

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk

Einfluss einer antiinfektiven Therapie mit Meropenem auf flüchtige organische Verbindungen in der Ausatemluft während polymikrobieller Sepsis bei der Ratte

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: René Rissel

geb. am: 22.02.1990 in Rockenhausen

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

II. Verzeichnis der Abkürzungen

1	Zusammenfassung	9
1.1	Summary	10
2	Einleitung	11
2.1	Sepsis und Inflammation	11
2.1.1	Definition und Bedeutung	11
2.1.2	Pathophysiologie der Sepsis	15
2.1.3	Diagnose und Therapie	19
2.2	Atemluftanalytik mittels Ionenmobilitätsspektrometrie	24
2.2.1	Die Ionenmobilitätsspektrometrie.....	24
2.3	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	28
3	Material und Methodik	29
3.1	Methodik	29
3.1.1	Versuchstiere.....	29
3.1.2	Medikamente und Chemikalien.....	29
3.2	Material	29
3.2.1	Versuchsgruppen.....	29
3.2.2	Versuchsprotokoll.....	30
3.2.3	Aufbau und Funktion eines Ionenmobilitätsspektrometers	35
3.2.4	Signalauswertung	41
3.2.5	Zytokinbestimmung mittels ELISA	43
3.2.6	Statistische Auswertung	44
4	Ergebnisse	45
4.1	Überlebenszeit während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem	45
4.2	Mittlerer arterieller Blutdruck während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem	46
4.3	Blutgasanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem	47
4.4	Zytokinplasmakonzentration während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem	48
4.5	Atemluftanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.....	49
5	Diskussion	54
5.1	Wertung der Methodik.....	54
5.1.1	Tiermodell.....	54

5.1.2	Atemluftanalyse.....	56
5.2	Diskussion der Ergebnisse	57
5.3	Schlussfolgerung.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Danksagung.....	74

I. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen:

- Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Infektion, Bakteriämie, Sepsis und SIRS.
- Abbildung 2: Schema Wirkmechanismus gramnegatives Endotoxin Lipopolysaccharid.
- Abbildung 3: Strukturformel Meropenem.
- Abbildung 4: Verteilung der Publikationen zum Thema IMS in der medizinischen Forschung.
- Abbildung 5: Versuchsprotokoll.
- Abbildung 6: Mobilisiertes Coecum beim Versuchstier.
- Abbildung 7: Experimenteller MCC-IMS Arbeitsplatz (Schema).
- Abbildung 8: Experimenteller MCC-IMS Arbeitsplatz.
- Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers.
- Abbildung 10: Beispiel eines IMS-Einzelspektrums einer Ausatemluftmessung.
- Abbildung 11: Querschnitt einer Multikapillarsäule.
- Abbildung 12: Beispielhafte Darstellung eines 3D-Spektrogramms.
- Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung eines Spektrogramms und eines Einzelpeaks.
- Abbildung 14: Schematische Darstellung der ELISA-Technik.
- Abbildung 15: Überlebensrate während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.
- Abbildung 16: Mittlerer arterieller Blutdruck während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.
- Abbildung 17: Signalintensität von Aceton.
- Abbildung 18: Signalintensität von 3-Pentanon.
- Abbildung 19: Signalintensität von Acetophenon.
- Abbildung 20: Signalintensität von Butanal.
- Abbildung 21: Signalintensität von 1,2-Butandiol.
- Abbildung 22: Signalintensität von 1-Propanol.

Tabellen:

- Tabelle 1: Diagnosekriterien für die Sepsis.
- Tabelle 2: SOFA-Score.
- Tabelle 3: Quick-SOFA-Score.
- Tabelle 4: Tarragona-Strategie.
- Tabelle 5: Übersicht über die Versuchsgruppen.
- Tabelle 6: Betriebsparameter des Ionenmobilitätsspektrometers.
- Tabelle 7: Betriebsparameter der Multikapillarsäule.
- Tabelle 8: Blutgasanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.
- Tabelle 9: Zytokinplasmakonzentration während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.
- Tabelle 10: Atemluftsignale während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem.

II. Verzeichnis der Abkürzungen

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom
CD	Cluster of differentiation
CLI	Coecum Ligatur und Inzision
CLI-M	Coecum Ligatur und Inzision & Meropenem
CLI-V	Coecum Ligatur und Inzision & Vehikel
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
dl	Deciliter
et al.	et alii / et aliae
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
IL	Interleukin
IMS	Ionenmobilitätsspektrometrie
keV	Kiloelektronenvolt

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
Lig.	Ligamentum
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	mean arterial pressure
MBq	Megabecquerel
MCC	Multi capillary column
μl	Mikroliter
μs	Mikrosekunde
min	Minute
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeterquecksilbersäule
N.	Nervus
n	Anzahl
N ₂	Stickstoff
NaCl	Natriumchlorid
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
ng	Nanogramm
Ni	Nickel
nm	Nanometer
O ₂	Sauerstoff
o.g.	oben genannten
PaO ₂	Arterielle Sauerstoffkonzentration

PCT	Procalcitonin
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
pg	Picogramm
ppbv	parts per billion by volume
ppmv	parts per million by volume
pptv	parts per trillion by volume
s	Sekunde
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SO ₂	Schwefeldioxid
SOFA	sequential organ failure assessment
Tab.	Tabelle
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
V.	Vena / Vene
V	Volt
v.a.	vor allem
VOC	Flüchtige organische Verbindungen (<i>volatile organic compound</i>)
Vol.	Volumen
W	Watt
z.B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Sepsis stellt derzeit die häufigste Todesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen dar. Ursachen sind neben Viren und Pilzen vor allem bakterielle Infektionen. Diese führen zu einer körpereigenen generalisierten Entzündungsreaktion mit der Folge einer Veränderung der Makrozirkulation, wie auch der Mikrozirkulation, welche nicht selten zu einem Multiorganversagen führen können. Steigende Erkrankungszahlen bei gleichbleibend hoher Letalität lassen das Krankheitsbild unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten zunehmend bedeutungsvoll erscheinen. Von hoher Relevanz für das Überleben der Patienten ist eine frühzeitige Diagnose und antiinfektive Therapie. Diese erfolgt, trotz modernster Labor- und mikrobiologischer Nachweisverfahren, aufgrund unspezifischer allgemeiner Symptome häufig sehr spät. Neue zusätzliche Diagnoseverfahren könnten diesem Missstand entgegenwirken.

Mithilfe der Ionenmobilitätsspektrometrie ist es zwischenzeitlich möglich flüchtige organische Verbindungen in der Atemluft verschiedener Individuen nachzuweisen.

Eine veränderte Zusammensetzung dieser flüchtigen organischen Verbindungen in der Ausatemluft, auch Exhalom genannt, kann wichtige Informationen über den Zustand des Organismus geben und sogar auf verschiedenste Krankheiten hinweisen. Dies konnte in der Vergangenheit z.B. für die Tuberkulose, das Bronchialkarzinom und für verschiedene Infektionen mit Bakterien und Pilzen gezeigt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Applikation des Antibiotikums Meropenem zu einer Veränderung des Exhaloms bei der Ratte führt. Wurde eine polymikrobielle Sepsis mittels Coecum Ligatur und Inzision induziert, konnte anhand der veränderten Atemluftsignale von 1-Propanol, 3-Pentanon, Aceton, Butanal, Acetophenon, Cyclohexanon und 1,2-Butandiol zwischen septischen und „gesunden“ Tieren unterschieden werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass mittels der Ionenmobilitätsspektrometrie eine Unterscheidung zwischen septischen und scheinoperierten Tieren nach einer Antibiotikagabe mit Meropenem möglich ist. Obwohl der Ursprung der meisten Analyten noch unbekannt ist, könnte die Atemluftanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometrie einen wertvollen Baustein zwischen Diagnose und Therapie der Sepsis darstellen.

1.1 Summary

Sepsis is currently the most frequent cause of death in non-cardiac intensive care units. Causes are, in addition to viruses and fungi, mainly bacterial infections which lead to a systemic inflammatory response, consequently changing the macrocirculation as well as the microcirculation, which also often leads to multi-organ failure. Rising disease numbers with a consistently high lethality make the disease sepsis also important from a health-economic point of view. Early diagnosis and anti-infective therapy is of crucial importance for the survival of the patients. Yet, despite the latest laboratory and microbiological detection methods, this is often greatly delayed due to non-specific general symptoms. New supportive diagnostic procedures could counteract this maladministration.

By using Ion-Mobility Spectrometry, a non-invasive and affordable method for breath analysis, it is now possible to detect volatile organic compounds in the respiratory air of different individuals in many research areas. A modified composition of these volatile organic compounds in the exhaled air, also called exhalome, can give important information about the condition of the organism and even point out various diseases. This has been shown in the past, for example for tuberculosis, bronchial carcinoma, and various infections caused by bacteria and fungi.

This study has shown that the application of the anti-infective substance Meropenem influenced the composition of the exhalome in rats. When a polymicrobial sepsis was induced by coecum ligation and incision, a differentiation was made between septic and "healthy" animals by means of the altered respiratory air signals of 1-propanol, 3-pentanone, acetone, butanal, acetophenone, cyclohexanone, and 1,2-butanediol. The results obtained verify that by using the Ion-Mobility Spectrometry, a distinction between septic and "healthy" animals after the administration of the antibiotic Meropenem is possible. Even if the origin of most breath-derived signals is still unknown, using Ion-Mobility Spectrometry for exhaled air analyses in the future could be an innovative possibility that could support the physician in finding an early diagnosis.

2 Einleitung

2.1 Sepsis und Inflammation

2.1.1 Definition und Bedeutung

Das Krankheitsbild der Sepsis stellt auch im 21. Jahrhundert das Gesundheitssystem weltweit vor eine gewaltige Herausforderung. Exakte Zahlen über die Inzidenz dieser Erkrankung lassen sich nur schwer erheben. Dies liegt daran, dass es sich bei der Sepsis nicht um eine eigenständige Erkrankung handelt, sondern vielmehr um ein Syndrom mit verschiedensten Symptomen und multiplen Ursachen. Daraus resultieren zum einen verschiedenste Definitionen der Sepsis [5],[45], zum anderen liefern unterschiedliche epidemiologische Untersuchungsansätze verschiedene Ergebnisse, mit der Konsequenz, dass die Häufigkeit und die Sterblichkeit vermutlich unterschätzt werden [27]. In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 79 000 Einwohner (116 von 100 000 Einwohner) an einer Sepsis und ca. 75 000 Einwohner (110 von 100 000 Einwohner) an einer schweren Sepsis [14]. Trotz medizinischer Fortschritte liegt die Sterblichkeit der schweren Sepsis und des septischen Schocks unverändert hoch bei 50-60% [16], [47].

Der Begriff Sepsis war bis zum Jahre 1992 uneinheitlich definiert. Auf einer Konsensuskonferenz unter Leitung des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine* wurden klinische und laborchemische Parameter zur Frühdiagnose potentiell septischer Patienten mit einem vernünftigen Grad an Spezifität, verbunden mit einer hohen Sensitivität zusammengefasst [5], [11]. Die Sepsis Definition wurde geschaffen, um der großen Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes der Inflammation und Sepsis Rechnung zu tragen. Basierend auf diesem Konsens publizierte die *Deutsche-Sepsis-Gesellschaft* und die *Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin* im Jahre 2005 eigene Kriterien, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind und einen wesentlichen Bestandteil der bis Februar 2015 gültigen S2k-Sepsis-Leitlinie darstellten [11].

Neben der Inflammation und der Sepsis mussten nach diesen Kriterien bis zur Neudefinition 2016 zwei weitere Krankheitsstufen abgegrenzt werden. Eine „schwere Sepsis“ lag bei einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion vor. Von einem „septischen Schock“ sprach man bei

einer Sepsis-induzierten Hypotonie, welche trotz adäquater Volumensubstitution fortbestand.

<p>I. Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p>II. Systemic inflammatory host response syndrome (SIRS) (mindestens 2 Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none">• Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder vesikale Messung• Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min• Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)• Leukozytose ($\geq 12\ 000$ /mm^3) oder Leukopenie ($\leq 4\ 000$ /mm^3) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
<p>III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)</p> <ul style="list-style-type: none">• Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium• Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100\ 000$ /mm^3. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.• Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10$ kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$-Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.• Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.• Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
<p>Sepsis: Kriterien I und II, Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Tabelle 1: Diagnosekriterien für die Sepsis. Entnommen und modifiziert aus der S2k-Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) [16]. Entsprechend der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz von 1992 [11].

2.1.1.1 Neue Sepsis-Definition 2016

Im Jahre 2016 veröffentlichte ein internationales Expertenkomitee, basierend auf vorausgehenden Konsensuskonferenzen, eine neue überarbeitete Version der Sepsis-Definition [111]. Die neue Definition stellt das bereits oben erwähnte Organversagen stärker in den Fokus und definiert das Krankheitsbild Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion. Hierbei reicht die Vermutung einer vorliegenden Infektion zur Diagnose der Sepsis bereits aus. Mithilfe des sog. SOFA-Score (*Sequential Organ Failure Assessment – Score*) sollen septische Patienten anhand pathologischer Veränderungen der in Tabelle 2 genannten Organsysteme schneller identifiziert werden. Kommt es als Folge einer Infektion zu einer Veränderung des SOFA-Scores um zwei Punkte, kann von einer vorliegenden Organdysfunktion ausgegangen werden. Hierbei erhöht sich die Krankenhaussterblichkeit um etwa 10 Prozent. Bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion kann man von einem SOFA-Score von null Punkten ausgehen.

Organsystem	0	1	2	3	4
<u>Respiration</u>					
• PaO ₂ , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 oder Beatmung	< 100 oder Beatmung
<u>Gerinnung</u>					
• Thrombozyten, x 10 ³ /μl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<u>Leber</u>					
• Bilirubin, mg/dl	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12
<u>Herz-Kreislauf</u>					
• Hypotonie	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 μg/kg/min oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1 – 15 μg/kg/min oder Adrenalin ≤ 0,1 μg/kg/min oder Noradrenalin ≤ 0,1 μg/kg/min	Dopamin > 15 μg/kg/min oder Adrenalin > 0,1 μg/kg/min oder Noradrenalin > 0,1 μg/kg/min
<u>ZNS</u>					
• Glasgow Coma Scale	15	14 - 13	12 - 10	9 - 7	< 6
<u>Niere</u>					
• Kreatinin, mg/dl	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
• Urinausscheidung, ml/d				< 500	< 200

Tabelle 2: SOFA-Score. Entnommen und modifiziert nach [122].

Die SIRS-Kriterien erwiesen sich laut dem Expertenkomitee als zu unspezifisch und von geringem klinischen Nutzen, daher sollen sie in Zukunft nicht mehr verwendet werden [109]. Ebenfalls wird die schwere Sepsis als Untergruppe aus der ehemaligen Sepsis-Definition gestrichen. Es verbleibt aufgrund der höheren Sterblichkeit lediglich der septische Schock in der neuen Definition. Die mit einem septischen Schock einhergehenden Kreislaufveränderungen bedingen die im Abschnitt 2.1.2. beschriebenen zellulären und metabolischen Veränderungen, welche mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht werden können [111]. Die klinische Notwendigkeit einer Vasopressorentherapie (Zielwert des mittleren arteriellen Drucks größer 65 mmHg) bzw. ein Anstieg der Laktatkonzentration über 2 mmol/l, trotz adäquater Volumentherapie, erlauben die Diagnose eines septischen Schocks [111].

Der in Tabelle 3 gezeigte quick-SOFA-Score stellt eine vereinfachte Variante des SOFA-Scores mit nur drei Kriterien dar [110]. Dies soll zur zügigen Patientenidentifikation, wie z.B. prähospital oder auf Normalstation, dienen. Sind zwei von drei in der Tabelle 3 genannten Kriterien erfüllt, muss nach dem Vorliegen weiterer Organdysfunktionen gesucht und eine entsprechende Therapie begonnen bzw. eskaliert werden.

Quick-SOFA (qSOFA)	
Atemfrequenz	$\geq 22/\text{min}$
Verändertes Bewusstsein	Glasgow-Coma-Scale < 15
Systolischer Blutdruck	$\leq 100 \text{ mmHg}$

Tabelle 3: Quick-SOFA-Score. Entnommen und modifiziert nach [110].

2.1.2 Pathophysiologie der Sepsis

Die komplexe Pathophysiologie der Sepsis ist bis heute nicht vollständig verstanden [52], [88]. Am Beginn einer systemischen Inflammationsreaktion steht nach klassischer Vorstellung das Einschwemmen und Erkennen von Bakterien oder anderer mikrobieller Bestandteile mit nachfolgender Abwehrreaktion des Wirts auf die Infektion. Darüber hinaus können auch nicht primär infektiologische Prozesse, wie z.B. ein Trauma, eine Verbrennung oder eine Pankreatitis, eine systemische Inflammationsreaktion und nachfolgende Sepsis auslösen. Beiden Varianten ist gemeinsam, dass sie auf molekularbiologischer Ebene in eine gemeinsame Endstrecke auslaufen.

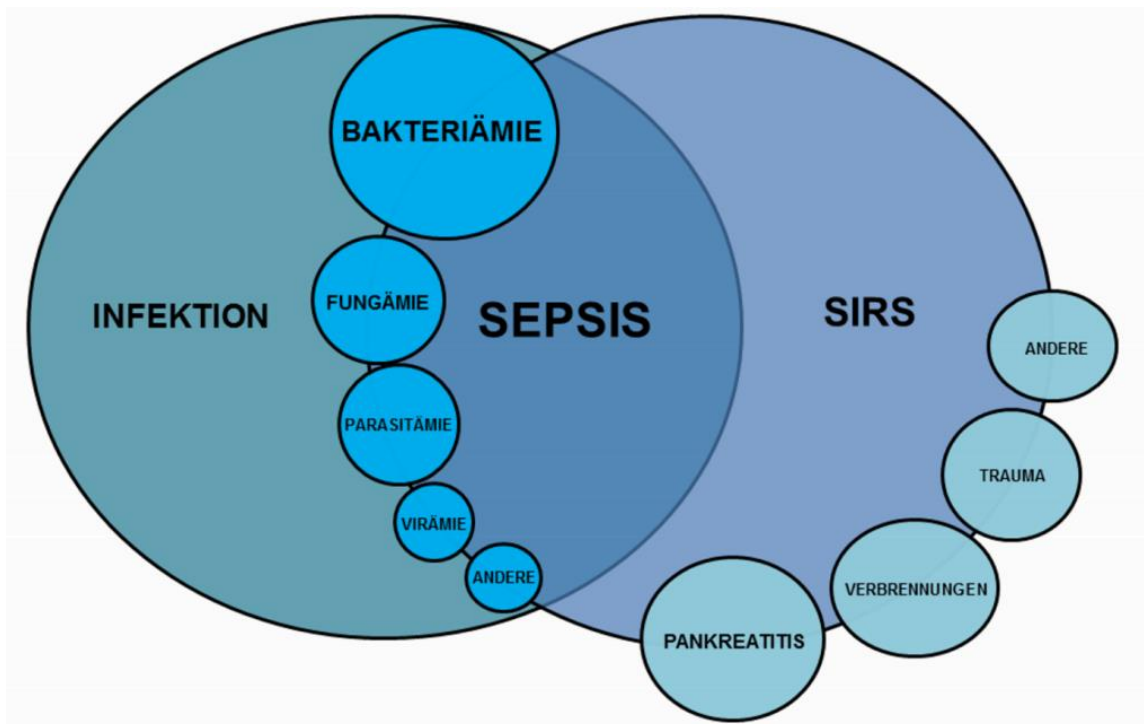


Abbildung 1: Der Zusammenhang zwischen Infektion, Bakteriämie, Sepsis und SIRS. Nach Bone *et al.*[11]

Der Wirt bildet als initiale Reaktion auf die Erreger bzw. Erregerbestandteile proinflammatorische Zytokine, wie z.B. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-12 (IL-12). Eine zentrale Rolle nehmen hierbei mononukleäre Zellen ein [18], [24]. Diese binden v.a. das bei gramnegativen Bakterien vorhandene Endotoxin Lipopolysaccharid-A. Im Zusammenspiel mit LPS-Bindungsproteinen, den zellulären Rezeptoren CD14 und TLR4 kommt es zu einer Aktivierung intrazellulärer Prozesse über NF κ B und der Produktion von Zytokinen. Die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 aktivieren in einem darauffolgenden Schritt verschiedene Signalkaskaden, welche die Bildung weiterer Zytokine, Lipidmediatoren, reaktiver Sauerstoffspezies und Zelladhäsionsmoleküle zur Folge haben. All dies aktiviert immunologische Zellen, wie z.B. neutrophile Granulozyten, und dient dem Aufrechterhalten der immunologischen Reaktion. Weiterhin kommt es zytokinvermittelt zu einer Schädigung von Endothelzellen, die zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit intravasalem Volumenverlust führt [61]. In dieser sogenannten hyperinflammatorischen Phase der Sepsis ergibt sich als zentrales Problem eine Mikrozirkulationsstörung mit einer gestörten Sauerstoffverwertung [125]. Hierbei spielen die gebildeten reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen eine maßgebliche Rolle. Vor allem das hochreaktive Peroxynitrit

schädigt Lipide, Proteine und Ribonukleinsäuren. Zusätzlich interagiert es mit mitochondriellen Enzymen der Atmungskette und hemmt diese irreversibel [125]. Die einsetzenden Reparaturmechanismen für die Ribonukleinsäuren verbrauchen zusätzlich Nicotinamidadenindinukleotid (NAD), wobei sinkende NAD-Spiegel die inflammatorische Kaskade aufrechterhalten [125]. Das auftretende Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage führt zu einer lokalen Gewebschämie mit der Folge einer eingeschränkten Organfunktion, aus der ein Multiorganversagen entstehen kann, welches unbehandelt schnell zum Tod führt [18], [50].

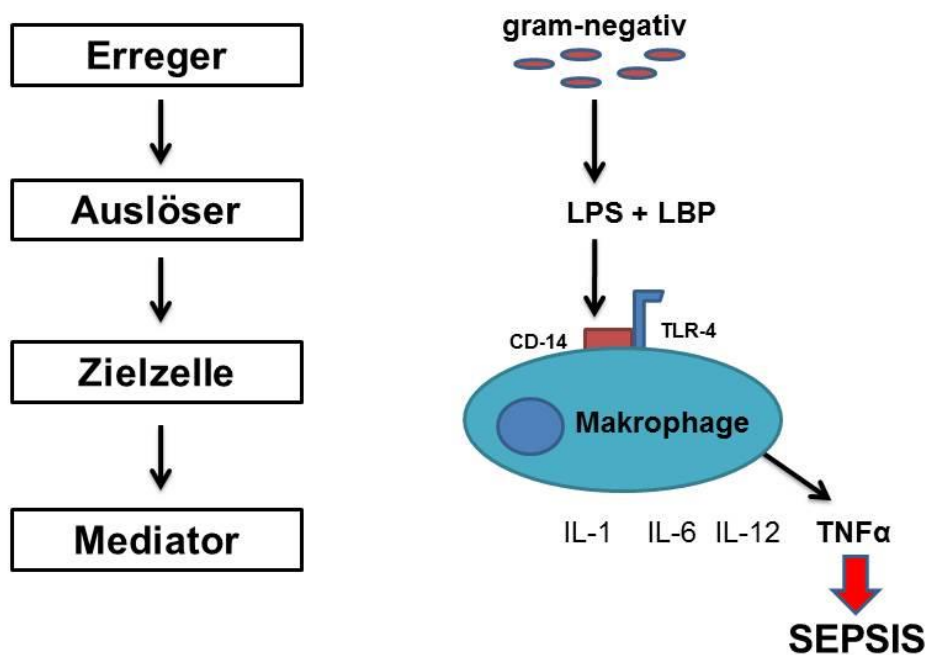


Abbildung 2: Schema Wirkmechanismus gramnegatives Endotoxin Lipopolysaccharid. LPS: Lipopolysaccharid, LBP: Lipopolysaccharid-Bindungsprotein, CD-14: Glykoprotein CD-14, TLR-4: toll-likeRezeptor 4, IL: Interleukin. Modifiziert nach [101].

Die Phase der Gegenregulation, eingeleitet durch die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-4 (IL-4), führt zu einer Dysbalance der Immunantwort [18]. Durch Apoptoseinduktion aktivierter Zellen kommt es zu einer Begrenzung der immunologischen Antwort. Diese Phase bezeichnet man als *Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom (CARS)*, welche in einer Immunparalyse mit weiteren Komplikationen enden kann [52].

Begünstigend auf die Entstehung der generalisierten Entzündungsreaktionen wirkt das gleichzeitige Vorhandensein von Komorbiditäten, wie z.B. eine Neutropenie, ein Diabetes mellitus oder ein Dauerkatheter [1]. Häufige Eintrittspforten der Erreger in den Organismus und Infektlokalisationen sind die Lunge, der Harntrakt und die Abdominalhöhle [14].

2.1.2.1 Peritonitis als Ursache einer Sepsis

Bei einer Peritonitis handelt es sich um eine Entzündung des Peritoneums (sog. Bauchfell). Abhängig vom zeitlichen Verlauf kann eine Peritonitis akut oder chronisch sein. Von einer lokalen Peritonitis spricht man bei einer örtlichen Begrenzung des Entzündungsprozesses. Im Gegensatz dazu steht die diffuse Peritonitis, welche das gesamte Bauchfell betrifft und auch als 4-Quadranten-Peritonitis bezeichnet wird. Ätiologisch wird die Peritonitis in eine primäre, sekundäre und tertiäre Form unterteilt [97]. Im Rahmen einer primären Peritonitis kommt es über die hämatogene oder lymphogene Verschleppung von Erregern zu einer Inflammiationsreaktion. Sekundäre Peritonitiden entstehen unter anderem nach einer intraabdominellen Hohlorganperforation, z.B. im Rahmen einer perforierten Appendizitis. Ebenso können ein Ileus oder eine mesenteriale Ischämie zu einer Durchwanderungsperitonitis führen [97]. Sekundäre Formen sind die häufigsten Peritonitiden [77], [108]. Bei tertiären Peritonitiden handelt es sich um persistierende Peritonitiden. Eine Besonderheit sekundärer Peritonitiden ist der Umstand, dass es sich bei einer Perforation von Hohlorganen um ein polymikrobielles Erregerspektrum, meist verursacht durch gramnegative Bakterien, handelt [108]. Erst die spätere mikrobiologische Identifikation bringt Gewissheit über den vorhandenen Erregertyp und die vorherrschende Resistenzlage. Dieser Umstand erschwert eine frühzeitig zielgerichtete Therapie und begünstigt Komplikationen wie die Sepsis oder den septischen Schock, welche im Rahmen einer Peritonitis mit einer Letalität zwischen 25% [14] und 38% [92] einhergehen. Die Therapie der Wahl ist die operative Versorgung, bestehend aus der Spülung der Abdominalhöhle und der Sanierung des Infektionsherdes. Darüber hinaus wird unmittelbar eine antiinfektive Therapie begonnen, die das erwartete Erregerspektrum abdeckt [77], [108].

2.1.3 Diagnose und Therapie

Zügiges und bedachtes Handeln ist im Rahmen eines septischen Geschehens für das Überleben der Patienten von immenser Bedeutung. Die Zeit bis zum Beginn einer Therapie beeinflusst dabei maßgeblich die Prognose der Patienten [69]. Hierbei sollte der SOFA-Score, wie in Tabelle 2 dargestellt, zur Diagnosefindung herangezogen werden. Nachfolgend sollten als entscheidende Therapiemaßnahmen eine Fokussanierung durchgeführt und eine zielgerichtete kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen werden.

Internationaler Goldstandard zum Nachweis einer Infektion ist die mikrobiologische Auswertung von Blutkulturen [12], [68], [93]. Diese sollten vor Beginn der antimikrobiellen Therapie entnommen werden, außer es käme hierdurch zu einer Verzögerung des Therapiebeginns [87], [124]. Wichtig zu wissen ist, dass ein Drittel der Patienten mit einer septischen Symptomatik negative Blutkulturen aufweist [78]. Ursachen hierfür können unter anderem eine antibiotische Vorbehandlung, ungenügendes Untersuchungsmaterial oder eine zu lange Zeitspanne bis zur Inkubation sein [82], [105]. Aufgrund dieser Tatsachen müssen weitere laborchemische Parameter zur Diagnosefindung herangezogen werden. Insgesamt sind in der Vergangenheit mehr als 100 Moleküle als Sepsis-Biomarker identifiziert worden [78]. Unklar ist allerdings, welche Marker am besten geeignet sind, um die Erkrankung, den Verlauf und die Prognose der septischen Patienten einschätzen zu können [78]. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht jedes Labor die zur Verfügung stehenden Biomarker analysieren kann und dass die gefundenen Marker häufig eine geringe Spezifität aufweisen. Beschränkt man sich auf die drei klassischen Marker C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) ist es trotzdem möglich, die Diagnose einer generalisierten Inflammation zu stellen [15], [96]. Zusätzlich ist es mithilfe des PCT mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich, zwischen einer infektiösen und einer nicht-infektiösen Ätiologie zu unterscheiden [15], [96]. Ferner kann das PCT Informationen über eine Effektivität der antimikrobiellen Therapie liefern.

Die Handlungsempfehlung für Therapiemaßnahmen liefert die S2k-Leitlinie der *Deutschen Sepsisgesellschaft* und der *Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin* [12]. Die Autoren unterscheiden kausale, supportive und adjunktive Therapiemaßnahmen.

2.1.3.1 Kausale Therapie

Die kausalen Therapiemaßnahmen umfassen eine umgehende Fokussanierung und eine adäquate antibiotische Therapie. Eine Fokussanierung kann z.B. eine Implantatentfernung, eine Wundöffnung, eine Abszessspaltung, die Behebung einer Anastomoseninsuffizienz oder die Therapie einer Peritonitis bedeuten. Zur Fokuseingrenzung kann die Untersuchung von Urin, Tracheal- und Drainagensekret mit in Betracht gezogen werden [12]. Die gänzliche Fokussanierung stellt hierbei die Basis einer erfolgreichen antibiotischen Therapie dar. Ist der auslösende Fokus nur unzureichend saniert, verschlechtert sich die Überlebenschance des Patienten deutlich [67], [100].

2.1.3.1.1 Antibiotikatherapie

Antibiotika sind im Rahmen einer Sepsistherapie als Notfallmedikamente zu betrachten. Nach Abnahme der Blutkulturen soll innerhalb einer Stunde nach Erkennen des septischen Schocks die Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Verzögert sich diese, erhöht sich die Mortalität drastisch [69]. Wenn möglich sollten zwei verschiedene Antibiotikaklassen verwendet werden, die alle zu erwartenden Keime abdecken [70]. Die Entscheidung über die Therapie folgt dabei empirischen Kriterien, diese sind in den sogenannten Tarragona-Strategien (Tabelle 4) als fünf Thesen formuliert [28]. Bei immunsupprimierten oder neutropenischen Patienten muss zusätzlich an eine fungale oder virale Ursache des Schockgeschehens gedacht werden.

Tarragona - Strategie

Look at your patient	Beachtung des individuellen Risikoprofils des Patientens. (Vorerkrankungen, frühere Antibiotikatherapie, Organdysfunktion)
Look at your hospital	Abschätzen des Erregerspektrums und der Resistenzlage im eigenen Krankenhaus.
Hit hard and early	Die kalkulierte Antibiotikatherapie soll so schnell wie möglich begonnen werden und bei Unkenntnis der Erreger das gesamte mögliche Spektrum erfassen.
Get to the point	Ausreichende Wirkspiegel am Ort der Infektion. Auswahl des Antibiotikums nach geforderten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gesichtspunkten.
Focus, focus, focus	Nach Vorliegen der mikrobiologischen Befunde sollte die Therapie überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Tabelle 4: Tarragona-Strategie. Entnommen und modifiziert nach [102].

Während einer Sepsis muss die Auswahl der Antibiotika neben einem breit abgedeckten Erregerspektrum ebenfalls die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen im Rahmen der generalisierten Inflammation berücksichtigen [64], [86], [116]. Verminderte Wirkspiegel finden sich z.B. in der hyperdynamen Phase aufgrund einer erhöhten renalen Clearance. Ebenfalls führt das „*capillary leak*“ zu einem größeren Verteilungsvolumen. Erhöhte Wirkspiegel finden sich unter anderem bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz. Darüber hinaus erschwert die steigende Resistenzlage gegenüber den vier primär bakteriziden Antibiotikaklassen Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Fluorchinolone und Carbapenemen die Therapie von Infektionen [39], [40]. Erschwerend kommt die aufwendige Entwicklung und Markteinführung neuer Antibiotika, vor allem gegen gramnegative Problemkeime, wie z.B. Pseudomonaden, hinzu [55]. Dies zwingt das medizinische Personal vorhandene Therapiekonzepte besser und sinnvoller zu nutzen, um gegenwärtig noch wirkende Reserveantibiotika, wie z.B. Meropenem, nicht in ihrer Wirkung abzuschwächen.

2.1.3.1.2 Das Antibiotikum Meropenem

In der vorliegenden Studie wurde das Antibiotikum Meropenem (Abbildung 3) verwendet. Meropenem zählt zu der Substanzklasse der Carbapeneme, welche gelegentlich als Reser-

veantibiotika bezeichnet werden. Diese Substanzklasse zeichnet sich durch ihr breites antibakterielles Spektrum, sowohl gegen gramnegative als auch grampositive Erreger, aus.

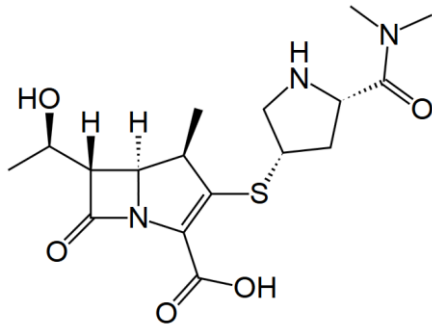


Abbildung 3: Strukturformel Meropenem. Entnommen aus [113].

Über eine Bindung an das Penicillin-bindende-Protein kommt es zu einer Hemmung der Zellwandsynthese [13], [25], [29]. Nach erfolgter Hydrolyse wird Meropenem vorwiegend renal eliminiert, weshalb eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz sinnvoll erscheint [29]. Aufgrund einer guten Gewebepenetration erreicht Meropenem ausreichend hohe Konzentrationen im Lungengewebe, dem Bronchialsekret, der Galle, dem Liquor, der Haut und Fasziën, sowie in peritonealen Exsudaten [29]. Meropenem zeigt eine gute Dosis-Konzentrations-Wirkungskorrelation, vor allem bei leichten bis mittelschweren Infektionen [13], [25]. Abhängig vom örtlichen Therapiekonzept wird Meropenem routinemäßig in der Therapie von septischen Patienten eingesetzt. Allerdings gibt es Berichte über eine steigende Anzahl an Therapieversagern, welche die Morbidität und Mortalität bei einer schweren Infektion erhöhen [9], [31]. Ursächlich werden die o.g. pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der Sepsis vermutet [126]. Darüber hinaus treten bereits in südlichen europäischen Ländern Stämme von Carbapenemase-produzierenden gramnegativen Bakterien auf, welche die Therapie solcher Infektionen deutlich erschweren [58].

2.1.3.2 Supportive Therapie

Vorrangiges Ziel der supportiven Therapie ist die hämodynamische Stabilisierung des Patienten. Dies beugt einer Gewebeischämie vor und geht mit einer signifikanten Verringerung der

Mortalität einher [99]. Komplikationen wie Endotheldefekte oder Verbrauchskoagulopathie werden hierdurch reduziert [61].

Kristalloide Infusionen sind das Mittel der ersten Wahl für die Volumentherapie. Falls hohe Mengen an Kristalloiden benötigt werden, können diese mit Humanalbumin kombiniert werden. Die Verwendung von HES ist aufgrund der erhöhten Inzidenz von Nierenversagen nicht sinnvoll und bei kritisch Kranken kontraindiziert [8]. Bei inadäquatem Kreislauf gilt Noradrenalin als Mittel der Wahl. Die Gabe von Dobutamin kann bei Patienten mit einer myokardialen Dysfunktion erwogen werden.

Neben den kardialen Parametern Vorlast, Nachlast und myokardiale Kontraktilität sollen folgende Zielp Parameter zur hämodynamischen Stabilisierung berücksichtigt werden [67]:

- Zentralvenöser Druck (ZVD) > 8 bzw. > 12 mmHg während Beatmung
- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) > 65 mmHg
- Diurese > 0,5 ml/kg/h
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (S_{cvO_2}) > 70 %
- Arterieller Laktat < 1,5 mmol/l bzw. Abfall des Laktats

Bei drohender respiratorischer Erschöpfung erfolgt eine Intubation mit maschineller Beatmung. Zusätzlich können Nierenersatzverfahren zum Einsatz kommen.

2.1.3.3 Adjunktive Therapie

Die *Deutsche Sepsisgesellschaft* empfiehlt neben den o.g. Maßnahmen, dass die Gabe von Glukokortikoiden, Insulin, Selen und Immunglobulinen im Einzelfall gerechtfertigt sein kann. Darüber hinaus sollte eine Thrombose- und Ulkusprophylaxe Teil des Therapieregimes sein. Ebenso sollte eine ausreichende Analgosedierung gewährleistet sein und das Erkennen und Therapieren eines Delirs beachtet werden [12].

2.2 Atemluftanalytik mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

2.2.1 Die Ionenmobilitätsspektrometrie

Langevin postulierte im Jahre 1903, dass Luft ein Gemisch aus diversen chemischen Spezies sei. Diese trennte er in einem elektrischen Feld und lieferte damit das erste physikalische Modell, welches die Bewegung von Ionen in einem elektrischen Feld beschrieb [71], [106]. *Thompson* und *Rutherford* führten diese Untersuchungen fort und erkannten die proportionalen Verhältnisse zwischen Geschwindigkeit, Feldstärke und Beweglichkeit der Ionen [106], [115]. Dies stellt die Grundlage der heutigen Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) dar.

Mithilfe der IMS können gasförmige organische Substanzen nachgewiesen werden. Die Geräte zeichnen sich durch ihre geringe Empfindlichkeit aus, wobei in Abhängigkeit von den jeweiligen Versuchsbedingungen die Nachweisgrenze im Bereich von Nanogramm pro Liter (ng/L) bis Pikogramm pro Liter (pg/L) liegt. Ein weiterer Vorteil der IMS liegt in der hohen Sensitivität bei gleichzeitig geringem technischem Aufwand, der schnellen Datenerfassung, sowie der Möglichkeit zur bettseitigen Anwendung [7].

Die zu untersuchenden Analyten werden zunächst mithilfe einer Strahlenquelle, z.B. unter Verwendung des Nickelisotops ^{63}Ni , chemisch ionisiert. Anschließend werden die ionisierten Analyten durch eine Driftröhre geleitet. Innerhalb dieser Driftröhre wird den Ionen ein standardisierter Luftstrom, z.B. aus synthetischer Luft, bis zum Auftreffen auf der Faraday-Platte in der Detektorregion entgegengesetzt. Die Flugzeit, welche zum Durchqueren der Driftröhre benötigt wird, entspricht der ermittelten Driftzeit. Die Konzentration der Analyten ist gleichzusetzen mit der Anzahl der Ionen, welche simultan auf der Faraday-Platte auftreffen [7], [107], [121].

Die Kombination eines Ionenmobilitätsspektrometers mit einem weiteren Messverfahren, wie z.B. einer Multikapillarsäule (MCC), eignet sich besonders für die Analyse von Proben mit hoher Luftfeuchtigkeit, wie z.B. Ausatemluft. Zusätzlich kann durch eine solche Vortrennung die Spezifität der Analyse erhöht werden. Bei der MCC handelt es sich um ca. 1000 parallel angeordnete Mikrokapillaren aus Quarz, welche eine schnelle Vortrennung ermöglichen. Die Zeit, welche ein Analyt durch diese Kapillaren benötigt, ist ebenfalls stoffspezifisch. Mithilfe der erhaltenen Retentionszeit erfolgt eine zusätzliche Diskriminierung einzelner Analyten [7], [19], [20].

2.2.1.1 Nicht-medizinische Anwendung

Bevor die IMS eine breite industrielle Nutzung erfuhr, diente sie hauptsächlich zur Detektion von chemischen Kampfstoffen, Sprengstoffen und Drogen. Vor allem Kampfstoffe mit Phosphorverbindungen, wie Sarin oder VX-Gas, lassen sich problemlos mittels IMS detektieren [95], [118]. Im Bereich der Drogenfahndung wird die IMS sowohl zum Nachweis von klassischen Drogen wie Kokain und Heroin, als auch für den Nachweis von synthetisch hergestellten Drogen verwendet [59], [62]. In den letzten Jahren erweiterte sich das Einsatzspektrum der IMS kontinuierlich, so sind zur Detektion von Sprengstoffen in Flughäfen kleine IMS-Geräte an strategischen Punkten in Lüftungsschächten zur Raumluftanalyse verbaut [66]. Die Industrie nutzt die Technik vor allem unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung im Rahmen der Lebensmittelproduktion, um z.B. die Reinheit von Gewürzen zu kontrollieren oder bakterielle Verunreinigungen festzustellen [119].

2.2.1.2 Medizinische Anwendung

Die verschiedenen Anwendungsgebiete der IMS werden ständig ausgeweitet: Einer ursprünglich industriellen Nutzung steht heute zusätzlich die Anwendung im medizinischen Bereich gegenüber.

Der medizinische Forschungsschwerpunkt liegt vor allem im Bereich der Atemluftanalyse. Die Idee besteht darin, dass pathologische Veränderungen im Organismus das komplexe Stoffwechselprofil der volatilen organischen Komponenten (VOCs) in der abgeatmeten Luft beeinflussen [93]. Somit kann die veränderte Zusammensetzung der Atemluft unter Umständen als eine Veränderung der Stoffwechsellage bzw. des Gesundheitszustands interpretiert werden [37]. Die Gesamtheit der Atemluftzusammensetzung wird dabei auch als Exhalom bezeichnet.

Als nicht-invasive Analysemethode findet die IMS, wie aus Abbildung 4 hervorgeht, vor allem Einsatz im Bereich der Pneumologie [34]. Vorausgegangene Untersuchungen zeigen, dass sich die Zusammensetzung des Exhaloms von Patienten mit Lungenkrebs [21], [46], chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [10], [90], Asthma bronchiale [85], [120] oder diversen Lungeninfektionen [74], [98] von gesunden Probanden unterscheidet. Im Bereich

der Nephrologie (Nachweis einer Niereninsuffizienz) und der Gynäkologie (Detektion vaginaler Infektionen) konnten ebenfalls vielversprechende Resultate erzielt werden [90], [112].

Medikamente und deren Abbauprodukte können ebenfalls durch die IMS-Atemluftanalyse nachgewiesen und quantifiziert werden. So lassen sich während einer Allgemeinanästhesie in der Ausatemluft Signale finden, die mit den eingesetzten Arzneistoffen korrelierbar sind. Beispielsweise kann neben den volatilen Anästhetika auch Propofol, ein intravenöses Hypnotikum, in der Ausatemluft nachgewiesen werden [114]. Das Propofol Signal ist quantifizierbar, so dass eine direkte Korrelation zwischen der Konzentration in der Atemluft und im Blut möglich ist. Das anästhesiologische IMS-Forschungsgebiet beschäftigt sich v.a. mit dem Überwachen der Narkosetiefe im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA), sowie verschiedenen intensivmedizinischen Fragestellungen [43], [68], [79], [114].

Übersicht Veröffentlichungen (n = 37)

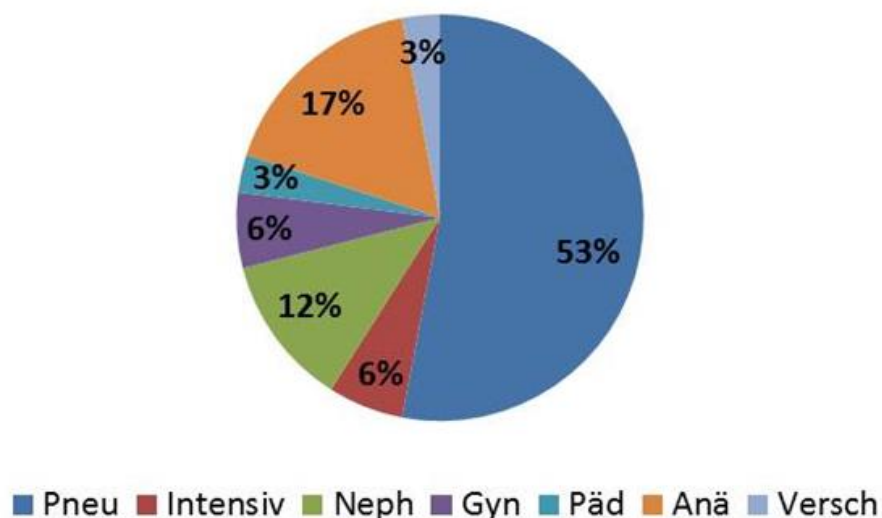


Abbildung 4: Verteilung der Publikationen zum Thema IMS in der medizinischen Forschung. Pneu: Pneumologie, Intensiv: Intensivmedizin, Neph: Nephrologie, Gyn: Gynäkologie, Päd: Pädiatrie, Anä: Anästhesie, Versch: Verschiedene. Entnommen und modifiziert nach [34].

Auch im Kleintiermodell gibt es erste vielversprechende Untersuchungen die zeigen, dass der Nachweis einer Inflammation über eine Atemluftanalyse möglich ist. In einer Arbeit von

Guamán et al., konnten mittels IMS Aceton und 14 weitere Analyten in der Atemluft von Ratten identifiziert werden, die sich 24 Stunden nach intraperitonealer Injektion von Lipopolysaccharid (LPS) im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant unterschieden [44]. In einer weiteren experimentellen Studie wurden Ratten beatmet, eine Pneumonie induziert und die Ausatemluft gesammelt und kondensiert. In dem gewonnenen Atemluftkondensat konnten Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) nachgewiesen werden. Die gefundenen Zytokinkonzentrationen korrelierten dabei gut mit den Konzentrationen, die aus der bronchialen Lavage gewonnen wurden [48]. Auch Bos et al. zeigten Veränderungen der abgeatmeten VOCs nach intravenöser oder intratrachealer Applikation von LPS im Vergleich zu unbehandelten Tieren sowie in Abhängigkeit des Applikationsweges [12]. In eigenen Vorarbeiten war es unserer Arbeitsgruppe erstmalig möglich, eine kontinuierliche Atemluftanalyse im Kleintiermodell durchzuführen, um somit Veränderungen in der Ausatemluft über einen Zeitraum von 24 Stunden zuverlässig zu erfassen [2]. In einer weiteren Untersuchung wurde bei männlichen Sprague-Dawley Ratten eine polymikrobielle Sepsis mittels Zökum Ligatur und Inzision (CLI) induziert und mit scheinoperierten Tieren verglichen. Insgesamt wurden hierbei während eines Untersuchungszeitraums von 10 Stunden über 100 verschiedene VOCs gefunden, von denen 1-Propanol, 2-Hexanon, 3-Pentanon und Aceton als mögliche Kandidaten zu einer Unterscheidung zwischen septischen und scheinoperierten Ratten dienen könnten [37]. Welchen Einfluss die Verabreichung eines Antibiotikums auf die Zusammensetzung der Ausatemluft hat, wurde bisher noch nicht untersucht.

2.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die in der Einleitung geschilderte Datenlage zeigt, dass die Diagnose und Therapie der Sepsis für Mediziner weiterhin eine große Herausforderung darstellt. Neben ökonomischen Aspekten stehen vor allem eine Vielzahl von Komplikationen bei „nicht erkennen“ des Krankheitsbildes im Fokus. Die Atemluftanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometrie könnte eine geeignete nicht-invasive Analysemethode darstellen, um frühzeitig, kostengünstig und patientennah eine Sepsis zu diagnostizieren und die nachfolgende antiinfektive Therapie zu steuern.

Anknüpfend an erste vielversprechende Untersuchungen, die charakteristische Veränderungen im Exhalom von septischen Ratten nachweisen konnten, war es daher Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluss des Antibiotikums Meropenem auf die Ausatemluft von septischen und scheinoperierten Ratten zu untersuchen. Hierbei sollten folgende Fragen erörtert werden:

- Führt die Gabe des Antibiotikums Meropenem zu charakteristischen Veränderungen der abgeatmeten Atemluftsignale in der Ratte.
- Kann nach der Gabe des Antibiotikums Meropenem anhand des Exhaloms zwischen scheinoperierten und septischen Tieren unterschieden werden.
- Können die gefundenen Veränderungen in Zusammenhang mit der bakteriziden Wirkung bzw. dem Abbau von Meropenem sowie einer veränderten Stoffwechsellage während einer Sepsis gebracht werden.

3 Material und Methodik

3.1 Methodik

3.1.1 Versuchstiere

Alle Versuche wurden durch die lokale Tierschutzbehörde genehmigt (Landesamt für Soziales, Gesundheit und Verbraucherschutz, Saarbrücken, Genehmigungsnummer: 56/2011) und unter Einhaltung des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt. Als Versuchstiere dienten männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 300-400g (Charles River WIGA GmbH, Germany). Zum Zeitpunkt des Versuchs waren die Tiere 8-10 Wochen alt. Die Tiere verblieben bis zum Versuchsbeginn im Tierstall des Instituts für Klinisch Experimentelle Chirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes und wurden unter kontrollierten Bedingungen (Temperatur 20°C +/- 2°C, Luftfeuchtigkeit 50 ± 5%, Tag-Nacht-Rhythmus von jeweils 12 Stunden) gehalten. Die Fütterung erfolgte bis zwölf Stunden vor Versuchsbeginn mit einem Standardlaborfutter. Zugang zu Wasser *ad libitum* wurde immer gewährleistet.

3.1.2 Medikamente und Chemikalien

Pentobarbital (Merial, Hallbergmoos, Germany) und Atracurium (Hexal, Holzkirchen, Germany) standen als gebrauchsfertige Lösungen zur Verfügung. Das Antibiotikum Meropenem (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) wurde in NaCl 0,9% (B.Braun, Melsungen, Germany) gelöst.

3.2 Material

3.2.1 Versuchsgruppen

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss des Antibiotikums Meropenem ohne und mit experimentell induzierter CLI-Sepsis auf die Zusammensetzung der abgeatmeten flüchtigen organischen Verbindungen bei der Ratte zu untersuchen. Hierfür wurden die

Tiere in zwei Gruppen mit einer Gruppengröße von $n = 10$ randomisiert. Tabelle 5 gibt einen detaillierten Überblick über Einteilung, Nomenklatur und Intervention.



Intervention bzw. Behandlung	Bezeichnung und Symbol	Anzahl der Tiere
Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem	CLI-M 	$n = 10$
Scheinoperation + Meropenem	Sham-M 	$n = 10$
Gesamtanzahl		$n = 20$

Tabelle 5: Übersicht über die Versuchsgruppen.

3.2.2 Versuchsprotokoll

Direkt nach der Sepsis-Induktion erhielten die Versuchstiere 40 mg/kg/KG Meropenem (M) als einmaligen Bolus intravenös. Die Versuchsdauer wurde auf 10 h begrenzt. Es erfolgten regelmäßige Blutentnahmen zur Blutgasanalyse (t_x , ca. 0,1 - 0,2 ml Blut pro Zeiteinheit) und zur Untersuchung der Zytokine TNF α , IL-10 und IL-6 (t_{x+z} , ca. 0,5 ml Blut pro Zeitpunkt). Zusätzlich wurden alle hämodynamischen Parameter über den gesamten Versuchszeitraum erfasst. Die Tötung der Tiere erfolgte am Versuchsende durch eine Überdosis Pentobarbital in tiefer Narkose.

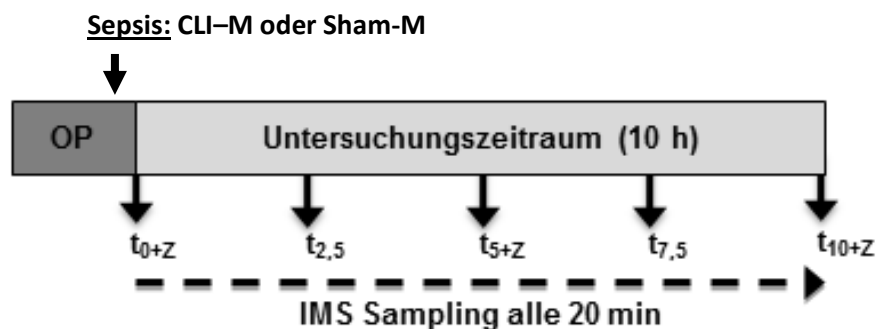


Abbildung 5: Versuchsprotokoll. t: Zeit, t_x : Blutgasanalyse, t_{x+z} : Zytokinanalyse, CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + 40 mg/kg/KG Meropenem, Sham-M: Scheinoperierte Versuchstiere + 40 mg/kg/KG Meropenem

3.2.2.1 Chirurgische Präparation

Die Versuchstiere wurden zu Beginn mittels einer inhalativen Kurznaarkose (Sevofluran Baxter, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Germany) in einen Zustand der Bewusstlosigkeit versetzt, gewogen und auf einer Wärmeplatte in Rückenlage fixiert. Anschließend erfolgte, zur Aufrechterhaltung der Naarkose, die intraperitoneale Injektion des Naarkotikums Pentobarbital in einer Dosierung von 60 mg/kg/KG. Nach Erreichen einer ausreichenden Naarkosetiefe wurde mit der chirurgischen Präparation begonnen.

Nach medianem Hautschnitt zwischen *Mandibula* und *Manubrium sterni* wurden die beiden *Glandulae submandibulares* und die prätracheale Muskulatur nach lateral mobilisiert und die Trachea auf einer Länge von 1 cm distal des *Cartilago thyroidea* freigelegt. Anschließend erfolgte durch Querinzision eines *Lig. anulare* die Platzierung der Trachealkanüle, dabei wurde auf eine beidseitige Thoraxexkursion geachtet. Nachfolgend wurde die rechte *V. jugularis interna* kanüliert. Orientierend an der prätrachealen Muskulatur wurde die *V. jugularis interna* mobilisiert und katheterisiert (Fine Bone Polythene Tubing, 0,58 mm ID/0,96 mm OD, 15cm Länge, Smiths Medical International Ltd., Kent, United Kingdom). Nach Sicherung des zentralen Venenkatheters (ZVK) mit vorgelegten Nähten erhielten die Versuchstiere über diesen Zugang eine Vollelektrolytlösung (Sterofundin® ISO, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) mit 10ml/kg/h via Perfusor (Fresenius Kabi, Injectomat®, TIVA Agilia, Bad Homburg, Germany) zur Deckung des Grundbedarfs an Flüssigkeit.

Zur kontinuierlichen invasiven Erfassung der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (PowerLab 8/35, LabChar V7, ADInstruments, Oxford, Great Britain) und zur wiederholten Entnahme von Blutgasanalysen (Radiometer ABL 800 Basic, Willich, Germany) erfolgte im nächsten Schritt die Kanülierung der *A. carotis communis sinistra*. Am bereits freigelegten Halsabschnitt wurde die medial gelegene *Vagina carotica sinistra* dargestellt und der *N. vagus* von der Arterie gelöst. Nach Inzision wurde der Katheter (Fine Bone Polythene Tubing, 0,58 mm ID/0,96 mm OD, 15cm Länge, Smiths Medical International Ltd., Kent, United Kingdom) ca. 2,5 cm intravasal vorgeschoben.

Im nächsten Schritt erfolgte die unter 3.2.2.2. geschilderte Sepsis-Induktion.

Nach Abschluss der chirurgischen Präparation wurden die Versuchstiere an den Kleintierventilator (KTR5, Hugo-Sachs, March-Hugstetten, Germany) angeschlossen. Zur Muskelrelaxation wurde Atracurium intravenös verabreicht. Die Ausgangsparameter des Beatmungsgeräts wurden wie folgt eingestellt:

- Atemfrequenz 60-80/min
- Atemzugvolumen 2-3ml, entspricht 8 ml/kg/KG
- PEEP 2 cm H₂O
- Inspirations-Ratio 45%

Die Beatmungsparameter wurden anhand regelmäßiger Blutgasanalysen angepasst. Nach Anschluss der Versuchstiere an das Beatmungsgerät folgte eine 30-minütige Adaptationsphase, nach der die Ausgangswerte erhoben, die erste Atemluftanalyse entnommen und die Tiere der randomisierten Behandlungsgruppe unterzogen wurden.

3.2.2.2 Sepsis-Induktion mittels Coecum Ligatur und Inzision (CLI)

Die Induktion der polymikrobiellen Sepsis wurde nach einem modifizierten Modell der Coecum Ligatur und Inzision, wie von Scheiermann et al. veröffentlicht, durchgeführt [104]. Hierfür erfolgte eine mediane Laparotomie entlang der *Linea alba*. Nach Eröffnen des Abdomens wurde das Coecum aufgesucht, mobilisiert und anschließend die mesenterialen Gefäße oberhalb der Ileocoecalklappe ligiert, wodurch weiterhin eine Darmpassage gewährleistet wurde. Die Inzision erfolgte auf der antimesenterialen Seite des Coecums, welches anschließend an seinen ursprünglichen Platz im Abdomen zurückverlagert und die Bauchdecke mittels Einzelknopfnähten verschlossen wurde.

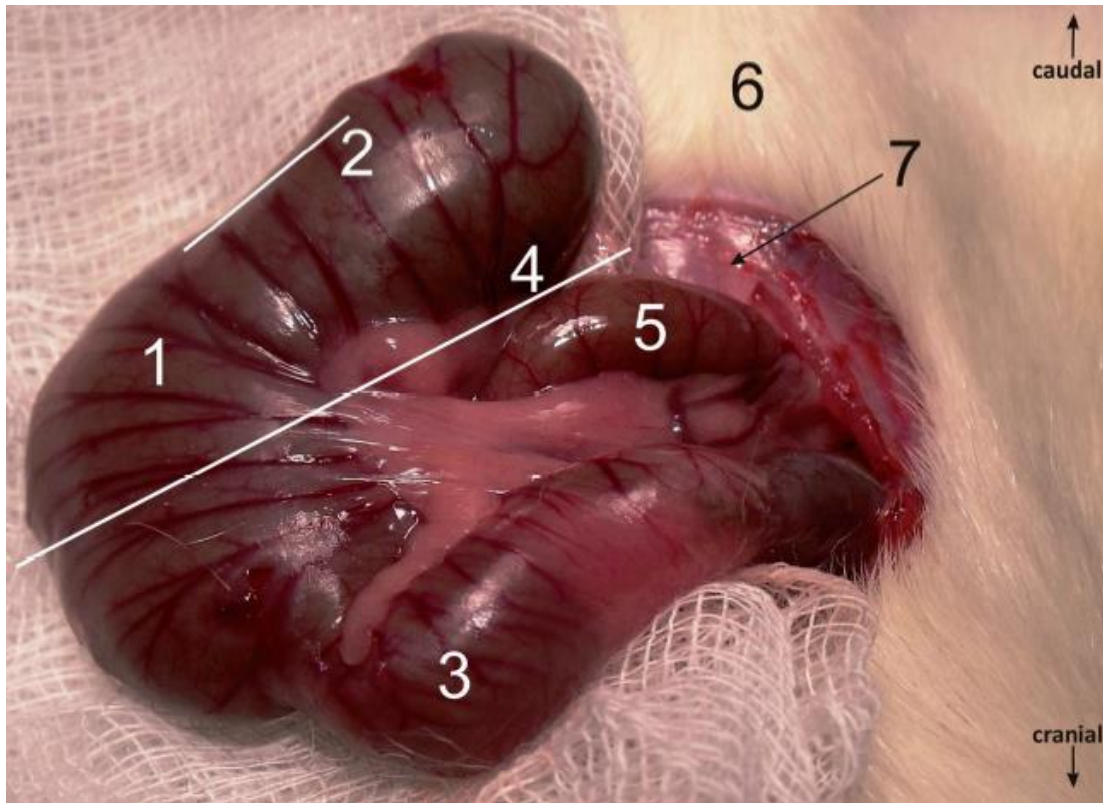


Abbildung 6: Mobilisiertes Coecum beim Versuchstier. Das Abdomen wurde in der Linea alba eröffnet, hierzu wurden Fell (6) und Peritoneum (7) durchtrennt. Das Coecum (1) wurde aufgesucht und mobilisiert. Die Ligatur erfolgte entlang der eingezeichneten Geraden (4), die 1,5 cm lange Inzision entlang der Geraden (2). Erkennbar sind hier auch terminales Ileum (5) und Colon ascendens (3). Entnommen aus [63].

3.2.2.3 Versuchsaufbau zur Atemluftanalyse

Der vorliegende Versuchsaufbau wurde in vorausgegangenen Studien von unserer Arbeitsgruppe etabliert und validiert [130]. Hierdurch konnte eine maximal standardisierte Entnahme der Atemluftprobe ermöglicht werden.

Die Versuchstiere waren während des gesamten Versuchszeitraums narkotisiert und relaxiert. Das verwendete Beatmungsgerät wurde eine Stunde vor und während des gesamten Versuchszeitraums mit synthetischer Luft (O_2 20,5 Vol-%, N_2 79,5 %, CO_2 < 100 ppbv, CO < 100 ppbv, Kohlenwasserstoffe < 50 ppbv, Stickoxide < 10 ppbv, SO_2 < 5 ppbv, H_2S < 5 ppbv, H_2O < 2 ppmv; Air Liquide, Ludwigshafen, Germany) höchster Reinheit betrieben. Hierdurch konnten Störsignale aus der Raumluft auf ein Minimum reduziert werden. Über den Expirationsschenkel des Beatmungsgeräts, welcher End-zu-Seit mit dem Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometer (MCC-IMS) verbunden war, erfolgte die Probenentnahme. Alle

zum Einsatz kommenden Proben- und Beatmungsschläuche bestanden aus Polytetrafluorethylen (Teflon®), die dazugehörigen Konnektoren aus Edelstahl. Dies minimierte ebenfalls Störsignale ausgehend von den verbauten Materialien. Alle 20 Minuten erfolgte die automatisierte Atemluftanalyse. Hierfür wurde 20 Sekunden lang eine Atemluftprobe von 10 ml über den expiratorischen Schenkel entnommen. Diese Prozedur führte zu keiner hämodynamischen oder pulmonalen Beeinträchtigung der Versuchstiere. Abbildung 7 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung des Versuchsaufbaus, Abbildung 8 einen Arbeitsplatz mit Versuchstier und MCC-IMS.

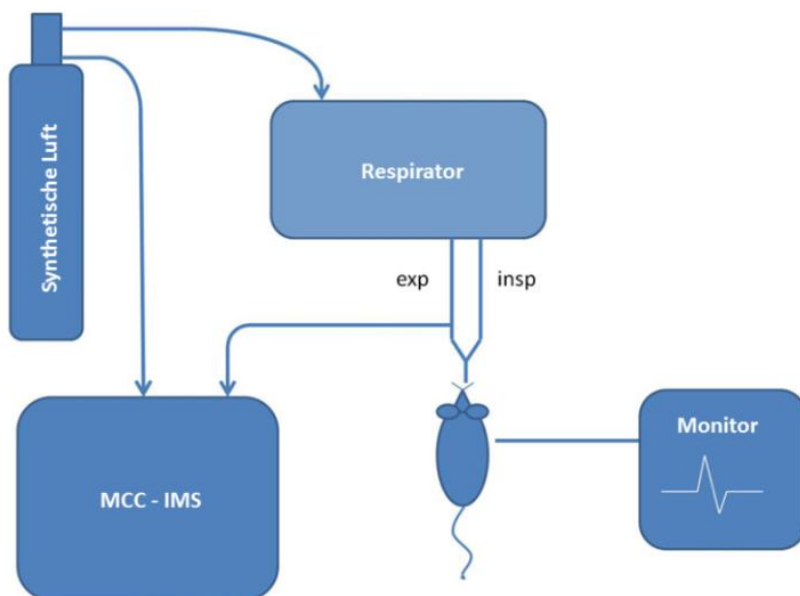


Abbildung 7: Experimenteller MCC-IMS Arbeitsplatz. Entnommen und modifiziert nach [130].

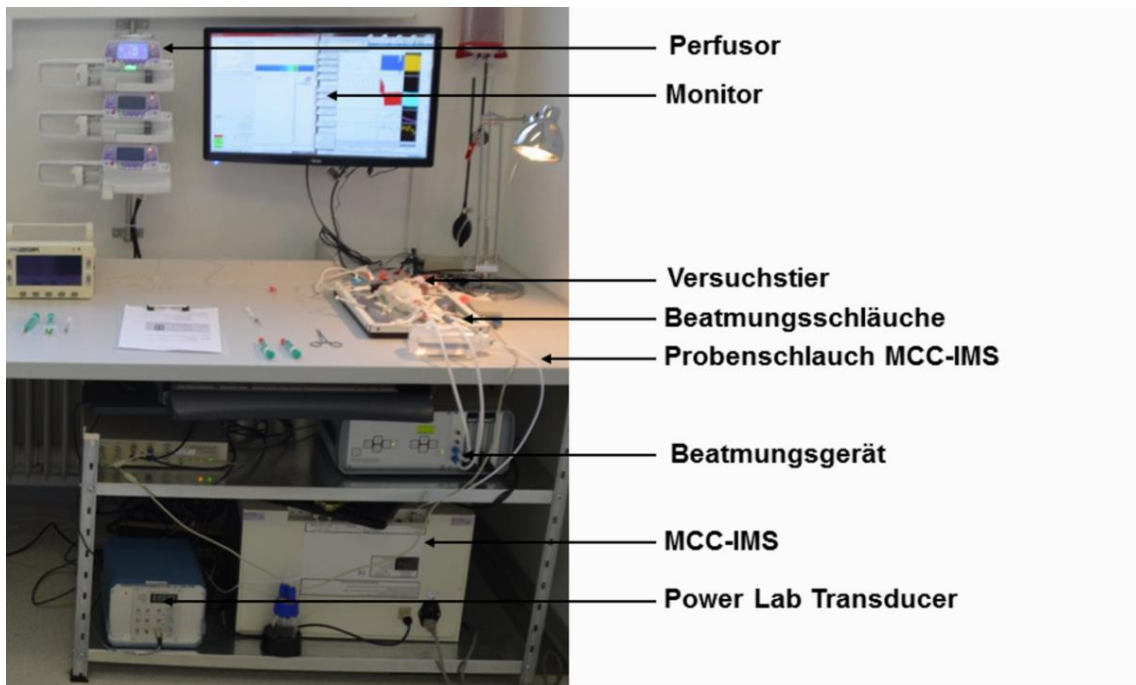


Abbildung 8: Experimenteller MCC-IMS Arbeitsplatz.

3.2.3 Aufbau und Funktion eines Ionenmobilitätsspektrometers

Ein Ionenmobilitätsspektrometer besteht im Wesentlichen aus drei Funktionskomponenten: Dem Ionisationsraum, der Driftröhre und der Faraday-Platte.

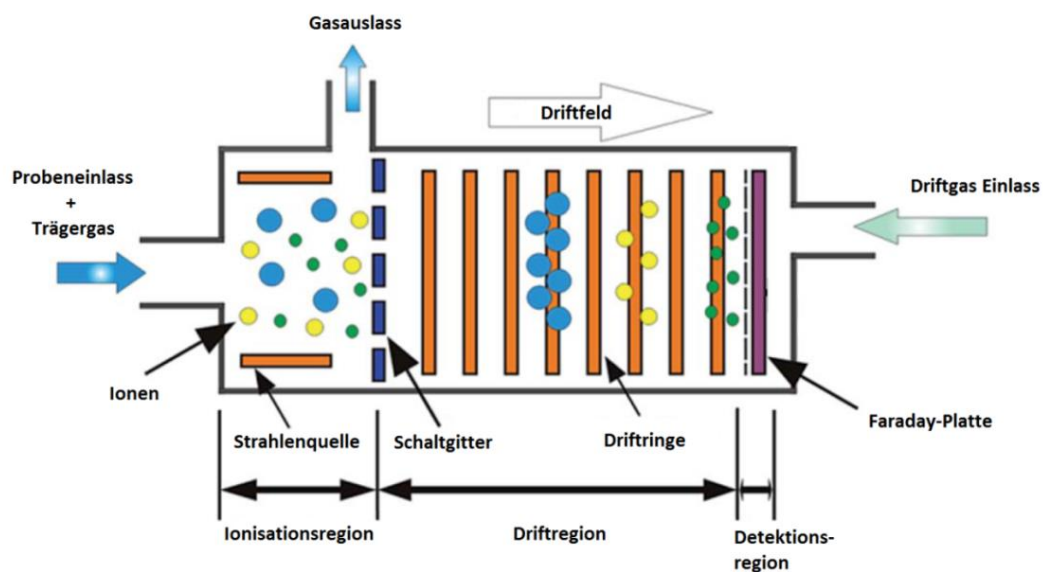


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers. Modifiziert nach [19], [20].

Im vorgeschalteten Ionisationsraum erfolgt die Erzeugung der Ionen aus dem Luftgemisch. Dafür gelangen die Analyten mithilfe eines Trägergases, meist Stickstoff oder Luft, durch ein Probenzufuhrsystem in den Ionisationsraum. Eine dort vorhandene radioaktive Strahlenquelle führt zu einer Ionisation der enthaltenen Moleküle. Im vorliegenden Versuch wurde hierfür das Nuklid ^{63}Ni verwendet, welches β -Teilchen der Stärke 67 keV emittiert. Zunächst wird das Trägergas und im Anschluss daran das Analytengemisch ionisiert. Verschiedene Mechanismen, wie Elektronen- oder Protonentransfer, ionisieren hierbei die Analyten. Man spricht von einem indirekten Ionisationsprozess. Im IMS-Spektrogramm sind neben den Peaks ebenfalls diese Reaktionsionen-Peaks (RIP) zu erkennen. Durch ein sich periodisch öffnendes Schaltgitter gelangen die Ionen in die nachgeschaltete Driftregion. Das aus zwei Drähten bestehende Schaltgitter ist geschlossen, wenn zwischen diesen Drähten ein senkrecht zum elektrischen Feld der Driftregion angelegtes elektrisches Feld vorliegt, das sogenannte Querfeld. Bricht dieses Querfeld in seiner Spannung zusammen und gleicht dem Längsfeld in der Driftregion, öffnet sich das Schaltgitter. Die Ionen wandern entlang des elektrischen Feldes von 200-500 V/cm in Richtung Faraday-Platte, welche als Detektor fungiert. Die Driftregion ist aus einzelnen Driftringen, bestehend entweder aus Glas, Keramik oder Teflon, aufgebaut. Der Abstand der einzelnen Driftringe und deren Radius sind für die Homogenität des elektrischen Feldes in der Driftregion von maßgeblicher Bedeutung. Während der Transitzeit der Ionen durch das elektrische Feld strömt diesen ein Gas entgegen. Kollisionen mit neutralen Molekülen aus diesem Gas bedingen die charakteristische Driftgeschwindigkeit. An der Faraday-Platte am Ende der Detektionsregion erzeugen die auftreffenden Ionen ein elektrisches Signal, welches von einem Strom- und Spannungswandler verstärkt wird und dadurch das Messsignal generiert. Trägt man abschließend die ermittelte Intensität gegen die Driftzeit auf, erhält man das typische IMS-Spektrum wie in Abbildung 10 dargestellt.

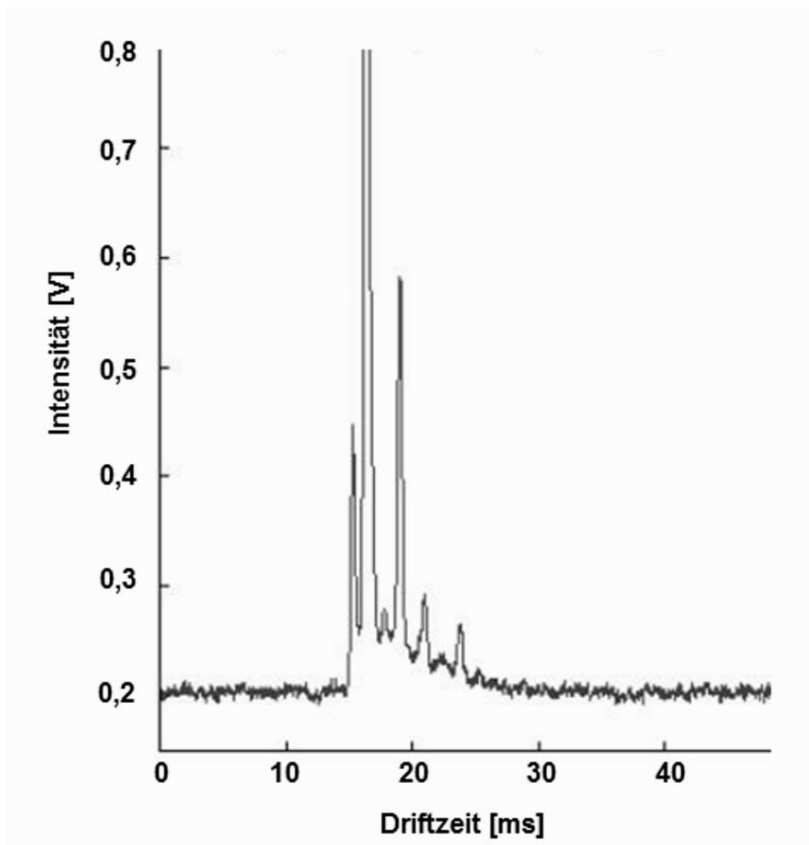


Abbildung 10: Beispiel eines IMS-Einzelspektrums einer Ausatemluftmessung.

Die im vorliegenden Versuch eingestellten Betriebsparameter des Bioscout 2011 MCC-IMS sind in Tabelle 4 dargestellt.

Betriebsparameter Bioscout 2011 MCC-IMS	
Ionisationsquelle	β -Strahler (^{63}Ni , 550 MBq)
Elektrische Feldstärke	300 V cm^{-1}
Driftstrecke	12 cm
Driftdurchmesser	15 mm
Öffnungszeit des Schaltgitters	300 μs
Driftgasfluss	100 ml min^{-1}
Trägergasfluss	150 ml min^{-1}
Betriebstemperatur	$40 \text{ }^\circ\text{C}$
Druck	Umgebungsdruck
Volumen der Probenschleife	10 ml
Probenfluss	75 ml min^{-1}

Tabelle 6: Betriebsparameter des Ionenmobilitätsspektrometers (Bioscout 2011, B&S Analytik, Dortmund, Germany).

3.2.3.1 Mobilität von Ionen im elektrischen Feld

Die Mobilität K der Ionen lässt sich physikalisch wie folgt beschreiben:
Die Driftgeschwindigkeit (v_d) ist abhängig von der Driftstrecke (l_d) und der dafür benötigten Driftzeit (t_d):

$$v_d = \frac{l_d}{t_d}$$

Darüber hinaus ist die Driftgeschwindigkeit (v_d) das Produkt der angelegten Feldstärke (E) mal dem Faktor K :

$$v_d = K * E$$

Die Driftgeschwindigkeit (v_d) ist somit proportional zur Feldstärke (E). Der Faktor K ist ein stoffspezifischer Mobilitätskoeffizient. Die Feldstärke E setzt sich aus der Driftspannung (U_d) zur Driftstrecke (l_d) zusammen:

$$E = \frac{U_d}{l_d}$$

Zusammengefasst und vereinfacht ergibt sich folgende Gleichung:

$$\frac{l_d}{t_d} = K * \frac{U_d}{l_d} = K = \frac{l_d^2}{U_d * t_d}$$

Die Mobilität K eines Stoffes steht unter dem Einfluss von Temperatur und Druck. Erhöhte Temperaturen führen zu einer verstärkten Mobilität, wohingegen ein erhöhter Druck zu einer reduzierten Mobilität führt. Bei der Beschreibung der Mobilität eines Ions einigt man

sich deshalb auf standardisierte Temperatur- (T) und Druckverhältnisse (p) (Standardtemperatur (T₀) 273,15 °K und einem Standarddruck (p₀) 1013,25 hPa), K₀ genannt:

$$K_0 = K * \frac{T_0}{T} * \frac{p}{p_0}$$

Die Einheit von K₀ ist cm²/Vs. Somit lässt sich jeder Analyt anhand seiner spezifischen Ionenmobilität beschreiben.

3.2.3.2 Der Einfluss von Feuchtigkeit

Analysegemische mit hohen Wasserdampfkonzentrationen, wie z.B. der menschliche Atem, beeinflussen die Analytik der IMS. Die in einer Probe enthaltenen Wassermoleküle erfahren in dem Ionisationsraum ebenfalls eine Ionisierung. Dadurch ändert sich das komplette Ionisationsverhalten des Analysegemischs und die IMS-Messsignale werden verändert [26]. Dieses Problem lässt sich umgehen. Durch eine Erhöhung der Betriebstemperatur, im vorliegenden Versuch auf 40 °C, wird die Stabilität der Ion-Wasser-Verbindungen beeinträchtigt und der Hydratationsgrad des Analysegemischs reduziert. Koppelt man zusätzlich das IMS mit Systemen zur Vortrennung der zu untersuchenden Probe, so kann die Wasserdampfkonzentration deutlich reduziert werden. Dadurch steigt die Empfindlichkeit des IMS weiter an. Geeignete Systeme hierfür sind unter anderem die Gaschromatographie, die Flüssigkeitschromatographie oder eine Multikapillarsäule.

3.2.3.3 Die Multikapillarsäule

Die Multikapillarsäule erlaubt eine Vortrennung komplexer Gasgemische und eignet sich zusätzlich zur Separation von Proben mit einer hohen Wasserdampfkonzentration. Diese ist notwendig, um die Überlagerung der Messsignale durch ionisierte Wassermoleküle zu reduzieren. Dadurch wird eine qualitativ hochwertige Identifizierung der Analyten erreicht. Die Multikapillarsäule ist aus bis zu 1000 parallel angeordneten Einzelkapillaren aufgebaut und

in Form eines Bündels angeordnet. Der Durchmesser einer Kapillare liegt zwischen 50-250 μm bei einer Länge der Säule von 50-300 mm. Durch diese Anordnung wird, im Vergleich zu herkömmlichen Kapillarsäulen, ein vergrößerter Gesamtdurchmesser erreicht. Dies bietet den Vorteil, dass die Multikapillarsäule mit höheren Gasflussraten (bis zu 300 ml/min) betrieben werden kann. Dadurch ist dieses System kaum anfällig für Schwankungen durch das verwendete Trägergas. Abhängig von der jeweiligen Molekülstruktur erfolgt die Vortrennung. Die dabei benötigte Passagezeit des Analyten durch die einzelne Kapillare wird Retentionszeit genannt. Mithilfe der Retentionszeit erfolgt eine weitere spezifische Charakterisierung des Analyten.

In der vorliegenden Versuchsdurchführung wurde zur Vortrennung die Multikapillarsäule MCC-OV5 der Firma Multichrom (Moskau und Novosibirsk, Russia) verwendet. Tabelle 5 zeigt die Betriebsparameter der verwendeten Multikapillarsäule.

Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV5	
Temperaturbereich	max. 250 °C
Trägergasfluss	5 - 300 ml/min
Säulenlänge	bis 100 cm
Bodenzahl / m	5000
Anzahl der gebündelten Kapillaren	900 - 1200
Innendurchmesser der Kapillaren	43 μm
Säulendurchmesser	3 mm
Polarität	unpolar / polar
Filmdicke	200 nm

Tabelle 7: Betriebsparameter der Multikapillarsäule.

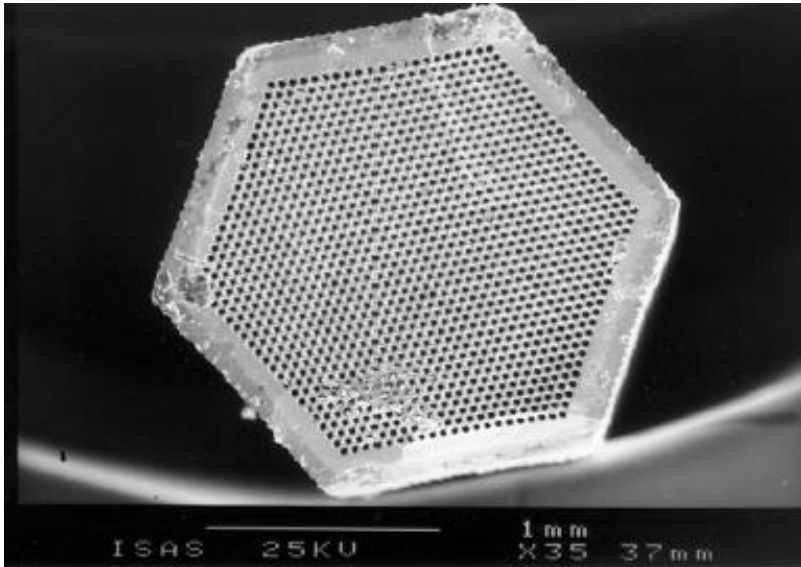


Abbildung 11: Querschnitt einer Multikapillarsäule (Quelle: ISAS)

3.2.4 Signalauswertung

Die gemessenen Signale wurden mithilfe der Software Visual Now, Version 3.1 (B&S Analytik, Dortmund, Germany) quantifiziert und identifiziert. Alle gefundenen Signale zwischen einer Stärke von 1 mV und 5 V wurden als Peak definiert. Diese wurden anhand ihrer Retentionszeit (RT) und ihrer Driftzeit ($1/K_0$ -Value) lokalisiert. Hierbei ist die obere Detektionsgrenze von 5 V durch die maximal mögliche Ionisation der verwendeten Strahlenquelle bedingt. Die untere Grenze von 1 mV liegt immer noch fünffach höher als das Hintergrundrauschen der IMS-Signale.

Die Identifikation der einzelnen Peaks gelang mit Hilfe der MIMA-Software (KIST Europe, Saarbrücken, Germany) in Kombination mit der MCC/IMS Database Version 1209 (B&S Analytik, Dortmund, Germany) [80]. Grundlage dieser Software bildet die aus gaschromatographischen Messungen mit Reinsubstanzen erhaltenen Daten. Konnte keine Übereinstimmung eines Peaks mit Messungen dieser Datenbank gefunden werden, wurde diese Substanz als "unknown" klassifiziert.

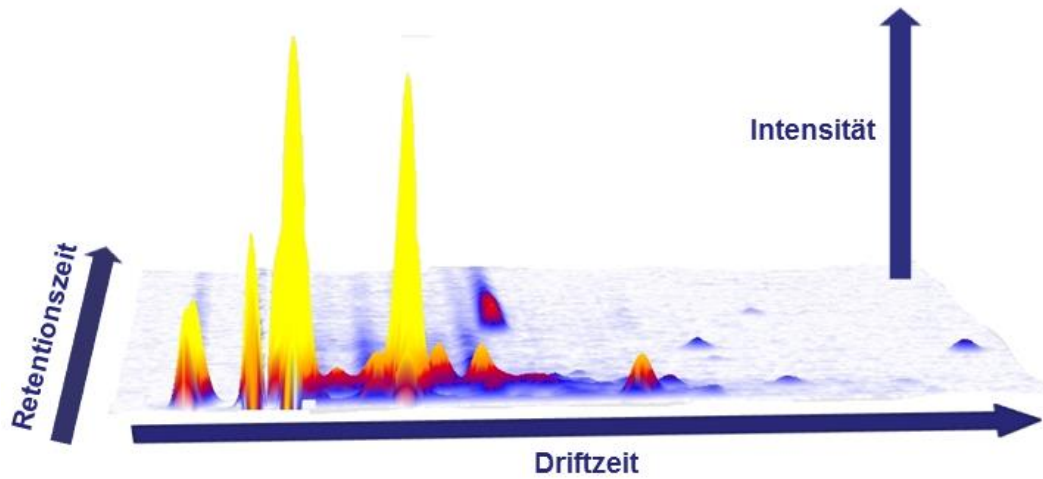


Abbildung 12: Beispielhafte Darstellung eines 3D-Spektrogramms mit den Dimensionen Driftzeit (IMS) und Retentionszeit (MCC) zur Peaklokalisation. Die Intensität gibt die konzentrationsabhängige Signalstärke des jeweiligen Analyten an.

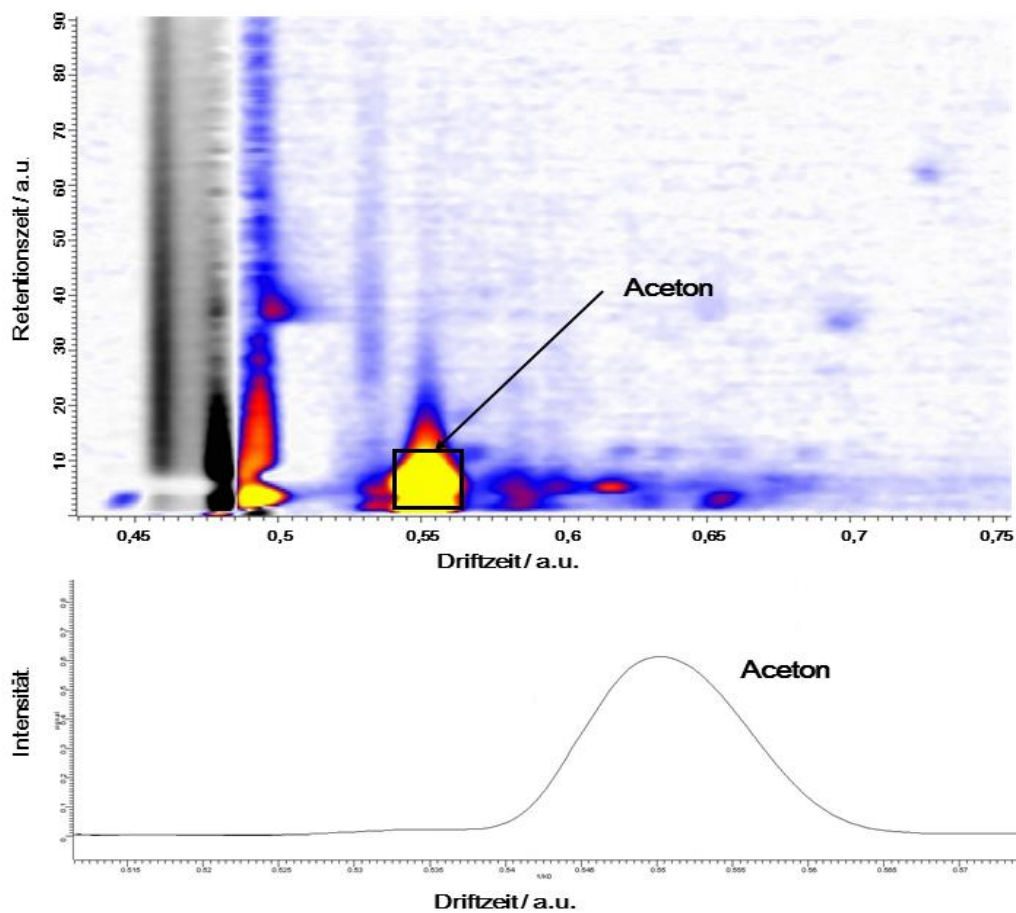


Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung eines Spektrogramms und des Einzelpeaks für den Analyten Aceton.

3.2.5 Zytokinbestimmung mittels ELISA

Die Bestimmung der Zytokine TNF α , IL-10 und IL-6 erfolgte aus der arteriell gewonnenen Blutprobe unter Verwendung kommerziell erhältlicher ELISA-Kits (Firma BD Biosciences, San Diego, USA). Die vom Hersteller geforderten Verfahrensabläufe wurden eingehalten. Grundlegende Idee der ELISA-Messung ist das Sandwich-Prinzip.

Auf einer Mikrotiterplatte angebrachte spezifische monoklonale Antikörper werden mit der zu untersuchenden Probe inkubiert. Hierbei geht der befestigte Antikörper eine Verbindung mit dem passenden Epitop des zu messenden Zytokins ein. Nicht gebundene Proteine werden in einem folgenden Waschgang entfernt. Darauf folgend wird ein zweiter, enzymgekoppelter Peroxidase-Antikörper auf die Mikrotiterplatte aufgetragen. Dieser Antikörper bindet ebenfalls an ein weiteres Epitop des zu untersuchenden Zytokins. Erneut folgt ein Waschgang nach abgeschlossener Inkubationszeit, um nicht gebundene Antikörper zu entfernen. Im folgenden Schritt wird durch Zugabe einer Peroxidase-abhängigen Substratlösung eine Farbreaktion erzeugt. Diese ist proportional zur Menge des gebundenen Antikörpers am Zytokin. Nach einer Inkubationszeit von 15-30 Minuten bei Dunkelheit wird ein Fortschreiten der Farbreaktion durch Hinzufügen von 1 molarer Schwefelsäure beendet. Photometrisch wird mithilfe eines ELISA-Readers (ELx800™ Absorbance Microplate Reader, BioTEK® Instruments GmbH Bad Friedrichshall, Germany) die stattgefundenen Farbreaktion bestimmt und unter Zuhilfenahme der entsprechenden Software (BioTEK Gen5™) analysiert. Die zugrunde liegende Standardkurve wird anhand zweier Verdünnungsreihen, welche mit rekombinanten Zytokinen behaftet sind, bestimmt. Die minimale messbare Konzentration liegt laut Hersteller bei 2pg/ml für TNF α , bei 5pg/ml für IL-10 und 1 pg/ml für IL-6.

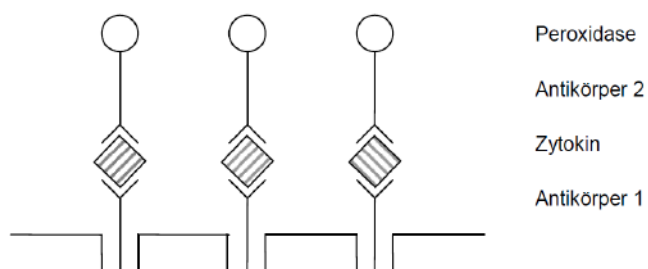


Abbildung 14: Schematische Darstellung der ELISA-Technik

3.2.6 Statistische Auswertung

Die Studienplanung und die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte mit Hilfe der Software SigmaPlot (Version 12.5; Systat Software Erkrath, Germany). Die zugrunde liegende Fallzahlanalyse bezieht sich auf die Voruntersuchungen zur Etablierung der IMS-Messungen an beatmeten Sprague-Dawley Ratten, sowie bereits veröffentlichten Daten für die geplanten Untersuchungsmodelle [33], [130]. Aufgrund sehr feiner Unterschiede musste biomathematisch daher von einer Gruppengröße $n = 10$ mit einer Power von 0,8 und einem α -Fehler von 0,05 ausgegangen werden.

Von allen erhaltenen Messwerten wurde eine Deskriptivstatistik erstellt. Nach Prüfung der Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow Test) wurde zum statistischen Vergleich zwischen den Gruppen eine Varianzanalyse (one way ANOVA), gefolgt von einem post-hoc-Test (Holm-Sidak Methode) durchgeführt. Der Vergleich innerhalb der Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben (repeated measure ANOVA), ebenfalls gefolgt vom Holm-Sidak Test zur Korrektur für multiple Vergleiche. Wurden die Voraussetzungen zur Durchführung eines parametrischen Testverfahrens nicht erfüllt, so wurden die entsprechenden nicht-parametrischen Testverfahren angewendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Überlebenszeit während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem

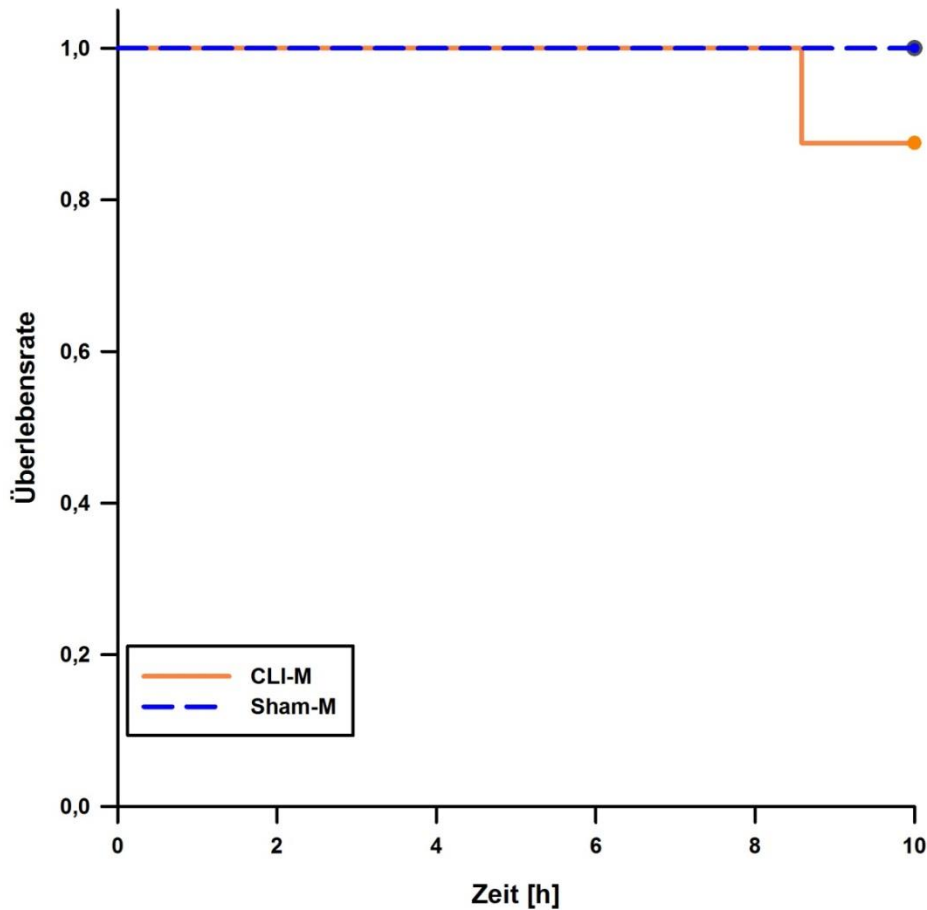


Abbildung 15: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem. CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + 40 mg/kg/KG Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + 40 mg/kg/KG Meropenem.

Alle scheinoperierten Tiere überlebten den Untersuchungszeitraum von 10 Stunden. Nach Induktion der CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem verstarb ein Tier während des Untersuchungszeitraums. Die mittlere Überlebenszeit innerhalb der CLI-M-Gruppe lag bei $9,8 \pm 0,2$ h (CI 95 % 9,4 – 10,0 h).

4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck während CLI-Sepsis und Gabe von Mero- penem

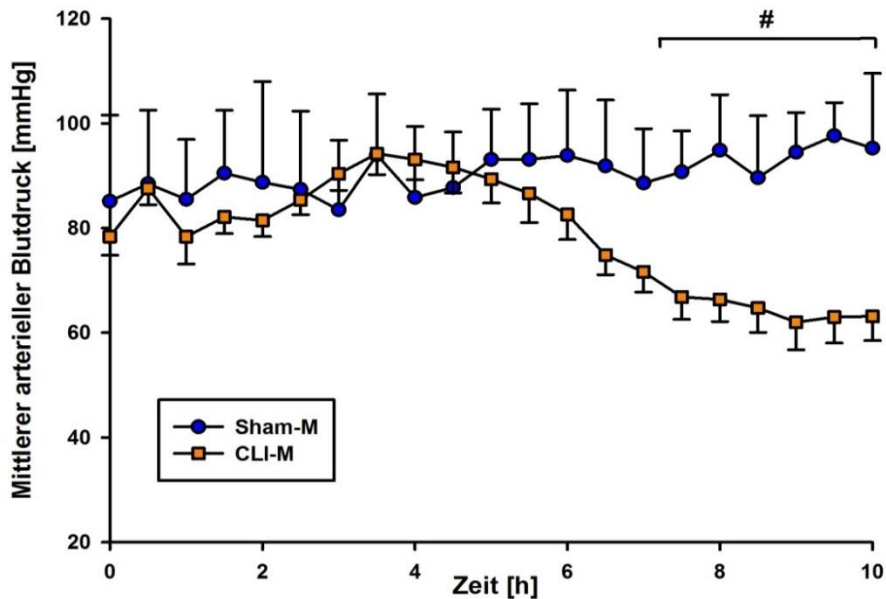


Abbildung 16: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem. # $p < 0,05$ Sham-M vs. CLI-M, CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + 40 mg/kg/KG Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + 40 mg/kg/KG Meropenem. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

Zu Beginn des Versuchs zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den zwei Beobachtungsgruppen bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks. Alle scheinoperierten Versuchstiere waren über den gesamten Versuchszeitraum hämodynamisch stabil. Nach Induktion der Sepsis und Therapie mit Meropenem zeigte sich eine allmähliche hämodynamische Dekompensation mit Abfall des MAP, welcher sich im Verlauf signifikant von den scheinoperierten Tieren unterschied ($p < 0,05$ für Sham-M vs. CLI-M nach 7 h).

4.3 Blutgasanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem

	0 h	2,5 h	5 h	7,5 h	10 h
Überlebensrate					
Sham-M	10	10	10	10	10
CLI-M	10	10	10	10	9
pH					
Sham-M	7,38 ± 0,04	7,37 ± 0,06	7,35* ± 0,02	7,35 ± 0,02	7,39* ± 0,04
CLI-M	7,39 ± 0,02	7,31 ± 0,03	7,32 ± 0,05	7,30 [#] ± 0,05	7,31 [#] ± 0,06
BE					
Sham-M	-2,9 ± 2,7	-5,7 ± 1,6	-5,9* ± 2,7	-5,8* ± 2,4	-4,9* ± 2,3
CLI-M	-3,1 ± 0,9	-7,0 ± 1,9	-8,8 [#] ± 1,6	-9,7 [#] ± 2,9	-10,3 [#] ± 3,5
Laktat [mmol/l]					
Sham-M	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,5* ± 0,1	0,5* ± 0,1
CLI-M	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,2	1,3 ± 0,5	1,8 ± 0,5	1,8 [#] ± 0,8
pO₂ [mmHg]					
Sham-M	73,8 ± 3,0	73,9 ± 7,9	73,2 ± 3,6	67,5 ± 3,3	78,3 ± 3,0
CLI-M	61,3 ± 3,2	59,4 ± 4,0	70,9 ± 3,2	65,4 ± 4,4	68,0 ± 5,5
pCO₂ [mmHg]					
Sham-M	34,7 ± 5,2	31,7 ± 4,8	32,5 ± 6,7	31,4 ± 8,9	28,5 ± 12,5
CLI-M	35,3 ± 3,8	36,9 ± 4,2	32,2 ± 5,2	32,8 ± 6,7	30,8 ± 8,3
Oxygenierungsindex					
Sham-M	351 ± 14,3	352 ± 37,6	349 ± 17,1	321 ± 15,7	373 ± 14,3
CLI-M	292 ± 15,2	283 ± 19,0	338 ± 15,2	311 ± 21,0	324 ± 26,2

Tabelle 8: Blutgasanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem. # p<0,05 vs. 0 h. BE: Basenüberschuss, pO₂: Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck, CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + 40 mg/kg/KG Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + 40 mg/kg/KG Meropenem, Darstellung: Mittelwert ± 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts.

Die Blutgasanalysen erfolgten zu den Zeitpunkten 0 h, 2,5 h, 5 h, 7,5 h und 10 h nach Sepsis-Induktion bzw. Scheinoperation und Therapie mit Meropenem. Der Zeitpunkt 0 h ist als Baseline zu betrachten. In der Blutgasanalyse wurden der pH-Wert, der Base-Excess (BE), der Laktat-Wert, sowie der Sauerstoff- (pO₂) und Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) erhoben. Zusätzlich wurde der Oxygenierungsindex nach Horowitz

(Oxygenierungsindex = $\frac{\text{Arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg}}{\text{Inspiratorische Sauerstoffkonzentration}}$) berechnet.

Zu Versuchsbeginn waren alle erhobenen Parameter in den Gruppen vergleichbar. Innerhalb der CLI-M-Gruppe fiel der pH-Wert und BE über die Versuchsdauer im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant ab (p<0,05 für pH vs. 0 h ab 7,5 h; für BE vs. 0 h ab 5 h). Zusätzlich konnte bei den septischen Versuchstieren mit Meropenem Therapie ein signifikanter Anstieg des Laktats beobachtet werden (p<0,05 für Laktat vs. 0 h ab 10 h). Innerhalb der scheinoperierten Gruppe kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des pH- und Laktat-Werts, sowie des Basenüberschusses. Die erhobenen respiratorischen Parameter pO₂, pCO₂ und der

errechnete Oxygenierungsindex zeigten über die gesamte Versuchsdauer keine signifikanten Unterschiede.

4.4 Zytokinplasmakonzentration während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem

	0 h	5 h
TNFα [pg/ml]		
Sham-M	0,0 \pm 0,2	0,0 \pm 0,0
CLI-M	0,0 \pm 0,0	2,4 \pm 3,8
IL-10 [pg/ml]		
Sham-M	0,3 \pm 0,7	3,3 \pm 6,9
CLI-M	0,0 \pm 0,0	451 * \pm 217
IL-6 [pg/ml]		
Sham-M	406 \pm 147	381 \pm 155
CLI-M	535 \pm 148	4452 \pm 2953

Tabelle 9: Zytokinplasmakonzentration während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem. * $p < 0,05$ vs. 0 h (Baseline), TNF α : Tumornekrosefaktor- α , IL-10: Interleukin-10, IL-6: Interleukin-6, CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + 40 mg/kg/KG Meropenem, Sham + M: Scheinoperation + 40 mg/kg/KG Meropenem. Darstellung: Mittelwert \pm 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts.

Zum Versuchsbeginn (Zeitpunkt 0 h, entspricht der Baseline) unterschieden sich die proinflammatorischen Zytokine TNF α , IL-10 und IL-6 in ihren Plasmakonzentrationen nicht. Nach fünf Stunden Versuchsdauer kam es in der Versuchsgruppe mit den behandelten septischen Tieren (CLI-M) für die Zytokine TNF α , IL-10 und IL-6 zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen gegenüber der Baseline. Dieser Anstieg war lediglich für IL-10 signifikant ($p < 0,05$ für IL-10 0 h vs. 5 h). Das Zytokin IL-6 sank über die Versuchsdauer in der scheinoperierten Gruppe ab ohne dabei das Signifikanzniveau zu überschreiten.

4.5 Atemluftanalyse während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem

	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h
Überlebensrate						
Sham-M	10	10	10	10	10	10
CLI-M	10	10	10	10	10	9
1-Propanol						
Sham-M	26,9 ± 7,3	32,6 ± 9,7	30,0 ± 10,7	32,0 ± 12,0	37,9* ± 10,3	36,3* 9,60
CLI-M	27,2 ± 10,2	25,3 ± 5,5	23,9 ± 6,1	20,3 ± 5,5	16,5 ± 4,8	12,9 3,80
3-Pentanon						
Sham-M	484 ± 70,7	454 ± 33,2	470 ± 42,7	441 ± 35,4	463* ± 40,2	460* ± 47,1
CLI-M	577 ± 61,6	463 ± 99,9	419 ± 31,9	365# ± 53,3	306# ± 72,4	223# ± 82,6
Aceton						
Sham-M	121 ± 25,0	148 ± 43,9	174 ± 63,4	225# ± 88,7	247# ± 85,6	249# ± 87,3
CLI-M	117 ± 25,7	159 ± 35,7	171 ± 47,0	143 ± 47,3	99 ± 37,6	75 ± 25,2
Butanal						
Sham-M	11,2 ± 1,5	14,9# ± 1,4	16,4# ± 2,3	17,5 ± 1,9	18,6# ± 1,5	18,7# ± 1,8
CLI-M	11,4 ± 1,1	15,5# ± 1,0	16,9# ± 1,7	16,1# ± 2,2	13,9 ± 1,9	11,7 ± 1,8
Acetophenon						
Sham-M	4,1 ± 0,8	5,6 ± 1,2	7,4 ± 2,6	8,9# ± 3,4	10,7# ± 4,4	11,9# ± 5,2
CLI-M	4,8 ± 1,8	6,5 ± 1,2	7,8# ± 2,4	6,7 ± 1,6	4,2 ± 1,2	3,7 ± 1,0
Cyclohexanon						
Sham-M	85,4 ± 24,2	90,1 ± 19,0	86,8 ± 27,2	116 ± 28,9	125* ± 27,4	128* ± 22,2
CLI-M	90,6 ± 30,1	90,8 ± 12,8	92,7 ± 14,8	84,1 ± 22,2	68,0 ± 19,9	70,0 ± 23,4
1,2 Butandiol						
Sham-M	2,8 ± 0,5	3,5 ± 0,6	4,3 ± 1,5	5,0# ± 2,0	6,1# ± 2,2	6,5# ± 2,8
CLI-M	3,5 ± 1,2	3,8 ± 0,8	4,5 ± 1,5	3,9 ± 0,8	3,0 ± 0,6	2,4 ± 0,7

Tabelle 10: Atemluftsignale während CLI-Sepsis und Gabe von Meropenem. * p<0,05 vs. CLI-M, # p<0,05 vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperiert + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert ± 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts.

Zu Beginn des Versuchs zeigten die gemessenen VOCs in beide Gruppen annähernd gleiche Signalintensitäten. Nach Gabe von Meropenem unterschieden sich zwischen beiden Untersuchungsgruppen sieben detektierte VOCs signifikant voneinander.

Die Signalintensitäten der VOCs Aceton, Butanal, Acetophenon und 1,2-Butandiol stiegen signifikant über den gesamten Versuchszeitraum in der Sham-M-Gruppe an. 1-Propanol zeigte in der Sham-M-Gruppe nur einen mäßigen Anstieg der Signalintensität, ohne dabei das Signifikanzniveau zu überschreiten.

In der CLI-M-Gruppe kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem kontinuierlichen Abfall der Signalintensitäten für die Ketone Aceton und 3-Pentanon. Der Abfall der Signalintensität von 3-Pentanon und Aceton unterschied sich hierbei jeweils nach 6 h signifikant von den Ausgangswerten (p<0,05 für 3-Pentanon/CLI-M und Aceton/CLI-M vs. 0 h ab 6 h). Nach Sepsisinduktion stieg die Signalintensität des Analyten Butanal dagegen zunächst signifikant an (p<0,05 für Butanal/CLI-M vs. 0 h für von 2 h bis 6 h), um anschließend wieder abzufallen.

Die gemessenen VOCs von 1,2-Butandiol, Acetophenon, 1-Propanol und Cyclohexanon zeigten innerhalb der CLI-M-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum ebenfalls eine Reduktion ihrer Signalintensität, ohne dabei das Signifikanzniveau zu überschreiten.

Einen Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen Sham-M und CLI-M zeigte sich während des Versuchs für insgesamt sieben VOCs. Hierbei unterschieden sich die Signalintensitäten der VOCs von 1-Propanol, 3-Pentanon, Aceton, Butanal, Acetophenon, Cyclohexanon und 1,2-Butandiol signifikant ($p < 0,05$ für Sham-M vs. CLI-M jeweils ab 8 h bei allen VOCs).

In den folgenden Abbildungen sind die zeitlichen Verläufe der einzelnen VOCs dargestellt.

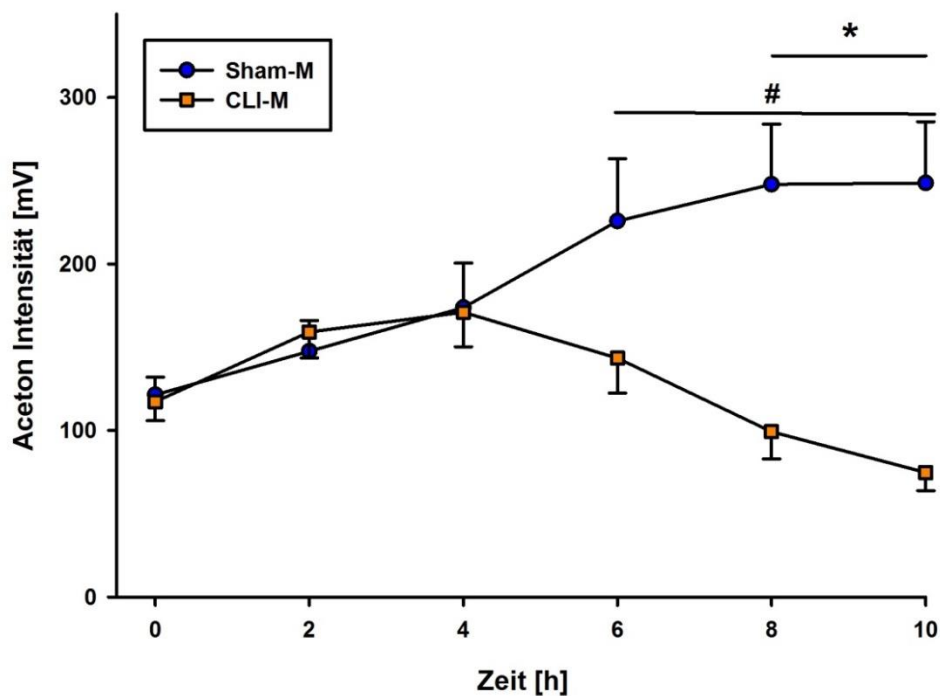


Abbildung 17: Signalintensität von Aceton. * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, # $p < 0,05$ Sham-M vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

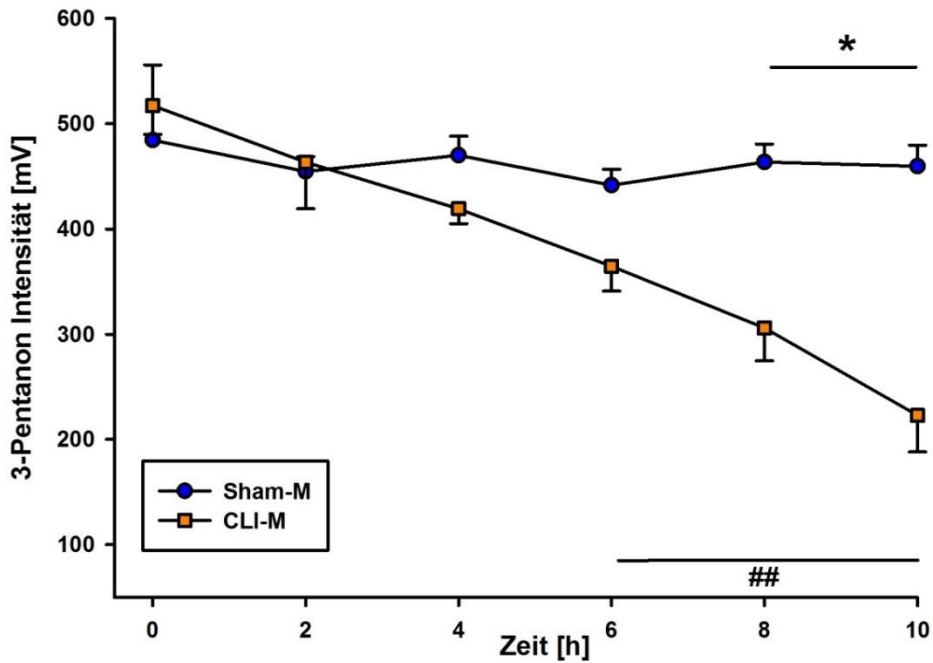


Abbildung 18: Signalintensität von 3-Pentanon * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, ## $p < 0,05$ CLI-M vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

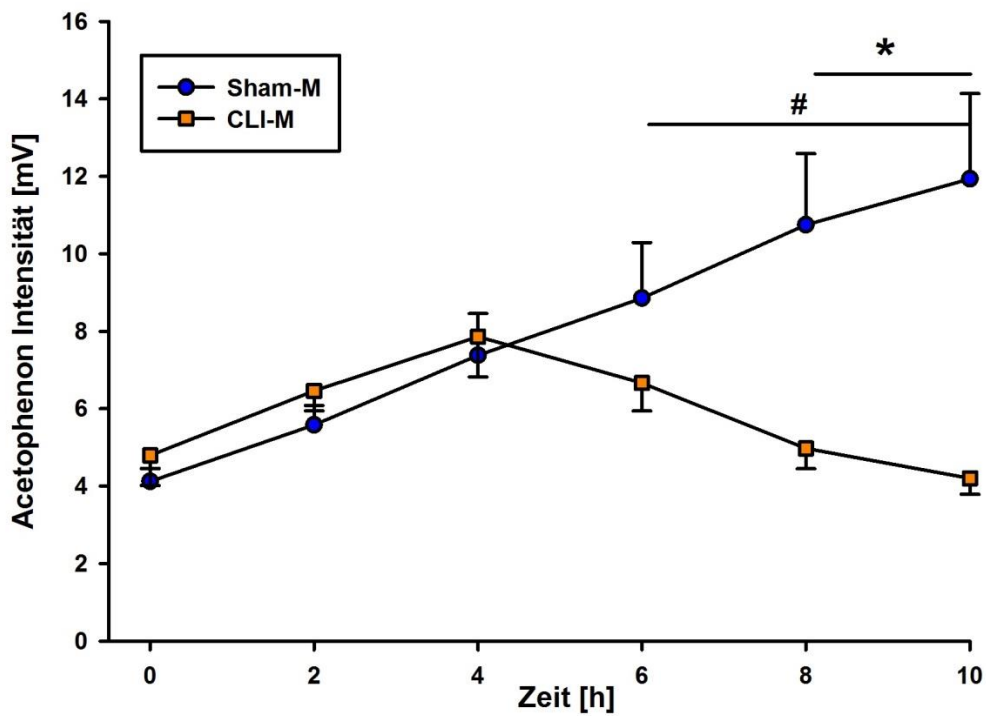


Abbildung 19: Signalintensität von Acetophenon. * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, # $p < 0,05$ Sham-M vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

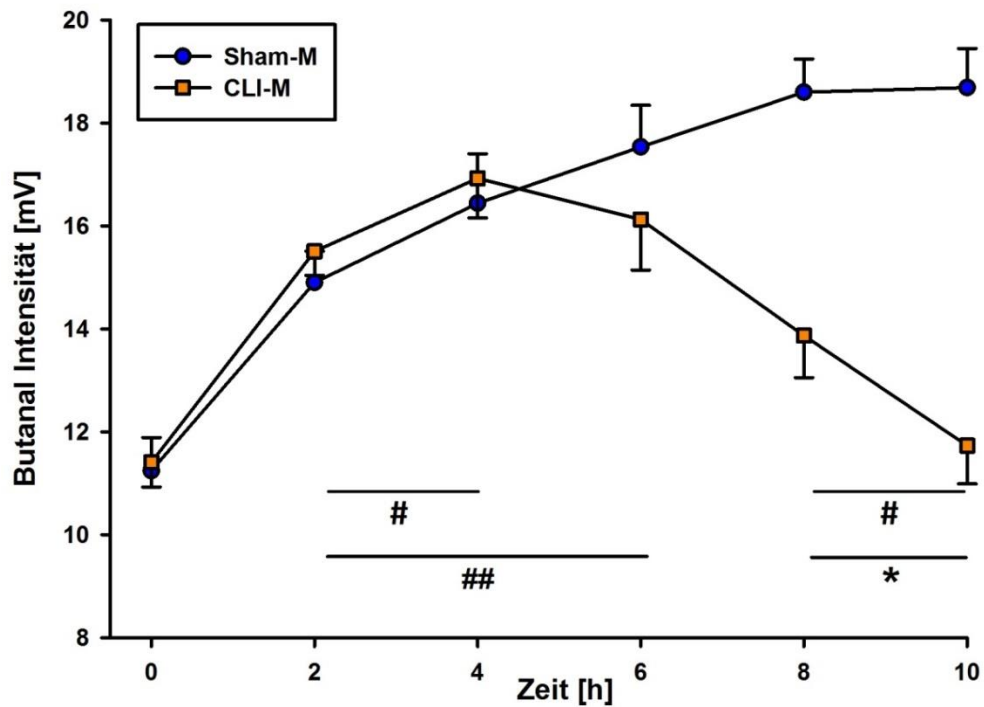


Abbildung 20: Signalintensität von Butanal. * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, # $p < 0,05$ Sham-M vs. 0 h (Baseline), ## $p < 0,05$ CLI-M vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

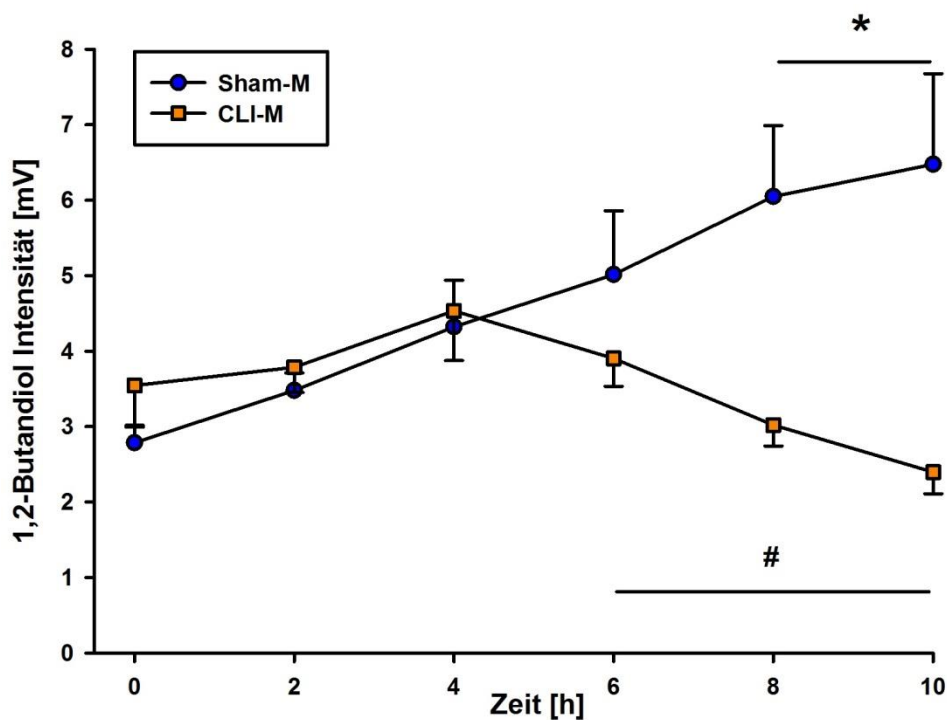


Abbildung 21: Signalintensität von 1,2-Butandiol. * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, # $p < 0,05$ Sham-M vs. 0 h (Baseline), CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

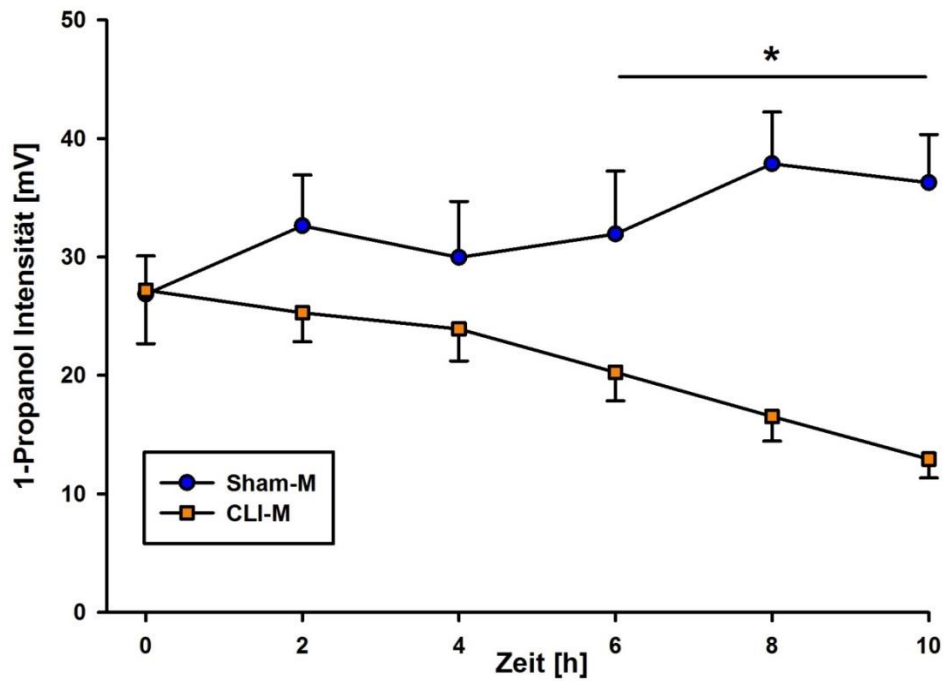


Abbildung 22: Signalintensität von 1-Propanol. * $p < 0,05$ CLI-M vs. Sham-M, CLI-M: Coecum Ligatur und Inzision + Meropenem, Sham-M: Scheinoperation + Meropenem, mV: Millivolt. Darstellung: Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des Antibiotikums Meropenem auf Veränderungen von flüchtigen organischen Verbindungen in der Ausatemluft von septischen und scheinoperierten Ratten zu untersuchen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Meropenem zu einer signifikanten Veränderung des Exhaloms bei der Ratte führt. Die Atemluftsignale von 1-Propanol, 3-Pentanon, Aceton, Butanal, Acetophenon, Cyclohexanon und 1,2-Butandiol ermöglichen hierbei die Unterscheidung zwischen septischen und „gesunden“ Tieren.

Ob die gefundenen flüchtigen organischen Verbindungen in Zusammenhang mit der bakteriziden Wirkung von Meropenem stehen und welchen Stellenwert sie im Metabolismus einnehmen, kann mit den vorliegenden Ergebnissen nicht endgültig beantwortet werden und bleibt zum aktuellen Zeitpunkt noch ungewiss.

5.1 Wertung der Methodik

5.1.1 Tiermodell

Im Bereich der Grundlagenforschung existieren verschiedene Modelle eine Sepsis zu induzieren. Ein jedes Sepsis-Modell bietet hierbei unterschiedliche Vor- und Nachteile, vor allem hinsichtlich der Übertragbarkeit auf pathophysiologische Veränderungen einer humanen Sepsis. Die mit am weitesten verbreitete Methode zur Induktion einer polymikrobiellen Sepsis ist die Coecale Ligatur und Punktion (CLP) [127]. Hierbei erfolgt nach Punktion des Coecums der Stuhlaustritt in das bis dato sterile Abdomen. Die Dynamik des septischen Verlaufs ist allerdings von der Größe der Punktionsnadel und Anzahl der Punktionen abhängig. Zusätzlich kann bereits ausgetretener Stuhl die Punktionsstelle verlegen und das septische Geschehen eindämmen bzw. den Verlauf abmildern [4], [22]. Ein weiteres experimentelles Sepsis-Modell ist die Colon Ascendens Stent Peritonitis (CASP). Die Drainage des Stuhls in die Abdominalhöhle erfolgt in diesem Modell über einen in das *Colon ascendens* eingelegten Stent. Das Bild der daraus resultierenden Peritonitis ähnelt stark dem einer fulminanten Sepsis, wobei die Dynamik des septischen Geschehens vor allem von der Größe des Stents ab-

hängig ist [75]. Bei einem Endotoxin-basierten Modell, z.B. durch die Gabe von Lipopolysaccharid (LPS), erfolgt die massive proinflammatorische Mediatorfreisetzung hingegen unmittelbar nach der Applikation. Die hieraus entstehende Endotoxinämie muss nach Definition der *European Society of Intensive Care Medicine* von der humanen Pathophysiologie einer Sepsis getrennt betrachtet werden, was eine kliniknahe Interpretation der Ergebnisse einschränkt, jedoch in der Vergangenheit wesentlich zum Verständnis der humanen Sepsis beigetragen hat [6], [103]. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde das Modell der Coecum Ligatur und Inzision (CLI) verwendet [104]. Die Induktion der Sepsis erfolgt hier über einen ca. 1,5 cm langen Einschnitt des Coecums mit Austritt von Darminhalt in das Peritoneum und nachfolgender 4-Quadranten-Peritonitis, sowie einer konsekutiven Bakteriämie. Die Art und der zeitliche Verlauf der inflammatorischen Mediatorenfreisetzung, sowie die hämodynamischen Veränderungen ähneln deutlich dem Bild einer humanen Sepsis [103]. Hierbei lassen sich die erhobenen Daten und Ergebnisse gut auf die „humane Sepsis-Forschung“ übertragen. Vorhergehende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten die Praktikabilität dieses fulminanten Sepsis-Modells mit seiner hohen Mortalität, sowie kardiopulmonalen und metabolischen Veränderungen aufzeigen [35], [36].

Bei der Wahl des praxisnahen CLI-Sepsis-Modells liegt der Infektfokus im Abdomen. Daher scheint es naheliegend auch die gewählte Therapie an der klinisch gebräuchlichen S2k-Leitlinie zur Therapie schwerer intraabdomineller Infektionen auszurichten. Entsprechend der Leitlinie wird hier unter anderem das Carbapenem Antibiotikum Meropenem vorgeschlagen [12]. Die im vorliegenden Versuch verwendete Dosierung von 40 mg/kg/KG orientiert sich an der Maximaldosis laut Herstellerangaben [29]. Trotzdem kann bei kritisch kranken Patienten ein Therapieversagen während der Anwendung von Meropenem auftreten, aus dem eine erhöhte Morbidität und Mortalität resultiert [9], [31]. Eine gut nachgewiesene Dosis-Konzentrations-Wirkungskorrelation für Meropenem rechtfertigt deshalb ein therapeutisches Drug-Monitoring [13], [25]. Hierfür könnten Veränderungen in der Ausatemluft während einer Meropenem-Therapie eine mögliche Option der Therapiesteuerung darstellen [34].

5.1.2 Atemluftanalyse

Atemluftanalysen, z.B. mittels IMS, sind analytische Methoden, bei denen es sich um nicht-invasive Verfahren handelt, welche in relativ kurzer Zeit valide Ergebnisse liefern können. Nachteilig ist allerdings, dass die zu analysierenden Proben anfällig für Temperaturschwankungen und aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit schwieriger zu analysieren sind [53]. Demzufolge erscheint es sinnvoll, zwei unterschiedliche Analyseverfahren miteinander zu koppeln, um eine höhere analytische Trennschärfe und Spezifität zu erreichen [34].

Zur Verfahrenskopplung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, wie z.B. Massenspektrometer, Selected-Ion-Flow-Tubs, Flammenionisations- und Photoionisationsdetektoren [49], [54]. Der Nachteil all dieser Verfahren liegt jedoch in der Größe der Geräte. Die daraus resultierende fehlende Mobilität führt zu einer ausschließlichen Anwendung dieser Methoden im Forschungslabor. Zusätzlich sind die Verfahren kosten- und zeitintensiv, da sie eine besondere Logistik für den Probentransport erforderlich machen. Die Proben müssen schnellstmöglich ohne größere Temperaturschwankungen in das für die Analyse zuständige Labor transportiert und analysiert werden [128], [129].

Um bei der Untersuchung von Ausatemluft, z.B. mittels IMS, eine valide Analyse zu ermöglichen, muss die hohe Luftfeuchtigkeit im Probengemisch reduziert werden, da Wassermoleküle die Bildung der Reaktions- und Produktionen nachteilig beeinflussen und dadurch sogar die Messung verfälschen können. Zur Vortrennung des Probengemisches eignet sich unter anderem die Gaschromatographie. Hierbei erfolgt die Trennung unter Verwendung eines Vakuums. Der Vorteil der Gaschromatographie liegt in dem großen Volumen eines zu analysierenden Gemisches, der hohen Spezifität und der schnellen Analysezeit. Nachteil ist die fehlende klinische Anwendbarkeit aufgrund der Größe der Geräte [60].

Im vorliegenden Versuch wurde das IMS mit einer Multikapillarsäule (MCC) gekoppelt. Die MCC kann mit einem hohen Luftdurchfluss betrieben werden und ist deswegen unempfindlicher gegenüber Flussschwankungen des Trägergases. Weitere Vorteile bestehen darin, dass es möglich ist, das MCC-IMS unter Raumtemperatur zu betreiben und eine kontinuierliche Messung durchzuführen [56]. Aufgrund der Größe des MCC-IMS ist eine bettseitige Messung, wie z.B. auf einer Intensivstation, gut realisierbar und somit ein Probentransport hin-

fällig. Hierbei kann im Sinne einer „point-of-care“ Diagnostik unter Echtzeitbedingungen eine Analyse der Ausatemluft erfolgen.

Die kontinuierliche Atemluftanalyse im Kleintiermodell ist ein relativ neues und innovatives Forschungsfeld. Dementsprechend liegen bisher nur wenige Daten und Publikationen vor. Aufgrund der sehr geringen Nachweisbarkeit einzelner Substanzen im unteren Spurenbereich (zwischen ppb_v bis ppt_v) ist daher ein hoher Standardisierungsgrad notwendig [130]. So muss z.B. bei der Tierhaltung auf eine gleichbleibende Fütterung, die Verwendung eines Geschlechts und das Einhalten einer zirkadianen Rhythmik geachtet werden, da bereits kleinste Abweichungen zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Exhaloms führen können [33], [84], [130]. Wie unsere Arbeitsgruppe bereits zeigen konnte, verändert sich das Exhalom bereits signifikant bei zusätzlicher Verwendung glucosehaltiger Infusionslösungen [31]. Um bei der Atemluftanalyse Störsignale zu vermeiden, wurden für alle verwendeten Materialien Teflon oder Edelstahl verwendet und die Analysegeräte sowie die Beatmungseinheit mit synthetischer Luft höchster Reinheit betrieben [2].

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt konnten im vorliegenden Versuch 103 flüchtige organische Verbindungen (VOCs) in der Ausatemluft nachgewiesen werden, die zu Versuchsbeginn keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen aufwiesen. Sieben VOCs zeigten während des Untersuchungszeitraums signifikante Unterschiede der Signalintensität zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Alle gemessenen VOCs konnten mit Hilfe einer GC-Reinsubstanz Datenbank identifiziert werden.

Die hier vorliegende Untersuchung ist die erste kontinuierliche Ausatemluftanalyse während einer polymikrobiellen Sepsis und zusätzlicher antiinfektiver Therapie bei der Ratte. Die Herkunft und der Stellenwert der gefundenen VOCs sind zum aktuellen Zeitpunkt noch weitgehend unklar. In vorausgegangenen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass es anhand des Exhaloms möglich ist, scheinoperierte Tiere von septischen Tieren zu unterscheiden [37]. Bei den potentiellen „Sepsis-VOCs“ handelt es sich um 1-Propanol, 2-

Hexanon, 3-Pentanon und Aceton, die alle eine Signalreduktion während einer Sepsis aufwiesen.

Im vorliegenden Versuch zeigten diese möglichen „Sepsis-VOCs“ ebenfalls eine Reduktion ihrer Signalintensität nach einer antiinfektiven Therapie mit Meropenem auf. Ferner kommt es nach einmaliger intravenöser Gabe von Meropenem zu signifikanten Veränderungen der VOCs 1,2-Butandiol, Acetophenon, Butanal und Cyclohexanon, die bei einer polymikrobiellen Sepsis ohne eine antiinfektive Therapie keinerlei Veränderungen aufweisen [37].

Bei den VOCs Aceton und 3-Pentanon handelt es sich um Moleküle aus der Familie der Ketone. Beide nehmen im Verlauf einer polymikrobiellen Sepsis mit und ohne Therapie mit Meropenem an Signalintensität ab [37]. Vergleicht man die Signalreduktion von Aceton und 3-Pentanon mit unbehandelten septischen Tieren, fällt ein zeitlich verzögerter Abfall der Signalintensitäten auf [37]. Diese „Rechtsverschiebung“ könnte auf eine spätere Manifestation des septischen Geschehens hinweisen und somit als Effekt der antiinfektiven Therapie gedeutet werden. Eine mögliche Ursache für die Signalreduktion von Aceton könnte eine reduzierte hepatische Ketogenese während der polymikrobiellen Sepsis darstellen [57]. Während einer Sepsis kommt es zu einer reduzierten ketogentischen Kapazität der Leber und zu einem erhöhten Verbrauch an Ketonkörper im Gewebe, zusätzlich können hohe TNF- α und IL-6 Konzentrationen die Ketogenese der Hepatozyten inhibieren [91]. In vorausgegangenen Untersuchungen konnten signifikant höhere TNF- α und IL-6 Plasmakonzentrationen bei septischen Ratten ohne eine antibiotische Therapie gemessen werden. [37]. Im vorliegenden Versuch kam es ebenfalls zum Anstieg der IL-6 und TNF- α Plasmakonzentrationen in septischen Ratten, die Meropenem erhielten, verglichen mit den Kontrolltieren. Hierbei überschritt allerdings nur der Anstieg der IL-6-Konzentration das Signifikanzniveau, was auch eine mögliche Erklärung für den späteren und geringeren Abfall der Signalintensität von Aceton darstellen könnte.

Zusätzlich zu einer geringeren hepatischen Produktion kommt es, während einer Sepsis, im Gewebe zu einem erhöhten Verbrauch an Ketonkörpern [72], [89]. So steigert z.B. das Myokard seine Ketonverstoffwechslung um das Dreifache [83] und das zentrale Nervensystem ist unter diesen Bedingungen ebenfalls auf Ketonkörper zur Energiegewinnung angewiesen [81]. Als indirektes Zeichen einer metabolischen Beeinträchtigung steigt zusätzlich die Laktatkonzentration im Blutplasma an. Ein Anstieg des Serumlaktats war in der vorliegenden

Untersuchung ebenfalls nachzuweisen. Des Weiteren zeigen sich auch eine erhöhte Konzentration von Aceton in der Ausatemluft sowie ein erhöhtes Serumlaktat bei einer entgleisten Stoffwechsellage des Diabetes mellitus. Im Rahmen des Coma diabeticum nimmt man den Duft des abgeatmeten, süßlich-fruchtig anmutenden Acetons sogar mit der menschlichen Nase wahr. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Aceton ein vielversprechender volatiler Biomarker im Rahmen der Diagnostik und Therapie bei verschiedenen Stoffwechseleränderungen darstellen könnte [23], [42], [73]. Jedoch scheint eine Korrelation zwischen dem volatilen Aceton und den gemessenen Konzentrationen von Ketonkörpern bzw. der Glucose im Blut nur bedingt möglich zu sein [33], da eine Vielzahl von beeinflussenden Faktoren, wie z.B. das Atemmuster, die Totraumventilation, das Herzzeitvolumen, eine Nahrungskarenz oder eine Insulintherapie die Acetonkonzentration in der Ausatemluft beeinflussen können [38], [41], [123].

Weiter liegt die Vermutung nahe, dass der zunehmende Abfall des MAPs und die damit verbundene hämodynamische Dekompensation mit der reduzierten Aceton Signalintensität in Zusammenhang stehen könnte. Unsere Arbeitsgruppe konnte jedoch zeigen, dass zwischen einer Signalreduktion von Aceton und einer hämodynamischen Dekompensation während einer Sepsis kein Zusammenhang besteht [37]. Auch während eines experimentell induzierten hämorrhagischen Schockmodells bei der Ratte zeigte sich keine Signalreduktion des abgeatmeten Acetons. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse ist jedoch unter Beachtung des gewählten Studiendesigns nicht uneingeschränkt möglich, da es sich bei der Pathophysiologie des septischen und hämorrhagischen Schocks um verschiedene Entitäten handelt [3], [30]. Im Gegensatz zu den aufgeführten Ergebnissen ist während einer septischen Kardiomyopathie eine Erhöhung der Aceton Signalintensität beschrieben worden [76]. Diese Signalerhöhung korreliert dabei gut mit den gemessenen BNP-Spiegeln im Rahmen einer Herzinsuffizienz. Demzufolge erscheint ein Zusammenhang der hier gemessenen Reduktion der Aceton Signalintensität und einer kardialen Dekompensation unwahrscheinlich. Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass im vorliegenden Versuch keine Herzzeitvolumenmessung durchgeführt wurde.

Neben Aceton stellt 3-Pentanon ein weiterer interessanter VOC dar. Im Verlauf des septischen Geschehens kommt es bei 3-Pentanon, wie bei Aceton, zu einer Signalreduktion. Erhöhte Konzentrationen von 3-Pentanon findet man bei den autosomal-rezessiv vererbten

Organazidopathien Methylmalonazidurie und Propionazidämie im Urin. Hierbei entsteht 3-Pentanon im menschlichen Organismus vermutlich durch Decarboxylierung von 3-Methyl-2-oxovaleriansäure oder Kondensation von Propionyl-CoA und Methylmalonyl-CoA [117]. Diese Stoffwechselprozesse stehen in Verbindung mit der Biosynthese der verzweigten Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin [51]. 3-Pentanon scheint in diesen biochemischen Prozess mit eingebunden zu sein. Vorausgegangene Untersuchungen zeigen ansteigende 3-Pentanon Signalintensitäten in der Ausatemluft von Ratten nach Gabe von LPS, was durch eine exzessive Konzentrationserhöhung von Propionyl-CoA während einer Inflammation und Hemmung des Alpha-Ketonsäure-Dehydrogenase-Komplex, einem Enzymkomplex des Zitratzyklusses, erklärt werden könnte [65]. Eine mögliche Hypothese für den Abfall der Signalintensität von 3-Pentanon im Rahmen einer polymikrobiellen Sepsis könnte daher sein, dass durch die erhöhte Energiebereitstellung vermehrt glukoplastische Aminosäuren (u.a. Isoleucin und Valin) proteolysiert werden [33]. Diese Proteolyse könnte zu einer Hemmung der o.g. Stoffwechselwege führen und somit zu einem Abfall von 3-Pentanon beitragen. Welche Bedeutung die beiden Ketone Aceton und 3-Pentanon während einer polymikrobiellen Sepsis und einer antiinfektiven Therapie mit Meropenem einnehmen, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt unklar.

Die Signalintensitäten für Acetophenon, Butanal und 1,2-Butandiol steigen in scheinoperierten und septischen Versuchstieren gleichmäßig in den ersten vier Stunden des Untersuchungszeitraums an. Nach vier Stunden bleibt jedoch ein weiterer Anstieg in der septischen Versuchsgruppe aus und es kommt zu einem Abfall der Signalintensitäten. Zur gleichen Zeit zeigt sich eine metabolische und hämodynamische Destabilisierung der Tiere: Blutdruck, pH-Wert und Basenüberschuss fallen signifikant ab, während das Serumlaktat ansteigt. Dahingegen zeigt sich bei den scheinoperierten Tieren bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eine kontinuierlich zunehmende Signalintensität von Acetophenon, Butanal und 1,2-Butandiol. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine veränderte Metabolisierung des Carbapenems Meropenem unter septischen Bedingungen sein. Eine pathologisch eingeschränkte renale und hepatische Funktion sowie ein erhöhtes Verteilungsvolumen, aufgrund einer gestörten Permeabilitätsbarriere, könnten hierbei die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Meropenem beeinflussen. Daten aus eigenen Vergleichsuntersuchungen zeigten, dass die VOCs Acetophenon, Butanal und 1,2-Butandiol in den septischen Tieren ohne eine antiinfektive Therapie keine relevanten Veränderungen ihrer Signalintensitäten zeigen [37].

Das Carbapenem Antibiotikum Meropenem eignet sich vor allem zur Therapie schwerer Infektionen. Der wesentliche Vorteil dieses Antibiotikums hinsichtlich seiner Anwendung ist v.a. sein breites Wirkspektrum gegen gramnegative, grampositive, aerobe, sowie anaerobe Erreger [86], [94], [126]. Als Monotherapeutikum kann es gut für eine empirische Therapie bis zur endgültigen Erregeridentifizierung und Deeskalation verwendet werden. Aufgrund seiner guten Gewebspenetration kann so eine erste wirksame Erregereradikation stattfinden. Diese Effizienz ist jedoch an einen ausreichend hohen Plasmaspiegel gekoppelt. Untersuchungen hierzu belegten eine Dosis-Wirkungs-Korrelation bei Patienten mit milden Infektionen [13], [25]. Schwerstkranke Patienten können unter Meropenem-Therapie paradoxerweise eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen [9], [31]. Gründe des Therapieversagens können in einer veränderten Pharmakokinetik im Rahmen einer schweren Erkrankung liegen. Eine veränderte Volumenverteilung, ein reduziertes Herzzeitvolumen, einhergehend mit einer verminderten Gewebepерfusion und einer beeinträchtigten renalen Clearance beeinflussen die Metabolisierung von Meropenem. Somit drohen sowohl Unter- als auch Überdosierungen [32]. Für eine suffiziente antiinfektive Therapie ist vor allem das Vermeiden einer Unterdosierung mit einem damit verbundenem Wirkverlust von Bedeutung. Ein effektives Drugmonitoring kann hilfreich sein, die Plasmaspiegel zu bestimmen und aufrecht zu erhalten. So können Meropenem-Plasmaspiegel z.B. mittels Ultra performance liquid Chromatographie (UPLC-MS) gemessen werden [17], [116], was allerdings zeit- und kostenintensiv ist. Darüber hinaus bleiben die Messungen nur speziellen Laboreinrichtungen vorbehalten und sind somit nicht flächendeckend in der alltäglichen klinischen Praxis anwendbar. Hierdurch entsteht eine Divergenz zwischen schneller Therapieentscheidung und dem Erhalt der Laborergebnisse. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden Untersuchung keine Plasmaspiegel von Meropenem bestimmt wurden, die womöglich wesentlich zum Verständnis der gefunden Veränderungen beitragen könnten. Auch ist die Substanz Meropenem selbst nicht in der Ausatemluft nachweisbar. Die gefundenen VOCs stellen jedoch einen ersten wichtigen Baustein für eine mögliche nicht-invasive Diagnose und Therapiesteuerung bei septischen Patienten dar.

5.3 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich das Exhalom der beatmeten Ratten nach Induktion einer polymikrobiellen Sepsis und der nachfolgenden Bolusapplikation von 40 mg/kg/KG Meropenem von scheinoperierten Versuchstieren mit der gleichen Meropenembehandlung signifikant unterscheidet.

In vorausgegangenen Untersuchungen wurden bereits die flüchtigen organischen Verbindungen 1-Propanol, 2-Hexanon, 3-Pentanon und Aceton als mögliche Kandidaten für eine Unterscheidung zwischen Sepsis und scheinoperierten Ratten identifiziert. In der vorliegenden Arbeit fanden sich neben den vier oben aufgeführten VOCs noch Acetophenon, Butanal, Cyclohexanon und 1,2-Butandiol als weitere mögliche Marker, die eine Unterscheidung zwischen septischen und „gesunden“ Tieren nach Gabe des Antibiotikums Meropenem ermöglichen könnten.

Ob die hier gefundenen und abgeatmeten flüchtigen organischen Verbindungen mit dem Metabolismus oder der bakteriziden Wirkung von Meropenem in Verbindung gebracht werden können und ob eine Korrelation mit im Blut gemessenen Plasmaspiegeln möglich ist, bleibt aktuell noch ungewiss und ist Bestandteil weiterer Forschungsbemühungen.

In Zeiten steigender Resistenzen von Bakterien und einer abnehmenden Anzahl neu entwickelter Antibiotika könnte es in Zukunft mit Hilfe der IMS-Atemluftanalyse gelingen, die Diagnose der Sepsis um ein nicht-invasives, bettseitiges Analyseverfahren zu erweitern und die erhaltenen Erkenntnisse für eine antibiotische Therapiesteuerung einzusetzen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] ALBERTI, CORINNE ; BRUN-BUISSON, CHRISTIAN ; BURCHARDI, HILMAR ; MARTIN, CLAUDIO ; GOODMAN, SERGEY ; ARTIGAS, ANTONIO ; SICIGNANO, ALBERTO ; PALAZZO, MARK ; MORENO, RUI ; U. A.: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. In: *Intensive care medicine* Bd. 28 (2002), Nr. 2, S. 108–21
- [2] ALBRECHT, F W ; HÜPPE, T ; FINK, T ; MAURER, F ; WOLF, A ; WOLF, B ; VOLK, T ; BAUMBACH, J I ; KREUER, S: Influence of the respirator on volatile organic compounds: an animal study in rats over 24 hours. In: *Journal of breath research* Bd. 9 (2015), Nr. 1, S. 016007
- [3] DE BACKER, DANIEL ; ORBEGOZO CORTES, DIEGO ; DONADELLO, KATIA ; VINCENT, JEAN-LOUIS: Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. In: *Virulence* Bd. 5 (2013), Nr. 1, S. 73–79
- [4] BAKER, C C ; CHAUDRY, I H ; GAINES, H O ; BAUE, A E: Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. In: *Surgery* Bd. 94 (1983), Nr. 2, S. 331–5
- [5] BALK, ROBERT A: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? In: *Virulence* Bd. 5 (2014), Nr. 1, S. 20–6
- [6] BAUER, P ; LUSH, C W ; KVIETYS, P R ; RUSSELL, J M ; GRANGER, D N: Role of endotoxin in the expression of endothelial selectins after cecal ligation and perforation. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* Bd. 278 (2000), Nr. 5, S. R1140–7
- [7] BAUMBACH, JÖRG INGO: Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. In: *Journal of breath research* Bd. 3 (2009), S. 034001
- [8] BAYER, OLE ; REINHART, KONRAD ; SAKR, YASSER ; KABISCH, BJOERN ; KOHL, MATTHIAS ; RIEDEMANN, NIELS C ; BAUER, MICHAEL ; SETTMACHER, UTZ ; HEKMAT, KHOSRO ; U. A.: Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. In: *Critical care medicine* Bd. 39 (2011), Nr. 6, S. 1335–42
- [9] BEHRE, G ; LINK, H ; MASCHMEYER, G ; MEYER, P ; PAAZ, U ; WILHELM, M ; HIDDEMANN, W: Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. In: *Annals of hematology* Bd. 76 (1998), Nr. 2, S. 73–80
- [10] BESSA, VASILIKI ; DARWICHE, KAID ; TESCHLER, HELMUT: Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry (2011), S. 7–13 — ISBN 1212701100
- [11] BONE, R C ; SIBBALD, W J ; SPRUNG, C L: The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. In: *Chest* Bd. 101 (1992), Nr. 6, S. 1481–3
- [12] BOS, LIEUWE D J ; VAN WALREE, INEZ C ; KOLK, AREND H J ; JANSSEN, HANS-GERD ; STERK, PETER J ; SCHULTZ, MARCUS J: Alterations in exhaled breath metabolite-mixtures in two rat

- models of lipopolysaccharide-induced lung injury. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* Bd. 115 (2013), Nr. 10, S. 1487–95
- [13] BRISMAR, B ; MALMBORG, A S ; TUNEVALL, G ; LINDGREN, V ; BERGMAN, L ; MENTZING, L O ; NYSTRÖM, P O ; ANSÉHN, S ; BÄCKSTRAND, B ; U. A.: Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* Bd. 35 (1995), Nr. 1, S. 139–48
- [14] BRUNKHORST, F M: [Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* Bd. 41 (2006), Nr. 1, S. 43–4
- [15] BRUNKHORST, F M ; WEGSCHEIDER, K ; FORYCKI, Z F ; BRUNKHORST, R: Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. In: *Intensive care medicine* Bd. 26 Suppl 2 (2000), S. S148–52
- [16] BRUNKHORST, F. M. ; GASTMEIER, P. ; KERN, W. ; KRÜGER, W. ; MAYER, K. ; WEIMANN, A. ; WELTE, T. ; PUTENSEN, C. ; WERDAN, K. ; U. A.: Prävention und Nachsorge der Sepsis : 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). In: *Internist* Bd. 51 (2010), Nr. 7, S. 925–932
- [17] CARLIER, MIEKE ; STOVE, VERONIQUE ; ROBERTS, JASON A ; VAN DE VELDE, ERIC ; DE WAELE, JAN J ; VERSTRAETE, ALAIN G: Quantification of seven β -lactam antibiotics and two β -lactamase inhibitors in human plasma using a validated UPLC-MS/MS method. In: *International journal of antimicrobial agents* Bd. 40 (2012), Nr. 5, S. 416–22
- [18] COHEN, JONATHAN: The immunopathogenesis of sepsis. In: *Nature* Bd. 420, Nr. 6917, S. 885–91
- [19] CUMERAS, R ; FIGUERAS, E ; DAVIS, C E ; BAUMBACH, J I ; GRÀCIA, I: Review on ion mobility spectrometry. Part 2: hyphenated methods and effects of experimental parameters. In: *The Analyst* Bd. 140 (2015), Nr. 5, S. 1391–410
- [20] CUMERAS, R ; FIGUERAS, E ; DAVIS, C E ; BAUMBACH, J I ; GRÀCIA, I: Review on ion mobility spectrometry. Part 1: current instrumentation. In: *The Analyst* Bd. 140 (2015), Nr. 5, S. 1376–90
- [21] DARWICHE, KAID ; BAUMBACH, JOERG INGO ; SOMMERWERCK, URTE ; TESCHLER, HELMUT ; FREITAG, LUTZ: Bronchoscopically obtained volatile biomarkers in lung cancer. In: *Lung* Bd. 189 (2011), Nr. 6, S. 445–52
- [22] DEJAGER, LIEN ; PINHEIRO, IRIS ; DEJONCKHEERE, ÉLINE ; LIBERT, CLAUDE: Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? In: *Trends in microbiology* Bd. 19 (2011), Nr. 4, S. 198–208
- [23] DENZER, W ; HANCOCK, G ; ISLAM, M ; LANGLEY, C E ; PEVERALL, R ; RITCHIE, G A D ; TAYLOR, D: Trace species detection in the near infrared using Fourier transform broadband cavity enhanced absorption spectroscopy: initial studies on potential breath analytes. In: *The Analyst* Bd. 136 (2011), Nr. 4, S. 801–6
- [24] DINARELLO, C A: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the

- pathogenesis of septic shock. In: *Chest* Bd. 112 (1997), Nr. 6 Suppl, S. 321S–329S
- [25] DRUSANO, G L ; LODE, H ; EDWARDS, J R: Meropenem: clinical response in relation to in vitro susceptibility. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* Bd. 6 (2000), Nr. 4, S. 185–94
- [26] EICEMAN, G.A.; KELLY, K.; NAZAROV, E.G.: Nitric oxide as a reagent gas in ion mobility spectrometry. In: *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* Bd. 5 (2002), S. 22–30
- [27] ENGEL, CHRISTOPH ; BRUNKHORST, FRANK M ; BONE, HANS-GEORG ; BRUNKHORST, REINHARD ; GERLACH, HERWIG ; GROND, STEFAN ; GRUENDLING, MATTHIAS ; HUHLE, GUENTER ; JASCHINSKI, ULRICH ; U. A.: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. In: *Intensive care medicine* Bd. 33 (2007), Nr. 4, S. 606–18
- [28] ENGELMANN, L ; BELLMANN, R: [Adequate antibiotic therapy in intensive care units]. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* Bd. 109 (2014), Nr. 3, S. 154–5
- [29] *Fachinformation Meropenem 500mg*. URL <http://www.fachinfo.de/pdf/007113>. - abgerufen am 2016-02-07
- [30] FANG, XIANGSHAO ; TANG, WANCHUN ; SUN, SHIJIE ; HUANG, LEI ; CHANG, YUN-TE ; CASTILLO, CARLOS ; WEIL, MAX HARRY: Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. In: *Critical care medicine* Bd. 34 (2006), Nr. 12 Suppl, S. S447–53
- [31] FELD, R ; DEPAUW, B ; BERMAN, S ; KEATING, A ; HO, W: Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* Bd. 18 (2000), Nr. 21, S. 3690–8
- [32] FELTON, T W ; HOPE, W W ; ROBERTS, J A: How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? In: *Diagnostic microbiology and infectious disease* Bd. 79 (2014), Nr. 4, S. 441–7
- [33] FINK, TOBIAS ; ALBRECHT, FREDERIC W ; MAURER, FELIX ; KLEBER, ASTRID ; HÜPPE, TOBIAS ; SCHNAUBER, KRISTINA ; WOLF, BEATE ; BAUMBACH, JÖRG I ; VOLK, THOMAS ; U. A.: Exhalation pattern changes during fasting and low dose glucose treatment in rats. In: *Analytical and bioanalytical chemistry* Bd. 407 (2015), Nr. 13, S. 3763–73
- [34] FINK, TOBIAS ; BAUMBACH, JÖRG I ; KREUER, SASCHA: Ion mobility spectrometry in breath research. In: *Journal of breath research* Bd. 8 (2014), Nr. 2, S. 027104
- [35] FINK, TOBIAS ; GLAS, MICHAEL ; WOLF, ALEXANDER ; KLEBER, ASTRID ; REUS, ERIK ; WOLFF, MARTIN ; KIEFER, DANIEL ; WOLF, BEATE ; RENSING, HAUKE ; U. A.: Melatonin receptors mediate improvements of survival in a model of polymicrobial sepsis. In: *Critical care medicine* Bd. 42 (2014), Nr. 1, S. e22–31
- [36] FINK, TOBIAS ; HEYMANN, PAUL ; TAHA-MELITZ, STEFANIE ; TAHA, ANAS ; WOLF, BEATE ; RENSING, HAUKE ; VOLK, THOMAS ; MATHES, ALEXANDER M: Dobutamine pretreatment improves survival, liver function, and hepatic microcirculation after polymicrobial sepsis in rat. In: *Shock (Augusta, Ga.)* Bd. 40 (2013), Nr. 2, S. 129–35

- [37] FINK, TOBIAS ; WOLF, ALEXANDER ; MAURER, FELIX ; ALBRECHT, FREDERIC W ; HEIM, NATHALIE ; WOLF, BEATE ; HAUSCHILD, ANNE C ; BÖDEKER, BERTRAM ; BAUMBACH, JÖRG I ; U. A.: Volatile Organic Compounds during Inflammation and Sepsis in Rats: A Potential Breath Test Using Ion-mobility Spectrometry. In: *Anesthesiology* (2014)
- [38] GALASSETTI, PIETRO R. ; NOVAK, BRIAN ; NEMET, DAN ; ROSE-GOTTRON, CHRISTIE ; COOPER, DAN M. ; MEINARDI, SIMONE ; NEWCOMB, ROBERT ; ZALDIVAR, FRANK ; BLAKE, DONALD R.: Breath Ethanol and Acetone as Indicators of Serum Glucose Levels: An Initial Report. In: *Diabetes Technology & Therapeutics* Bd. 7 (2005), Nr. 1, S. 115–123
- [39] GASTMEIER, PETRA ; GEFFERS, CHRISTINE ; HERRMANN, MATHIAS ; LEMMEN, SEBASTIAN ; SALZBERGER, BERND ; SEIFERT, HARALD ; KERN, WINFRIED ; FÄTKENHEUER, GERD: [Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* Bd. 141 (2016), Nr. 6, S. 421–6
- [40] GEFFERS, CHRISTINE ; MAECHLER, FRIEDERIKE ; BEHNKE, MICHAEL ; GASTMEIER, PETRA: [Multiresistente Erreger - Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung]. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* Bd. 51 (2016), Nr. 2, S. 104–11
- [41] GHIMENTI, S ; TABUCCHI, S ; LOMONACO, T ; DI FRANCESCO, F ; FUOCO, R ; ONOR, M ; LENZI, S ; TRIVELLA, M G: Monitoring breath during oral glucose tolerance tests. In: *Journal of Breath Research* Bd. 7 (2013), Nr. 1, S. 017115
- [42] GREITER, M B ; KECK, L ; SIEGMUND, T ; HOESCHEN, C ; OEH, U ; PARETZKE, H G: Differences in exhaled gas profiles between patients with type 2 diabetes and healthy controls. In: *Diabetes technology & therapeutics* Bd. 12 (2010), Nr. 6, S. 455–63
- [43] GROSSHERR, MARTIN ; HENGSTENBERG, ANDREAS ; MEIER, TORSTEN ; DIBBELT, LEIF ; GERLACH, KLAUS ; GEHRING, HARTMUT: Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation. In: *Anesthesiology* Bd. 104 (2006), Nr. 4, S. 786–90
- [44] GUAMÁN, ANA V ; CARRERAS, ALBA ; CALVO, DANIEL ; AGUDO, IDOYA ; NAVAJAS, DANIEL ; PARDO, ANTONIO ; MARCO, SANTIAGO ; FARRÉ, RAMON: Rapid detection of sepsis in rats through volatile organic compounds in breath. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* Bd. 881–882, Elsevier B.V. (2012), S. 76–82
- [45] HAGEL, S ; PLETZ, M W ; BRUNKHORST, F M ; SEIFERT, H ; KERN, W V: [Bacteremia and sepsis]. In: *Der Internist* Bd. 54 (2013), Nr. 4, S. 399–407
- [46] HANDA, H ; INOUE, N ; YONEMURA, Y ; MADDULA, S ; BAUMBACH, J I ; MIYAZAWA, T: Volatile metabolites arising from lung cancer in Japan, S. 141–142
- [47] HARRISON, DAVID A ; WELCH, CATHERINE A ; EDDLESTON, JANE M: The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. In: *Critical care (London, England)* Bd. 10 (2006), Nr. 2, S. R42

- [48] HEIDEMANN, SABRINA M. ; SANDHU, HITESH ; KOVACEVIC, NATALIJA ; PHUMEETHAM, SUWANNEE ; SOLOMON, REKHA: Detection of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in exhaled breath condensate of rats with pneumonia due to staphylococcal enterotoxin B. In: *Experimental Lung Research* Bd. 37 (2011), Nr. 9, S. 563–567
- [49] HENGERICS SZABÓ, ALEXANDRA ; PODOLEC, PETER ; FERENCZY, VIKTÓRIA ; KUBINEC, RÓBERT ; BLÁŠKO, JAROSLAV ; SOJÁK, LADISLAV ; GÓROVÁ, RENÁTA ; ADDOVÁ, GABRIELA ; OSTROVSKÝ, IVAN ; U. A.: The analysis of linear and monomethylalkanes in exhaled breath samples by GC \times GC-FID and GC-MS/MS. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* Bd. 978–979 (2015), S. 62–9
- [50] HOLLENBERG, STEVE M.: Think locally: evaluation of the microcirculation in sepsis. In: *Intensive Care Medicine* Bd. 36 (2010), Nr. 11, S. 1807–1809
- [51] HUANG, YING ; ZHOU, MEIYI ; SUN, HAIPENG ; WANG, YIBIN: Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? In: *Cardiovascular research* Bd. 90 (2011), Nr. 2, S. 220–3
- [52] IYAMA, K ; HAJRA, L ; IYAMA, M ; LI, H ; DICHIARA, M ; MEDOFF, B D ; CYBULSKY, M I: Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. In: *Circulation research* Bd. 85 (1999), Nr. 2, S. 199–207
- [53] JANFELT, CHRISTIAN ; FRANDSEN, HELLE ; LAURITSEN, FRANTS R.: Characterization of a mini membrane inlet mass spectrometer for on-site detection of contaminants in both aqueous and liquid organic samples. In: *Rapid Communications in Mass Spectrometry* Bd. 20, John Wiley & Sons, Ltd. (2006), Nr. 9, S. 1441–1446
- [54] JANSSON, B O ; LARSSON, B T: Analysis of organic compounds in human breath by gas chromatography-mass spectrometry. In: *The Journal of laboratory and clinical medicine* Bd. 74 (1969), Nr. 6, S. 961–6
- [55] JENA, FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT: AWMF online Leitlinienreport Prävention , Diagnose , Therapie und Nachsorge der Sepsis (2010)
- [56] JÜNGER, MELANIE ; BÖDEKER, BERTRAM ; BAUMBACH, JÖRG INGO: Peak assignment in multi-capillary column-ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography-mass spectrometry for VOC analysis. In: *Analytical and bioanalytical chemistry* Bd. 396 (2010), Nr. 1, S. 471–82
- [57] KALAPOŠ, MIKLÓS PÉTER: On the mammalian acetone metabolism: from chemistry to clinical implications. In: *Biochimica et biophysica acta* Bd. 1621 (2003), Nr. 2, S. 122–39
- [58] KARAMPATAKIS, THEODOROS ; ANTACHOPOULOS, CHARALAMPOS ; IOSIFIDIS, ELIAS ; TSAKRIS, ATHANASSIOS ; ROILIDES, EMMANUEL: Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Greece. In: *Future microbiology* Bd. 11 (2016), S. 809–23
- [59] KARASEK, F W ; HILL, H H ; KIM, S H: Plasma chromatography of heroin and cocaine with mass-identified mobility spectra. In: *Journal of chromatography* Bd. 117 (1976), Nr. 2, S. 327–36

- [60] KARASEK, F.W. ; CLEMENT, R.E.: *Basic Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Principles and Techniques*, 2012 — ISBN 0080929060
- [61] KARIMOVA, A ; PINSKY, D J: The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. In: *Intensive care medicine* Bd. 27 (2001), Nr. 1, S. 19–31
- [62] KELLER, T ; MIKI, A ; REGENSCHIT, P ; DIRNHOFER, R ; SCHNEIDER, A ; TSUCHIHASHI, H: Detection of designer drugs in human hair by ion mobility spectrometry (IMS). In: *Forensic science international* Bd. 94 (1998), Nr. 1-2, S. 55–63
- [63] KIEFER, DANIEL: *Dissertation*. URL http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2014/5787/pdf/Dissertation_Daniel_Kiefer_geb._29.04.1987.pdf f. - abgerufen am 2015-12-28
- [64] KITZES-COHEN, RUTH ; FARIN, DINA ; PIVA, GUILLERMO ; DE MYTTENAERE-BURSZTEIN, SYLVIE ANNE: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* Bd. 19 (2002), Nr. 2, S. 105–110
- [65] KLEBER, ASTRID ; MAURER, FELIX ; LORENZ, DOMINIK ; WOLF, BEATE ; ALBRECHT, FREDERIC ; SHOPOVA, TEODORA ; SESSLER, DANIEL I ; VOLK, THOMAS ; KREUER, SASCHA ; U. A.: Metabolism of 3-pentanone under inflammatory conditions. In: *Journal of Breath Research* Bd. 10 (2016), Nr. 4, S. 047101
- [66] KOLLA, PETER: Detecting Hidden Explosives. In: *Analytical Chemistry* Bd. 67, American Chemical Society (1995), Nr. 5, S. 184A–189A
- [67] KOPERNA, T ; SCHULZ, F: Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. In: *World journal of surgery* Bd. 24 (2000), Nr. 1, S. 32–7
- [68] KREUER, S. ; HAUSCHILD, A. ; FINK, T. ; BAUMBACH, J. I. ; MADDULA, S. ; VOLK, TH.: Two different approaches for pharmacokinetic modeling of exhaled drug concentrations. In: *Scientific Reports* Bd. 4 (2014), S. 5423
- [69] KUMAR, ANAND ; ROBERTS, DANIEL ; WOOD, KENNETH E ; LIGHT, BRUCE ; PARRILLO, JOSEPH E ; SHARMA, SATENDRA ; SUPPES, ROBERT ; FEINSTEIN, DANIEL ; ZANOTTI, SERGIO ; U. A.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. In: *Critical care medicine* Bd. 34 (2006), Nr. 6, S. 1589–96
- [70] KUMAR, ANAND ; ZARYCHANSKI, RYAN ; LIGHT, BRUCE ; PARRILLO, JOSEPH ; MAKI, DENNIS ; SIMON, DAVE ; LAPORTA, DENNY ; LAPINSKY, STEVE ; ELLIS, PAUL ; U. A.: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. In: *Critical care medicine* Bd. 38 (2010), Nr. 9, S. 1773–85
- [71] LANGEVIN, P. ; ANN. DE CHIM. PHYS. 5 (1905) 245: No Title
- [72] LANZA-JACOBY, S ; ROSATO, E ; BRACCIA, G ; TABARES, A: Altered ketone body metabolism during gram-negative sepsis in the rat. In: *Metabolism: clinical and experimental* Bd. 39 (1990), Nr. 11, S. 1151–7
- [73] LEOPOLD, JAN HENDRIK ; VAN HOOIJDONK, ROOSMARIJN T M ; STERK, PETER J ; ABU-HANNA, AMEEN

- ; SCHULTZ, MARCUS J ; BOS, LIEUWE D J: Glucose prediction by analysis of exhaled metabolites - a systematic review. In: *BMC anesthesiology* Bd. 14 (2014), S. 46
- [74] MADDULA, SASIDHAR ; RABIS, THOMAS ; SOMMERWERCK, URTE ; ANHENN, OLAF ; DARWICHE, KAID ; FREITAG, LUTZ ; TESCHLER, HELMUT ; BAUMBACH, JÖRG INGO: Correlation analysis on data sets to detect infectious agents in the airways by ion mobility spectrometry of exhaled breath. In: *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* Bd. 14 (2011), Nr. 4, S. 197–206
- [75] MAIER, STEFAN ; TRAEGER, TOBIAS ; ENTLEUTNER, MARKUS ; WESTERHOLT, ALEXANDRA ; KLEIST, BRITTA ; HÜSER, NORBERT ; HOLZMANN, BERNHARD ; STIER, ALBRECHT ; PFEFFER, KLAUS ; U. A.: Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. In: *Shock (Augusta, Ga.)* Bd. 21 (2004), Nr. 6, S. 505–11
- [76] MARCONDES-BRAGA, FABIANA G ; GUTZ, IVANO G R ; BATISTA, GUILHERME L ; SALDIVA, PAULO H N ; AYUB-FERREIRA, SILVIA M ; ISSA, VICTOR S ; MANGINI, SANDRIGO ; BOCCHI, EDIMAR A ; BACAL, FERNANDO: Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity. In: *Chest* Bd. 142 (2012), Nr. 2, S. 457–66
- [77] MARRE, REINHARD: *Klinische Infektiologie*. München : Urban & Fischer, 2000 — ISBN 3-437-21740-2
- [78] MARSHALL, JOHN C ; REINHART, KONRAD: Biomarkers of sepsis. In: *Critical care medicine* Bd. 37 (2009), Nr. 7, S. 2290–8
- [79] MAURER, F ; LORENZ, D J ; PIELSTICKER, G ; VOLK, T ; SESSLER, D I ; BAUMBACH, J I ; KREUER, S: Adherence of volatile propofol to various types of plastic tubing. In: *Journal of Breath Research* Bd. 11 (2017), Nr. 1, S. 016009
- [80] MAURER, F. ; HAUSCHILD, A.-C. ; EISINGER, K. ; BAUMBACH, J. ; MAYOR, A. ; BAUMBACH, J. I.: MIMA—a software for analyte identification in MCC/IMS chromatograms by mapping accompanying GC/MS measurements. In: *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* Bd. 17 (2014), Nr. 2, S. 95–101
- [81] MITCHELL, G A ; KASSOVSKA-BRATINOVA, S ; BOUKAFTANE, Y ; ROBERT, M F ; WANG, S P ; ASHMARINA, L ; LAMBERT, M ; LAPIERRE, P ; POTIER, E: Medical aspects of ketone body metabolism. In: *Clinical and investigative medicine. Médecine clinique et experimentale* Bd. 18 (1995), Nr. 3, S. 193–216
- [82] MOORE, LAURA J ; JONES, STEPHEN L ; KREINER, LAURA A ; MCKINLEY, BRUCE ; SUCHER, JOSEPH F ; TODD, S ROB ; TURNER, KRISTA L ; VALDIVIA, ALICIA ; MOORE, FREDERICK A: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. In: *The Journal of trauma* Bd. 66 (2009), Nr. 6, S. 1539–46; discussion 1546–7
- [83] MÜLLER-WERDAN, U ; PRONDZINSKY, R ; WITTHAUT, R ; STACHE, N ; HEINROTH, K ; KUHN, C ; SCHMIDT, H ; BUSCH, I ; WERDAN, K: [The heart in infection and MODS (multiple organ dysfunction syndrome)]. In: *Wiener klinische Wochenschrift* Bd. 109 Suppl (1997), S. 3–24
- [84] NELSON, N ; LAGESSON, V ; NOSRATABADI, A R ; LUDVIGSSON, J ; TAGESSON, C: Exhaled isoprene

- and acetone in newborn infants and in children with diabetes mellitus. In: *Pediatric research* Bd. 44 (1998), Nr. 3, S. 363–7
- [85] NEUHAUS, STEPHANIE ; SEIFERT, LUZIA ; VAUTZ, WOLFGANG ; NOLTE, JÜRGEN ; BUFE, ALBRECHT ; PETERS, MARCUS: Comparison of metabolites in exhaled breath and bronchoalveolar lavage fluid samples in a mouse model of asthma. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* Bd. 111 (2011), Nr. 4, S. 1088–95
- [86] NICOLAU, DAVID P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* Bd. 47 Suppl 1 (2008), S. S32–40
- [87] NITENBERG, RARD ; TANCRE, CYRILLE ; BLOT, O I S ; SCHMIDT, ERIC ; LECLERCQ, BERNARD: Earlier Positivity of Central-Venous- versus Peripheral-Blood Cultures Is Highly Predictive of Catheter-Related Sepsis Bd. 36 (1998), Nr. 1, S. 105–109
- [88] O'BRIEN, JAMES M ; ALI, NAEEM A ; ABRAHAM, EDWARD: Year in review 2007: Critical Care--multiple organ failure and sepsis. In: *Critical care (London, England)* Bd. 12 (2008), Nr. 5, S. 228
- [89] OHTOSHI, M ; JIKKO, A ; ASANO, M ; UCHIDA, K ; OZAWA, K ; TOBE, T: Ketogenesis during sepsis in relation to hepatic energy metabolism. In: *Research in experimental medicine. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschliesslich experimenteller Chirurgie* Bd. 184 (1984), Nr. 4, S. 209–19
- [90] PAGONAS, NIKOLAOS ; VAUTZ, WOLFGANG ; SEIFERT, LUZIA ; SLODZINSKI, RAFAEL ; JANKOWSKI, JOACHIM ; ZIDEK, WALTER ; WESTHOFF, TIMM H: Volatile organic compounds in uremia. In: *PloS one* Bd. 7 (2012), Nr. 9, S. e46258
- [91] PAILLA, K ; EL-MIR, M Y ; CYNOBER, L ; BLONDE-CYNOBER, F: Cytokine-mediated inhibition of ketogenesis is unrelated to nitric oxide or protein synthesis. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* Bd. 20 (2001), Nr. 4, S. 313–7
- [92] PANACEK, EDWARD A ; MARSHALL, JOHN C ; ALBERTSON, TIMOTHY E ; JOHNSON, DAVID H ; JOHNSON, STEVEN ; MACARTHUR, RODGER D ; MILLER, MARK ; BARCHUK, WILLIAM T ; FISCHKOFF, STEVEN ; U. A.: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. In: *Critical care medicine* Bd. 32 (2004), Nr. 11, S. 2173–82
- [93] PAULING, LINUS ; ROBINSON, ARTHUR B ; TERANISHIT, R O Y ; CARY, PAUL: Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography Bd. 68 (1971), Nr. 10, S. 2374–2376
- [94] *Pharmazeutische Zeitung online: Sepsis: Gefährliches Gefecht im Körper.* URL <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=40662>. - abgerufen am 2016-02-03
- [95] PRESTON, J. M. ; KARASEK, F. W. ; KIM, S. H.: Plasma chromatography of phosphorus esters. In: *Analytical Chemistry* Bd. 49, American Chemical Society (1977), Nr. 12, S. 1746–1750
- [96] PRŮCHA, M ; HEROLD, I ; ZAZULA, R ; DUBSKÁ, L ; KAVKA, B ; DOSTÁL, M: [Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of

- patients with sepsis syndrome in intensive care units]. In: *Vnitřní lékařství* Bd. 49 (2003), Nr. 7, S. 541–7
- [97] PSCHYREMBEL, WILLIBALD: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin [u.a.] : De Gruyter, 2014 — ISBN 978-3-11-033997-0
- [98] RABIS, T ; SOMMERWERCK, U ; ANHENN, O: Detection of infectious agents in the airways by ion mobility spectrometry of exhaled breath (2011), S. 187–195 — ISBN 1212701100
- [99] RIVERS, E ; NGUYEN, B ; HAVSTAD, S ; RESSLER, J ; MUZZIN, A ; KNOBLICH, B ; PETERSON, E ; TOMLANOVICH, M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. In: *The New England journal of medicine* Bd. 345 (2001), Nr. 19, S. 1368–77
- [100] VAN RULER, ODDEKE ; LAMME, BAS ; GOUMA, DIRK J ; REITSMA, JOHANNES B ; BOERMEESTER, MARIA A: Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. In: *Critical care medicine* Bd. 35 (2007), Nr. 2, S. 468–76
- [101] SAGY, MAYER ; AL-QAQAA, YASIR ; KIM, PAUL: Definitions and pathophysiology of sepsis. In: *Current problems in pediatric and adolescent health care* Bd. 43 (2013), Nr. 10, S. 260–3
- [102] SANDIUMENGE, ALBERTO ; DIAZ, EMILI ; BODÍ, MARIA ; RELLO, JORDI: Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of „The Tarragona Strategy“. In: *Intensive care medicine* Bd. 29 (2003), Nr. 6, S. 876–83
- [103] SCHEIERMANN, PATRICK ; HOEGL, SANDRA ; HOFSTETTER, CHRISTIAN ; PFEILSCHIFTER, JOSEF ; ZWISSLER, BERNHARD ; MÜHL, HEIKO ; BOOST, KIM A ; SCHELLER, BERTRAM: Comparing hemodynamics, blood gas analyses and proinflammatory cytokines in endotoxemic and severely septic rats. In: *International immunopharmacology* Bd. 11 (2011), Nr. 6, S. 719–23
- [104] SCHEIERMANN, PATRICK ; HOEGL, SANDRA ; REVERMANN, MARC ; AHLUWALIA, DEVAN ; ZANDER, JOHANNES ; BOOST, KIM A. ; NGUYEN, THACH ; ZWISSLER, BERNHARD ; MUHL, HEIKO ; U. A.: Cecal Ligation and Incision: An Acute Onset Model of Severe Sepsis in Rats. In: *Journal of Surgical Research* Bd. 151 (2009), S. 132–137 — ISBN 1095-8673 (Electronic)r0022-4804 (Linking)
- [105] SCHMITZ, ROLAND PH ; KELLER, PETER M ; BAIER, MICHAEL ; HAGEL, STEFAN ; PLETZ, MATHIAS W ; BRUNKHORST, FRANK M: Quality of blood culture testing - a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. In: *Critical care (London, England)* Bd. 17, Critical Care (2013), Nr. 5, S. R248
- [106] SCHUMANN, A.: *Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit der Ionenmobilitätsspektrometrie als Detektionsverfahren für flüchtige Thermolyseprodukte bei der Entstehung von Bränden*. URL <http://duepublico.uni-duisburg-essen.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-5153/inhalt.htm>. - abgerufen am 2014-12-23
- [107] SCHUMANN, A.: *Einführung in die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS)*, 2001
- [108] SEBASTIAN SUERBAUM, HELMUT HAHN, GERD-DIETER BURCHARD, STEFAN H. E. KAUFMANN, THOMAS

- F. SCHULZ: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. URL <http://www.amazon.de/Medizinische-Mikrobiologie-Infektiologie-Springer-Lehrbuch-Sebastian/dp/3642241662>. - abgerufen am 2014-12-28. — 2012
- [109] *Sepsis-3: Neue Definition stellt Organversagen in den Mittelpunkt*. URL <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65831>. — Deutsches Ärzteblatt
- [110] SEYMOUR, CHRISTOPHER W. ; LIU, VINCENT X. ; IWASHYNA, THEODORE J. ; BRUNKHORST, FRANK M. ; REA, THOMAS D. ; SCHERAG, ANDRÉ ; RUBENFELD, GORDON ; KAHN, JEREMY M. ; SHANKAR-HARI, MANU ; U. A.: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. In: *JAMA* Bd. 315, American Medical Association (2016), Nr. 8, S. 762
- [111] SINGER, MERVYN ; DEUTSCHMAN, CLIFFORD S. ; SEYMOUR, CHRISTOPHER WARREN ; SHANKAR-HARI, MANU ; ANNANE, DJILLALI ; BAUER, MICHAEL ; BELLOMO, RINALDO ; BERNARD, GORDON R. ; CHICHE, JEAN-DANIEL ; U. A.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). In: *JAMA* Bd. 315, American Medical Association (2016), Nr. 8, S. 801
- [112] SOBEL, JACK D ; KARPAS, ZEEV ; LORBER, AVRAHAM: Diagnosing vaginal infections through measurement of biogenic amines by ion mobility spectrometry. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* Bd. 163, Elsevier Ireland Ltd (2012), Nr. 1, S. 81–4
- [113] TAKEUCHI, YUTAKA ; INOUE, TAKAAKI ; SUNAGAWA, MAKOTO: STUDIES ON THE STRUCTURES OF MEROPENEM(SM-7338) AND IT'S PRIMARY METABOLITE. In: *THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS* Bd. 46, Nr. 827
- [114] TAKITA, AKIRA ; MASUI, KENICHI ; KAZAMA, TOMIEI: On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. In: *Anesthesiology* Bd. 106 (2007), Nr. 4, S. 659–64
- [115] THOMSON, JOSEPH JOHN ; THOMSON, GEORGE PAGET: Conduction of electricity through gases, Cambridge Univ. Press (1923)
- [116] TRÖGER, UWE ; DRUST, ANDREAS ; MARTENS-LOBENHOFFER, JENS ; TANEV, IVAN ; BRAUN-DULLAEUS, RÜDIGER C ; BODE-BÖGER, STEFANIE M: Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. In: *International journal of antimicrobial agents* Bd. 40 (2012), Nr. 4, S. 370–2
- [117] TRUSCOTT, R J ; PULLIN, C J ; HALPERN, B ; HAMMOND, J ; HAAN, E ; DANKS, D M: The identification of 3-keto-2-methylvaleric acid and 3-hydroxy-2-methylvaleric acid in a patient with propionic acidemia. In: *Biomedical mass spectrometry* Bd. 6 (1979), Nr. 7, S. 294–300
- [118] *Use of Ion Mobility Spectrometry for the Preliminary Evaluation of Hazardous Military Waste Sites -Opportunities and Limitations*. URL <http://medatsoft.de/isims/pdf/1/CONTENT.PDF>. - abgerufen am 2015-12-28
- [119] VAUTZ, W ; ZIMMERMANN, D ; HARTMANN, M ; BAUMBACH, J I ; NOLTE, J ; JUNG, J: Ion mobility spectrometry for food quality and safety. In: *Food additives and contaminants* Bd. 23 (2006), Nr. 11, S. 1064–73

- [120] VAUTZ, WOLFGANG ; NOLTE, JÜRGEN ; BUFE, ALBRECHT ; BAUMBACH, JÖRG I ; PETERS, MARCUS: Analyses of mouse breath with ion mobility spectrometry: a feasibility study. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* Bd. 108 (2010), Nr. 3, S. 697–704
- [121] VAUTZ, WOLFGANG ; NOLTE, JÜRGEN ; FOBBE, RITA ; BAUMBACH, JÖRG INGO: Breath analysis-performance and potential of ion mobility spectrometry. In: *Journal of breath research* Bd. 3 (2009), Nr. 3, S. 036004
- [122] VINCENT, J L ; MORENO, R ; TAKALA, J ; WILLATTS, S ; DE MENDONÇA, A ; BRUINING, H ; REINHART, C K ; SUTER, P M ; THUIS, L G: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. In: *Intensive care medicine* Bd. 22 (1996), Nr. 7, S. 707–10
- [123] WANG, ZHENNAN ; WANG, CHUJI: Is breath acetone a biomarker of diabetes? A historical review on breath acetone measurements. In: *Journal of Breath Research* Bd. 7 (2013), Nr. 3, S. 037109
- [124] WEINSTEIN, M P ; MURPHY, J R ; RELLER, L B ; LICHTENSTEIN, K A: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. In: *Reviews of infectious diseases* Bd. 5, Nr. 1, S. 54–70
- [125] WENDEL, M ; HELLER, A R ; KOCH, T: [Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis]. In: *Der Anaesthetist* Bd. 58 (2009), Nr. 4, S. 343–52
- [126] WERDAN, KARL: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin : Springer Verlag, 2000
- [127] WICHTERMAN, K A ; BAUE, A E ; CHAUDRY, I H: Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. In: *The Journal of surgical research* Bd. 29 (1980), Nr. 2, S. 189–201
- [128] WILSON, H K: Breath analysis. Physiological basis and sampling techniques. In: *Scandinavian journal of work, environment & health* Bd. 12 (1986), Nr. 3, S. 174–92
- [129] WILSON, H K ; MONSTER, A C: New technologies in the use of exhaled breath analysis for biological monitoring. In: *Occupational and environmental medicine* Bd. 56 (1999), Nr. 11, S. 753–7
- [130] WOLF, A ; BAUMBACH, J I ; KLEBER, A ; MAURER, F ; MADDULA, S ; FAVROD, P ; JANG, M ; FINK, T ; VOLK, T ; U. A.: Multi-capillary column-ion mobility spectrometer (MCC-IMS) breath analysis in ventilated rats: a model with the feasibility of long-term measurements. In: *Journal of breath research* Bd. 8 (2014), Nr. 1, S. 016006

7 Danksagung

Abschließend möchte ich an dieser Stelle allen Personen danken, die wesentlich zu dem Erfolg der vorliegenden Doktorarbeit beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer, dem Leiter des Forschungslabors der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes. Herr Prof. Dr. med. Kreuer ermöglichte es mir als Mitarbeiter in seinem Labor mitwirken zu können. Darüber hinaus unterstützte er mich bei der Vorbereitung und der Präsentation des Posters auf dem Deutschen Anästhesiekongress 2014 in Leipzig. Vielen Dank dafür!

Ebenfalls danken möchte ich dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Thomas Volk. Durch seine Unterstützung der Forschungsarbeiten im Labor war die Durchführung der Experimente überhaupt erst möglich.

Herrn PD Dr. med. Tobias Fink gebührt ebenfalls ein ganz großes Dankeschön! Als mein Doktorvater und einer meiner direkten Ansprechpartner bezüglich der Korrektur der Doktorarbeit spielte er eine zentrale Rolle beim Gelingen dieser Arbeit. Vielen Dank, Tobias!

Namentlich sind darüber hinaus mein Betreuer Herr Dr. med. Frederic W. Albrecht und Herr Dr. rer. nat. Felix Maurer zu erwähnen. Ihr habt bei mir das Interesse der tierexperimentellen Forschung weiter entfachen können. Vielen Dank für die kollegiale-freundschaftliche Zusammenarbeit und die amüsante Zeit im Labor! Immer gerne bin ich zu jeder Tages- und Nachtzeit zu euch ins Labor gekommen. Dir, lieber Frederic, danke ich darüber hinaus sehr, dass du in der Endphase ebenfalls zur Kontrolle und Korrektur der Arbeit zur Verfügung gestanden hast. Vielen Dank!

Ohne die Unterstützung von Frau Beate Wolf wäre die Doktorarbeit nicht zustande gekommen. Sie führte mich in die ersten molekularbiologischen Arbeiten ein und war bei weiteren Fragen immer offen. Vielen Dank, Beate!

Meinen Mitdoktoranden Kristina Schnauber und Dietmar Philipp danke ich für die problemlose Abstimmung der Arbeitszeiten. Zusammen haben wir die anstrengenden Projekte gut meistern können.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die gesamte Unterstützung während meines Studiums und vor allem während der Zeit im Labor.