich außerdem allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Departments für Pharmakognosie für die gute Zusammenarbeit.

Ein weiterer Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Abschließend danke ich meinem Bruder Martin und meinem Partner Michael, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere hiermit eidesstattlich, dass die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst wurde. Keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel wurden verwendet. Die wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen aus den benutzten Quellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner Prüfungskommission vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Wien, 2020

Katrin Anna Vorauer

Zusammenfassung	1
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Peritonealdialyse	5
1.2 Peritoneum	5
1.3 Der peritoneale Zugang.....	6
1.4 Dialyselösungen	7
1.5 Arten der Peritonealdialyse	7
1.5.1 Kontinuierlich-ambulante Peritonealdialyse (CAPD)	7
1.5.2 Automatisierte Peritonealdialyse (APD).....	7
1.6 Eignung von Patienten für die Peritonealdialyse	8
1.7 Vorteile und Nachteile der Peritonealdialyse	8
1.8 Peritonitis.....	9
2 Fragestellung	11
3 Material und Methoden	12
3.1 Quantifizierungsmethode LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie- Massenspektrometrie/Massenspektrometrie).....	12
3.1.1 HPLC – High procedure liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeits- Chromatographie)	12
3.1.2 MS – Massenspektrometrie	13
3.1.3 Ionisierungsmethoden.....	14
3.1.4 ESI – Elektrospray Ionisation	15
3.1.5 MRM – Multiple Reaction Monitoring	16
3.1.6 Triple-Quadrupol Analysator	16
3.2 Ciprofloxacin	17
3.3 Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung®.....	18
3.4 Extraneal® Dialyselösung	18
3.5 Patientenproben.....	19
3.6 Lösungsmittel und Reagenzien	21
3.7 Geräte.....	22
4 Arbeitsverlauf und Ergebnisse	23
4.1 Optimierung MS/MS.....	23
4.2 Optimierung HPLC-Parameter.....	23
4.3 Eichgerade.....	26
4.4 Aufbereitung und Analyse der Dialysatproben.....	27
4.5 Ergebnisse der Analyse.....	28
5 Diskussion	32
6 Abkürzungsverzeichnis	34
7 Literaturverzeichnis.....	35
8 Abbildungsverzeichnis	39
9 Tabellenverzeichnis.....	40

10	Anhang.....	41
-----------	--------------------	-----------

Zusammenfassung

Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden, werden mit Hilfe eines Dialyseverfahrens behandelt. Nach wie vor stellt die Hämodialyse die Behandlung der ersten Wahl dar, wobei die Peritonealdialyse aufgrund einer sichtlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten immer mehr an Bedeutung gewinnt.

Da jedoch die Peritonealdialyse die Gefahr einer entstehenden Peritonitis mit sich bringt, wird versucht eine solche Infektion durch das Verabreichen eines Antibiotikums während der Dialyse zu behandeln beziehungsweise sogar zu verhindern.

Im Zuge einer Kooperation mit dem Universitätsklinikum St. Pölten war es Ziel dieser Arbeit, Dialysatproben von insgesamt 6 Peritonealdialysepatienten mit Hilfe eines LC-MS/MS zu quantifizieren, um Daten zu generieren, mit welchen man Aussagen über die mögliche Anwendung von Ciprofloxacin treffen könnte.

Das Antibiotikum wurde den Patienten sowohl intraperitoneal als auch intravenös mit einer Einzeldosis von 400 mg verabreicht. Die Probenentnahme erfolgte bei beiden Applikationsarten jeweils innerhalb von 24 Stunden.

Wie bereits erwähnt wurden die Ciprofloxacinkonzentrationen mit Hilfe eines LC-MS/MS ermittelt, wobei mit Ciprofloxacin als externem Standard gearbeitet wurde. Nach Erstellung einer Eichgerade und Optimierung der Methode wurde jede Probe dreifach vermessen. Da bei der Probenentnahme im Universitätsklinikum St. Pölten eine Doppelentnahme erfolgte erhielt man am Ende der Quantifizierung zu jedem Zeitpunkt der Probenentnahme pro Patient 6 Werte.

Bei allen Proben konnte ein Gehalt an Ciprofloxacin festgestellt werden. Das mittlere Konzentrationsmaximum lag nach intravenöser Gabe bei 2,08 mg/L und nach intraperitonealer Verabreichung bei 346,21 mg/L.

Aufgrund von technischen Problemen mit dem LC-MS/MS sollten die Werte nach intraperitonealer Gabe jedoch wiederholt werden, weswegen noch keine

abschließende Aussage über die mögliche Wirksamkeit des Antibiotikums getroffen werden kann.

Abstract

Patients suffering a renal insufficiency are usually treated with dialysis. Hemodialysis is still the first choice of treatment whilst peritoneal dialysis therapy is increasing in importance due to the enhancement of patient's quality of life.

The danger of an emerging peritonitis is the biggest downside of peritoneal dialysis therapy. By administering an antibiotic during dialysis, the inflammation of the peritoneum could be treated or even prevented.

In cooperation with the university hospital of St. Pölten the goal of this thesis was to quantify the dialysate from six different patients who were treated with peritoneal dialysis therapy. Using an LC-MS/MS the dialysate was analyzed to generate data on a possible use of Ciprofloxacin as an antibiotic.

Every patient received the antibiotic intraperitoneally as well as intravenously with single doses of 400 mg each. Both samples were collected within 24 hours.

Using an LC-MS/MS the concentration of Ciprofloxacin was determined with Ciprofloxacin used as an external standard. After calculating a standard curve and method optimization every sample has been analysed three times. Considering the twin samples taken by the university hospital that makes 6 different data sets for each patient and time point could be obtained.

In each sample an amount of Ciprofloxacin could be detected. The average peak was at 2,08 mg/L following the intravenous administration and at 346,21 mg/L after intraperitoneal administration.

Due to technical issues with the LC-MS/MS the samples which display the concentration of Ciprofloxacin following intraperitoneal administration should be repeated. Thus the data does not allow to draw conclusions on the effectiveness of Ciprofloxacin yet.

1 Einleitung

1.1 Peritonealdialyse

Unter Peritonealdialyse versteht man die Reinigung des Blutes über das Bauchfell beziehungsweise das Peritoneum [1]. Dieser Mechanismus wird verwendet, um harnpflichtige Substanzen aus dem Körper zu entfernen [2].

Bei dieser Form der Nierenersatztherapie dient das Peritoneum als semipermeable Austauschmembran um schädliche Urämietoxine zu eliminieren [3]. Im Gegensatz zur Hämodialyse handelt es sich hierbei um ein intrakorporales Verfahren, die Dialyse erfolgt also im Körper und nicht außerhalb [4].

Die Peritonealdialyse ist für den Patienten von großem Vorteil, da die Dialyse selbstständig zu Hause durchgeführt werden kann [1, 3, 4, 5].

Mit Hilfe eines implantierten Kunststoff-Katheters in der freien Bauchhöhle wird die Dialyselösung in das Peritoneum eingebracht und nach kurzer Verweildauer wieder ausgeleitet [4, 6]. Das Dialysat wird wiederholt gewechselt, wodurch ein hohes Konzentrationsgefälle aufrechterhalten wird und somit die Diffusion der Giftstoffe aus dem Blut in die Waschlösung gefördert wird [4].

1.2 Peritoneum

Beim Peritoneum oder Bauchfell handelt es sich um eine bindegewebshaltige, von Nerven und Gefäßen durchzogene, glatte, glänzende Haut. Es kann in den visceralen und den parietalen Anteil eingeteilt werden, wobei das Peritoneum viscerale die in der Bauchhöhle gelegenen Bauch- und Beckenorgane überzieht und das Peritoneum parietale die Bauchhöhle auskleidet [7].

Von großer Bedeutung für die Peritonealdialyse ist die große Oberfläche des Peritoneums von etwa 2m², über welche Flüssigkeiten resorbiert und ausgetauscht werden können [7-9].

Der für den Austausch von Flüssigkeiten relevante Prozess nennt sich Ultrafiltration. Durch die Erzeugung eines osmotischen Gradienten können durch die Membran verschiedene Substanzen gefiltert werden. Für diesen Stoffaustausch ist hauptsächlich der parietale Anteil des Peritoneums verantwortlich [10].

1.3 Der peritoneale Zugang

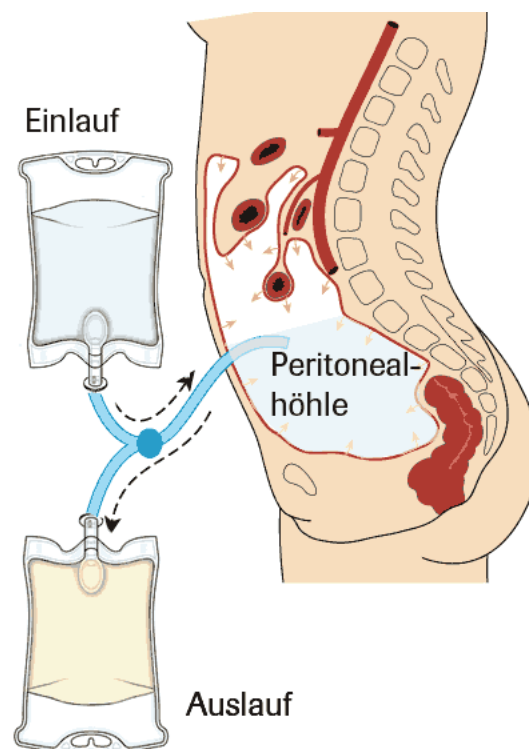
Wie bereits im Kapitel 1.1 (Peritonealdialyse) erwähnt, muss ein permanentes Kathetersystem eingebracht werden, um die Dialyselösung ein- und ausleiten zu können [4, 6, 11].

Es handelt sich um einen dünnen Plastikslauch, welcher durch zwei sogenannte Muffen in der Bauchwand befestigt wird. Um Infektionen vorzubeugen, wird der Katheter getunnelt, also im stumpfen Winkel durch die Bauchdecke gelegt [12, 13].

Der Katheter sollte so gesetzt werden, dass die Katheteraustrittsstelle, welche mit den Peritonealdialysebeuteln verbunden ist, für den Patienten gut sichtbar ist. [12, 13].

Die unterschiedlichen Arten der Peritonealdialyse (Kapitel 1.5) spielen hierbei keine Rolle, da dieselben Katheter verwendet werden. Zwischen dem Einsetzen des Katheters und dem Beginn der Peritonealdialyse sollten zwei Wochen abgewartet werden [13].

Abbildung 1: Peritonealdialyseverfahren [4]



1.4 Dialyselösungen

Wie bereits im Kapitel 1.2 (Peritoneum) erwähnt, nennt sich der für die Funktion der Peritonealdialyse relevante Prozess Ultrafiltration.

Um den dafür notwendigen osmotischen Gradienten aufzubauen enthalten die sterilen Peritonealdialyselösungen nicht nur verschiedene Elektrolyte und einen Puffer, sondern auch ein osmotisches Agens wie zum Beispiel Glukose, Aminosäuren oder polyglukosehaltige Lösungen wie Icodextrin [6, 9, 14].

Früher wurden hauptsächlich glukosehaltige Lösungen verwendet. Das Problem an diesen Lösungen ist sowohl der niedrige pH-Wert, aber vor allem die bei der Hitzesterilisation entstehenden, toxischen Glukosedegradationsprodukte [9, 15]. Dadurch verursachte peritoneale Schäden können durch die Verwendung von Icodextrinlösungen verhindert werden. Diese Polyglykose führt zu einer besseren Ultrafiltration durch längeres Aufrechterhalten des osmotischen Gradienten, längeren Verweilzeiten und schnellerem Wasser- und Teilchentransport [9, 15-17].

1.5 Arten der Peritonealdialyse

1.5.1 Kontinuierlich-ambulante Peritonealdialyse (CAPD)

Bei der kontinuierlich-ambulant Peritonealdialyse wird der Dialysatwechsel manuell vom Patienten selbst oder von entsprechend geschulten Hilfskräften durchgeführt [3, 6, 14, 18]. Der Dialysatwechsel wird 3-4-mal täglich durchgeführt [1, 6]. Bei dieser Methode wird der Katheter an ein Doppelbeutelsystem angeschlossen. Im oberen Beutel befindet sich die frische, sterile Dialyselösung, welche in die Peritonealhöhle fließt. In den unteren Beutel fließt, nach mehrstündiger Verweildauer, die verbrauchte, mit Urämietoxine angereicherte Flüssigkeit. Der Beutel wird danach manuell verschlossen und entsorgt [1, 3, 6, 14].

1.5.2 Automatisierte Peritonealdialyse (APD)

Bei der automatisierten Peritonealdialyse erfolgt der Dialysatwechsel ebenfalls zu Hause, jedoch nicht manuell, sondern automatisch unter Verwendung einer Maschine, dem sogenannten Cycler. Der Dialysevorgang erfolgt über Nacht [1, 3, 6, 10, 14, 15, 19].

Der Cycler wird am Abend an den Katheter angeschlossen und am Morgen wieder entfernt. Untertags findet kein Beutelwechsel statt, das Peritoneum ist jedoch mit Dialyseflüssigkeit befüllt [6,14]. Während der Cycler angeschlossen ist, stellt er die davor ausgewählte Dialysatmenge zur Verfügung. Das Gerät sorgt auch für das Aufwärmen des Dialysats auf Körpertemperatur, kontrolliert die Einlaufzeit, das Füllvolumen, die Verweilzeit im Körper, den Dialysatauslauf sowie die Dialysatauslaufmenge [10].

Ein weiterer Unterschied zur CAPD ist der höhere Dialyseumsatz. Deswegen kommt es bei nicht ausreichender Dialysequalität oft zur Umstellung von CAPD auf APD. Bei Anwendung der APD besteht jedoch die Gefahr einer höheren Glukosebelastung, da die intraperitonealen Verweilzeiten pro Zyklus bei der APD kürzer sind [15, 19].

1.6 Eignung von Patienten für die Peritonealdialyse

Diese Form der Dialyse ist besonders attraktiv für Kinder, Berufstätige sowie ältere Patienten mit geschulter Hilfestellung [10]. Auch auf Reisen muss durch die Peritonealdialyse nicht auf die Dialyse verzichtet werden [10, 20].

Auch für Diabetiker und adipöse Patienten ist die Peritonealdialyse eine geeignete Dialyseform [3, 10].

Kontraindikationen der Peritonealdialyse sind selten, dazu zählen große abdominelle Hernien, entzündliche Darmerkrankungen, Bauchoperationen sowie die fehlende Feinmotorik der Patienten, bei nicht zur Verfügung stehendem Hilfspersonal [3, 21].

1.7 Vorteile und Nachteile der Peritonealdialyse

Der größte Vorteil der Peritonealdialyse ist die Möglichkeit, das Verfahren zu Hause durchzuführen. Dadurch werden Krankenhausaufenthalte reduziert, dies bedeutet für die Patienten mehr Flexibilität und Freiraum im täglichen Leben [1, 3, 4, 5, 20].

Im Gegensatz zur Hämodialyse handelt es sich bei der Peritonealdialyse um ein kreislaufschonenderes Verfahren, da keine extrakorporale Blutzirkulation erforderlich ist [3, 14]. Auch für blutungsgefährdete Patienten bildet die

Peritonealdialyse eine Behandlungsmöglichkeit von geringerem Risiko, da weder die Gabe von Antikoagulantien noch das Legen eines speziellen Gefäßzugangs nicht nötig ist [3, 4, 20].

Es besteht die Möglichkeit aminosäurehaltige Dialyselösungen zu verwenden und somit eine Besserung einer oft bestehenden, durch Vorerkrankungen bedingten Mangelernährung zu erreichen [3].

Ein weiterer Vorteil im Gegensatz zur Hämodialyse ist die Erhaltung der restlichen Nierenfunktion. Dadurch wird die Anzahl der Behandlungen und somit die Belastung des Patienten reduziert [14, 20].

Allerdings ist für die Durchführung der Peritonealdialyse zu Hause eine intensive Schulung der Patienten und Angehörigen notwendig. Es ist unbedingt nötig, dass der Patient lernt mit der Technik umzugehen, um mögliche Komplikationen zu vermeiden [3, 4].

Bei älteren Patienten sind die Schulungen und die anschließende Umsetzung der Behandlung zu Hause aufgrund körperlicher und geistiger Beeinträchtigungen schwieriger. Oft leiden sie unter einer gestörten Wahrnehmungsfähigkeit oder sensorischen sowie motorischen Schwächen und sind deshalb selbst nicht in der Lage das Dialysegerät anzuschließen [5, 22-25].

Jedoch zeigen Studien, dass über die Hälfte jener Patienten die Peritonealdialyse bevorzugen würden, wenn eine Hilfestellung gewährleistet wäre [5, 26].

Ein weiterer Nachteil bei Langzeit-Peritonealdialyse ist die häufig auftretende Schädigung und Veränderung des Peritoneums und somit die Abnahme der Ultrafiltrationskapazität bis hin zum Ultrafiltrationsversagen [27-29].

Die häufigste und gefürchtetsten Komplikation der Peritonealdialyse ist die Peritonitis [28, 30-33].

1.8 Peritonitis

Die durch Peritonealdialyse bedingte Peritonitis gilt als Folge sogenannter Katheterinfekte. Unter einem Katheterinfekt versteht man Infektionen der Katheteraustrittsstelle und des subkutanen Tunnels im Verlauf des PD-Katheters [30]. Die Peritonitis wird also aufgrund einer Infektion, bedingt durch falschen Umgang mit dem Kathetersystem, hervorgerufen [10, 30]. Die

Peritonitis ist eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen mit möglichem tödlichen Ausgang [28, 30-33].

Beim Auftreten einer Peritonitis kommt es zur Zunahme der effektiven peritonealen Oberfläche und einem dadurch ausgelösten Ultrafiltrationsversagen. In diesem Fall muss die Behandlung oft abgebrochen und ein Umstieg auf die Hämodialyse in Betracht gezogen werden [10, 28, 31].

Die häufigsten Symptome der Patienten sind Trübung des Dialysats bedingt durch Leukozyten, abdominelle Schmerzen und Fieber [10, 30, 33].

Weiters kann es zu Übelkeit, Gewichtszunahme durch Ultrafiltrationsstörungen und seltener zu Diarrhoe oder Ileus kommen [10].

Die Diagnose erfolgt zuerst durch Bestimmung der Leukozytenzahl. Der Grenzwert im Dialysat liegt bei >100 Leukozyten/ μl [10, 27, 30]. Zusätzlich ist die Suche nach dem Erreger von Bedeutung, um eine passende antibiotische Therapie zu finden [30].

Am häufigsten wird die Peritonitis durch grampositive Bakterien (67%) wie *Staphylokokkus aureus* und *Staphylokokkus epidermis* hervorgerufen. Weitere gefährliche Auslöser sind gramnegative Bakterien (28%) wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* oder *Pseudomonas* sowie Pilze (2.5%) und anaerobe Organismen (2.5%) [33, 34].

Ein möglicher Weg, um das Auftreten einer Peritonitis zu verhindern, wäre die Zugabe von Antibiotika in die Peritonealdialyselösung [35].

2 Fragestellung

Wie bereits im Kapitel 1.7 erwähnt, ist ein großer Vorteil der Peritonealdialyse - im Gegensatz zur Hämodialyse - die Möglichkeit, die Dialyse zu Hause durchzuführen und dadurch den Patienten mehr Flexibilität im Alltag zu ermöglichen.

Ein häufiger Grund für eine Entscheidung gegen die Peritonealdialyse ist jedoch die Gefahr des Auftretens einer Peritonitis.

Um im Zuge der Peritonealdialyse eine Infektion des Bauchfells zu behandeln oder im besten Fall zu vermeiden, soll deshalb ein Antibiotikum gefunden werden, welches durch Zugabe zur Dialyselösung bei intraperitonealer Gabe eine wirksame Konzentration erreicht.

Da nur sehr wenige Daten über das Verhalten des Antibiotikums Ciprofloxacin im Dialysat von Peritonealdialysepatienten vorliegen, war es das Ziel dieser Arbeit validierte Daten der Dialysatkonzentrationen von Ciprofloxacin sowohl nach intravenöser als auch nach intraperitonealer Gabe zu quantifizieren und zu vergleichen.

Dementsprechend sollte die Frage geklärt werden, wie sich das Breitbandantibiotikum Ciprofloxacin im Körper von Peritonealdialysepatienten nach iv- bzw. ip.-Gabe verteilt.

3 Material und Methoden

3.1 Quantifizierungsmethode LC-MS/MS (Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie)

Zur Quantifizierung von Ciprofloxacin im Dialysat der Patienten wurde in dieser Arbeit eine Kopplung von einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographen mit einem Triple-Quadrupol-Massenspektrometer verwendet. Durch diese Kombination wurde ein hochselektives und sensitives Arbeiten sichergestellt.

3.1.1 HPLC – High performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie)

Die HPLC ist eine quantitative Methode bei der eine mobile Phase, das Elutionsmittel, mit Hilfe von Pumpen unter großem Druck durch eine mit stationärer Phase gefüllte Trennsäule gepresst wird. Die HPLC ist heute die meistangewandte Trennmethode in der pharmazeutischen Analytik, da man stationäre und mobile Phase beliebig kombinieren kann und somit fast alle löslichen organischen und anorganischen Arzneistoffe für die Analyse zugänglich gemacht werden [36-38].

Man unterscheidet zwischen isokratischer Arbeitsweise und Gradientenelution. Bei ersterer gibt es nur eine Pumpe und die Lösungsmittelzusammensetzung bleibt während der Trennung unverändert. Bei einer Gradientenelution benötigt man entweder zwei Pumpen oder einen Gradientenmischer, dadurch kann die Lösungsmittelzusammensetzung während des Trennvorgangs beliebig verändert werden. Nach dem Probeneinlasssystem befindet sich die Trennsäule mit einer vorgesetzten Vorsäule, um mögliche Verschmutzungen abzuhalten. Danach gelangen die getrennten Substanzen zum Detektor [36-38].

Die Trennsäule ist mit porösen Materialien wie Kieselgel oder Al_2O_3 gefüllt. Je größer die spezifische Oberfläche und je kleiner der Teilchendurchmesser der Trennmaterialien, desto besser die Trennleistung. Der notwendige Druck, um den Fluss der mobilen Phase zu gewährleisten, hängt von der Packungsdichte, der Säulenlänge und der Viskosität des Elutionsmittels ab [36-38].

Bei der Umkehrphasenchromatographie (reversed phase chromatography) wird chemisch modifiziertes Kieselgel als stationäre Phase gewählt. Dabei wird die

eigentlich polare Oberfläche, also die Silanolgruppen des Kieselgels, mit hydrophoben funktionellen Gruppen modifiziert und somit unpolar gemacht [36-38].

Bei dieser Arbeit wurde folgende HPLC-Konfiguration verwendet:

HPLC: Ultimate 3000 RSLC System Dionex

Software: Chromeleon, Dionex Chromatography MS Link 2.5.0.2429

Abbildung 2: HPLC-Gerät Ultimate 3000 RSLC



3.1.2 MS – Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie ist eine nicht zerstörungsfreie, analytische Methode, bei der Probemoleküle mit Hilfe einer Ionenquelle in positiv oder negativ geladene Ionen überführt werden. Die gebildeten Ionen werden aufgrund ihres Masse-Ladungs-Verhältnisses (m/z) getrennt und mit einem Detektor registriert [36, 37].

Ein Massenspektrometer ist grundsätzlich aus einem Einlasssystem, einer Ionenquelle, einem Analysator (Massenfilter) und einem Detektor aufgebaut [36-38].

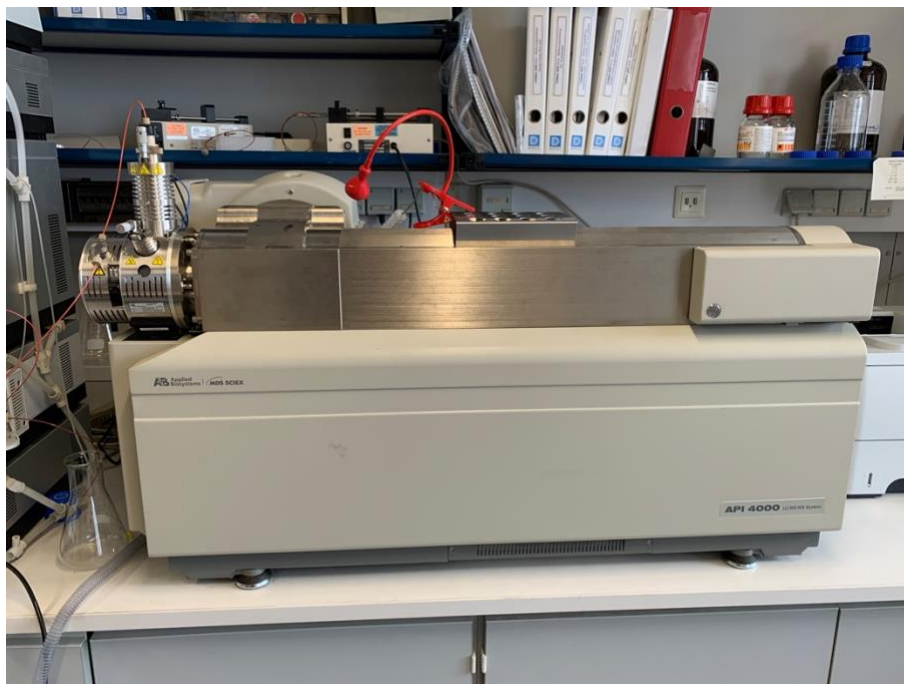
In Kombination mit chromatographischen Methoden, wie in diesem Fall der HPLC, ist es möglich aufgetrennte Analyte aus komplex zusammengesetzten Matrices zu quantifizieren [37].

Bei dieser Arbeit wurde folgende MS-Konfiguration verwendet:

MS: API 4000, Triple Quadrupol Mass Spectrometer, AB Sciex Instruments

Software: Analyst 1.5

Abbildung 3: MS-Gerät API 4000



3.1.3 Ionisierungsmethoden

Man unterscheidet harte und weiche Ionisierungsmethoden.

Eine typische harte Ionisierungsmethode ist die Elektronenstoßionisation. Die Moleküle werden durch Elektronenbeschuss ionisiert, fragmentiert und zerfallen in einzelne Bruchstücke [37].

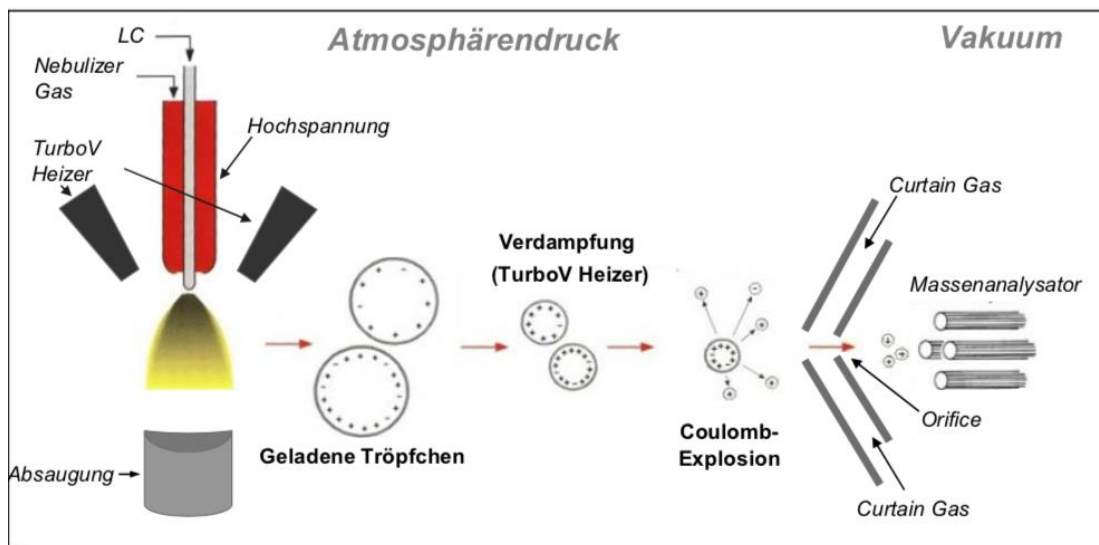
Unter der Verwendung von weichen Ionisierungsmethoden bleibt die Struktur von hochmolekularen Biomolekülen wie Proteinen oder Glykoproteinen erhalten. Hier kommt es zu keiner beziehungsweise nur sehr geringer Fragmentierung. Die Zuordnung des Molekulargewichts kann hier anhand sogenannter „Quasimolekülionen“ sehr genau erfolgen [37].

Generell wird bei einer LC-MS-Kopplung hauptsächlich eine weiche Ionisierungsmethode, nämlich die Elektronensprayionisation (ESI), verwendet [36-38].

3.1.4 ESI – Elektrospray Ionisation

Es handelt sich um eine schonende Ionisierungsmethode bei der die Probemoleküle in Lösung zuerst mittels Zufuhr eines Inertgases (N_2) vernebelt werden und unter Atmosphärendruck als Aerosol in ein elektrisches Feld versprüht werden. Dieses elektrische Feld entsteht durch Anlegen einer Spannung zwischen der Kapillarspitze und der Gegenelektrode. Dadurch kommt es zur feinen Zerstäubung und Ionisierung der Moleküle und man erhält je nach Ladungspolarität positiv oder negativ geladene Ionen. Durch Verdampfen des Lösungsmittels steigt die Ladungsdichte an und es kommt durch Abstoßung gleicher Ladungen zu „Coulomb Explosionen“. Dabei entstehen noch kleinere Tröpfchen im nm-Bereich, welche im Analysator fokussiert werden. Die Besonderheit bei diesem Verfahren ist die Bildung von „Quasimolekülionen“. Sie erscheinen je nach Modus als positives $[M+H]^+$ oder negatives $[M-H]^-$ Signal. Dadurch können Massenspektrometer auch zur Analyse von höher molekularen Verbindungen wie Proteinen oder Peptiden eingesetzt werden [36-38]

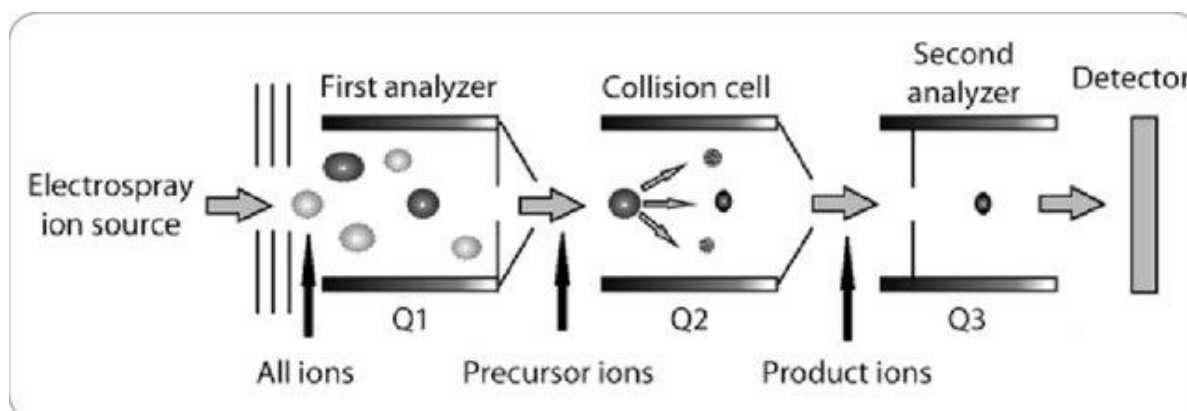
Abbildung 4: Elektrospray Ionisierung [39]



3.1.5 MRM – Multiple Reaction Monitoring

Um die Selektivität und die Empfindlichkeit der quantitativen Bestimmung zu erhöhen wurde bei dieser Arbeit mit dem Prinzip Multiple Reaction Monitoring (MRM) gearbeitet. Im Speziellen wurde das Single Ion Monitoring (SIM) angewandt. Es werden Massenspektren in kurzen Abständen aufgenommen. Bei bekannter Struktur wird der Massenbereich so eingestellt, dass nur für die Substanz selektiv ausgewählte Fragmente erkannt werden.

Abbildung 5: Prinzip MRM [40]



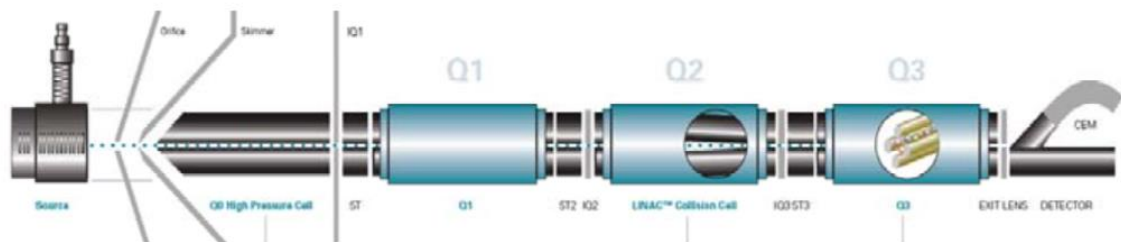
3.1.6 Triple-Quadrupol Analysator

Es wurde ein Triple-Quadrupol als Analysator verwendet, da dieser die Fragmentierung von bereits selektierten Ionen erlaubt. Ein Quadrupol besteht aus vier gegenüberliegenden leitenden Stäben. Jeweils zwei davon haben entweder eine positive oder negative Ladung. Zusätzlich wird eine Hochfrequenzwechselspannung angelegt. Der Ionenstrom fließt in der Mitte der Quadrupole und wird durch die ständige Änderung von Spannung und Frequenz gesteuert. Dadurch wird gewährleistet, dass nur Ionen mit bestimmten m/z -Verhältnis beim Detektor ankommen [36-38,41].

Im ersten Quadrupol wird nur das gewählte Precursor-Ion erkannt. Es handelt sich hierbei um das sogenannte Quasimolekül der bekannten Verbindung. Zwischen dem ersten und dem dritten Quadrupol befindet sich eine Kollisionszelle (zweiter Quadrupol). Hier wird den Ionen Energie in Form von Stößen mit inertem Gas zugeführt und sie zerfallen in die Produkt-Ionen. Diese werden im dritten Quadrupol detektiert. Durch den Triple-Quadrupol Analysator

wird das Grundrauschen deutlich erniedrigt, dadurch erhält man eine wesentlich höhere Empfindlichkeit und Selektivität [36-38,41].

Abbildung 6: Triple Quadrupol [39]



3.2 Ciprofloxacin

Das Antibiotikum Ciprofloxacin gehört zur Gruppe der Fluorchinolone, auch genannt Gyrasehemmer. Ihre bakterizide Wirkung erfolgt durch die Hemmung der Typ-II-Topoisomerasen, spezifisch der Topoisomerase II und IV. Typ-II-Topoisomerasen binden an beide DNA-Stränge, spalten diese vorübergehend und ermöglichen dadurch eine bakterielle DNA-Neusynthese im Rahmen der Zellteilung ohne großen Energieaufwand. Die Hemmung dieser Enzyme führt zu DNA-Strangbrüchen und zum Absterben der Bakterienzelle [42].

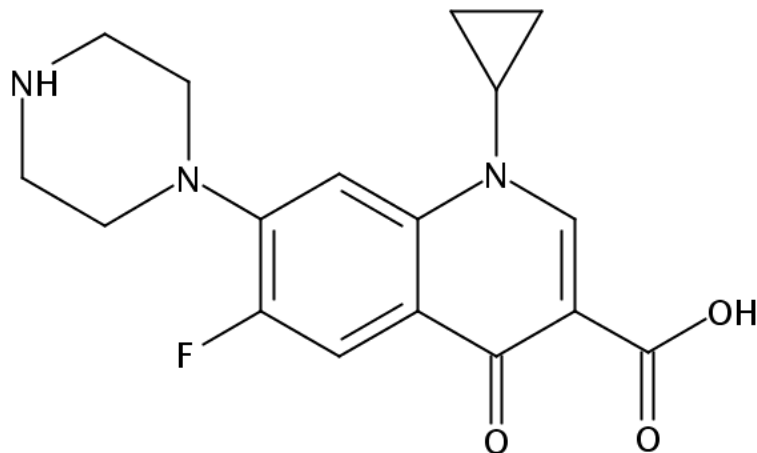
Die Fluorchinolone werden von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie in vier Gruppen eingeteilt, wobei Ciprofloxacin der Gruppe 2 angehört. Diese Gruppe besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum, welches sowohl Enterobakterien als auch gramnegative Erreger wie Haemophilus, Salmonella und im Fall des Ciprofloxacin auch Pseudomonas einschließt. Bei grampositiven Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken weisen sie jedoch eine sehr geringe Wirksamkeit auf [42].

Ciprofloxacin wird hauptsächlich oral und parenteral bei Harn- und Atemwegsinfekten, Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen, sowie Infektionen des Bauchraumes, der Genitalorgane oder Sepsis verabreicht [42].

Die Plasmaproteinbindung von Ciprofloxacin liegt bei 10 bis 40 Prozent, wird hauptsächlich renal, hepatisch und intestinal ausgeschieden und besitzt eine

Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden. Eine Kontraindikation liegt bei Schwangerschaft und Stillzeit vor [42].

Abbildung 7: Struktur Ciprofloxacin [43]



3.3 Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung®

Im Universitätsklinikum St. Pölten wurde den Patienten das Antibiotikum in Form von Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml Infusionslösung® verabreicht.

Es handelt sich um eine sterile, klare, farblose Lösung verpackt in einem durchsichtigen, flexiblen Polyolefin-Beutel mit Aluminium Umverpackung oder einer Polyethylen Flasche [44].

3.4 Extraneal® Dialyselösung

Als Dialyselösung wurde den Patienten im Universitätsklinikum St. Pölten die Extraneal® Dialyselösung verabreicht.

Die folgenden Informationen wurden aus der Gebrauchsinformation der Firma Baxter entnommen:

„Die Extraneal® Dialyselösung ist in Form eines flexiblen PVC-Beutels mit 1,5L, 2,0L oder 2,5L Inhalt erhältlich. Extraneal® ist eine stabile, klare, farblose Lösung und wird sowohl im Rahmen der CAPD als auch der APD bei Patienten mit Niereninsuffizienz einmal täglich verabreicht. Als osmotisch aktive Substanz enthält Extraneal® Icodextrin in einer Konzentration von 7,5 %“ [45].

Tabelle 1: Zusammensetzung Extraneal® [45]

Icodextrin	75 g/l
Natriumchlorid	5,4 g/l
Natrium-(S)-Lactat	4,5 g/l
Calciumchlorid	0,257 g/l
Magnesiumchlorid	0,051 g/l
Sonstige Bestandteile	Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid oder Salzsäure zur pH-Einstellung

3.5 Patientenproben

Durch eine Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum St. Pölten wurden in dieser Arbeit Dialysatproben von insgesamt sechs Patienten aufbereitet und quantifiziert. Die Patienten litten an einer leichten Niereninsuffizienz, jedoch war ein wichtiges Kriterium, dass die Teilnehmer zum Zeitpunkt der Probenentnahme keine Peritonitis hatten. Jedem Patienten wurde eine Dosis von 400 mg Ciprofloxacin auf zwei unterschiedliche Arten appliziert. Am Tag 1 wurde das Antibiotikum intravenös und eine Woche später am Tag 8 intraperitoneal verabreicht. Bei der Probenentnahme wurde eine Zeitspanne von 15 Stunden und eine Zyklustherapie mit insgesamt sechs Durchläufen in 9 Stunden gewählt (siehe Tabelle 2). So konnte der Wirkstoffspiegel über 24 Stunden bestimmt werden. Zu jedem Zeitpunkt der Probenentnahme wurde eine Doppelentnahme durchgeführt, also wurden insgesamt pro Patient 30 Dialysatproben entnommen und quantifiziert.

Tabelle 2: Zeitpunkte der Probenentnahme

Zeitpunkt der Probenentnahme (h)	Dialysat Patient 1-6
0,3	0 Stunden (= Ende der Infusion)
1	1 Stunde
2	2 Stunden
3	3 Stunden
4	4 Stunden
6	6 Stunden
9	9 Stunden
12	12 Stunden
15	15 Stunden
16,5	Zyklus 1
18	Zyklus 2
19,5	Zyklus 3
21	Zyklus 4
22,5	Zyklus 5
24	Zyklus 6

3.6 Lösungsmittel und Reagenzien

In den folgenden Tabellen werden alle Lösungsmittel (Tabelle 3: verwendete Lösungsmittel) und Reagenzien (Tabelle 4: verwendete Reagenzien) aufgelistet, welche im Zuge dieser Arbeit verwendet wurden.

Tabelle 3: verwendete Lösungsmittel

Acetonitril	HiPerSolv CHROMANORM VWR Chemicals BDH Prolabo® for HPLC-SUPER GRADIENT Product code: 83639.320 CAS-Nummer: 75-05-8 LOT: 18L141667 Verwendbar bis: 12/2021
Ameisensäure	ROTIPURAN® ≥ 98% p.a., ACS Carl Roth GmbH Charge: 297256288 CAS-Nummer: 64-18-6 EG Nr.: 2005791 Verwendbar bis: 03/21
Essigsäure	ROTIPURAN® 100%, p.a. Carl Roth GmbH Charge: 337262047 CAS-Nummer: 64-19-7 EG Nr.: 2005807
H ₂ O bidestillata	GFL Gesellschaft für Labortechnik GmbH
Methanol	HiPerSolv CHROMANORM VWR Chemicals BDH Prolabo® for HPLC LC-MS grade Product code: 83638.320 CAS-Nummer: 67-56-1 LOT: 190626C001 Verwenbar bis: 06/22

Tabelle 4: verwendete Reagenzien

Ammoniumacetat	1 kg, p.a. MERCK CAS-Nummer: 613-61-8 Verwendbar bis: 03/00
Ciprofloxacin HCl	1g Pharmaceutical secondary standard, traceable to USP, PhEur and BP Sigma Life Science CAS-Nummer: 86393-32-0 LOT: LRAA8718 Verwendbar bis: 12/20

3.7 Geräte

Tabelle 5: verwendete Geräte

Eppendorf Pipetten	Research plus 1000 µl, 200 µl, 100 µl
Gefriergerät	Dometic Medical Systems UF 755 G
HPLC-Vials	Macherey-Nagel 0,2 ml clear glass insert 1,5 ml clear glass flat
Kühlgerät	Liebherr Medline KU1710 Type 100641
Vollpipetten	1 ml, 5 ml, 10 ml
Zentrifuge	Thermo Electron Corporation HERAEUS PICO 21 Centrifuge

4 Arbeitsverlauf und Ergebnisse

4.1 Optimierung MS/MS

Für eine möglichst selektive und empfindliche Detektion von Ciprofloxacin wurde eine Optimierung des Tandem-Massenspektrometers (MS/MS) vorgenommen.

Zuerst wurde eine 0,1% Ciprofloxacinlösung hergestellt und mit Hilfe einer Pumpenspritze unter geringem Fluss direkt in die ESI-Quelle des Massenspektrometers injiziert. Bei der automatischen Substanzoptimierung misst das Gerät laufend Massenspektren und optimiert die Parameter bis zu einem Wert, bei dem möglichst intensive Precursor-Ionen und Product-Ionen zu sehen sind.

Optimiert wurde sowohl im negativen Modus, da die Carboxylgruppe des Ciprofloxacins deprotoniert werden kann und somit negative Ionen entstehen, als auch im positiven Modus aufgrund der möglichen Protonierung des Stickstoffs, wodurch positive Ionen entstehen.

Die Versuche in dieser Arbeit wurden ausschließlich im positiven Modus durchgeführt, da hier die Optimierung eine bessere Empfindlichkeit ergab.

Die Optimierung der MS/MS Parameter von Ciprofloxacin ergab ein Quasimolekül Ion bei m/z 332,1 $[MH]^+$. Durch MRM dieses Precursor-Ions ergaben sich die Product-Ionen m/z 314,0 („quantifier“) und m/z 231,0 („qualifier“).

Folgende MS/MS Parameter wurden für das MRM-Experiment zur Quantifizierung von Ciprofloxacin verwendet: ESI pos., IS 5500, EP 10, CUR 10, GS1 40, GS2 40, TEM 500°C, CAD 4, CEM 2800, DF -200. MRM m/z 332.14/314.00: CE 29, CXP 16, MRM m/z 332.14/231.00: CE 51, CXP 10, dwell time bei beiden MRM 150 ms.

4.2 Optimierung HPLC-Parameter

Ziel der Optimierung war, bei möglichst kurzen Retentionszeiten, möglichst schmale, regelmäßige und gut reproduzierbare Peaks zu bekommen. Da es zu Beginn der Arbeit Probleme mit dem Carry-over-Effekt gab, wurden unterschiedliche Ansätze zur Optimierung ausprobiert. Es wurden verschiedene Waschlösungen, Waschvolumina, aber auch unterschiedliche Lösungsmittel und

Säulen ausprobiert. Zusätzlich wurde die Säule oft gespült, um mögliche Verschmutzungen zu entfernen.

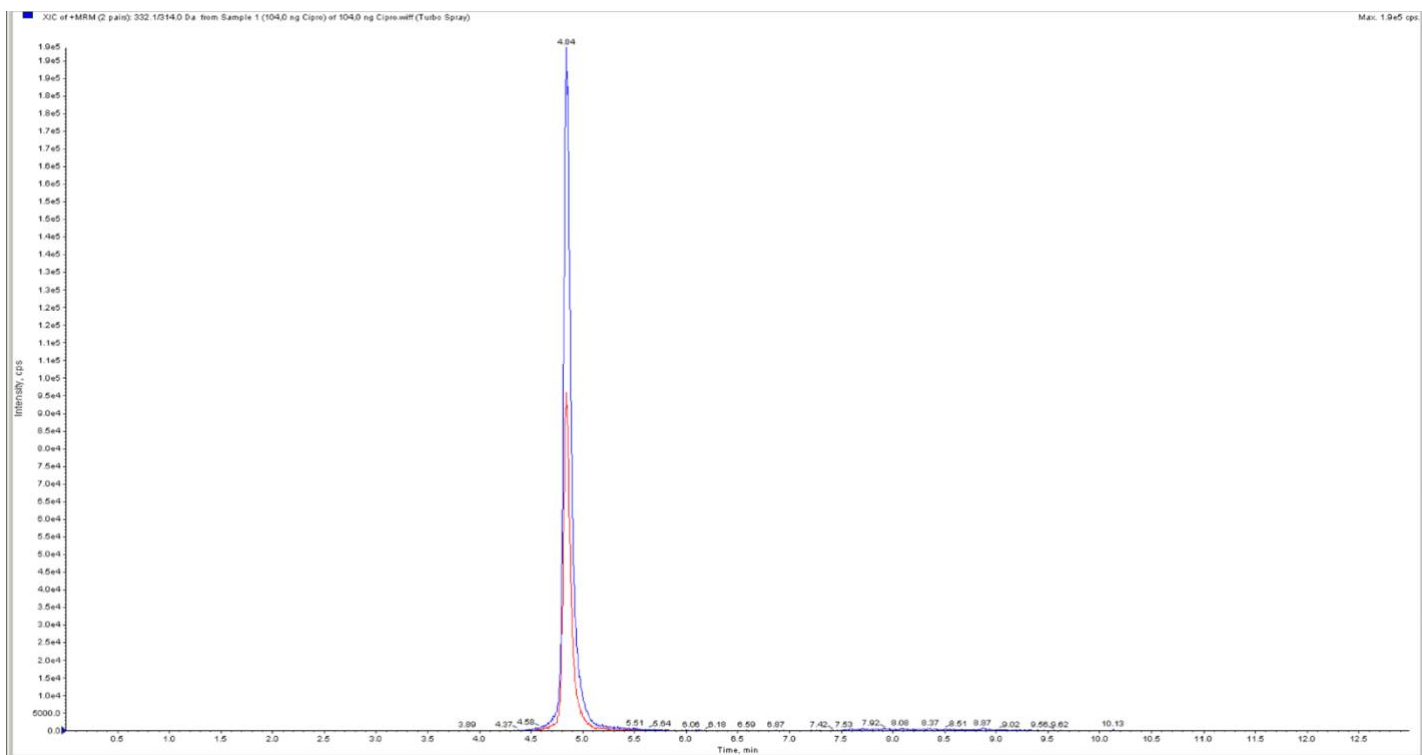
Für eine optimale Analyse wurde als Säule eine Acclaim RSLC 120 C8 (3 µm, 100 x 2,1 mm I.D., Thermo Fisher Scientific) mit einer Vorsäule Acclaim 120 C8 guard cartridge (5 µm, 10 x 2 mm I.C., Thermo Fisher Scientific) bei einer Durchflussrate von 0,5 ml/min und einer Säulentemperatur von 25°C verwendet. Nach der Testung unterschiedlicher Waschlösungen für den Autosampler wurde die 1M Essigsäure ausgewählt, da dies die geringste sinnvolle Säurekonzentration war, um den Carry-over-Effekt zu vermeiden.

Die mobile Phase war ein linearer Gradient aus einer Mischung von 5mM CH₃COONH₄ (Ammoniumacetat) Lösung mit pH-Wert 3,5 als Phase A und einer 1+1 Mischung von MeOH und MeCN mit 0,1% HCOOH als Phase B.

Das optimierte Elutionsverfahren startete bei 0 Minuten mit 10% B, stieg innerhalb von 6 Minuten auf 48% B und bis Minute 6.1 auf 95% B an. Bis Minute 8 blieb es bei 95% und fiel danach wieder auf 10% B zurück, um die Säule für 5 Minuten zu equilibrieren. Die gesamte Laufzeit einer Analyse betrug 13 Minuten. Ciprofloxacin eluiert etwa bei 4,8 Minuten.

In Abbildung 8 sieht man eine mit den optimierten HPLC/MS-MS Bedingungen durchgeführte Analyse von Ciprofloxacin inklusive den beiden Product Ionen m/z 314,0 („quantifier“) und m/z 231,0 („qualifier“), die durch MRM vom Precursor-Ion m/z 332,1 [MH]⁺ entstanden sind.

Abbildung 8: LC-MS/MS Analyse Ciprofloxacin (100ng), selektiver Ionenstrom m/z 314,0 (blau) sowie m/z 231,0 (rot)



4.3 Eichgerade

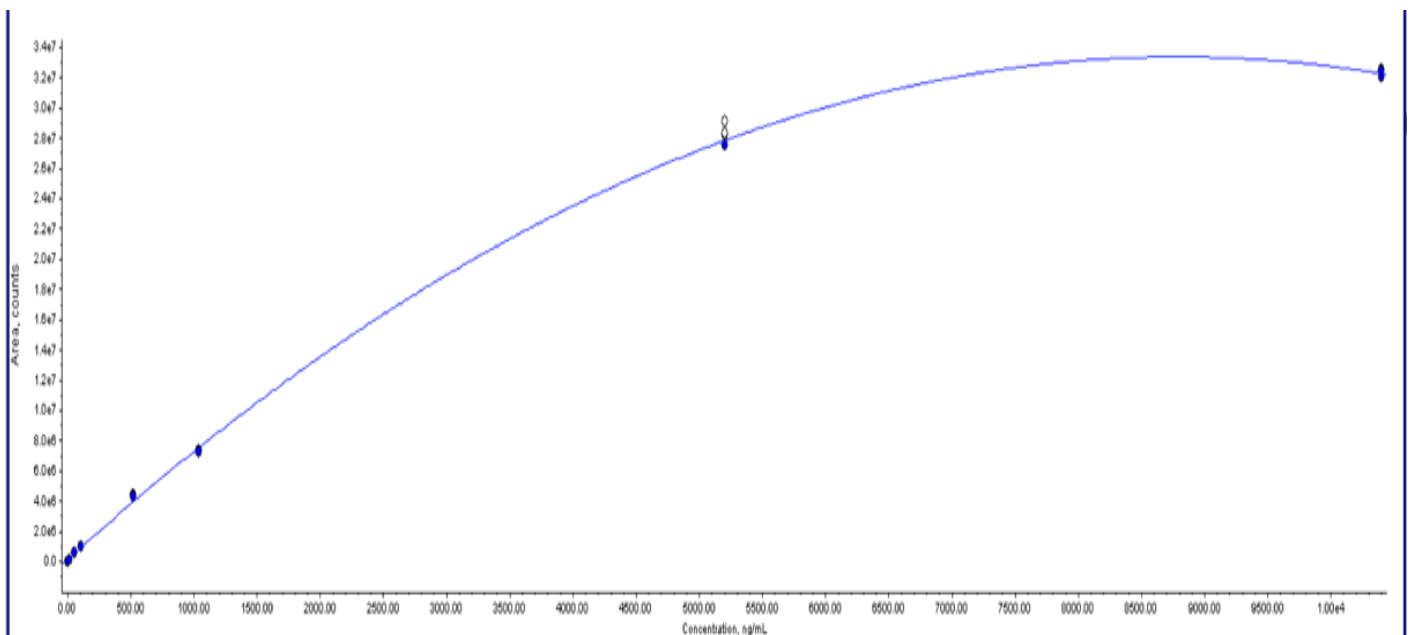
In dieser Arbeit erfolgte die Quantifizierung mittels einer Eichgerade über den externen Standard Ciprofloxacin.

Die für die Eichgerade hergestellten Konzentrationen betrugen 0,104 ng/ml, 1,04 ng/ml, 10,4 ng/ml, 104 ng/ml, 502ng/ml, 1040,0 ng/ml, 5020ng/ml und 10400 ng/ml. Jede Lösung wurde 4-fach vermessen und daraus der Mittelwert berechnet.

Die x-Achse zeigt die Konzentration an Ciprofloxacin der Proben in ng/ml und die y-Achse die Peakfläche.

Dies ergab eine quadratische Eichgerade mit der Gleichung: $y = -0.431x^2 + 7.57e+003 x + 1.35e+005$ und einem Bestimmtheitsmaß von $r = 0,9998$.

Abbildung 9: Eichgerade Ciprofloxacin (Ion m/z 314,0 quantifier)



4.4 Aufbereitung und Analyse der Dialysatproben

Die Dialysatproben wurden bei -80°C gelagert und vor der Aufarbeitung etwa eine Stunde lang bei Raumtemperatur aufgetaut. Jede Probe wurde zweifach ident aufbereitet.

Bei den Proben von Tag 1, also nach intravenöser Gabe, konnten ohne weitere Arbeitsschritte direkt 190 Mikroliter mittels einer Eppendorf Pipette in HPLC-Vials übergeführt werden. Nur die Proben (Zyklus 6) der Patienten 1 bis 3 mussten aufgrund einer gelblichen Trübung zuerst mittels einer Zentrifuge bearbeitet werden. Der klare Überstand wurde für die Analyse verwendet.

Bei den Proben von Tag 8, also nach intraperitonealer Gabe des Antibiotikums, mussten die Proben von Stunde 1 bis 15, also die Proben 1 bis 9 aufgrund von sehr hohen Konzentrationen verdünnt werden. Die Proben der Patienten 1, 2, 4 und 5 wurden mit einer 0,1% Ameisensäure im Verhältnis 1:10 und jene der Patienten 3 und 6 im Verhältnis 1:20 verdünnt. Von den Proben 10 bis 15, also Zyklus 1 bis 6, konnten ohne Verdünnung 500 Mikroliter mittels Eppendorf-Pipette in HPLC-Vials überführt werden. Diese Vials wurden anschließend in den Autosampler der HPLC gegeben und unter den in Kapitel 4.2 beschriebenen Parametern jeweils dreifach analysiert. So erhielt man schließlich für jeden Patienten 6 Werte pro Probe und Entnahmezeitpunkt.

Um mögliche Verunreinigungen oder einen Carry-over-Effekt auszuschließen wurde präventiv immer wieder reines Lösungsmittel zwischen den Proben eingespritzt.

Nach vollendeter Analyse wurden mittels Microsoft Excel von den jeweils 6 Werten eines Patienten der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die relative Standardabweichung berechnet. Zuvor musste bei den Proben 1 bis 10 von Tag 8 die Verdünnung (1:10 beziehungsweise 1:20) zurückgerechnet und bei allen Werten von Tag 1 und Tag 8 die Konzentrationen von ng/mL auf mg/L umgerechnet werden

Mit den berechneten Mittelwerten und der Zeit in Stunden wurde ein Koordinatensystem erstellt, wobei die x-Achse die Zeit in Stunden und die y-

Achse die Konzentration von Ciprofloxacin in den Proben in mg/L angibt. Auch die Standardabweichung wurde im Diagramm miteinbezogen (siehe Anhang).

Abbildung 10: Patientenprobe



4.5 Ergebnisse der Analyse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 6: Überblick Ergebnisse Tag 1 ,
Tabelle 7: Überblick Ergebnisse Tag 8 ()) zeigen die Mittelwerte der Konzentrationen in mg/L aller Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten der Probenentnahme im Überblick.

Tabelle 6: Überblick Ergebnisse Tag 1 (nach iv-gabe von Ciprofloxacin)

Zeit (h)	Patient 1 (mg/L)	Patient 2 (mg/L)	Patient 3 (mg/L)	Patient 4 (mg/L)	Patient 5 (mg/L)	Patient 6 (mg/L)	MW (mg/L)	STABW
0,3	1,33	0,89	0,52	0,18	0,18	0,07	0,53	0,45
1	3,49	1,48	0,92	0,61	0,84	0,34	1,28	1,05
2	3,86	1,93	1,56	1,17	1,41	0,60	1,76	1,02
3	4,84	2,34	1,89	1,28	1,47	0,67	2,08	1,33
4	4,47	2,38	1,69	1,31	1,45	0,62	1,98	1,23
6	3,72	2,09	1,68	1,26	1,39	0,64	1,80	0,96
9	2,91	1,67	1,60	1,12	1,18	0,47	1,49	0,74
12	1,88	1,53	1,15	0,93	1,04	0,42	1,16	0,46

15	1,68	1,22	1,13	0,73	0,88	0,34	1,00	0,42
16,5	0,70	0,44	0,62	0,34	0,36	0,25	0,45	0,16
18	0,61	0,39	0,26	0,14	0,37	0,12	0,32	0,17
19,5	0,47	0,37	0,25	0,13	0,23	0,10	0,26	0,13
21	0,46	0,33	0,21	0,08	0,26	0,09	0,24	0,13
22,5	0,36	0,27	0,17	0,06	0,26	0,05	0,19	0,11
24	0,65	0,51	0,38	0,06	0,23	0,06	0,32	0,22

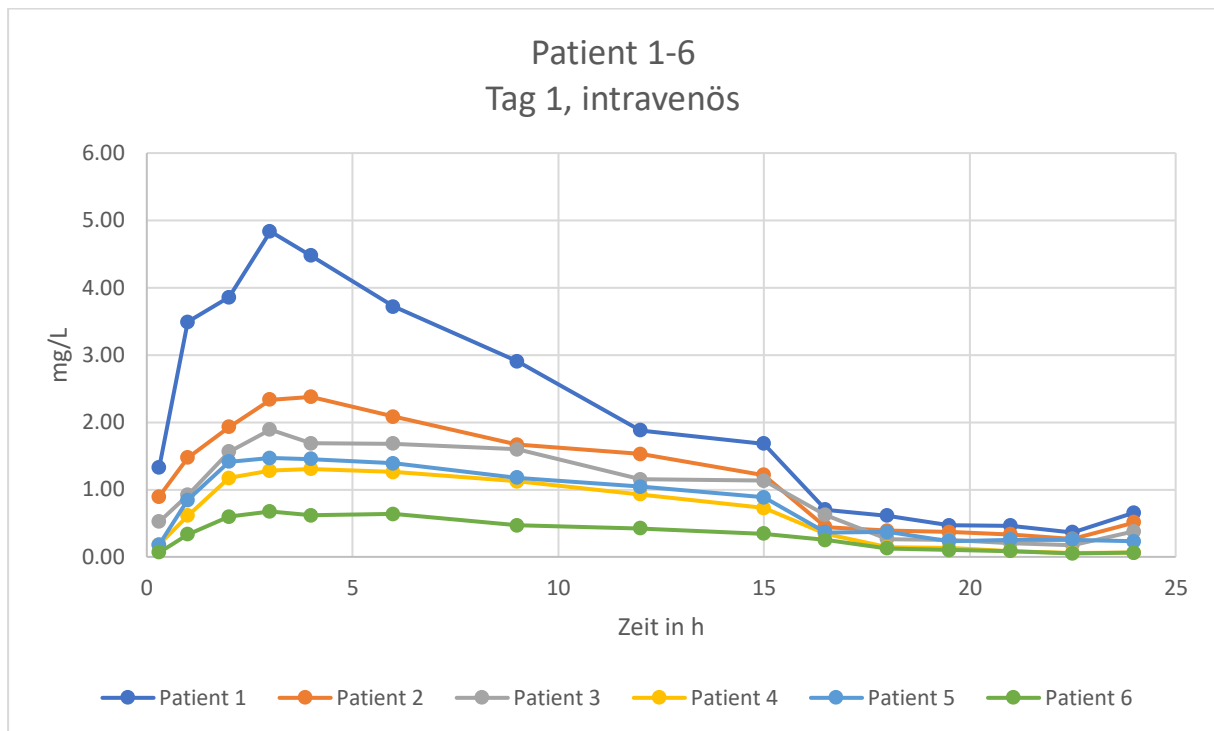
Tabelle 7: Überblick Ergebnisse Tag 8 (nach ip-Gabe von Ciprofloxacin)

Zeit (h)	Patient 1 (mg/L)	Patient 2 (mg/L)	Patient 3 (mg/L)	Patient 4 (mg/L)	Patient 5 (mg/L)	Patient 6 (mg/L)	MW (mg/L)	STABW
0,3	31,93	25,92	317,37	516,20	563,50	622,33	346,21	243,09
1	22,30	20,62	161,17	373,80	315,50	278,33	195,29	138,33
2	17,30	16,02	81,33	357,00	120,60	112,03	117,38	114,78
3	13,52	13,07	90,17	254,80	98,68	87,03	92,88	80,58
4	10,94	10,93	69,60	112,70	40,95	63,43	51,43	35,63
6	8,47	8,98	38,57	130,28	23,50	52,33	43,69	41,74
9	2,52	6,06	21,40	41,70	11,95	21,23	17,48	12,92
12	1,22	3,63	12,94	28,25	7,16	11,36	10,76	8,81
15	0,49	1,85	7,99	15,83	4,15	4,60	5,82	5,06
16,5	0,08	0,16	0,77	1,63	0,96	0,38	0,66	0,53
18	1,22	0,09	0,41	0,53	0,72	0,22	0,53	0,37
19,5	0,04	0,07	0,23	0,27	0,55	0,19	0,23	0,17
21	0,03	0,05	0,20	0,20	0,48	0,19	0,19	0,14
22,5	0,04	0,04	0,16	0,15	0,37	0,15	0,15	0,11
24	0,03	0,04	0,14	0,15	0,36	0,13	0,14	0,11

Bei intravenöser Gabe des Antibiotikums (Abbildung 11: Überblick Ergebnisse Tag 1 (iv-Gabe von Ciprofloxacin)) ist zu erkennen, dass die Konzentration anfangs von Stunde zu Stunde, bis zum Erreichen des Maximums (Stunde 2 bis 9), steigt und danach wieder abfällt. Dies kann erklärt werden, da das Antibiotikum zuerst aus dem Blut in das Peritoneum diffundieren muss, um danach ins Dialysat zu gelangen.

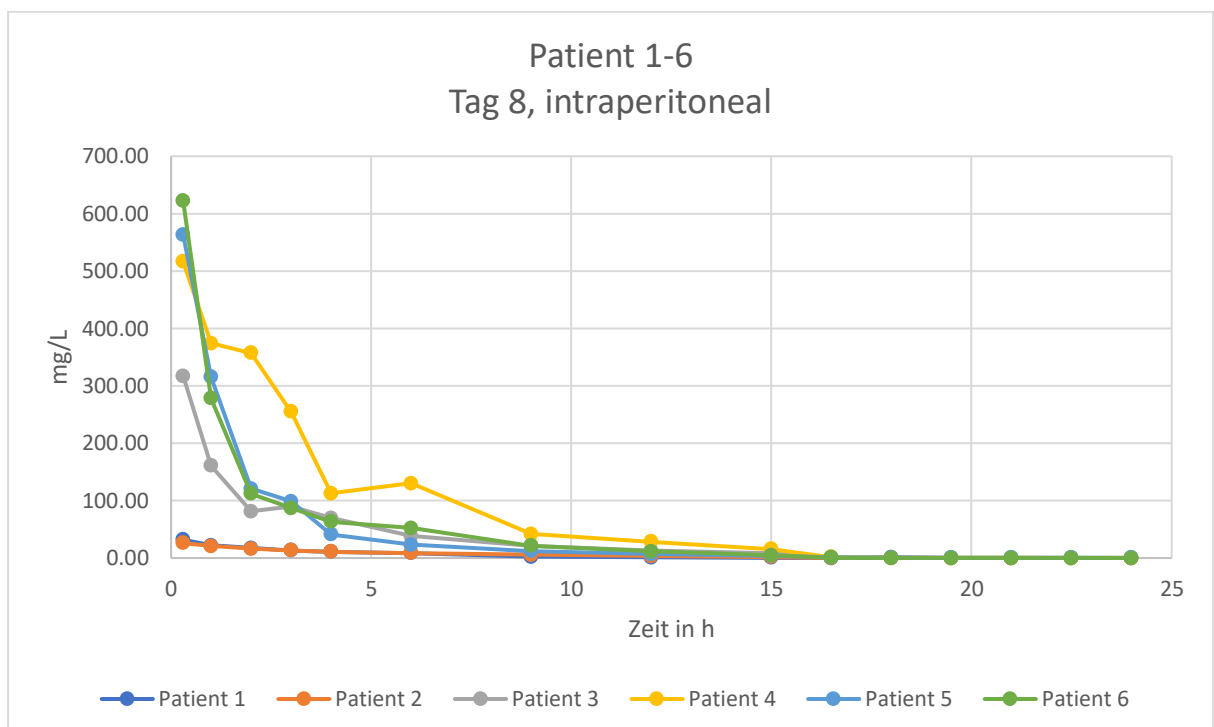
Außerdem ist zu erkennen, dass Patient 1, im Vergleich zu den Patienten 2 bis 6, deutlich höhere Werte im Bereich Stunde 2 bis 9 aufweist.

Abbildung 11: Überblick Ergebnisse Tag 1 (iv-Gabe von Ciprofloxacin)



Im Gegensatz dazu sieht man, dass bei intraperitonealer Gabe (Abbildung 12: Überblick Ergebnisse Tag 8 (ip-Gabe von Ciprofloxacin)) sofort (bei Stunde 0) das Konzentrationsmaximum erreicht wird und danach stetig sinkt, da das Antibiotikum hier ohne Umwege in das Dialysat gelangt.

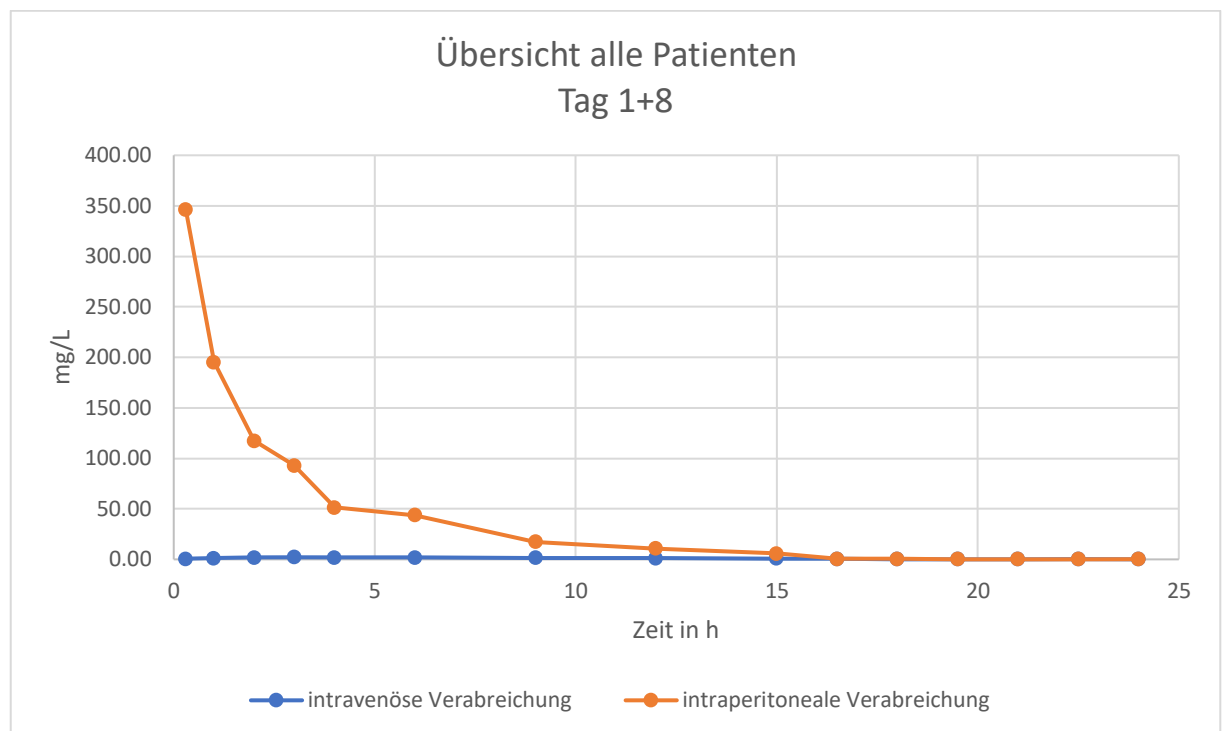
Abbildung 12: Überblick Ergebnisse Tag 8 (ip-Gabe von Ciprofloxacin)



In *Abbildung 13: Mittelwerte aller Patienten, Tag 1+8* sieht man ein zusammenfassendes Diagramm aus den Mittelwerten aller 6 Patienten sowohl nach intraperitonealer als auch nach intravenöser Gabe.

Es ist zu erkennen, dass die Konzentrationen nach intraperitonealer Gabe aufgrund der direkten Applikation in das Peritoneum deutlich höher sind als jene nach intravenöser Gabe.

Abbildung 13: Mittelwerte aller Patienten, Tag 1+8 (iv-Gabe als auch ip_Gabe von Ciprofloxacin)



Alle einzelnen Messergebnisse und Diagramme sind im Kapitel Anhang zu finden.

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es validierte Daten von Ciprofloxacin in Dialysatproben von Peritonealdialysepatienten zu generieren und bezüglich der unterschiedlichen Verläufe der CiprofloxacinKonzentrationen nach intraperitonealer beziehungsweise intravenöser Gabe zu interpretieren.

Wie in Kapitel 1.7 (Vorteile und Nachteile der Peritonealdialyse) erwähnt, stellt die Peritonitis nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen im Zuge der Peritonealdialyse dar. Um eine mögliche Lösung dieses Problems zu finden, sollte der Gehalt an Ciprofloxacin in Patientenproben quantifiziert werden und somit Aussagen über eine mögliche Wirksamkeit getätigt werden.

Es liegen bereits einige Studien von anderen getesteten Antibiotika im Einsatz gegen die Peritonitis vor. Diese Antibiotika waren unter anderem Meropenem [46], Vancomycin [47-49], Aztreonam [47] oder Cefazolin [49, 50].

Auch über Ciprofloxacin gibt es Studien, wobei hier Ciprofloxacin oral und nicht wie im Fall dieser Arbeit intraperitoneal verabreicht wurde [48, 50, 51].

Eine Studie über die Wirkung von Ciprofloxacin nach intraperitonealer Gabe gibt es bis dato nicht.

Die Analyse der in dieser Arbeit erhobenen Daten ergibt, dass grundsätzlich bei allen Patientenproben sowohl nach intraperitonealer als auch nach intravenöser Applikation ein geringer Gehalt an Ciprofloxacin gemessen werden konnte.

Bei den Daten nach intravenöser Gabe ist erwähnenswert, dass die Werte von Patient 1 deutlich über dem Mittelwert liegen. Da jedoch keine Patientendaten oder Informationen über die glomeruläre Filtrationsrate beziehungsweise den aktuellen Schweregrad der Niereninsuffizienz vorliegen, kann keine Aussage über die Ursache dieser sehr hohen Werte getroffen werden.

Weiters ist auffällig, dass die Werte der Patienten 1 und 2 an Tag 8 sehr niedrig sind, jedoch würde der Verlauf der Kurve und somit der Abfall der Konzentrationswerte mit den anderen Patienten übereinstimmen. Dies liegt vermutlich an den während der Arbeit aufgetretenen technischen Problemen. Das LC-MS/MS musste nach der Quantifizierung der Patientenproben 1 und 2 repariert und im Zuge dessen gereinigt und neu justiert werden.

Auch die Konzentrationsanstiege bei Patient 4 von Stunde 4 auf Stunde 6 und bei Patient 3 von Stunde 3 auf Stunde 4 können durch Ausfälle des Geräts über Nacht erklärt werden.

Um eine fundierte Aussage treffen zu können, muss dementsprechend die vollständige Datenerhebung der Patientenproben von Tag 8, also nach intraperitonealer Gabe, wiederholt werden.

Die Quantifizierung ergab nach intravenöser Verabreichung Maxima im Bereich von 0,62 – 4,47 mg/L und nach intraperitonealer Gabe Maxima im Bereich von 31,93 – 622,33 mg/L. Der sehr niedrige Wert von 31,93 mg/L könnte auf die Probleme des LC-MS/MS zurückzuführen sein.

Zudem konnte bei den Patienten 1, 2, 3 und 6 an Tag 1 bei Zyklus 6 ein geringer, nicht signifikanter Konzentrationsanstieg beobachtet werden. Laut Angaben des Universitätsklinikum St. Pölten kann dies durch das frühzeitige Aufstehen der Patienten verursacht werden.

Es gilt zudem festzuhalten, dass die Patienten zur Zeit der Probenentnahme keine Peritonitis hatten, entsprechend kann man aufgrund dieser Daten nur auf Patienten ohne bestehende Peritonitis schließen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass offensichtlich große Mengen an Ciprofloxacin aus der PD-Lösung bei intraperitonealer Gabe aufgenommen werden, was man daran sieht, dass die Konzentration an Ciprofloxacin im Dialysat besonders in den ersten 5 Stunden stark abnimmt. Daher könnte die intraperitoneale Verabreichung als Behandlung in Betracht gezogen werden. Umgekehrt wird aber auch Ciprofloxacin nach iv-Gabe über das Dialysat ausgeschieden, wenn auch in wesentlich geringeren Mengen.

Um weitere Aussagen treffen zu können, müssen die erhobenen Daten vom Universitätsklinikum St. Pölten weiterverarbeitet werden. Vor allem aber müssen die Daten zur Quantifizierung von Ciprofloxacin im Serum nach iv- bzw. ip-Gabe berücksichtigt werden, die in einer anderen Diplomarbeit erhoben werden. Erst danach werden Aussagen möglich sein, ob die intraperitoneale Verabreichung von Ciprofloxacin als Prophylaxe bzw. Behandlung von Peritonitis in Betracht gezogen werden kann.

6 Abkürzungsverzeichnis

Al ₂ O ₃	Aluminiumoxid
APD	automatisierte Peritonealdialyse
CAPD	kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse
CH ₃ COONH ₄	Ammoniumacetat
ESI	Elektrospray Ionisation
g	Gramm
h	Stunde(n)
HCOOH	Ameisensäure
HPLC	High performance liquid chromatography
ip	intraperitoneal
iv	intravenös
L	Liter
LC	liquid chromatography
M	molar
MS	Massenspektrometer / Massenspektrometrie
m/z	Masse zu Ladung
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
mL	Milliliter
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MW	Mittelwert
N ₂	Stickstoff
nm	Nanometer
PD	Peritonealdialyse
p.a.	pro analysi
RSD	relative Standardabweichung
SIM	Single Ion Monitoring
STABW	Standardabweichung
µl	Mikroliter

7 Literaturverzeichnis

- [1] PKDCure, "Peritonealdialyse." [Online]. Available: <http://www.pkdcure.de/index.php?page=peritonealdialyse>. [Accessed: 16-Oct-2019].
- [2] H. Lippert, *Lehrbuch Anatomie*, 6th ed. 2003.
- [3] H. Salmhofer, "Die Peritonealdialyse," *Medizin in Salzburg*, pp. 34–36, 2008.
- [4] Roche, "Niereninsuffizienz - Dialyse." [Online]. Available: <https://www.roche.de/pharma/nephrologie/dialyse/peritonealdialyse.html>. [Accessed: 16-Oct-2019].
- [5] O. U. Iyasere *et al.*, "Quality of life and physical function in older patients on dialysis: A comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 3, pp. 423–430, 2016.
- [6] A. Vychytil and W. H. Hörl, "Peritonealdialyse - Eine Alternative zur Hämodialyse im Zentrum," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 163, no. 11–12, pp. 253–254, 2013.
- [7] C. Langner and F. A. Offner, *Pathologie*, 3rd ed. 2004.
- [8] J. O. A. M. van Baal *et al.*, "The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum," *Tissue Cell*, vol. 49, no. 1, pp. 95–105, 2017.
- [9] N. Braun, D. Kitterer, and J. Latus, "Erhalt der peritonealen Dialysemembran – Welche Dialyselösung ist richtig?," *Dial. aktuell*, vol. 18, no. 07, pp. 376–381, 2014.
- [10] M. Haag-Weber, "Kontinuierliche ambulante und automatisierte Peritonealdialyse," *Nephrologie*, vol. 1, no. 4, pp. 267–277, 2006.
- [11] "Die Peritonealdialyse." [Online]. Available: http://www.nephroaktuell.ch/de/die-peritonealdialyse-_content---1--1028--27.html. [Accessed: 12-Nov-2019].
- [12] T. Mettang, "Peritonealdialyse," 5., überar., U. Kuhlmann, D. Walb, J. Böhler, and F. C. Luft, Eds. Georg Thieme Verlag, 2008.
- [13] "Peritonealdialyse." [Online]. Available: <https://www.diaverum.com/de-DE/Behandlung/Peritonealdialyse-PD/>.
- [14] "Peritonealdialyse einfach erklärt." [Online]. Available: <https://www.dialyse-zuhause.de/aktuelle-dialyseverfahren/peritonealdialyse-pd/>. [Accessed: 09-Nov-2019].
- [15] A. Vychytil, "Peritonealdialyse gestern und heute: welche Entwicklungen und Erkenntnisse waren in den letzten Jahrzehnten bedeutend?," *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 163, no. 11–12, pp. 255–265, 2013.
- [16] A. Lin *et al.*, "Randomized controlled trial of icodextrin versus glucose containing peritoneal dialysis fluid," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 11, pp. 1799–1804, 2009.

- [17] S. J. Davies *et al.*, "Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: Results of a double-blind randomized controlled trial," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. 9, pp. 2338–2344, 2003.
- [18] L. A. Hechanova, "Peritoneal Dialysis," *MSD Manual*, 2019. [Online]. Available: https://www.msdmanuals.com/de/profi/urogenitaltrakt/nierenersatztherapie/peritonealdialyse#v26621387_de.
- [19] D. Demetriou, A. Habicht, M. Schillinger, W. H. Hörl, and A. Vychytil, "Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange: A randomized controlled trial," *Kidney Int.*, vol. 70, no. 9, pp. 1649–1655, 2006.
- [20] E. A. Brown, F. O. Finkelstein, O. U. Iyasere, and A. S. Kliger, "Peritoneal or hemodialysis for the frail elderly patient, the choice of 2 evils?," *Kidney Int.*, vol. 91, no. 2, pp. 294–303, 2017.
- [21] "Häufige Fragen zum Thema Bauchfelldialyse." [Online]. Available: https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/medizinische_kliniken/inne_re_medizin_iv/patienteninfo/bauchfelldialyse/haeufige_fragen/#M5. [Accessed: 10-Feb-2020].
- [22] M. Kurella *et al.*, "Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: The Health, Aging, and Body Composition study," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16, no. 7, pp. 2127–2133, 2005.
- [23] K. L. Johansen, G. M. Chertow, C. Jin, and N. G. Kutner, "Significance of frailty among dialysis patients," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 11, pp. 2960–2967, 2007.
- [24] B. Roshanravan *et al.*, "A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 60, no. 6, pp. 912–921, 2012.
- [25] E. Chiu, S. N. Markowitz, W. L. Cook, and S. V. Jassal, "Visual Impairment in Elderly Patients Receiving Long-term Hemodialysis," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 52, no. 6, pp. 1131–1138, 2008.
- [26] M. J. Oliver, R. R. Quinn, E. P. Richardson, A. J. Kiss, D. L. Lamping, and B. J. Manns, "Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis," *Kidney Int.*, vol. 71, no. 7, pp. 673–678, 2007.
- [27] S. J. Davies, L. Phillips, P. F. Naish, and G. I. Russell, "Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 5, pp. 1046–1051, 2001.
- [28] A. Fußhöller and B. Grabensee, "Peritoneale morphologie und funktion im langzeitverlauf der peritonealdialyse," *Nephrologe*, vol. 2, no. 2, pp. 90–99, 2007.
- [29] S. J. Davies, "Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients.," *Kidney Int.*, vol. 66, no. 6, pp. 2437–2445, 2004.

- [30] M. Wiesholzer, "Infektiöse Komplikationen bei der Peritonealdialyse." [Online]. Available: <https://www.medmedia.at/nephro-script/infektiöse-komplikationen-bei-der-peritonealdialyse/>. [Accessed: 07-Nov-2019].
- [31] R. Mehrotra, O. Devuyst, S. J. Davies, and D. W. Johnson, "The current state of peritoneal dialysis," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 27, no. 11, pp. 3238–3252, 2016.
- [32] D. W. Johnson *et al.*, "Association of dialysis modality and cardiovascular mortality in incident dialysis patients," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 10, pp. 1620–1628, 2009.
- [33] M. Pihl, J. R. Davies, A. C. Johansson, and G. Svensäter, "Bacteria on catheters in patients undergoing peritoneal dialysis," *Perit. Dial. Int.*, vol. 33, no. 1, pp. 51–59, 2013.
- [34] L. Troidle and F. Finkelstein, "Treatment and outcome of CPD-associated peritonitis," *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 5, pp. 1–7, 2006.
- [35] M. Kussmann *et al.*, "Compatibility of ciprofloxacin with commercial peritoneal dialysis solutions," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 5–10, 2019.
- [36] E. Ehlers, *Analytik II*, 12th ed. Deutscher Apotheker Verlag, 2016.
- [37] M. H. Gey, *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*, 2nd ed. Springer Verlag, 2008.
- [38] G. Rücker, M. Neugebauer, and G. G. Willems, *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*, 5th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013.
- [39] Applied Biosystems Inc. and MDS Inc. Joint Owners, "An API 4000 LC / MS / MS System," 2009.
- [40] "No Title." [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/236197462_Identification_and_characterisation_of_pro-metastatic_targets_pathways_and_molecular_complexes_using_a_toolbox_of_proteomic_technologies/figures?lo=1. [Accessed: 21-Feb-2020].
- [41] D. A. Skoog and J. J. Leary, *Instrumentelle Analytik: Grundlagen - Geräte - Anwendungen*, 1st ed. Springer Verlag, 1996.
- [42] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, and P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 10th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013.
- [43] "No Title." [Online]. Available: <https://scifinder-cas-org.uaccess.univie.ac.at/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>. [Accessed: 21-Feb-2020].
- [44] "Gebrauchsinformation." [Online]. Available: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwiWvduKnsznAhVswqYKHbBYAe4QFjABegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Faspreister.basg.gv.at%2Fdocument%2Fservlet%3Faction%3Dshow%26zulnr%3D1-26638%26type%3DDOTC_GEBR_INFO&usg=AOvVaw3E92HISbJAo.

[Accessed: 12-Feb-2020].

- [45] "Gebrauchsanweisung Extraneal Baxter." [Online]. Available: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2019-01/extraneal_fs.pdf. [Accessed: 18-Feb-2020].
- [46] M. Wiesholzer *et al.*, "An open, randomized, single-center, crossover pharmacokinetic study of meropenem after intraperitoneal and intravenous administration in patients receiving automated peritoneal dialysis," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, no. 5, pp. 2790–2797, 2016.
- [47] J. Brown, P. Altmann, J. Cunningham, E. Shaw, and F. Marsh, "Pharmacokinetics of once daily intra-peritoneal aztreonam and vancomycin in the treatment of CAPD peritonitis," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 25, no. 1, pp. 141–147, 1990.
- [48] E. Goffin *et al.*, "Vancomycin and ciprofloxacin: systemic antibiotic administration for peritoneal dialysis-associated peritonitis," *J. Int. Soc. Perit. Dial.*, vol. 24, no. 5, pp. 433–439, 2004.
- [49] M. F. Gadallah, G. Ramdeen, J. Mignone, D. Patel, L. Mitchell, and S. Tatro, "Role of preoperative antibiotic prophylaxis in preventing postoperative peritonitis in newly placed peritoneal dialysis catheters," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 36, no. 5, pp. 1014–1019, 2000.
- [50] H. Yu and E. P. Diamandis, "CIPROFLOXACIN AND CEFAZOLIN AS A COMBINATION FOR EMPIRICAL INITIAL THERAPY OF PERITONEAL DIALYSIS-RELATED PERITONITIS: FIVE-YEAR FOLLOW-UP," *J. Int. Soc. Perit. Dial.*, vol. 27, no. 1, pp. 56–60, 2007.
- [51] S. Yeung, S. Walker, S. Tailor, L. Awdishu, S. Tobe, and T. Yassa, "Pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in continuous cycling peritoneal dialysis," *J. Int. Soc. Perit. Dial.*, vol. 24, no. 5, pp. 447–453, 2004.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Peritonealdialyseverfahren [4].....	6
Abbildung 2: HPLC-Gerät Ultimate 3000 RSLC	13
Abbildung 3: MS-Gerät API 4000	14
Abbildung 4: Elektrospray Ionisierung [39].....	15
Abbildung 5: Prinzip MRM [40]	16
Abbildung 6: Triple Quadrupol [39].....	17
Abbildung 7: Struktur Ciprofloxacin [43]	18
Abbildung 8: LC-MS/MS Analyse Ciprofloxacin (100ng), selektiver Ionenstrim m/z 314,0 (blau) sowie m/z 231,0 (rot)	25
Abbildung 9: Eichgerade Ciprofloxacin (Ion m/z 314,0 quantifier)	26
Abbildung 10: Patientenprobe	28
Abbildung 11: Überblick Ergebnisse Tag 1 (iv-Gabe von Ciprofloxacin)	30
Abbildung 12: Überblick Ergebnisse Tag 8 (ip-Gabe von Ciprofloxacin).....	30
Abbildung 13: Mittelwerte aller Patienten, Tag 1+8 (iv-Gabe als auch ip_Gabe von Ciprofloxacin)	31
Abbildung 14: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1 Tag 1, IV	44
Abbildung 15: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 8, IP	49
Abbildung 16: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 1+8, IV+IP	49
Abbildung 17: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1, IV	53
Abbildung 18: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 8, IP	57
Abbildung 19: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1+8, IV+IP	57
Abbildung 20: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1, IV	61
Abbildung 21: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 8, IP	66
Abbildung 22: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1+8, IV+IP	66
Abbildung 23: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1, IV	69
Abbildung 24: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 8, IP	73
Abbildung 25: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1+8, IV+IP	74
Abbildung 26: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1, IV	78
Abbildung 27: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 8, IP	84
Abbildung 28: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1+8, IV+IP	84
Abbildung 29: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1, IV	87
Abbildung 30: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 8, IP	92
Abbildung 31: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1+8, IV+IP	92

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung Extraneal® [45]	19
Tabelle 2: Zeitpunkte der Probenentnahme	20
Tabelle 3: verwendete Lösungsmittel.....	21
Tabelle 4: verwendete Reagenzien.....	22
Tabelle 5: verwendete Geräte	22
Tabelle 6: Überblick Ergebnisse Tag 1 (nach iv-gabe von Ciprofloxacin)	28
Tabelle 7: Überblick Ergebnisse Tag 8 (nach ip-Gabe von Ciprofloxacin)	29
Tabelle 8: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 1, IV	41
Tabelle 9: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 8, IP	45
Tabelle 10: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1, IV	50
Tabelle 11: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 8, IP	53
Tabelle 12: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1, IV	59
Tabelle 13: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 8, IP	62
Tabelle 14: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1, IV	67
Tabelle 15: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 8, IP	70
Tabelle 16: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1, IV	75
Tabelle 17: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 8, IP	79
Tabelle 18: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1, IV	85
Tabelle 19: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 8, IP	88

10 Anhang

Ergebnisse von Ciprofloxacin im Dialysat

* Grau hinterlegte Ergebnisse sind aufgrund eines Messfehlers zu hoch oder zu niedrig und wurden daher nicht in die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung miteinbezogen.

Patient 1 Dialysat Tag 1

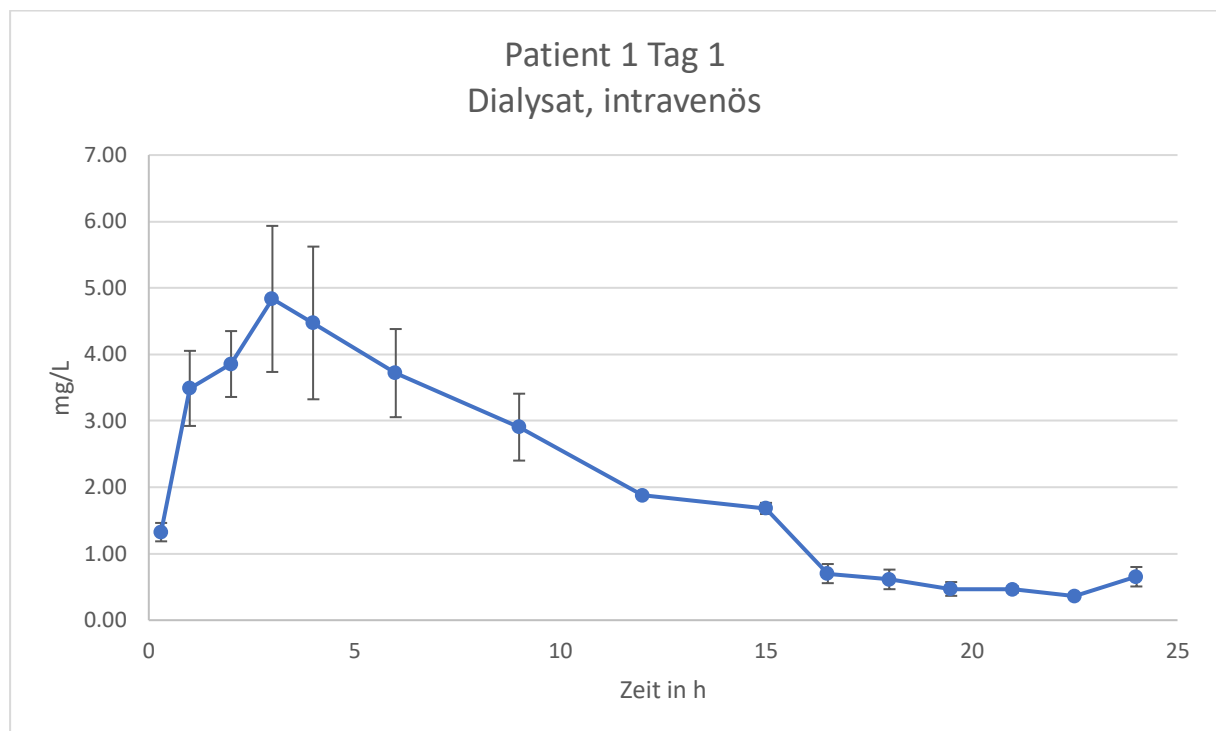
Tabelle 8: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 1, IV

Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat1_d1_0h_1	1,11E+007	1590	1,590				
Pat1_d1_0h_1	1,00E+007	1420	1,420				
Pat1_d1_0h_1	8,91E+006	1250	1,250				
Pat1_d1_0h_2	9,03E+006	1270	1,270				
Pat1_d1_0h_2	8,81E+006	1230	1,230				
Pat1_d1_0h_2	8,55E+006	1190	1,190	1,33	0,14	10,46	0,3
Pat1_d1_1h_1	2,41E+007	4150	4,150				
Pat1_d1_1h_1	2,35E+007	4010	4,010				
Pat1_d1_1h_1	2,35E+007	3990	3,990				
Pat1_d1_1h_2	1,88E+007	2980	2,980				
Pat1_d1_1h_2	1,87E+007	2940	2,940				
Pat1_d1_1h_2	1,82E+007	2860	2,860	3,49	0,57	16,20	1
Pat1_d1_2h_1	2,52E+007	4440	4,440				
Pat1_d1_2h_1	2,48E+007	4320	4,320				
Pat1_d1_2h_1	2,46E+007	4280	4,280				
Pat1_d1_2h_2	2,11E+007	3440	3,440				
Pat1_d1_2h_2	2,07E+007	3360	3,360				
Pat1_d1_2h_2	2,04E+007	3290	3,290	3,86	0,50	12,86	2
Pat1_d1_3h_1	3,15E+007	6670	6,670				
Pat1_d1_3h_1	2,81E+007	5280	5,280				
Pat1_d1_3h_1	2,90E+007	5600	5,600				
Pat1_d1_3h_2	2,30E+007	3880	3,880				
Pat1_d1_3h_2	2,28E+007	3830	3,830				
Pat1_d1_3h_2	2,25E+007	3750	3,750	4,84	1,10	22,73	3

Pat1_d1_4h_1	2,94E+007	5730	5,730				
Pat1_d1_4h_1	2,90E+007	5590	5,590				
Pat1_d1_4h_1	2,88E+007	5540	5,540				
Pat1_d1_4h_2	2,09E+007	3400	3,400				
Pat1_d1_4h_2	2,06E+007	3340	3,340				
Pat1_d1_4h_2	2,01E+007	3240	3,240	4,47	1,15	25,69	4
Pat1_d1_6h_1	2,56E+007	4520	4,520				
Pat1_d1_6h_1	2,50E+007	4370	4,370				
Pat1_d1_6h_1	2,45E+007	4240	4,240				
Pat1_d1_6h_2	1,94E+007	3090	3,090				
Pat1_d1_6h_2	1,92E+007	3050	3,050				
Pat1_d1_6h_2	1,91E+007	3040	3,040	3,72	0,66	17,84	6
Pat1_d1_9h_1	2,11E+007	3450	3,450				
Pat1_d1_9h_1	2,11E+007	3440	3,440				
Pat1_d1_9h_1	2,06E+007	3330	3,330				
Pat1_d1_9h_2	1,60E+007	2440	2,440				
Pat1_d1_9h_2	1,57E+007	2380	2,380				
Pat1_d1_9h_2	1,57E+007	2390	2,390	2,91	0,50	17,33	9
Pat1_d1_12h_1	1,31E+007	1920	1,920				
Pat1_d1_12h_1	1,30E+007	1900	1,900				
Pat1_d1_12h_1	1,29E+007	1880	1,880				
Pat1_d1_12h_2	1,28E+007	1870	1,870				
Pat1_d1_12h_2	1,27E+007	1860	1,860				
Pat1_d1_12h_2	1,27E+007	1850	1,850	1,88	0,02	1,27	12
Pat1_d1_15h_1	1,23E+007	1790	1,790				
Pat1_d1_15h_1	1,21E+007	1760	1,760				
Pat1_d1_15h_1	1,20E+007	1740	1,740				
Pat1_d1_15h_2	1,13E+007	1620	1,620				
Pat1_d1_15h_2	1,11E+007	1590	1,590				
Pat1_d1_15h_2	1,11E+007	1590	1,590	1,68	0,08	4,97	15
Pat1_d1_Z1_1	6,29E+006	855	0,855				
Pat1_d1_Z1_1	6,21E+006	844	0,844				
Pat1_d1_Z1_1	6,15E+006	835	0,835				
Pat1_d1_Z1_2	4,18E+006	552	0,552				
Pat1_d1_Z1_2	4,22E+006	557	0,557				
Pat1_d1_Z1_2	4,25E+006	562	0,562	0,70	0,14	20,54	16,5
Pat1_d1_Z2_1	5,71E+006	770	0,770				

Pat1_d1_Z2_1	5,64E+006	761	0,761				
Pat1_d1_Z2_1	5,58E+006	752	0,752				
Pat1_d1_Z2_2	3,52E+006	459	0,459				
Pat1_d1_Z2_2	3,56E+006	465	0,465				
Pat1_d1_Z2_2	3,63E+006	475	0,475	0,61	0,15	24,04	18
Pat1_d1_Z3_1	4,39E+006	582	0,582				
Pat1_d1_Z3_1	4,30E+006	569	0,569				
Pat1_d1_Z3_1	4,30E+006	569	0,569				
Pat1_d1_Z3_2	2,86E+006	367	0,367				
Pat1_d1_Z3_2	2,86E+006	367	0,367				
Pat1_d1_Z3_2	2,84E+006	365	0,365	0,47	0,10	22,05	19,5
Pat1_d1_Z4_1	3,89E+006	511	0,511				
Pat1_d1_Z4_1	3,82E+006	502	0,502				
Pat1_d1_Z4_1	3,85E+006	506	0,506				
Pat1_d1_Z4_2	3,22E+006	418	0,418				
Pat1_d1_Z4_2	3,21E+006	416	0,416				
Pat1_d1_Z4_2	3,22E+006	417	0,417	0,46	0,04	9,69	21
Pat1_d1_Z5_1	2,88E+006	371	0,371				
Pat1_d1_Z5_1	2,90E+006	374	0,374				
Pat1_d1_Z5_1	2,89E+006	371	0,371				
Pat1_d1_Z5_2	2,76E+006	353	0,353				
Pat1_d1_Z5_2	2,76E+006	353	0,353				
Pat1_d1_Z5_2	2,75E+006	352	0,352	0,36	0,01	2,68	22,5
Pat1_d1_Z6_1	6,06E+006	822	0,822				
Pat1_d1_Z6_1	5,76E+006	778	0,778				
Pat1_d1_Z6_1	5,89E+006	797	0,797				
Pat1_d1_Z6_2	4,07E+006	537	0,537				
Pat1_d1_Z6_2	3,87E+006	508	0,508				
Pat1_d1_Z6_2	3,67E+006	481	0,481	0,65	0,15	22,42	24

Abbildung 14: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1 Tag 1, IV



Patient 1 Dialysat Tag 8

Tabelle 9: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:10 verdünnt)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat1_d8_0h_1	2,37E+007	4040	40400	40,4				
Pat1_d8_0h_1	2,29E+007	3850	38500	38,5				
Pat1_d8_0h_1	2,08E+007	3390	33900	33,9				
Pat1_d8_0h_2	1,83E+007	2870	28700	28,7				
Pat1_d8_0h_2	1,64E+007	2500	25000	25				
Pat1_d8_0h_2	1,64E+007	2510	25100	25,1	31,93	6,11	19,13	0,3
Pat1_d8_1h_1	1,67E+007	2560	25600	25,6				
Pat1_d8_1h_1	1,73E+007	2680	26800	26,8				
Pat1_d8_1h_1	1,76E+007	2730	27300	27,3				
Pat1_d8_1h_2	1,24E+007	1810	18100	18,1				
Pat1_d8_1h_2	1,22E+007	1770	17700	17,7				
Pat1_d8_1h_2	1,25E+007	1830	18300	18,3	22,30	4,30	19,28	1
Pat1_d8_2h_1	1,46E+007	2180	21800	21,8				
Pat1_d8_2h_1	1,45E+007	2160	21600	21,6				
Pat1_d8_2h_1	1,40E+007	2070	20700	20,7				
Pat1_d8_2h_2	9,98E+006	1410	14100	14,1				
Pat1_d8_2h_2	8,88E+006	1240	12400	12,4				
Pat1_d8_2h_2	9,38E+006	1320	13200	13,2	17,30	4,11	23,76	2
Pat1_d8_3h_1	1,11E+007	1600	16000	16				
Pat1_d8_3h_1	1,13E+007	1630	16300	16,3				

Pat1_d8_3h_1	1,14E+007	1650	16500	16,5				
Pat1_d8_3h_2	8,36E+006	1160	11600	11,6				
Pat1_d8_3h_2	7,46E+006	1030	10300	10,3				
Pat1_d8_3h_2	7,55E+006	1040	10400	10,4	13,52	2,79	20,61	3
Pat1_d8_4h_1	9,38E+006	1320	13200	13,2				
Pat1_d8_4h_1	9,37E+006	1320	13200	13,2				
Pat1_d8_4h_1	9,57E+006	1350	13500	13,5				
Pat1_d8_4h_2	6,33E+006	861	8610	8,61				
Pat1_d8_4h_2	6,25E+006	850	8500	8,5				
Pat1_d8_4h_2	6,36E+006	865	8650	8,65	10,94	2,36	21,56	4
Pat1_d8_6h_1	7,92E+006	1100	11000	11				
Pat1_d8_6h_1	8,05E+006	1120	11200	11,2				
Pat1_d8_6h_1	8,40E+006	1170	11700	11,7				
Pat1_d8_6h_2	4,01E+006	528	5280	5,28				
Pat1_d8_6h_2	4,19E+006	554	5540	5,54				
Pat1_d8_6h_2	4,57E+006	607	6070	6,07	8,47	2,85	33,69	6
Pat1_d8_9h_1	2,63E+006	336	3360	3,36				
Pat1_d8_9h_1	2,47E+006	314	3140	3,14				
Pat1_d8_9h_1	2,34E+006	296	2960	2,96				
Pat1_d8_9h_2	1,58E+006	193	1930	1,93				
Pat1_d8_9h_2	1,50E+006	183	1830	1,83				
Pat1_d8_9h_2	1,54E+006	187	1870	1,87	2,52	0,65	25,82	9
Pat1_d8_12h_1	1,30E+006	156	1560	1,56				
Pat1_d8_12h_1	1,30E+006	156	1560	1,56				
Pat1_d8_12h_1	1,31E+006	157	1570	1,57				

Pat1_d8_12h_2	8,33E+005	92,8	928	0,928				
Pat1_d8_12h_2	7,23E+005	78,1	781	0,781				
Pat1_d8_12h_2	8,40E+005	93,7	937	0,937	1,22	0,34	28,17	12
Pat1_d8_15h_1	5,88E+005	60,1	601	0,601				
Pat1_d8_15h_1	6,20E+005	64,4	644	0,644				
Pat1_d8_15h_1	6,13E+005	63,4	634	0,634				
Pat1_d8_15h_2	3,80E+005	32,5	325	0,325				
Pat1_d8_15h_2	4,07E+005	36,1	361	0,361				
Pat1_d8_15h_2	4,34E+005	39,6	396	0,396	0,49	0,14	27,36	15
Pat1_d8_Z1_1	8,47E+005	94,6	94,6	0,0946				
Pat1_d8_Z1_1	8,45E+005	94,4	94,4	0,0944				
Pat1_d8_Z1_1	9,43E+005	107	107	0,107				
Pat1_d8_Z1_2	6,20E+005	64,4	64,4	0,0644				
Pat1_d8_Z1_2	6,18E+005	64,1	64,1	0,0641				
Pat1_d8_Z1_2	6,07E+005	62,6	62,6	0,0626	0,08	0,02	22,15	16,5
			0					
Pat1_d8_Z2_1	6,47E+005	68	68	0,068				
Pat1_d8_Z2_1	6,40E+005	67,1	67,1	0,0671				
Pat1_d8_Z2_1	6,35E+005	66,4	66,4	0,0664				
Pat1_d8_Z2_2	3,45E+005	27,9	27,9	0,0279				
Pat1_d8_Z2_2	3,20E+005	24,5	24,5	0,0245				
Pat1_d8_Z2_2	3,03E+005	22,2	22,2	0,0222	0,05	0,02	46,11	18
			0					
Pat1_d8_Z3_1	6,23E+005	64,7	64,7	0,0647				
Pat1_d8_Z3_1	6,40E+005	67,1	67,1	0,0671				
Pat1_d8_Z3_1	6,45E+005	67,7	67,7	0,0677				
Pat1_d8_Z3_2	2,80E+005	19,3	19,3	0,0193				

Pat1_d8_Z3_2	2,39E+005	13,8	13,8	0,0138				
Pat1_d8_Z3_2	2,43E+005	14,3	14,3	0,0143	0,04	0,03	61,79	19,5
			0					
Pat1_d8_Z4_1	5,36E+005	53,1	53,1	0,0531				
Pat1_d8_Z4_1	5,56E+005	55,9	55,9	0,0559				
Pat1_d8_Z4_1	5,52E+005	55,3	55,3	0,0553				
Pat1_d8_Z4_2	2,29E+005	12,4	12,4	0,0124				
Pat1_d8_Z4_2	2,28E+005	12,3	12,3	0,0123				
Pat1_d8_Z4_2	2,80E+005	19,3	19,3	0,0193	0,03	0,02	58,19	21
			0					
Pat1_d8_Z5_1	5,19E+005	50,9	50,9	0,0509				
Pat1_d8_Z5_1	4,87E+005	46,7	46,7	0,0467				
Pat1_d8_Z5_1	4,83E+005	46,1	46,1	0,0461				
Pat1_d8_Z5_2	2,98E+005	21,5	21,5	0,0215				
Pat1_d8_Z5_2	2,94E+005	21	21	0,021				
Pat1_d8_Z5_2	3,20E+005	24,6	24,6	0,0246	0,04	0,01	36,73	22,5
			0					
Pat1_d8_Z6_1	4,01E+005	35,2	35,2	0,0352				
Pat1_d8_Z6_1	3,76E+005	31,9	31,9	0,0319				
Pat1_d8_Z6_1	3,69E+005	31	31	0,031				
Pat1_d8_Z6_2	2,78E+005	19	19	0,019				
Pat1_d8_Z6_2	2,63E+005	16,9	16,9	0,0169				
Pat1_d8_Z6_2	2,57E+005	16,1	16,1	0,0161	0,03	0,01	31,33	24

Abbildung 15: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 8, IP

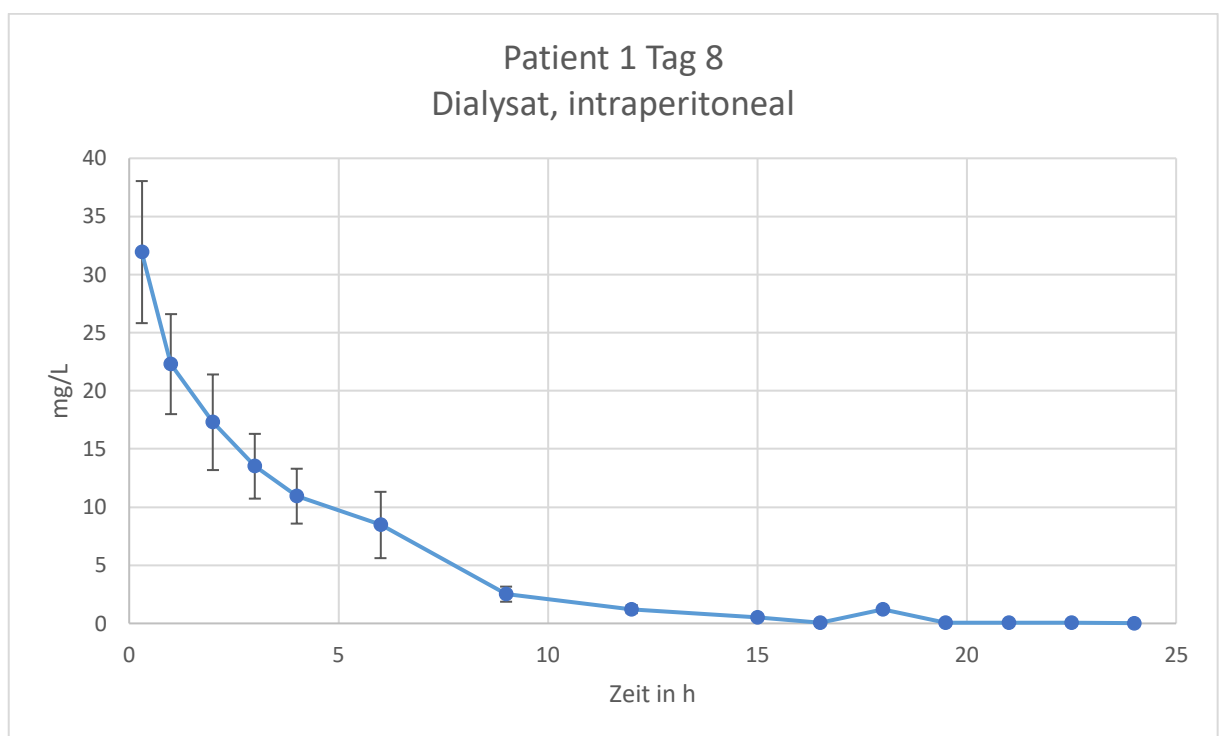
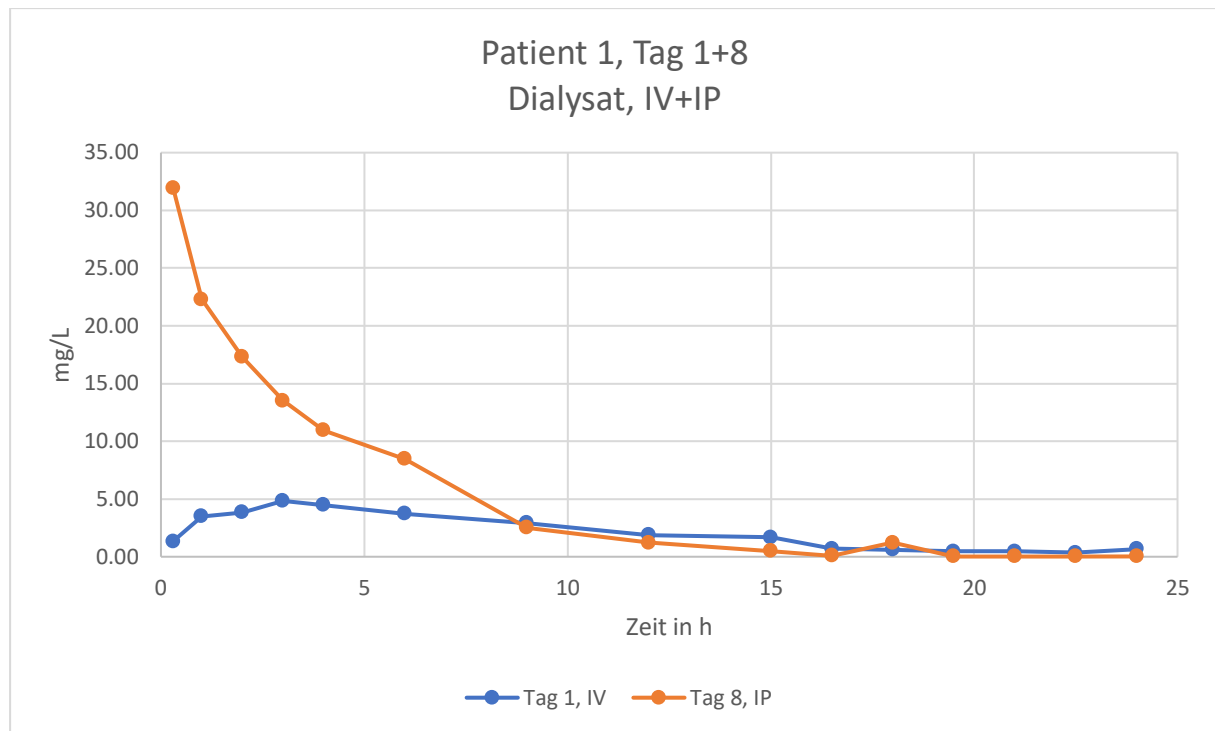


Abbildung 16: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 1, Tag 1+8, IV+IP



Patient 2 Dialysat Tag 1

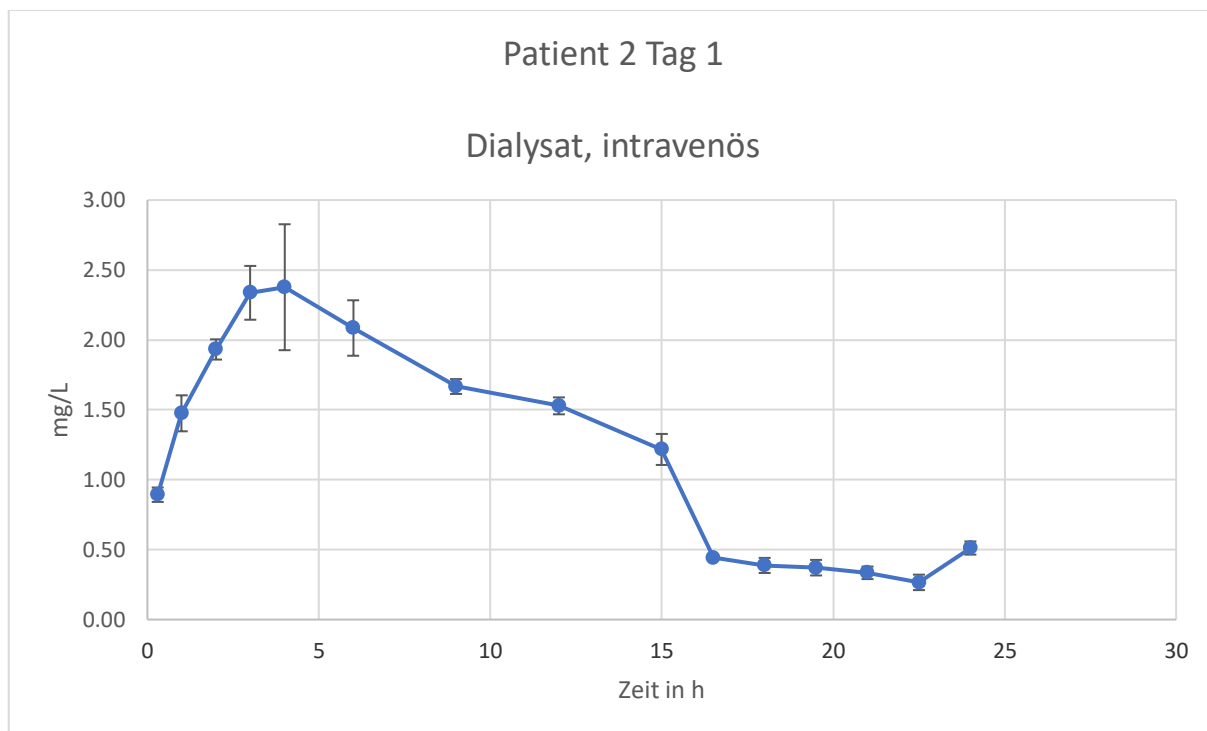
Tabelle 10: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1, IV

Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat2_d1_0h_1	3,15E+006	*407	0,41				
Pat2_d1_0h_1	6,22E+006	845	0,85				
Pat2_d1_0h_1	6,13E+006	832	0,83				
Pat2_d1_0h_2	7,06E+006	968	0,97				
Pat2_d1_0h_2	6,82E+006	933	0,93				
Pat2_d1_0h_2	6,51E+006	887	0,89	0,89	0,05	5,77	0,3
Pat2_d1_1h_1	1,13E+007	1620	1,62				
Pat2_d1_1h_1	1,12E+007	1610	1,61				
Pat2_d1_1h_1	1,10E+007	1570	1,57				
Pat2_d1_1h_2	9,85E+006	1400	1,40				
Pat2_d1_1h_2	9,50E+006	1340	1,34				
Pat2_d1_1h_2	9,31E+006	1310	1,31	1,48	0,13	8,72	1
Pat2_d1_2h_1	1,37E+007	2020	2,02				
Pat2_d1_2h_1	1,36E+007	2000	2,00				
Pat2_d1_2h_1	1,34E+007	1970	1,97				
Pat2_d1_2h_2	1,29E+007	1890	1,89				

Pat2_d1_2h_2	1,29E+007	1900	1,90				
Pat2_d1_2h_2	1,24E+007	1810	1,81	1,93	0,07	3,75	2
Pat2_d1_3h_1	1,68E+007	2580	2,58				
Pat2_d1_3h_1	1,65E+007	2530	2,53				
Pat2_d1_3h_1	1,62E+007	2460	2,46				
Pat2_d1_3h_2	1,48E+007	2210	2,21				
Pat2_d1_3h_2	1,43E+007	2130	2,13				
Pat2_d1_3h_2	1,42E+007	2110	2,11	2,34	0,19	8,23	3
Pat2_d1_4h_1	1,86E+007	2930	2,93				
Pat2_d1_4h_1	1,79E+007	2800	2,80				
Pat2_d1_4h_1	1,76E+007	2740	2,74				
Pat2_d1_4h_2	1,32E+007	1940	1,94				
Pat2_d1_4h_2	1,31E+007	1920	1,92				
Pat2_d1_4h_2	1,31E+007	1930	1,93	2,38	0,45	18,94	4
Pat2_d1_6h_1	1,55E+007	2340	2,34				
Pat2_d1_6h_1	1,51E+007	2280	2,28				
Pat2_d1_6h_1	1,48E+007	2220	2,22				
Pat2_d1_6h_2	1,30E+007	1910	1,91				
Pat2_d1_6h_2	1,28E+007	1880	1,88				
Pat2_d1_6h_2	1,28E+007	1880	1,88	2,09	0,20	9,51	6
Pat2_d1_9h_1	1,21E+007	1760	1,76				
Pat2_d1_9h_1	1,18E+007	1710	1,71				
Pat2_d1_9h_1	1,14E+007	1650	1,65				
Pat2_d1_9h_2	1,14E+007	1650	1,65				
Pat2_d1_9h_2	1,13E+007	1630	1,63				
Pat2_d1_9h_2	1,11E+007	1600	1,60	1,67	0,05	3,19	9
Pat2_d1_12h_1	1,12E+007	1610	1,61				
Pat2_d1_12h_1	1,10E+007	1590	1,59				
Pat2_d1_12h_1	1,09E+007	1560	1,56				
Pat2_d1_12h_2	1,04E+007	1470	1,47				
Pat2_d1_12h_2	1,03E+007	1460	1,46				
Pat2_d1_12h_2	1,04E+007	1480	1,48	1,53	0,06	3,95	12
Pat2_d1_15h_1	9,56E+006	1350	1,35				
Pat2_d1_15h_1	9,31E+006	1310	1,31				
Pat2_d1_15h_1	9,39E+006	1320	1,32				
Pat2_d1_15h_2	8,08E+006	1120	1,12				
Pat2_d1_15h_2	7,95E+006	1100	1,10				

Pat2_d1_15h_2	7,96E+006	1100	1,10	1,22	0,11	9,11	15
Pat2_d1_Z1_1	3,27E+006	425	0,43				
Pat2_d1_Z1_1	3,30E+006	429	0,43				
Pat2_d1_Z1_1	3,30E+006	428	0,43				
Pat2_d1_Z1_2	3,50E+006	456	0,46				
Pat2_d1_Z1_2	3,52E+006	459	0,46				
Pat2_d1_Z1_2	3,54E+006	462	0,46	0,44	0,02	3,60	16,5
Pat2_d1_Z2_1	3,42E+006	445	0,45				
Pat2_d1_Z2_1	3,39E+006	441	0,44				
Pat2_d1_Z2_1	3,36E+006	437	0,44				
Pat2_d1_Z2_2	2,62E+006	335	0,34				
Pat2_d1_Z2_2	2,59E+006	331	0,33				
Pat2_d1_Z2_2	2,62E+006	334	0,33	0,39	0,05	13,92	18
Pat2_d1_Z3_1	3,27E+006	425	0,43				
Pat2_d1_Z3_1	3,28E+006	426	0,43				
Pat2_d1_Z3_1	3,30E+006	429	0,43				
Pat2_d1_Z3_2	2,49E+006	318	0,32				
Pat2_d1_Z3_2	2,47E+006	314	0,31				
Pat2_d1_Z3_2	2,48E+006	315	0,32	0,37	0,06	14,96	19,5
Pat2_d1_Z4_1	2,96E+006	382	0,38				
Pat2_d1_Z4_1	2,94E+006	379	0,38				
Pat2_d1_Z4_1	2,93E+006	377	0,38				
Pat2_d1_Z4_2	2,27E+006	287	0,29				
Pat2_d1_Z4_2	2,30E+006	290	0,29				
Pat2_d1_Z4_2	2,31E+006	292	0,29	0,33	0,04	13,42	21
Pat2_d1_Z5_1	1,70E+006	209	0,21				
Pat2_d1_Z5_1	1,71E+006	211	0,21				
Pat2_d1_Z5_1	1,73E+006	213	0,21				
Pat2_d1_Z5_2	2,55E+006	325	0,33				
Pat2_d1_Z5_2	2,52E+006	321	0,32				
Pat2_d1_Z5_2	2,50E+006	318	0,32	0,27	0,06	20,74	22,5
Pat2_d1_Z6_1	3,98E+006	523	0,52				
Pat2_d1_Z6_1	3,58E+006	468	0,47				
Pat2_d1_Z6_1	3,46E+006	450	0,45				
Pat2_d1_Z6_2	4,49E+006	596	0,60				
Pat2_d1_Z6_2	4,03E+006	530	0,53				
Pat2_d1_Z6_2	3,83E+006	503	0,50	0,51	0,05	9,22	24

Abbildung 17: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1, IV



Patient 2 Dialysat Tag 8

Tabelle 11: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:10 verdünnt)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat2_d8_0h_1	1,82E+007	2860	28600	28,6				
Pat2_d8_0h_1	1,83E+007	2860	28600	28,6				
Pat2_d8_0h_1	1,92E+007	3040	30400	30,4				
Pat2_d8_0h_2	1,58E+007	2400	24000	24				
Pat2_d8_0h_2	1,49E+007	2230	22300	22,3				
Pat2_d8_0h_2	1,45E+007	2160	21600	21,6	25,92	3,41	13,17	0,3
Pat2_d8_1h_1	1,33E+007	1960	19600	19,6				
Pat2_d8_1h_1	1,28E+007	1880	18800	18,8				

Pat2_d8_1h_1	1,42E+00 7	2110	2110 0	21,1				
Pat2_d8_1h_2	1,45E+00 7	2170	2170 0	21,7				
Pat2_d8_1h_2	1,50E+00 7	2250	2250 0	22,5				
Pat2_d8_1h_2	1,35E+00 7	2000	2000 0	20	20,6 2	1,27	6,16	1
Pat2_d8_2h_1	1,25E+00 7	1820	1820 0	18,2				
Pat2_d8_2h_1	1,19E+00 7	1720	1720 0	17,2				
Pat2_d8_2h_1	1,28E+00 7	1870	1870 0	18,7				
Pat2_d8_2h_2	1,03E+00 7	1470	1470 0	14,7				
Pat2_d8_2h_2	9,62E+00 6	1360	1360 0	13,6				
Pat2_d8_2h_2	9,69E+00 6	1370	1370 0	13,7	16,0 2	2,09	13,0 7	2
Pat2_d8_3h_1	1,15E+00 7	1650	1650 0	16,5				
Pat2_d8_3h_1	1,17E+00 7	1690	1690 0	16,9				
Pat2_d8_3h_1	1,14E+00 7	1640	1640 0	16,4				
Pat2_d8_3h_2	6,93E+00 6	950	9500	9,5				
Pat2_d8_3h_2	6,99E+00 6	958	9580	9,58				
Pat2_d8_3h_2	6,96E+00 6	954	9540	9,54	13,0 7	3,53	27,0 3	3
Pat2_d8_4h_1	9,66E+00 6	1360	1360 0	13,6				
Pat2_d8_4h_1	9,86E+00 6	1400	1400 0	14				
Pat2_d8_4h_1	9,45E+00 6	1330	1330 0	13,3				
Pat2_d8_4h_2	6,13E+00 6	832	8320	8,32				
Pat2_d8_4h_2	6,12E+00 6	831	8310	8,31				
Pat2_d8_4h_2	5,94E+00 6	804	8040	8,04	10,9 3	2,71	24,8 4	4
Pat2_d8_6h_1	8,31E+00 6	1160	1160 0	11,6				
Pat2_d8_6h_1	7,76E+00 6	1070	1070 0	10,7				
Pat2_d8_6h_1	7,15E+00 6	982	9820	9,82				

Pat2_d8_6h_2	5,40E+006	726	7260	7,26				
Pat2_d8_6h_2	5,33E+006	715	7150	7,15				
Pat2_d8_6h_2	5,48E+006	737	7370	7,37	8,98	1,80	20,03	6
Pat2_d8_9h_1	5,18E+006	694	6940	6,94				
Pat2_d8_9h_1	5,52E+006	743	7430	7,43				
Pat2_d8_9h_1	5,45E+006	733	7330	7,33				
Pat2_d8_9h_2	3,67E+006	480	4800	4,8				
Pat2_d8_9h_2	3,85E+006	505	5050	5,05				
Pat2_d8_9h_2	3,66E+006	479	4790	4,79	6,06	1,19	19,63	9
Pat2_d8_12h_1	3,10E+006	401	4010	4,01				
Pat2_d8_12h_1	3,45E+006	450	4500	4,5				
Pat2_d8_12h_1	3,50E+006	457	4570	4,57				
Pat2_d8_12h_2	2,29E+006	290	2900	2,9				
Pat2_d8_12h_2	2,25E+006	284	2840	2,84				
Pat2_d8_12h_2	2,32E+006	293	2930	2,93	3,63	0,76	20,86	12
Pat2_d8_15h_1	1,81E+006	224	2240	2,24				
Pat2_d8_15h_1	1,76E+006	218	2180	2,18				
Pat2_d8_15h_1	1,82E+006	226	2260	2,26				
Pat2_d8_15h_2	1,29E+006	154	1540	1,54				
Pat2_d8_15h_2	1,17E+006	137	1370	1,37				
Pat2_d8_15h_2	1,25E+006	149	1490	1,49	1,85	0,38	20,80	15
Pat2_d8_Z1_1	1,66E+006	203	203	0,203				
Pat2_d8_Z1_1	1,61E+006	198	198	0,198				
Pat2_d8_Z1_1	1,66E+006	204	204	0,204				
Pat2_d8_Z1_2	1,01E+006	117	117	0,117				

Pat2_d8_Z1_2	1,04E+006	120	120	0,12				
Pat2_d8_Z1_2	1,07E+006	125	125	0,125	0,16	0,04	25,20	16,5
Pat2_d8_Z2_1	1,09E+006	127	127	0,127				
Pat2_d8_Z2_1	1,00E+006	115	115	0,115				
Pat2_d8_Z2_1	9,97E+005	115	115	0,115				
Pat2_d8_Z2_2	5,71E+005	57,8	57,8	0,0578				
Pat2_d8_Z2_2	6,23E+005	64,7	64,7	0,0647				
Pat2_d8_Z2_2	5,91E+005	60,5	60,5	0,0605	0,09	0,03	32,60	18
Pat2_d8_Z3_1	7,22E+005	77,9	77,9	0,0779				
Pat2_d8_Z3_1	6,48E+005	68,1	68,1	0,0681				
Pat2_d8_Z3_1	6,86E+005	73,1	73,1	0,0731				
Pat2_d8_Z3_2	5,21E+005	51,2	51,2	0,0512				
Pat2_d8_Z3_2	5,78E+005	58,8	58,8	0,0588				
Pat2_d8_Z3_2	6,18E+005	64,1	64,1	0,0641	0,07	0,01	13,50	19,5
Pat2_d8_Z4_1	6,11E+005	63,1	63,1	0,0631				
Pat2_d8_Z4_1	6,09E+005	62,9	62,9	0,0629				
Pat2_d8_Z4_1	6,33E+005	66,1	66,1	0,0661				
Pat2_d8_Z4_2	4,89E+005	47	47	0,047				
Pat2_d8_Z4_2	4,50E+005	41,7	41,7	0,0417				
Pat2_d8_Z4_2	4,57E+005	42,7	42,7	0,0427	0,05	0,01	19,10	21
Pat2_d8_Z5_1	4,46E+005	41,2	41,2	0,0412				
Pat2_d8_Z5_1	4,60E+005	43,1	43,1	0,0431				
Pat2_d8_Z5_1	4,11E+005	36,6	36,6	0,0366				
Pat2_d8_Z5_2	3,63E+005	30,3	30,3	0,0303				
Pat2_d8_Z5_2	3,87E+005	33,4	33,4	0,0334				

Pat2_d8_Z5_2	4,11E+005	36,6	36,6	0,0366	0,04	0,00	11,77	22,5
Pat2_d8_Z6_1	4,60E+005	43	43	0,043				
Pat2_d8_Z6_1	4,11E+005	36,6	36,6	0,0366				
Pat2_d8_Z6_1	3,68E+005	30,8	30,8	0,0308				
Pat2_d8_Z6_2	4,25E+005	38,4	38,4	0,0384				
Pat2_d8_Z6_2	4,09E+005	36,4	36,4	0,0364				
Pat2_d8_Z6_2	4,16E+005	37,3	37,3	0,0373	0,04	0,00	9,66	24

Abbildung 18: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 8, IP

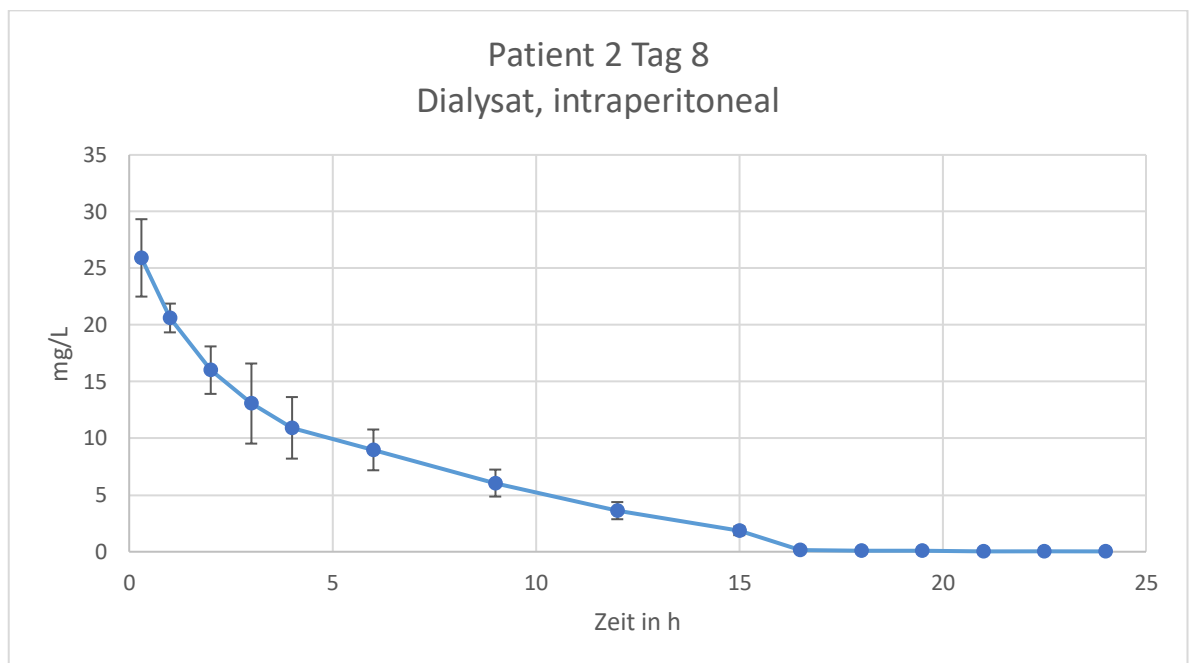
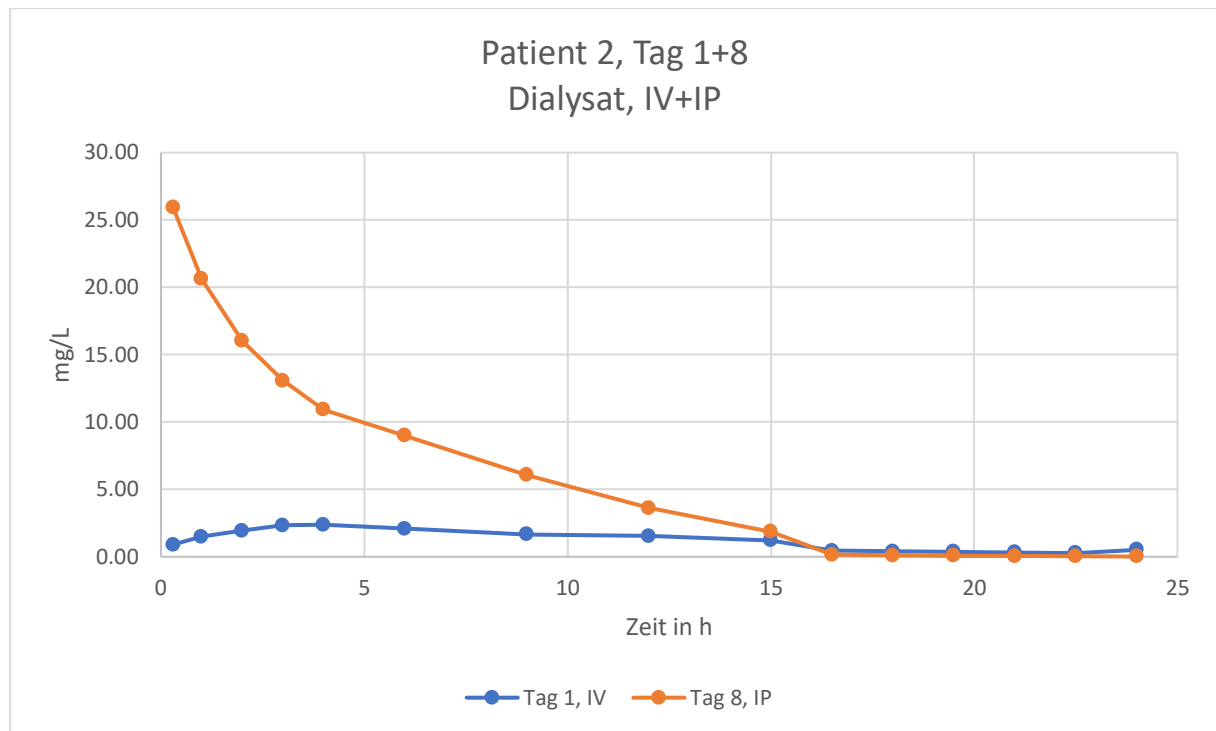


Abbildung 19: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 2, Tag 1+8, IV+IP



Patient 3 Dialysat Tag 1

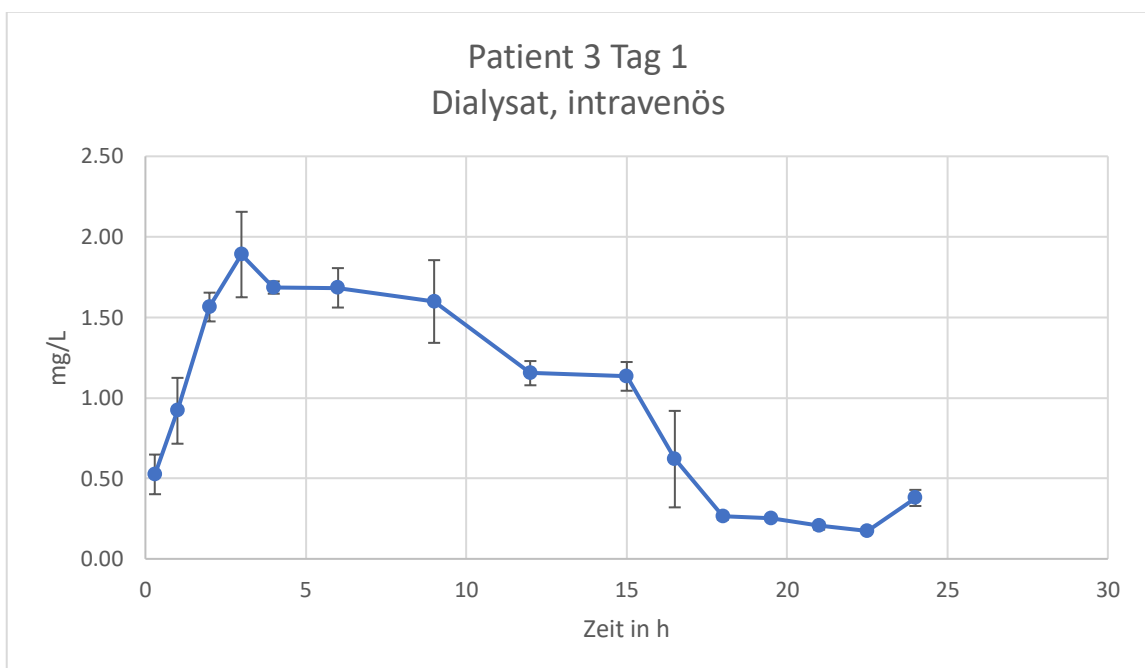
Tabelle 12: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1, IV

Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat3_d1_0h_1	5,00E+006	669	0,67				
Pat3_d1_0h_1	4,84E+006	646	0,65				
Pat3_d1_0h_1	4,70E+006	626	0,63				
Pat3_d1_0h_2	3,03E+006	391	0,39				
Pat3_d1_0h_2	3,16E+006	410	0,41				
Pat3_d1_0h_2	3,14E+006	406	0,41	0,52	0,12	23,46	0,3
Pat3_d1_1h_1	8,25E+006	1150	1,15				
Pat3_d1_1h_1	8,17E+006	1130	1,13				
Pat3_d1_1h_1	7,88E+006	1090	1,09				
Pat3_d1_1h_2	5,34E+006	717	0,72				
Pat3_d1_1h_2	5,42E+006	728	0,73				
Pat3_d1_1h_2	5,24E+006	703	0,70	0,92	0,20	22,24	1
Pat3_d1_2h_1	1,16E+007	1670	1,67				
Pat3_d1_2h_1	1,12E+007	1610	1,61				
Pat3_d1_2h_1	1,12E+007	1620	1,62				
Pat3_d1_2h_2	5,76E+006	778	*0,78				
Pat3_d1_2h_2	1,04E+007	1490	1,49				
Pat3_d1_2h_2	1,01E+007	1430	1,43	1,56	0,09	5,71	2
Pat3_d1_3h_1	1,47E+007	2190	2,19				
Pat3_d1_3h_1	1,45E+007	2170	2,17				
Pat3_d1_3h_1	1,41E+007	2100	2,10				
Pat3_d1_3h_2	1,15E+007	1660	1,66				
Pat3_d1_3h_2	1,13E+007	1620	1,62				
Pat3_d1_3h_2	1,12E+007	1600	1,60	1,89	0,27	14,04	3
Pat3_d1_4h_1	1,21E+007	1750	1,75				
Pat3_d1_4h_1	1,17E+007	1690	1,69				
Pat3_d1_4h_1	1,15E+007	1650	1,65				
Pat3_d1_4h_2	1,18E+007	1700	1,70				
Pat3_d1_4h_2	1,17E+007	1690	1,69				
Pat3_d1_4h_2	1,13E+007	1630	1,63	1,69	0,04	2,27	4
Pat3_d1_6h_1	1,24E+007	1810	1,81				
Pat3_d1_6h_1	1,24E+007	1810	1,81				

Pat3_d1_6h_1	1,23E+007	1790	1,79				
Pat3_d1_6h_2	1,12E+007	1600	1,60				
Pat3_d1_6h_2	1,10E+007	1570	1,57				
Pat3_d1_6h_2	1,06E+007	1520	1,52	1,68	0,12	7,27	6
Pat3_d1_9h_1	1,30E+007	1910	1,91				
Pat3_d1_9h_1	1,26E+007	1840	1,84				
Pat3_d1_9h_1	1,24E+007	1810	1,81				
Pat3_d1_9h_2	9,66E+006	1360	1,36				
Pat3_d1_9h_2	9,52E+006	1340	1,34				
Pat3_d1_9h_2	9,46E+006	1330	1,33	1,60	0,26	16,07	9
Pat3_d1_12h_1	8,85E+006	1240	1,24				
Pat3_d1_12h_1	8,85E+006	1240	1,24				
Pat3_d1_12h_1	8,60E+006	1200	1,20				
Pat3_d1_12h_2	7,89E+006	1090	1,09				
Pat3_d1_12h_2	7,84E+006	1090	1,09				
Pat3_d1_12h_2	7,68E+006	1060	1,06	1,15	0,08	6,52	12
Pat3_d1_15h_1	8,96E+006	1260	1,26				
Pat3_d1_15h_1	8,64E+006	1210	1,21				
Pat3_d1_15h_1	8,55E+006	1190	1,19				
Pat3_d1_15h_2	7,62E+006	1050	1,05				
Pat3_d1_15h_2	7,62E+006	1050	1,05				
Pat3_d1_15h_2	7,57E+006	1040	1,04	1,13	0,09	7,87	15
Pat3_d1_Z1_1	2,50E+006	318	0,32				
Pat3_d1_Z1_1	2,56E+006	326	0,33				
Pat3_d1_Z1_1	2,49E+006	317	0,32				
Pat3_d1_Z1_2	6,51E+006	887	0,89				
Pat3_d1_Z1_2	6,89E+006	943	0,94				
Pat3_d1_Z1_2	6,77E+006	926	0,93	0,62	0,30	48,37	16,5
Pat3_d1_Z2_1	2,27E+006	287	0,29				
Pat3_d1_Z2_1	2,25E+006	285	0,29				
Pat3_d1_Z2_1	2,25E+006	285	0,29				
Pat3_d1_Z2_2	1,97E+006	246	0,25				
Pat3_d1_Z2_2	1,95E+006	243	0,24				
Pat3_d1_Z2_2	1,95E+006	243	0,24	0,26	0,02	7,88	19
Pat3_d1_Z3_1	2,14E+006	269	0,27				
Pat3_d1_Z3_1	2,10E+006	264	0,26				
Pat3_d1_Z3_1	2,09E+006	262	0,26				

Pat3_d1_Z3_2	1,93E+006	240	0,24				
Pat3_d1_Z3_2	1,92E+006	239	0,24				
Pat3_d1_Z3_2	1,92E+006	240	0,24	0,25	0,01	5,09	20,5
Pat3_d1_Z4_1	1,86E+006	231	0,23				
Pat3_d1_Z4_1	1,83E+006	227	0,23				
Pat3_d1_Z4_1	1,83E+006	227	0,23				
Pat3_d1_Z4_2	1,51E+006	184	0,18				
Pat3_d1_Z4_2	1,50E+006	182	0,18				
Pat3_d1_Z4_2	1,48E+006	180	0,18	0,21	0,02	11,32	21
Pat3_d1_Z5_1	1,47E+006	178	0,18				
Pat3_d1_Z5_1	1,48E+006	180	0,18				
Pat3_d1_Z5_1	1,49E+006	181	0,18				
Pat3_d1_Z5_2	1,37E+006	165	0,17				
Pat3_d1_Z5_2	1,39E+006	167	0,17				
Pat3_d1_Z5_2	1,40E+006	169	0,17	0,17	0,01	3,75	22,5
Pat3_d1_Z6_1	3,43E+006	447	0,45				
Pat3_d1_Z6_1	3,20E+006	415	0,42				
Pat3_d1_Z6_1	3,00E+006	387	0,39				
Pat3_d1_Z6_2	3,01E+006	388	0,39				
Pat3_d1_Z6_2	2,68E+006	343	0,34				
Pat3_d1_Z6_2	2,30E+006	291	0,29	0,38	0,05	13,26	24

Abbildung 20: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1, IV



Patient 3 Dialysat Tag 8

Tabelle 13: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:20 verdünn t)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat3_d8_0h_1	4,23E+007	23200	464000	464				
Pat3_d8_0h_1	4,22E+007	23100	462000	462				
Pat3_d8_0h_1	4,30E+007	24100	482000	482				
Pat3_d8_0h_2	3,10E+007	8800	176000	176				
Pat3_d8_0h_2	3,05E+007	8050	161000	161				
Pat3_d8_0h_2	3,04E+007	7960	159200	159,2	317,37	152,19	47,95	0,3
Pat3_d8_1h_1	3,41E+007	12700	254000	254				
Pat3_d8_1h_1	3,38E+007	12300	246000	246				
Pat3_d8_1h_1	3,28E+007	11100	222000	222				
Pat3_d8_1h_2	2,75E+007	4150	83000	83				
Pat3_d8_1h_2	2,75E+007	4220	84400	84,4				
Pat3_d8_1h_2	2,73E+007	3880	77600	77,6	161,17	80,11	49,70	1
Pat3_d8_2h_1	2,72E+007	4980	99600	99,6				
Pat3_d8_2h_1	2,65E+007	4790	95800	95,8				
Pat3_d8_2h_1	2,67E+007	4850	97000	97				
Pat3_d8_2h_2	2,01E+007	3230	64600	64,6				
Pat3_d8_2h_2	2,02E+007	3250	65000	65				
Pat3_d8_2h_2	2,04E+007	3300	66000	66	81,33	16,18	19,89	2
Pat3_d8_3h_1	2,82E+007	5320	106400	106,4				
Pat3_d8_3h_1	2,79E+007	5220	104400	104,4				
Pat3_d8_3h_1	2,71E+007	4980	99600	99,6				
Pat3_d8_3h_2	2,32E+007	3920	78400	78,4				

Pat3_d8_3h_2	2,28E+007	3820	76400	76,4				
Pat3_d8_3h_2	2,26E+007	3790	75800	75,8	90,17	13,48	14,94	3
Pat3_d8_4h_1	2,43E+007	4200	84000	84				
Pat3_d8_4h_1	2,43E+007	4190	83800	83,8				
Pat3_d8_4h_1	2,43E+007	4210	84200	84,2				
Pat3_d8_4h_2	1,78E+007	2770	55400	55,4				
Pat3_d8_4h_2	1,79E+007	2780	55600	55,6				
Pat3_d8_4h_2	1,76E+007	2730	54600	54,6	69,60	14,40	20,69	4
Pat3_d8_6h_1	1,47E+007	2190	43800	43,8				
Pat3_d8_6h_1	1,47E+007	2190	43800	43,8				
Pat3_d8_6h_1	1,49E+007	2240	44800	44,8				
Pat3_d8_6h_2	1,14E+007	1640	32800	32,8				
Pat3_d8_6h_2	1,14E+007	1650	33000	33				
Pat3_d8_6h_2	1,15E+007	1660	33200	33,2	38,57	5,58	14,46	6
Pat3_d8_9h_1	9,12E+006	1280	25600	25,6				
Pat3_d8_9h_1	8,97E+006	1260	25200	25,2				
Pat3_d8_9h_1	8,93E+006	1250	25000	25				
Pat3_d8_9h_2	6,46E+006	879	17580	17,58				
Pat3_d8_9h_2	6,44E+006	876	17520	17,52				
Pat3_d8_9h_2	6,42E+006	874	17480	17,48	21,40	3,87	18,11	9
Pat3_d8_12h_1	4,80E+006	640	12800	12,8				
Pat3_d8_12h_1	4,85E+006	647	12940	12,94				
Pat3_d8_12h_1	4,83E+006	644	12880	12,88				
Pat3_d8_12h_2	4,90E+006	653	13060	13,06				
Pat3_d8_12h_2	4,87E+006	650	13000	13				

Pat3_d8_12h_2	4,85E+006	648	12960	12,96	12,94	0,08	0,64	12
Pat3_d8_15h_1	3,48E+006	454	9080	9,08				
Pat3_d8_15h_1	3,43E+006	446	8920	8,92				
Pat3_d8_15h_1	3,37E+006	439	8780	8,78				
Pat3_d8_15h_2	2,76E+006	354	7080	7,08				
Pat3_d8_15h_2	2,78E+006	357	7140	7,14				
Pat3_d8_15h_2	2,72E+006	348	6960	6,96	7,99	0,94	11,75	15
Pat3_d8_Z1_1	6,85E+006	937	937	0,937				
Pat3_d8_Z1_1	6,70E+006	915	915	0,915				
Pat3_d8_Z1_1	6,56E+006	895	895	0,895				
Pat3_d8_Z1_2	4,84E+006	645	645	0,645				
Pat3_d8_Z1_2	4,76E+006	634	634	0,634				
Pat3_d8_Z1_2	4,66E+006	620	620	0,62	0,77	0,14	18,34	16,5
Pat3_d8_Z2_1	4,23E+006	559	559	0,559				
Pat3_d8_Z2_1	4,16E+006	549	549	0,549				
Pat3_d8_Z2_1	4,04E+006	533	533	0,533				
Pat3_d8_Z2_2	2,19E+006	276	276	0,276				
Pat3_d8_Z2_2	2,12E+006	267	267	0,267				
Pat3_d8_Z2_2	2,11E+006	265	265	0,265	0,41	0,14	34,07	18
Pat3_d8_Z3_1	2,15E+006	270	270	0,27				
Pat3_d8_Z3_1	2,08E+006	261	261	0,261				
Pat3_d8_Z3_1	2,07E+006	259	259	0,259				
Pat3_d8_Z3_2	1,56E+006	191	191	0,191				
Pat3_d8_Z3_2	1,55E+006	189	189	0,189				
Pat3_d8_Z3_2	1,56E+006	191	191	0,191	0,23	0,04	16,16	19,5

Pat3_d8_Z4_1	1,71E+006	211	211	0,211				
Pat3_d8_Z4_1	1,70E+006	209	209	0,209				
Pat3_d8_Z4_1	1,68E+006	207	207	0,207				
Pat3_d8_Z4_2	1,64E+006	202	202	0,202				
Pat3_d8_Z4_2	1,64E+006	201	201	0,201				
Pat3_d8_Z4_2	1,62E+006	199	199	0,199	0,20	0,00	2,15	21
Pat3_d8_Z5_1	1,57E+006	192	192	0,192				
Pat3_d8_Z5_1	1,64E+006	201	201	0,201				
Pat3_d8_Z5_1	1,59E+006	195	195	0,195				
Pat3_d8_Z5_2	1,07E+006	124	124	0,124				
Pat3_d8_Z5_2	1,06E+006	123	123	0,123				
Pat3_d8_Z5_2	1,06E+006	123	123	0,123	0,16	0,04	22,82	22,5
Pat3_d8_Z6_1	1,40E+006	169	169	0,169				
Pat3_d8_Z6_1	1,35E+006	162	162	0,162				
Pat3_d8_Z6_1	1,33E+006	160	160	0,16				
Pat3_d8_Z6_2	9,74E+005	112	112	0,112				
Pat3_d8_Z6_2	9,64E+005	110	110	0,11				
Pat3_d8_Z6_2	9,57E+005	109	109	0,109	0,14	0,03	19,58	24

Abbildung 21: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 8, IP

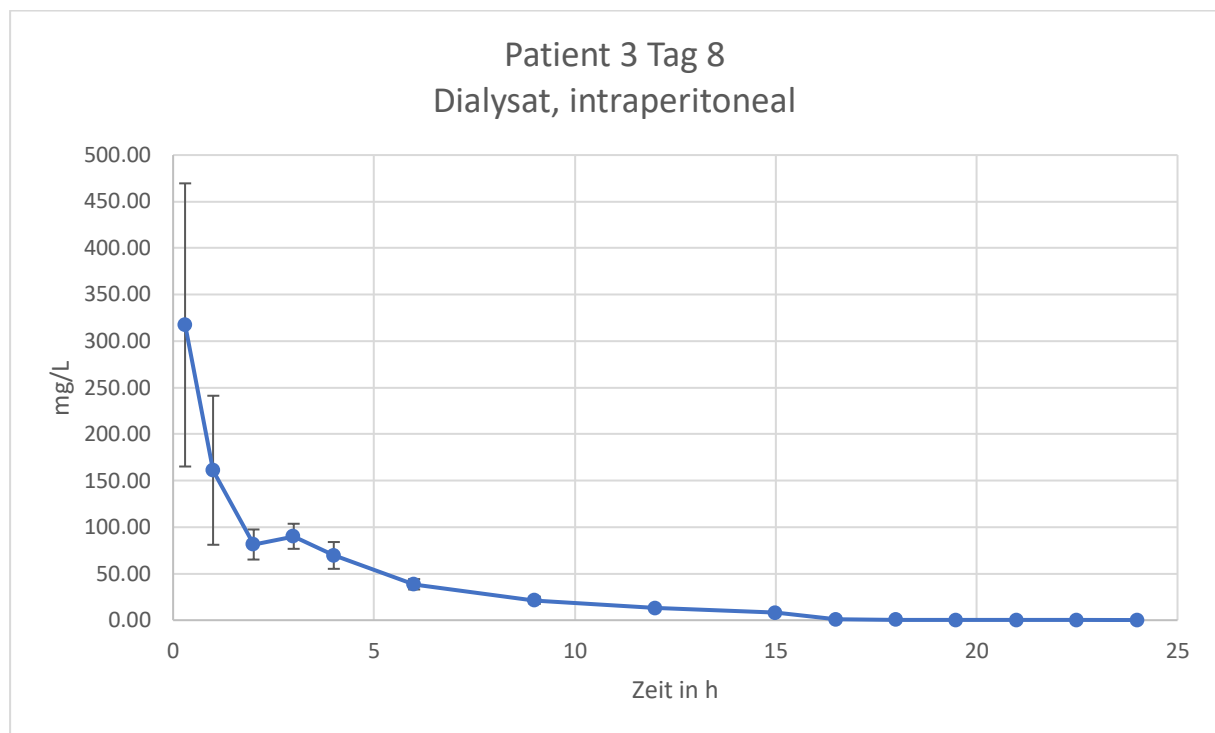
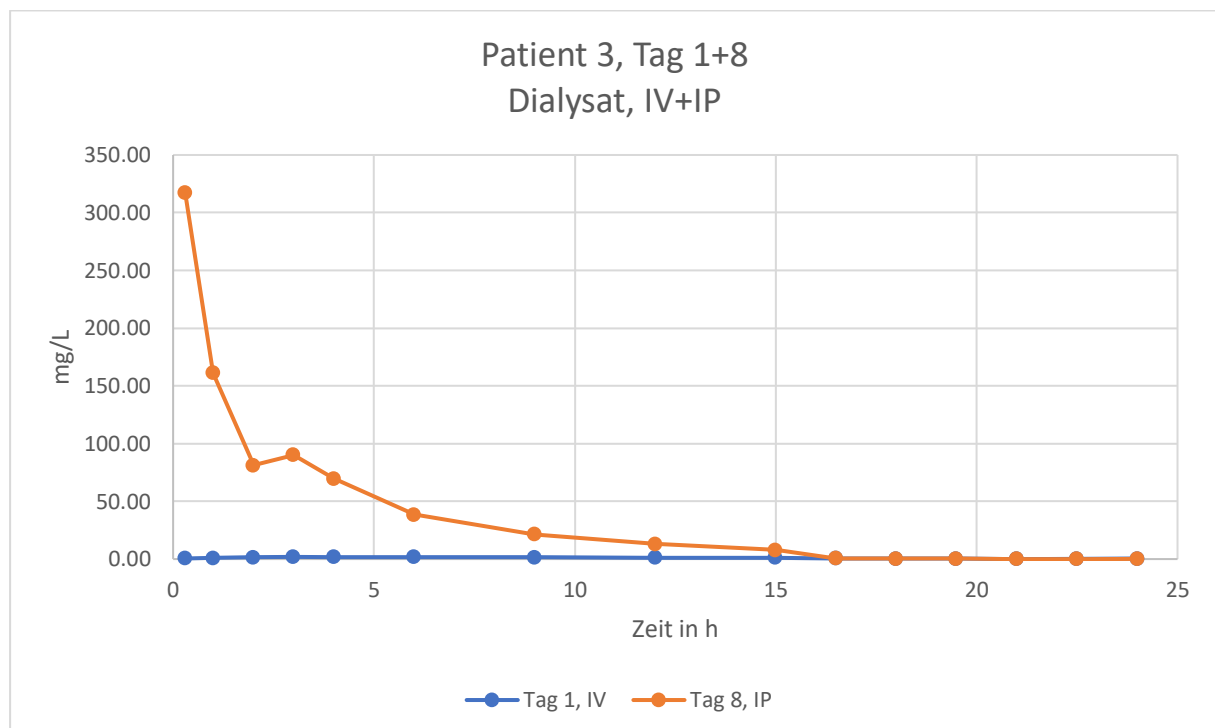


Abbildung 22: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 3, Tag 1+8, IV+IP



Patient 4 Dialysat Tag 1

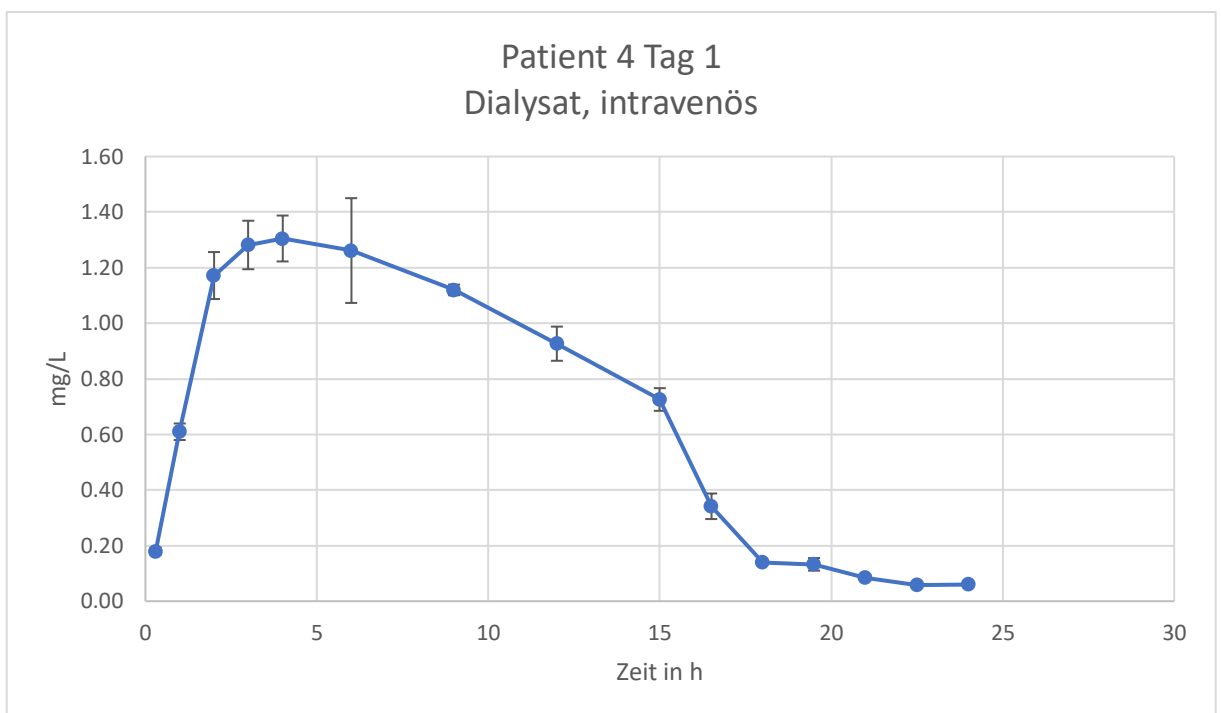
Tabelle 14: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1, IV

Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat4_d1_0h_1	1,56E+006	191	0,19				
Pat4_d1_0h_1	1,56E+006	190	0,19				
Pat4_d1_0h_1	1,60E+006	196	0,20				
Pat4_d1_0h_2	1,38E+006	166	0,17				
Pat4_d1_0h_2	1,41E+006	171	0,17				
Pat4_d1_0h_2	1,37E+006	165	0,17	0,18	0,01	7,10	0,3
Pat4_d1_1h_1	4,81E+006	641	0,64				
Pat4_d1_1h_1	4,77E+006	635	0,64				
Pat4_d1_1h_1	4,82E+006	642	0,64				
Pat4_d1_1h_2	4,39E+006	581	0,58				
Pat4_d1_1h_2	4,38E+006	580	0,58				
Pat4_d1_1h_2	4,37E+006	579	0,58	0,61	0,03	4,88	1
Pat4_d1_2h_1	9,04E+006	1270	1,27				
Pat4_d1_2h_1	8,88E+006	1240	1,24				
Pat4_d1_2h_1	8,92E+006	1250	1,25				
Pat4_d1_2h_2	7,64E+006	1050	1,05				
Pat4_d1_2h_2	7,98E+006	1110	1,11				
Pat4_d1_2h_2	8,03E+006	1110	1,11	1,17	0,08	7,22	2
Pat4_d1_3h_1	9,64E+006	1360	1,36				
Pat4_d1_3h_1	9,63E+006	1360	1,36				
Pat4_d1_3h_1	9,75E+006	1380	1,38				
Pat4_d1_3h_2	8,72E+006	1220	1,22				
Pat4_d1_3h_2	8,66E+006	1210	1,21				
Pat4_d1_3h_2	8,36E+006	1160	1,16	1,28	0,09	6,81	3
Pat4_d1_4h_1	9,73E+006	1380	1,38				
Pat4_d1_4h_1	9,83E+006	1390	1,39				
Pat4_d1_4h_1	9,84E+006	1390	1,39				
Pat4_d1_4h_2	8,85E+006	1240	1,24				
Pat4_d1_4h_2	8,56E+006	1200	1,20				
Pat4_d1_4h_2	8,81E+006	1230	1,23	1,31	0,08	6,33	4
Pat4_d1_6h_1	1,03E+007	1460	1,46				
Pat4_d1_6h_1	1,01E+007	1440	1,44				
Pat4_d1_6h_1	1,02E+007	1450	1,45				

Pat4_d1_6h_2	7,78E+006	1080	1,08				
Pat4_d1_6h_2	7,71E+006	1070	1,07				
Pat4_d1_6h_2	7,72E+006	1070	1,07	1,26	0,19	14,94	6
Pat4_d1_9h_1	7,94E+006	1100	1,10				
Pat4_d1_9h_1	7,95E+006	1100	1,10				
Pat4_d1_9h_1	8,00E+006	1110	1,11				
Pat4_d1_9h_2	8,10E+006	1120	1,12				
Pat4_d1_9h_2	8,24E+006	1150	1,15				
Pat4_d1_9h_2	8,22E+006	1140	1,14	1,12	0,02	1,71	9
Pat4_d1_12h_1	7,16E+006	983	0,98				
Pat4_d1_12h_1	7,20E+006	989	0,99				
Pat4_d1_12h_1	7,21E+006	991	0,99				
Pat4_d1_12h_2	6,44E+006	877	0,88				
Pat4_d1_12h_2	6,33E+006	861	0,86				
Pat4_d1_12h_2	6,31E+006	858	0,86	0,93	0,06	6,64	12
Pat4_d1_15h_1	5,67E+006	764	0,76				
Pat4_d1_15h_1	5,63E+006	759	0,76				
Pat4_d1_15h_1	5,54E+006	746	0,75				
Pat4_d1_15h_2	2,98E+006	385	*0,39				
Pat4_d1_15h_2	5,25E+006	704	0,70				
Pat4_d1_15h_2	4,91E+006	656	0,66	0,73	0,04	5,62	15
Pat4_d1_Z1_1	2,89E+006	371	0,37				
Pat4_d1_Z1_1	3,04E+006	392	0,39				
Pat4_d1_Z1_1	3,07E+006	397	0,40				
Pat4_d1_Z1_2	2,30E+006	291	0,29				
Pat4_d1_Z1_2	2,34E+006	297	0,30				
Pat4_d1_Z1_2	2,38E+006	301	0,30	0,34	0,05	13,46	16,5
Pat4_d1_Z2_1	1,19E+006	140	0,14				
Pat4_d1_Z2_1	1,11E+006	130	0,13				
Pat4_d1_Z2_1	1,15E+006	135	0,14				
Pat4_d1_Z2_2	1,24E+006	147	0,15				
Pat4_d1_Z2_2	1,21E+006	143	0,14				
Pat4_d1_Z2_2	1,18E+006	140	0,14	0,14	0,01	3,92	18
Pat4_d1_Z3_1	1,28E+006	153	0,15				
Pat4_d1_Z3_1	1,31E+006	157	0,16				
Pat4_d1_Z3_1	1,30E+006	156	0,16				
Pat4_d1_Z3_2	9,50E+005	108	0,11				

Pat4_d1_Z3_2	9,67E+005	111	0,11				
Pat4_d1_Z3_2	9,71E+005	111	0,11	0,13	0,02	17,13	19,5
Pat4_d1_Z4_1	8,49E+005	94,9	0,09				
Pat4_d1_Z4_1	8,15E+005	90,4	0,09				
Pat4_d1_Z4_1	8,52E+005	95,3	0,10				
Pat4_d1_Z4_2	7,10E+005	76,4	0,08				
Pat4_d1_Z4_2	7,04E+005	75,6	0,08				
Pat4_d1_Z4_2	7,13E+005	76,8	0,08	0,08	0,01	10,34	21
Pat4_d1_Z5_1	5,27E+005	52	0,05				
Pat4_d1_Z5_1	5,35E+005	53,1	0,05				
Pat4_d1_Z5_1	5,23E+005	51,5	0,05				
Pat4_d1_Z5_2	6,17E+005	64	0,06				
Pat4_d1_Z5_2	6,13E+005	63,4	0,06				
Pat4_d1_Z5_2	6,19E+005	64,2	0,06	0,06	0,01	10,09	22,5
Pat4_d1_Z6_1	6,36E+005	66,5	0,07				
Pat4_d1_Z6_1	6,01E+005	61,9	0,06				
Pat4_d1_Z6_1	6,14E+005	63,6	0,06				
Pat4_d1_Z6_2	5,67E+005	57,4	0,06				
Pat4_d1_Z6_2	5,66E+005	57,2	0,06				
Pat4_d1_Z6_2	5,67E+005	57,3	0,06	0,06	0,00	5,95	24

Abbildung 23: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1, IV



Patient 4 Dialysat Tag 8

Tabelle 15: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:10 verdünnt)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat4_d8_0h_1	6,48E+007	52800	52800	528				
Pat4_d8_0h_1	6,47E+007	52700	52700	527				
Pat4_d8_0h_1	6,43E+007	52200	52200	522				
Pat4_d8_0h_2	6,29E+007	50400	50400	504				
Pat4_d8_0h_2	6,26E+007	50000	50000	500				
Pat4_d8_0h_2	5,08E+007	34600	34600	*346	516,20	11,84	2,29	0,3
Pat4_d8_1h_1	5,58E+007	41100	41100	411				
Pat4_d8_1h_1	5,54E+007	40500	40500	405				
Pat4_d8_1h_1	5,53E+007	40400	40400	404				
Pat4_d8_1h_2	4,93E+007	32600	32600	326				
Pat4_d8_1h_2	4,90E+007	32300	32300	323				
Pat4_d8_1h_2	4,61E+007	28500	28500	*285	373,80	40,34	10,79	1
Pat4_d8_2h_1	5,60E+007	41400	41400	414				
Pat4_d8_2h_1	5,54E+007	40600	40600	406				
Pat4_d8_2h_1	5,56E+007	40900	40900	409				
Pat4_d8_2h_2	4,54E+007	27500	27500	275				
Pat4_d8_2h_2	4,58E+007	28100	28100	281				
Pat4_d8_2h_2	4,07E+007	21400	21400	*214	357,00	64,58	18,09	2
Pat4_d8_3h_1	4,60E+007	28300	28300	283				
Pat4_d8_3h_1	4,59E+007	28100	28100	281				
Pat4_d8_3h_1	4,56E+007	27800	27800	278				

Pat4_d8_3h_2	4,08E+007	21500	215000	215				
Pat4_d8_3h_2	4,09E+007	21700	217000	217				
Pat4_d8_3h_2	3,06E+007	8260	82600	*82,6	254,80	31,73	12,45	3
Pat4_d8_4h_1	3,57E+007	14900	149000	149				
Pat4_d8_4h_1	3,54E+007	14500	145000	145				
Pat4_d8_4h_1	3,55E+007	14600	146000	146				
Pat4_d8_4h_2	3,05E+007	6220	62200	62,2				
Pat4_d8_4h_2	3,03E+007	6130	61300	61,3				
Pat4_d8_4h_2	6,72E+003	< 0	< 0	*<0	112,70	41,62	36,93	4
Pat4_d8_6h_1	3,78E+007	17700	177000	177				
Pat4_d8_6h_1	3,79E+007	17700	177000	177				
Pat4_d8_6h_1	3,79E+007	17800	178000	178				
Pat4_d8_6h_2	2,99E+007	5930	59300	59,3				
Pat4_d8_6h_2	3,01E+007	6010	60100	60,1				
Pat4_d8_6h_2	2,29E+007	3850	38500	*38,5	130,28	57,63	44,24	6
Pat4_d8_9h_1	2,72E+007	5000	50000	50				
Pat4_d8_9h_1	2,72E+007	4990	49900	49,9				
Pat4_d8_9h_1	2,70E+007	4940	49400	49,4				
Pat4_d8_9h_2	2,23E+007	3710	37100	37,1				
Pat4_d8_9h_2	2,25E+007	3760	37600	37,6				
Pat4_d8_9h_2	1,70E+007	2620	26200	26,2	41,70	8,88	21,31	9
Pat4_d8_12h_1	2,12E+007	3480	34800	34,8				
Pat4_d8_12h_1	2,10E+007	3430	34300	34,3				
Pat4_d8_12h_1	2,10E+007	3410	34100	34,1				
Pat4_d8_12h_2	1,71E+007	2630	26300	26,3				

Pat4_d8_12h_2	1,71E+00 7	2650	26500	26,5				
Pat4_d8_12h_2	9,58E+00 6	1350	13500	13,5	28,25	7,51	26,5 7	12
Pat4_d8_15h_1	1,22E+00 7	1770	17700	17,7				
Pat4_d8_15h_1	1,21E+00 7	1750	17500	17,5				
Pat4_d8_15h_1	1,21E+00 7	1760	17600	17,6				
Pat4_d8_15h_2	9,67E+00 6	1370	13700	13,7				
Pat4_d8_15h_2	9,40E+00 6	1320	13200	13,2				
Pat4_d8_15h_2	1,07E+00 7	1530	15300	15,3	15,83	1,88	11,8 6	15
Pat4_d8_Z1_1	1,40E+00 7	2070	2070	2,07				
Pat4_d8_Z1_1	1,41E+00 7	2100	2100	2,1				
Pat4_d8_Z1_1	1,40E+00 7	2080	2080	2,08				
Pat4_d8_Z1_2	1,06E+00 7	1510	1510	1,51				
Pat4_d8_Z1_2	1,05E+00 7	1490	1490	1,49				
Pat4_d8_Z1_2	3,85E+00 6	506	506	0,50 6	1,63	0,56	34,7 4	16, 5
Pat4_d8_Z2_1	4,23E+00 6	559	559	0,55 9				
Pat4_d8_Z2_1	4,16E+00 6	549	549	0,54 9				
Pat4_d8_Z2_1	4,04E+00 6	533	533	0,53 3				
Pat4_d8_Z2_2	3,82E+00 6	501	501	0,50 1				
Pat4_d8_Z2_2	3,76E+00 6	494	494	0,49 4				
Pat4_d8_Z2_2	2,71E+00 4	< 0	< 0	*<0	0,53	0,03	4,88	18
Pat4_d8_Z3_1	2,58E+00 6	329	329	0,32 9				
Pat4_d8_Z3_1	2,52E+00 6	321	321	0,32 1				
Pat4_d8_Z3_1	2,51E+00 6	320	320	0,32				
Pat4_d8_Z3_2	1,99E+00 6	249	249	0,24 9				
Pat4_d8_Z3_2	1,98E+00 6	247	247	0,24 7				

Pat4_d8_Z3_2	1,49E+006	181	181	0,181	0,27	0,05	19,59	19,5
Pat4_d8_Z4_1	1,89E+006	235	235	0,235				
Pat4_d8_Z4_1	1,84E+006	229	229	0,229				
Pat4_d8_Z4_1	1,83E+006	227	227	0,227				
Pat4_d8_Z4_2	1,45E+006	176	176	0,176				
Pat4_d8_Z4_2	1,48E+006	179	179	0,179				
Pat4_d8_Z4_2	1,20E+006	141	141	0,141	0,20	0,03	17,59	21
Pat4_d8_Z5_1	1,35E+006	162	162	0,162				
Pat4_d8_Z5_1	1,35E+006	162	162	0,162				
Pat4_d8_Z5_1	1,33E+006	159	159	0,159				
Pat4_d8_Z5_2	1,19E+006	140	140	0,14				
Pat4_d8_Z5_2	1,19E+006	141	141	0,141				
Pat4_d8_Z5_2	1,19E+006	141	141	0,141	0,15	0,01	6,78	22,5
Pat4_d8_Z6_1	1,32E+006	159	159	0,159				
Pat4_d8_Z6_1	1,34E+006	161	161	0,161				
Pat4_d8_Z6_1	1,33E+006	159	159	0,159				
Pat4_d8_Z6_2	1,18E+006	139	139	0,139				
Pat4_d8_Z6_2	1,19E+006	140	140	0,14				
Pat4_d8_Z6_2	3,05E+004	< 0	< 0	*<0	0,15	0,01	6,54	24

Abbildung 24: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 8, IP

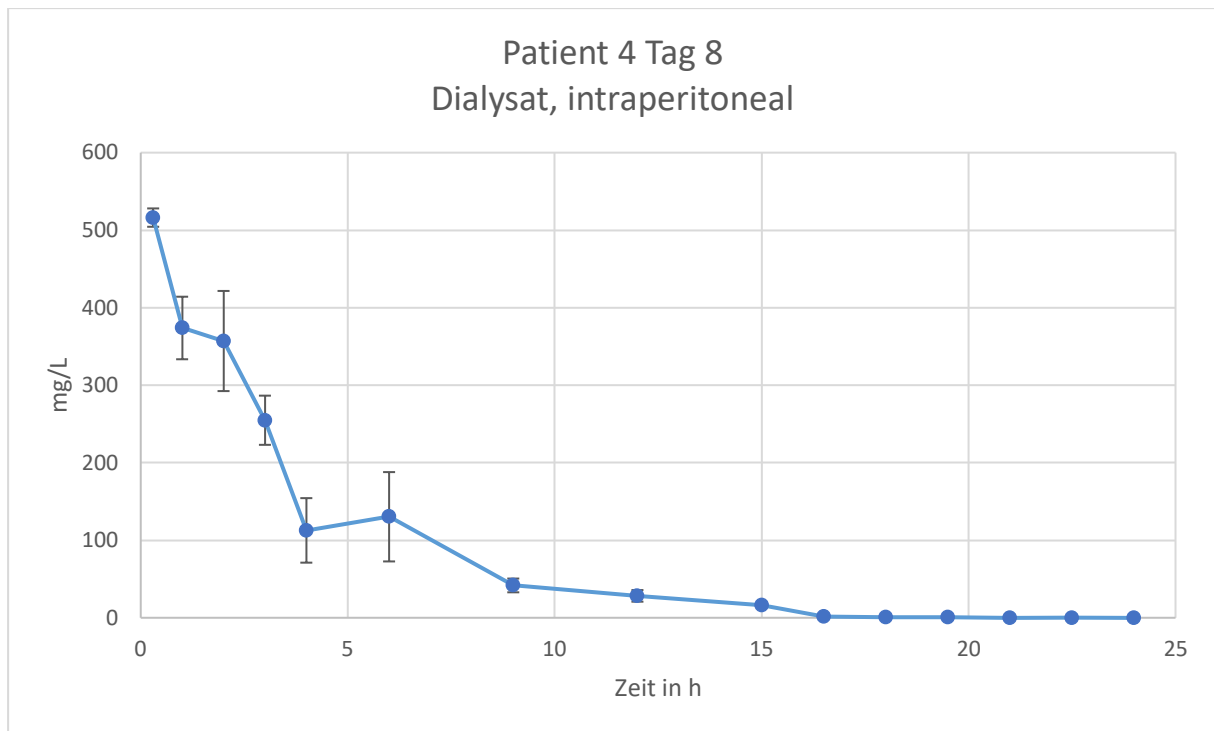
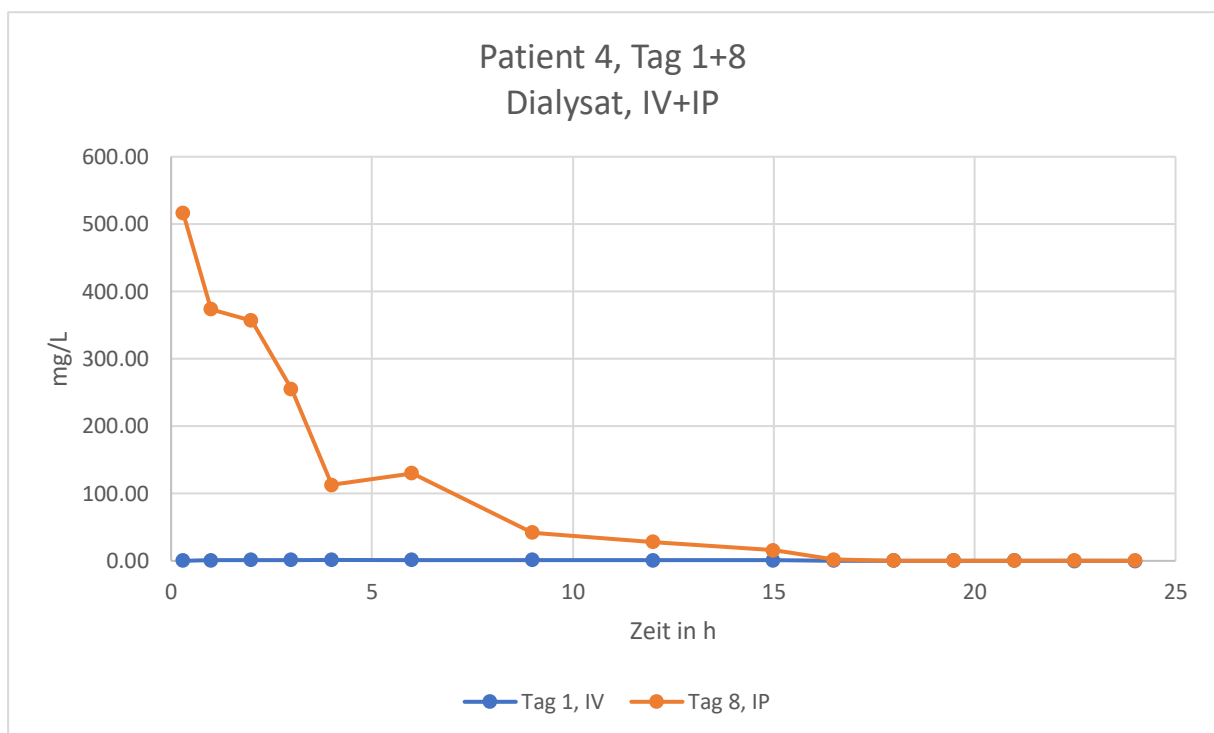


Abbildung 25: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 4, Tag 1+8, IV+IP



Patient 5 Dialysat Tag 1

Tabelle 16: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1, IV

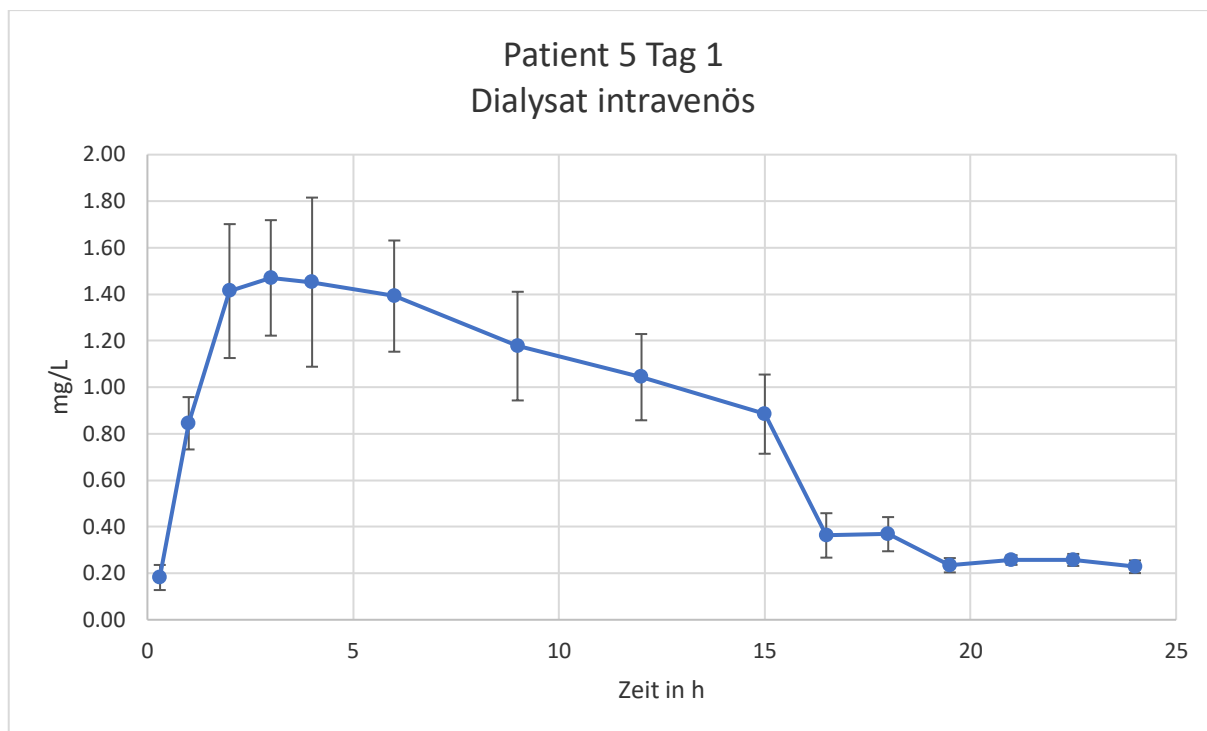
Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat5_d1_0h_1	1,92E+006	240	0,24				
Pat5_d1_0h_1	1,90E+006	237	0,24				
Pat5_d1_0h_1	1,85E+006	229	0,23				
Pat5_d1_0h_2	1,14E+006	134	0,13				
Pat5_d1_0h_2	1,03E+006	119	0,12				
Pat5_d1_0h_2	1,12E+006	131	0,13	0,18	0,05	29,70380958	0,3
Pat5_d1_1h_1	7,02E+006	962	0,96				
Pat5_d1_1h_1	6,99E+006	958	0,96				
Pat5_d1_1h_1	6,93E+006	950	0,95				
Pat5_d1_1h_2	5,31E+006	712	0,71				
Pat5_d1_1h_2	5,46E+006	734	0,73				
Pat5_d1_1h_2	5,59E+006	753	0,75	0,84	0,11	13,31793096	1
Pat5_d1_2h_1	1,16E+007	1680	1,68				
Pat5_d1_2h_1	1,20E+007	1740	1,74				
Pat5_d1_2h_1	1,16E+007	1680	1,68				
Pat5_d1_2h_2	7,96E+006	1100	1,10				
Pat5_d1_2h_2	8,31E+006	1160	1,16				
Pat5_d1_2h_2	8,05E+006	1120	1,12	1,41	0,29	20,37058762	2
Pat5_d1_3h_1	1,22E+007	1770	1,77				
Pat5_d1_3h_1	1,17E+007	1700	1,70				
Pat5_d1_3h_1	1,16E+007	1680	1,68				
Pat5_d1_3h_2	8,74E+006	1220	1,22				
Pat5_d1_3h_2	8,65E+006	1210	1,21				

Pat5_d1_3h_2	8,85E+00 6	1240	1,24	1,47	0,25	16,89304357	3
Pat5_d1_4h_1	1,20E+00 7	1740	1,74				
Pat5_d1_4h_1	1,26E+00 7	1840	1,84				
Pat5_d1_4h_1	1,27E+00 7	1860	1,86				
Pat5_d1_4h_2	7,85E+00 6	1090	1,09				
Pat5_d1_4h_2	7,79E+00 6	1080	1,08				
Pat5_d1_4h_2	7,96E+00 6	1100	1,10	1,45	0,36	25,04791813	4
Pat5_d1_6h_1	1,15E+00 7	1650	1,65				
Pat5_d1_6h_1	1,14E+00 7	1630	1,63				
Pat5_d1_6h_1	1,12E+00 7	1610	1,61				
Pat5_d1_6h_2	8,12E+00 6	1130	1,13				
Pat5_d1_6h_2	8,47E+00 6	1180	1,18				
Pat5_d1_6h_2	8,28E+00 6	1150	1,15	1,39	0,24	17,17759415	6
Pat5_d1_9h_1	9,97E+00 6	1410	1,41				
Pat5_d1_9h_1	9,84E+00 6	1390	1,39				
Pat5_d1_9h_1	1,00E+00 7	1430	1,43				
Pat5_d1_9h_2	6,89E+00 6	943	0,94				
Pat5_d1_9h_2	6,92E+00 6	947	0,95				
Pat5_d1_9h_2	6,86E+00 6	940	0,94	1,18	0,23	19,8550429	9
Pat5_d1_12h_1	9,05E+00 6	1270	1,27				
Pat5_d1_12h_1	8,72E+00 6	1220	1,22				
Pat5_d1_12h_1	8,51E+00 6	1190	1,19				
Pat5_d1_12h_2	6,51E+00 6	888	0,89				
Pat5_d1_12h_2	6,23E+00 6	846	0,85				
Pat5_d1_12h_2	6,22E+00 6	845	0,85	1,04	0,19	17,78425939	12

Pat5_d1_15h_1	7,82E+006	1080	1,08				
Pat5_d1_15h_1	7,61E+006	1050	1,05				
Pat5_d1_15h_1	7,49E+006	1030	1,03				
Pat5_d1_15h_2	5,50E+006	740	0,74				
Pat5_d1_15h_2	5,25E+006	704	0,70				
Pat5_d1_15h_2	5,23E+006	701	0,70	0,88	0,17	19,255555551	15
Pat5_d1_Z1_1	3,58E+006	468	0,47				
Pat5_d1_Z1_1	3,47E+006	452	0,45				
Pat5_d1_Z1_1	3,48E+006	454	0,45				
Pat5_d1_Z1_2	2,08E+006	261	0,26				
Pat5_d1_Z1_2	2,15E+006	271	0,27				
Pat5_d1_Z1_2	2,15E+006	270	0,27	0,36	0,10	26,33797331	16,5
Pat5_d1_Z2_1	3,47E+006	452	0,45				
Pat5_d1_Z2_1	3,35E+006	435	0,44				
Pat5_d1_Z2_1	3,35E+006	436	0,44				
Pat5_d1_Z2_2	2,37E+006	301	0,30				
Pat5_d1_Z2_2	2,24E+006	283	0,28				
Pat5_d1_Z2_2	2,38E+006	301	0,30	0,37	0,07	19,96003608	18
Pat5_d1_Z3_1	2,09E+006	263	0,26				
Pat5_d1_Z3_1	2,14E+006	270	0,27				
Pat5_d1_Z3_1	2,09E+006	262	0,26				
Pat5_d1_Z3_2	1,68E+006	206	0,21				
Pat5_d1_Z3_2	1,65E+006	203	0,20				
Pat5_d1_Z3_2	1,65E+006	202	0,20	0,23	0,03	13,14077545	19,5

Pat5_d1_Z4_1	2,20E+00 6	277	0,28				
Pat5_d1_Z4_1	2,18E+00 6	275	0,28				
Pat5_d1_Z4_1	2,21E+00 6	279	0,28				
Pat5_d1_Z4_2	1,84E+00 6	229	0,23				
Pat5_d1_Z4_2	1,92E+00 6	239	0,24				
Pat5_d1_Z4_2	1,94E+00 6	242	0,24	0,26	0,02	8,012371466	21
Pat5_d1_Z5_1	2,20E+00 6	277	0,28				
Pat5_d1_Z5_1	2,26E+00 6	286	0,29				
Pat5_d1_Z5_1	2,25E+00 6	285	0,29				
Pat5_d1_Z5_2	1,90E+00 6	237	0,24				
Pat5_d1_Z5_2	1,83E+00 6	227	0,23				
Pat5_d1_Z5_2	1,87E+00 6	232	0,23	0,26	0,03	9,969886738	22,5
Pat5_d1_Z6_1	2,00E+00 6	250	0,25				
Pat5_d1_Z6_1	2,05E+00 6	256	0,26				
Pat5_d1_Z6_1	2,06E+00 6	258	0,26				
Pat5_d1_Z6_2	1,65E+00 6	203	0,20				
Pat5_d1_Z6_2	1,67E+00 6	206	0,21				
Pat5_d1_Z6_2	1,59E+00 6	194	0,19	0,23	0,03	11,93020241	24

Abbildung 26: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1, IV



Patient 5 Dialysat Tag 8

Tabelle 17: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:10 verdünnt)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat5_d8_0h_1	7,09E+007	60800	60800	608				
Pat5_d8_0h_1	6,95E+007	59000	59000	590				
Pat5_d8_0h_1	6,91E+007	58500	58500	585				
Pat5_d8_0h_2	6,51E+007	53200	53200	532				
Pat5_d8_0h_2	6,63E+007	54800	54800	548				
Pat5_d8_0h_2	6,40E+007	51800	51800	518	563,50	32,78	5,82	0,3
Pat5_d8_1h_1	5,12E+007	35100	35100	351				
Pat5_d8_1h_1	4,96E+007	33000	33000	330				
Pat5_d8_1h_1	4,93E+007	32600	32600	326				
Pat5_d8_1h_2	4,75E+007	30300	30300	303				
Pat5_d8_1h_1	4,67E+007	29300	29300	293				

2	7		0					
Pat5_d8_1h_2	4,65E+007	29000	290000	290	315,50	21,96	6,96	1
Pat5_d8_2h_1	3,89E+007	19100	191000	191				
Pat5_d8_2h_1	3,89E+007	19000	190000	190				
Pat5_d8_2h_1	3,84E+007	18500	185000	185				
Pat5_d8_2h_2	2,83E+007	5350	53500	53,5				
Pat5_d8_2h_2	2,79E+007	5220	52200	52,2				
Pat5_d8_2h_2	2,78E+007	5190	51900	51,9	120,60	68,09	56,46	2
Pat5_d8_3h_1	3,45E+007	13400	134000	134				
Pat5_d8_3h_1	3,44E+007	13300	133000	133				
Pat5_d8_3h_1	3,41E+007	12800	128000	128				
Pat5_d8_3h_2	3,16E+007	6750	67500	67,5				
Pat5_d8_3h_2	3,11E+007	6500	65000	65				
Pat5_d8_3h_2	3,11E+007	6460	64600	64,6	98,68	33,05	33,49	3
Pat5_d8_4h_1	2,58E+007	4580	45800	45,8				
Pat5_d8_4h_1	2,53E+007	4450	44500	44,5				
Pat5_d8_4h_1	2,52E+007	4420	44200	44,2				
Pat5_d8_4h_2	2,22E+007	3680	36800	36,8				
Pat5_d8_4h_2	2,25E+007	3760	37600	37,6				
Pat5_d8_4h_2	2,21E+007	3680	36800	36,8	40,95	3,92	9,58	4
Pat5_d8_6h_1	1,49E+007	2240	22400	22,4				
Pat5_d8_6h_1	1,47E+007	2210	22100	22,1				
Pat5_d8_6h_1	1,47E+007	2190	21900	21,9				
Pat5_d8_6h_2	1,64E+007	2510	25100	25,1				
Pat5_d8_6h_2	1,63E+007	2480	24800	24,8				

Pat5_d8_6h_2	1,62E+007	2470	24700	24,7	23,50	1,38	5,87	6
Pat5_d8_9h_1	9,11E+006	1280	12800	12,8				
Pat5_d8_9h_1	8,93E+006	1250	12500	12,5				
Pat5_d8_9h_1	8,92E+006	1250	12500	12,5				
Pat5_d8_9h_2	8,19E+006	1140	11400	11,4				
Pat5_d8_9h_2	8,22E+006	1140	11400	11,4				
Pat5_d8_9h_2	8,01E+006	1110	11100	11,1	11,95	0,67	5,57	9
Pat5_d8_12h_1	6,49E+006	885	8850	8,85				
Pat5_d8_12h_1	6,45E+006	879	8790	8,79				
Pat5_d8_12h_1	6,31E+006	858	8580	8,58				
Pat5_d8_12h_2	4,14E+006	546	5460	5,46				
Pat5_d8_12h_2	4,25E+006	562	5620	5,62				
Pat5_d8_12h_2	4,29E+006	568	5680	5,68	7,16	1,58	22,06	12
Pat5_d8_15h_1	3,65E+006	478	4780	4,78				
Pat5_d8_15h_1	3,61E+006	472	4720	4,72				
Pat5_d8_15h_1	3,60E+006	471	4710	4,71				
Pat5_d8_15h_2	2,75E+006	352	3520	3,52				
Pat5_d8_15h_2	2,76E+006	354	3540	3,54				
Pat5_d8_15h_2	2,80E+006	360	3600	3,6	4,15	0,59	14,30	15
Pat5_d8_Z1_1	7,00E+006	960	960	0,96				
Pat5_d8_Z1_1	6,89E+006	943	943	0,943				
Pat5_d8_Z1_1	6,80E+006	930	930	0,93				
Pat5_d8_Z1_2	7,20E+006	989	989	0,989				
Pat5_d8_Z1_2	7,08E+006	972	972	0,972				
Pat5_d8_Z1_2	7,02E+006	962	962	0,962	0,96	0,02	1,98	16,5

Pat5_d8_Z2_1	5,66E+006	764	764	0,764				
Pat5_d8_Z2_1	5,62E+006	758	758	0,758				
Pat5_d8_Z2_1	5,55E+006	748	748	0,748				
Pat5_d8_Z2_2	5,18E+006	694	694	0,694				
Pat5_d8_Z2_2	5,12E+006	686	686	0,686				
Pat5_d8_Z2_2	5,01E+006	669	669	0,669	0,72	0,04	5,26	18
Pat5_d8_Z3_1	4,31E+006	571	571	0,571				
Pat5_d8_Z3_1	4,21E+006	556	556	0,556				
Pat5_d8_Z3_1	4,16E+006	549	549	0,549				
Pat5_d8_Z3_2	4,18E+006	552	552	0,552				
Pat5_d8_Z3_2	4,15E+006	548	548	0,548				
Pat5_d8_Z3_2	4,11E+006	541	541	0,541	0,55	0,01	1,68	19,5
Pat5_d8_Z4_1	3,79E+006	497	497	0,497				
Pat5_d8_Z4_1	3,71E+006	487	487	0,487				
Pat5_d8_Z4_1	3,70E+006	484	484	0,484				
Pat5_d8_Z4_2	3,54E+006	462	462	0,462				
Pat5_d8_Z4_2	3,57E+006	466	466	0,466				
Pat5_d8_Z4_2	3,51E+006	458	458	0,458	0,48	0,01	3,03	21
Pat5_d8_Z5_1	2,94E+006	379	379	0,379				
Pat5_d8_Z5_1	2,93E+006	378	378	0,378				
Pat5_d8_Z5_1	2,89E+006	372	372	0,372				
Pat5_d8_Z5_2	2,82E+006	363	363	0,363				
Pat5_d8_Z5_2	2,83E+006	363	363	0,363				
Pat5_d8_Z5_2	2,80E+006	359	359	0,359	0,37	0,01	2,11	22,5

Pat5_d8_Z6_1	2,93E+006	378	378	0,378				
Pat5_d8_Z6_1	2,94E+006	380	380	0,38				
Pat5_d8_Z6_1	2,88E+006	370	370	0,37				
Pat5_d8_Z6_2	2,68E+006	343	343	0,343				
Pat5_d8_Z6_2	2,69E+006	344	344	0,344				
Pat5_d8_Z6_2	2,67E+006	342	342	0,342	0,36	0,02	4,67	24

Abbildung 27: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 8, IP

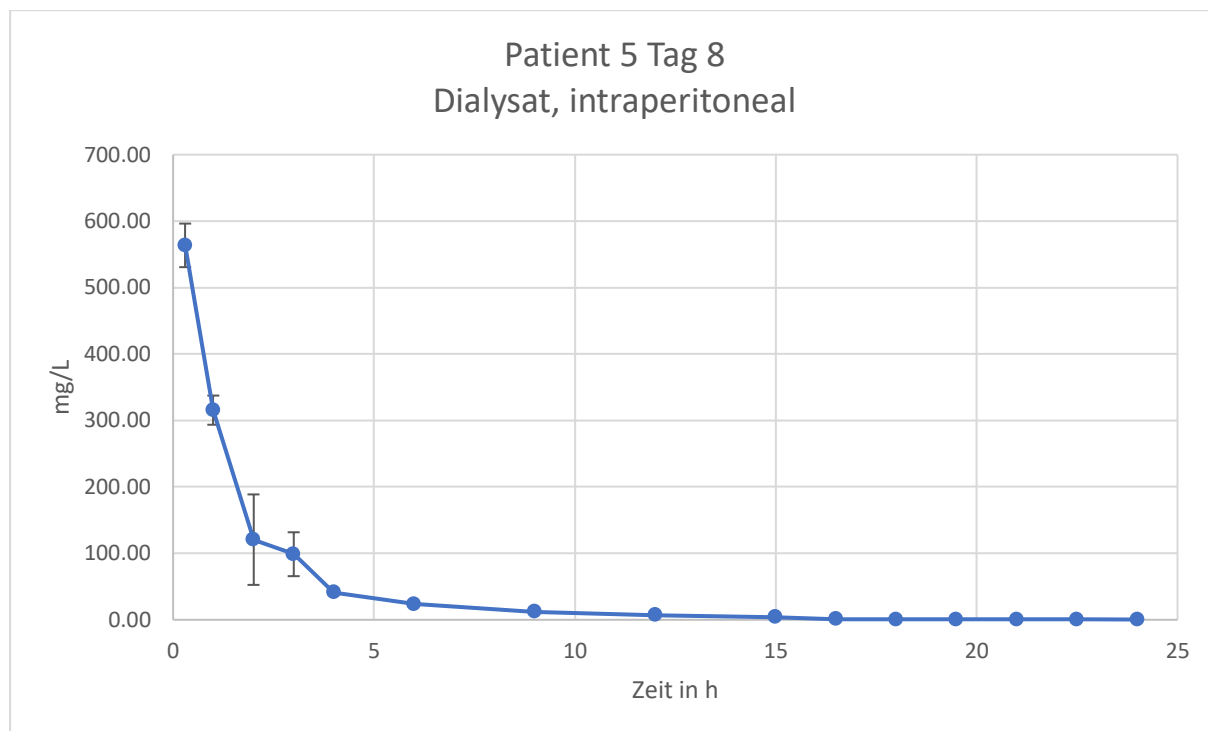
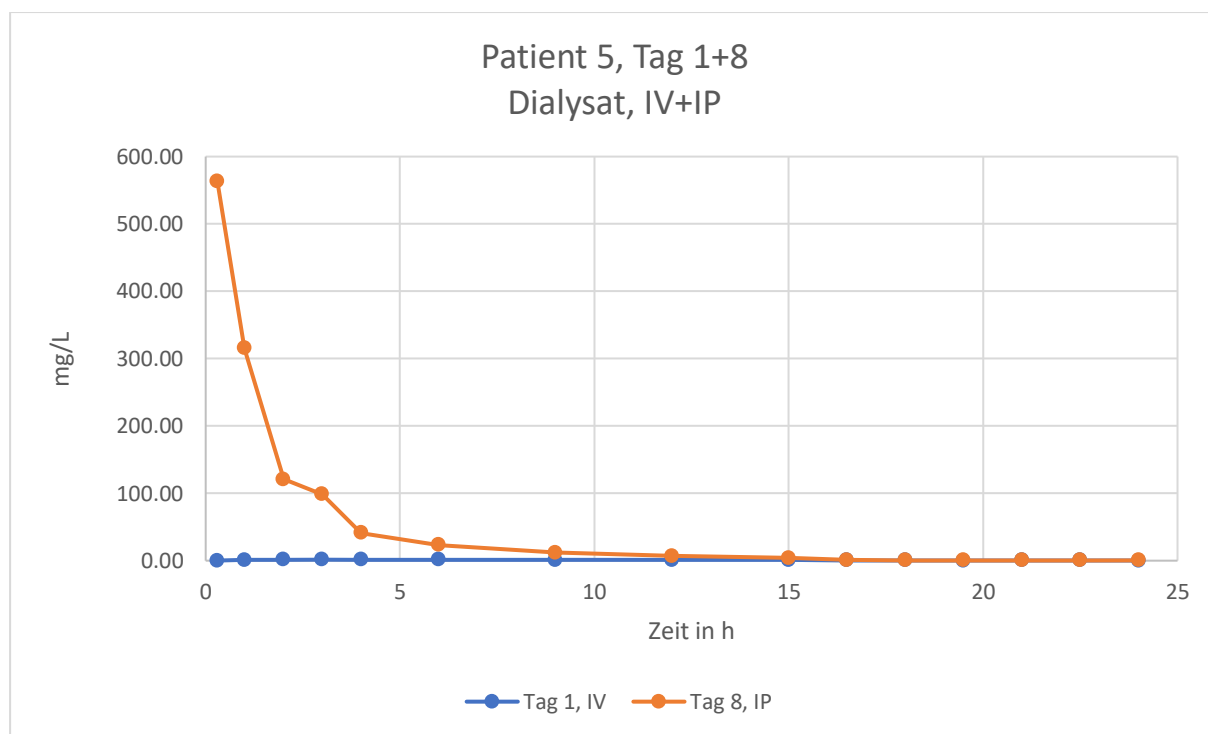


Abbildung 28: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 5, Tag 1+8, IV+IP



Patient 6 Dialysat Tag 1

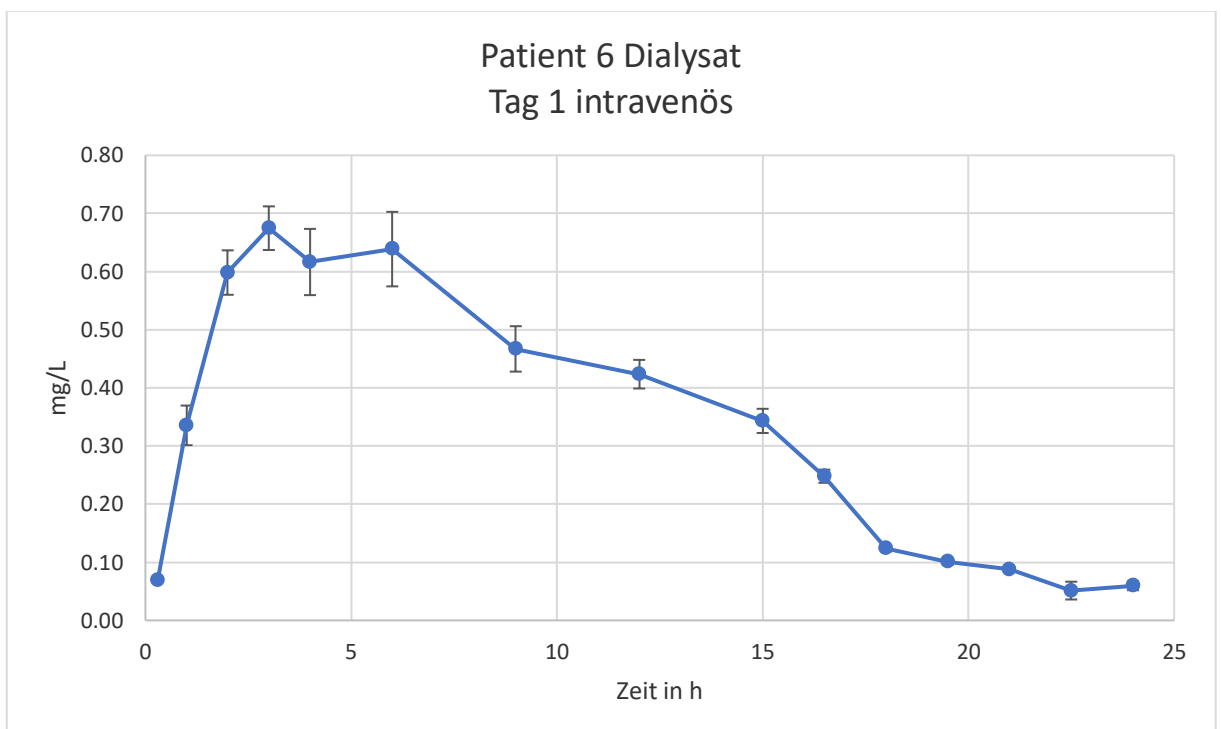
Tabelle 18: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1, IV

Sample Name	Peak Area	ng/mL	mg/L	MW	STABW	RSD	h
Pat6_d1_0h_1	6,44E+005	67,5	0,07				
Pat6_d1_0h_1	6,32E+005	65,9	0,07				
Pat6_d1_0h_1	6,35E+005	66,3	0,07				
Pat6_d1_0h_2	6,71E+005	71,1	0,07				
Pat6_d1_0h_2	7,00E+005	75	0,08				
Pat6_d1_0h_2	6,55E+005	69	0,07	0,07	0,00	4,55	0,3
Pat6_d1_1h_1	2,32E+006	294	0,29				
Pat6_d1_1h_1	2,43E+006	308	0,31				
Pat6_d1_1h_1	2,40E+006	305	0,31				
Pat6_d1_1h_2	2,96E+006	382	0,38				
Pat6_d1_1h_2	2,83E+006	363	0,36				
Pat6_d1_1h_2	2,81E+006	361	0,36	0,34	0,03	10,16	1
Pat6_d1_2h_1	4,26E+006	563	0,56				
Pat6_d1_2h_1	4,22E+006	558	0,56				
Pat6_d1_2h_1	4,26E+006	564	0,56				
Pat6_d1_2h_2	4,80E+006	639	0,64				
Pat6_d1_2h_2	4,88E+006	651	0,65				
Pat6_d1_2h_2	4,63E+006	615	0,62	0,60	0,04	6,39	2
Pat6_d1_3h_1	4,86E+006	648	0,65				
Pat6_d1_3h_1	4,96E+006	662	0,66				
Pat6_d1_3h_1	5,11E+006	684	0,68				
Pat6_d1_3h_2	5,46E+006	734	0,73				
Pat6_d1_3h_2	4,65E+006	618	0,62				
Pat6_d1_3h_2	5,24E+006	702	0,70	0,67	0,04	5,56	3
Pat6_d1_4h_1	4,93E+006	659	0,66				
Pat6_d1_4h_1	5,06E+006	677	0,68				
Pat6_d1_4h_1	5,09E+006	682	0,68				
Pat6_d1_4h_2	4,23E+006	559	0,56				
Pat6_d1_4h_2	4,32E+006	572	0,57				
Pat6_d1_4h_2	4,17E+006	550	0,55	0,62	0,06	9,24	4
Pat6_d1_6h_1	5,22E+006	700	0,70				
Pat6_d1_6h_1	5,29E+006	711	0,71				
Pat6_d1_6h_1	5,10E+006	683	0,68				

Pat6_d1_6h_2	4,05E+006	534	0,53				
Pat6_d1_6h_2	4,50E+006	597	0,60				
Pat6_d1_6h_2	4,57E+006	607	0,61	0,64	0,06	10,04	6
Pat6_d1_9h_1	3,96E+006	520	0,52				
Pat6_d1_9h_1	3,76E+006	494	0,49				
Pat6_d1_9h_1	3,61E+006	473	0,47				
Pat6_d1_9h_2	3,56E+006	465	0,47				
Pat6_d1_9h_2	3,50E+006	457	0,46				
Pat6_d1_9h_2	3,04E+006	393	0,39	0,47	0,04	8,36	9
Pat6_d1_12h_1	2,94E+006	379	0,38				
Pat6_d1_12h_1	3,35E+006	436	0,44				
Pat6_d1_12h_1	3,28E+006	427	0,43				
Pat6_d1_12h_2	3,17E+006	410	0,41				
Pat6_d1_12h_2	3,31E+006	430	0,43				
Pat6_d1_12h_2	3,52E+006	459	0,46	0,42	0,02	5,81	12
Pat6_d1_15h_1	2,54E+006	324	0,32				
Pat6_d1_15h_1	2,65E+006	338	0,34				
Pat6_d1_15h_1	2,48E+006	316	0,32				
Pat6_d1_15h_2	2,69E+006	344	0,34				
Pat6_d1_15h_2	2,80E+006	359	0,36				
Pat6_d1_15h_2	2,94E+006	378	0,38	0,34	0,02	6,06	15
Pat6_d1_Z1_1	2,05E+006	257	0,26				
Pat6_d1_Z1_1	1,92E+006	239	0,24				
Pat6_d1_Z1_1	2,05E+006	257	0,26				
Pat6_d1_Z1_2	2,07E+006	259	0,26				
Pat6_d1_Z1_2	1,98E+006	248	0,25				
Pat6_d1_Z1_2	1,84E+006	228	0,23	0,25	0,01	4,55	16,5
Pat6_d1_Z2_1	1,12E+006	131	0,13				
Pat6_d1_Z2_1	1,08E+006	126	0,13				
Pat6_d1_Z2_1	1,02E+006	118	0,12				
Pat6_d1_Z2_2	1,12E+006	131	0,13				
Pat6_d1_Z2_2	1,05E+006	122	0,12				
Pat6_d1_Z2_2	1,02E+006	117	0,12	0,12	0,01	4,54	18
Pat6_d1_Z3_1	8,69E+005	97,6	0,10				
Pat6_d1_Z3_1	8,51E+005	95,1	0,10				
Pat6_d1_Z3_1	8,68E+005	97,4	0,10				
Pat6_d1_Z3_2	9,44E+005	108	0,11				

Pat6_d1_Z3_2	9,51E+005	109	0,11				
Pat6_d1_Z3_2	8,85E+005	99,7	0,10	0,10	0,01	5,32	19,5
Pat6_d1_Z4_1	8,19E+005	90,8	0,09				
Pat6_d1_Z4_1	8,20E+005	91,1	0,09				
Pat6_d1_Z4_1	8,24E+005	91,6	0,09				
Pat6_d1_Z4_2	7,77E+005	85,3	0,09				
Pat6_d1_Z4_2	7,75E+005	85	0,09				
Pat6_d1_Z4_2	7,69E+005	84,2	0,08	0,09	0,00	3,63	21
Pat6_d1_Z5_1	6,39E+005	66,9	0,07				
Pat6_d1_Z5_1	6,09E+005	62,9	0,06				
Pat6_d1_Z5_1	6,59E+005	69,5	0,07				
Pat6_d1_Z5_2	4,17E+005	37,3	0,04				
Pat6_d1_Z5_2	4,05E+005	35,8	0,04				
Pat6_d1_Z5_2	4,01E+005	35,2	0,04	0,05	0,02	29,84	22,5
Pat6_d1_Z6_1	6,57E+005	69,3	0,07				
Pat6_d1_Z6_1	6,26E+005	65,1	0,07				
Pat6_d1_Z6_1	6,40E+005	67	0,07				
Pat6_d1_Z6_2	5,40E+005	53,7	0,05				
Pat6_d1_Z6_2	5,31E+005	52,6	0,05				
Pat6_d1_Z6_2	5,14E+005	50,2	0,05	0,06	0,01	12,83	24

Abbildung 29: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1, IV



Patient 6 Dialysat Tag 8

Tabelle 19: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 8, IP

Sample Name	Peak Area	ng/mL (1:20 verdünn t)	ng/mL	mg/L	MW	STAB W	RSD	h
Pat6_d8_0h_1	4,89E+007	32400	648000	648				
Pat6_d8_0h_1	4,82E+007	31500	630000	630				
Pat6_d8_0h_1	4,68E+007	29600	592000	592				
Pat6_d8_0h_2	4,90E+007	32600	652000	652				
Pat6_d8_0h_2	4,73E+007	30300	606000	606				
Pat6_d8_0h_2	4,73E+007	30300	606000	606	622,33	22,55	3,62	0,3
Pat6_d8_1h_1	3,50E+007	14000	280000	280				
Pat6_d8_1h_1	3,50E+007	14000	280000	280				
Pat6_d8_1h_1	3,43E+007	13200	264000	264				
Pat6_d8_1h_2	3,56E+007	14900	298000	298				
Pat6_d8_1h_2	3,50E+007	14100	282000	282				
Pat6_d8_1h_2	3,44E+007	13300	266000	266	278,33	11,28	4,05	1
Pat6_d8_2h_1	3,10E+007	6460	129200	129,2				
Pat6_d8_2h_1	3,03E+007	6130	122600	122,6				
Pat6_d8_2h_1	3,03E+007	6100	122000	122				
Pat6_d8_2h_2	2,75E+007	5080	101600	101,6				
Pat6_d8_2h_2	2,68E+007	4890	97800	97,8				
Pat6_d8_2h_2	2,70E+007	4950	99000	99	112,03	12,83	11,45	2
Pat6_d8_3h_1	2,50E+007	4380	87600	87,6				
Pat6_d8_3h_1	2,47E+007	4290	85800	85,8				

Pat6_d8_3h_1	2,44E+00 7	4220	84400	84,4				
Pat6_d8_3h_2	2,55E+00 7	4500	90000	90				
Pat6_d8_3h_2	2,51E+00 7	4410	88200	88,2				
Pat6_d8_3h_2	2,47E+00 7	4310	86200	86,2	87,03	1,81	2,08	3
Pat6_d8_4h_1	1,97E+00 7	3160	63200	63,2				
Pat6_d8_4h_1	1,96E+00 7	3120	62400	62,4				
Pat6_d8_4h_1	1,93E+00 7	3080	61600	61,6				
Pat6_d8_4h_2	2,04E+00 7	3290	65800	65,8				
Pat6_d8_4h_2	2,00E+00 7	3200	64000	64				
Pat6_d8_4h_2	1,98E+00 7	3180	63600	63,6	63,43	1,32	2,08	4
Pat6_d8_6h_1	1,48E+00 7	2230	44600	44,6				
Pat6_d8_6h_1	1,47E+00 7	2190	43800	43,8				
Pat6_d8_6h_1	1,44E+00 7	2150	43000	43				
Pat6_d8_6h_2	1,95E+00 7	3100	62000	62				
Pat6_d8_6h_2	1,90E+00 7	3000	60000	60				
Pat6_d8_6h_2	1,91E+00 7	3030	60600	60,6	52,33	8,57	16,3 7	6
Pat6_d8_9h_1	7,56E+00 6	1040	20800	20,8				
Pat6_d8_9h_1	7,56E+00 6	1040	20800	20,8				
Pat6_d8_9h_1	7,53E+00 6	1040	20800	20,8				
Pat6_d8_9h_2	8,00E+00 6	1110	22200	22,2				
Pat6_d8_9h_2	7,81E+00 6	1080	21600	21,6				
Pat6_d8_9h_2	7,69E+00 6	1060	21200	21,2	21,23	0,52	2,46	9
Pat6_d8_12h_1	3,48E+00 6	453	9060	9,06				
Pat6_d8_12h_1	3,48E+00 6	454	9080	9,08				
Pat6_d8_12h_1	3,48E+00 6	454	9080	9,08				

Pat6_d8_12h_2	5,18E+006	694	13880	13,88				
Pat6_d8_12h_2	5,05E+006	675	13500	13,5				
Pat6_d8_12h_2	5,06E+006	677	13540	13,54	11,36	2,29	20,13	12
Pat6_d8_15h_1	1,67E+006	206	4120	4,12				
Pat6_d8_15h_1	1,62E+006	199	3980	3,98				
Pat6_d8_15h_1	1,63E+006	200	4000	4				
Pat6_d8_15h_2	2,09E+006	262	5240	5,24				
Pat6_d8_15h_2	2,05E+006	257	5140	5,14				
Pat6_d8_15h_2	2,04E+006	256	5120	5,12	4,60	0,57	12,38	15
Pat6_d8_Z1_1	2,80E+006	360	360	0,36				
Pat6_d8_Z1_1	2,78E+006	357	357	0,357				
Pat6_d8_Z1_1	2,76E+006	354	354	0,354				
Pat6_d8_Z1_2	3,16E+006	409	409	0,409				
Pat6_d8_Z1_2	3,12E+006	404	404	0,404				
Pat6_d8_Z1_2	3,08E+006	399	399	0,399	0,38	0,02	6,24	16,5
Pat6_d8_Z2_1	1,88E+006	233	233	0,233				
Pat6_d8_Z2_1	1,85E+006	230	230	0,23				
Pat6_d8_Z2_1	1,85E+006	230	230	0,23				
Pat6_d8_Z2_2	1,77E+006	219	219	0,219				
Pat6_d8_Z2_2	1,78E+006	220	220	0,22				
Pat6_d8_Z2_2	1,75E+006	216	216	0,216	0,22	0,01	2,90	18
Pat6_d8_Z3_1	1,58E+006	193	193	0,193				
Pat6_d8_Z3_1	1,54E+006	188	188	0,188				
Pat6_d8_Z3_1	1,53E+006	187	187	0,187				
Pat6_d8_Z3_2	1,60E+006	196	196	0,196				

Pat6_d8_Z3_2	1,57E+006	192	192	0,192				
Pat6_d8_Z3_2	1,55E+006	189	189	0,189	0,19	0,00	1,64	19,5
Pat6_d8_Z4_1	1,49E+006	181	181	0,181				
Pat6_d8_Z4_1	1,46E+006	177	177	0,177				
Pat6_d8_Z4_1	1,45E+006	176	176	0,176				
Pat6_d8_Z4_2	1,66E+006	204	204	0,204				
Pat6_d8_Z4_2	1,65E+006	203	203	0,203				
Pat6_d8_Z4_2	1,65E+006	203	203	0,203	0,19	0,01	6,69	21
Pat6_d8_Z5_1	1,11E+006	130	130	0,13				
Pat6_d8_Z5_1	1,10E+006	128	128	0,128				
Pat6_d8_Z5_1	1,08E+006	126	126	0,126				
Pat6_d8_Z5_2	1,40E+006	169	169	0,169				
Pat6_d8_Z5_2	1,38E+006	166	166	0,166				
Pat6_d8_Z5_2	1,35E+006	162	162	0,162	0,15	0,02	12,92	22,5
Pat6_d8_Z6_1	1,06E+006	123	123	0,123				
Pat6_d8_Z6_1	1,05E+006	121	121	0,121				
Pat6_d8_Z6_1	1,03E+006	119	119	0,119				
Pat6_d8_Z6_2	1,20E+006	142	142	0,142				
Pat6_d8_Z6_2	1,19E+006	140	140	0,14				
Pat6_d8_Z6_2	1,18E+006	139	139	0,139	0,13	0,01	7,48	24

Abbildung 30: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 8, IP

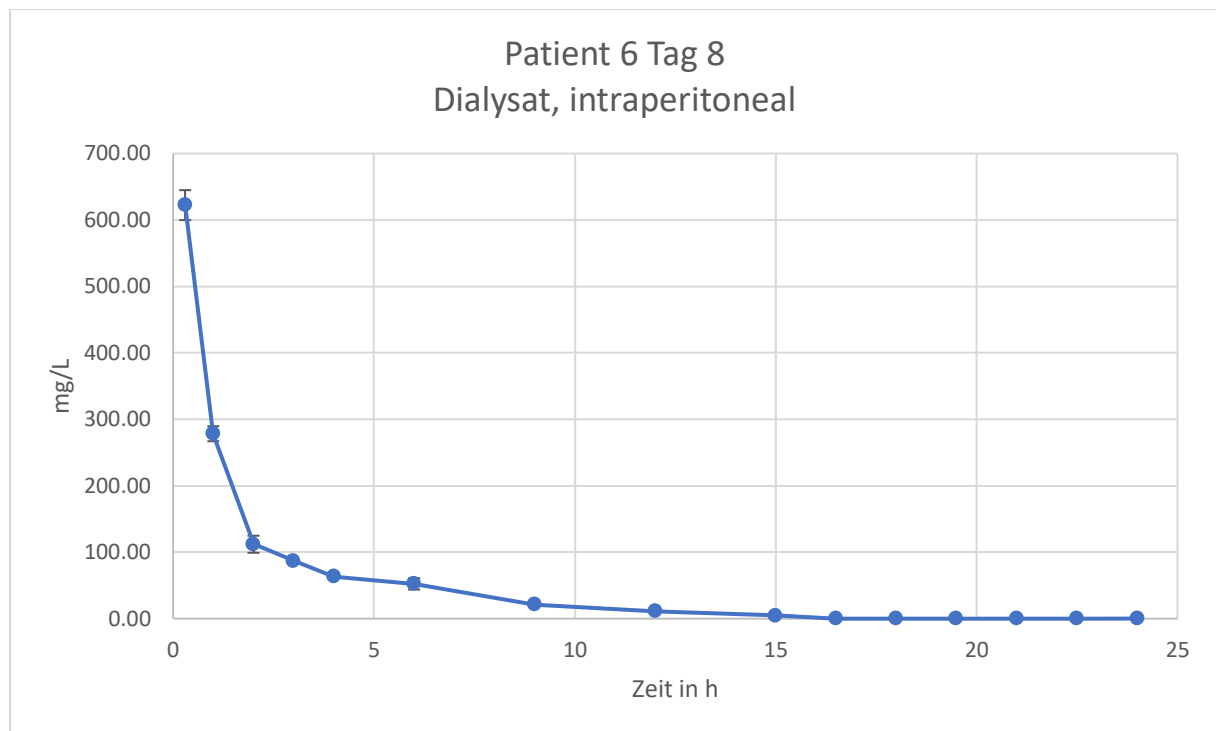


Abbildung 31: Ergebnisse Ciprofloxacin Dialysat Patient 6, Tag 1+8, IV+IP

