

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Ausatempluftanalyse bei beatmeten Intensivpatienten mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Mario Wachowiak

geboren am 11.04.1983 in Werne

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung (deutsch)	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung	5
2.1 Allgemeines zur Ausatemluftanalyse	5
2.1.1 Hintergründe der Atemluftanalyse	6
2.1.2 VOCs bei pathologischen Vorgängen	7
2.2 Relevante Messungen für die Intensivmedizin	9
2.2.1 Tierexperimentell	9
2.2.2 Etablierung eines IMS-Arbeitsplatzes für die Untersuchung von Patienten	11
2.3 Technik	11
2.3.1 Messen im Spurenbereich (ppb und ppt)	11
2.3.2 Messtechniken	12
2.3.2.1 Gaschromatographie / Massenspektrometrie	12
2.3.2.1.1 Gaschromatographie	12
2.3.2.1.2 Massenspektrometrie (MS)	13
2.3.2.1.3 Kopplung beider Verfahren	13
2.3.2.2 Elektronische Nase	14
2.3.2.3 Ionenmobilitätsspektrometrie	14
2.3.3 Die multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)	17
2.3.3.1 Die Multikapillarsäule (MCC)	17
2.3.3.2 Funktion und Vorteile der MCC-IMS	18
2.4 Fragestellung der Arbeit	19
3 Material und Methodik	21
3.1 Ethikkommission und Patientenaufklärung	21
3.1.1 Ethikantrag	21
3.1.2 Patientenaufklärung	21
3.2 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie	21
3.2.1 Aufbau und Funktion des MCC-IMS „Breath Discovery“	21
3.2.1.1 Ionenmobilitätsspektrometer	23
3.2.1.2 Multikapillarsäule MCC-OV5	24
3.2.2 Messeinstellungen und Messprotokoll	24
3.3 Messort Intensivstation	25
3.4 Intensivrespirator	25
3.5 Raumluftmessung auf der Intensivstation	26

3.6	Sauerstoff- und Druckluftmessungen aus dem zentralen Gasversorgungssystem	26
3.7	Messungen der Sauerstoffflaschen	28
3.8	Messung der Inspirationsluft	28
3.9	Patientenmessungen	29
3.10	Auswertung der MCC-IMS Signale	33
3.11	Definition des Peaks	35
3.12	Zuordnung zu flüchtigen organischen Verbindungen - VOCs	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Detektion und Zuordnung der VOCs	38
4.2	Raumluftmessungen	41
4.3	Sauerstoff und Druckluft aus der zentralen Gasversorgung	42
4.4	Messungen der Sauerstoffflaschen	42
4.5	Inspirationsluft	43
4.6	Patientenmessungen	43
4.7	Schnittmengen der Subgruppen	46
4.8	<i>Resorbierte und produzierte VOCs</i>	47
5	Diskussion	50
5.1	Diskussion der Ergebnisse	51
5.1.1	Zusammenhänge	51
5.1.2	Einzelne relevante VOCs	53
5.1.3	Systematik der VOCs in Anlehnung an ein Tiermodell	56
5.2	Wertung der Methodik	59
5.2.1	Ausatempluftanalyse	59
5.2.2	Wertung und Limitationen des Versuchsaufbaus	60
5.2.3	Zuordnung der flüchtigen organischen Verbindungen	62
5.3	Schlussfolgerung	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Publikationen	69
7.1	Publikationen zur aktuellen Arbeit	69
7.2	sonstige Publikationen	69
8	Danksagung	70
9	Lebenslauf	71
10	Anhang	71
10.1	Patienteninformation	72
10.2	Einverständniserklärung	75

Abkürzungsverzeichnis

BIPAP	biphasic positive airway pressure
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
COPD	"chronic obstructive pulmonary disease", dt.: chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure
et al.	et alii, et aliae
FN	feuchte Null-Messung
GC, der	Gaschromatograph
GC, die	Gaschromatographie
HME	„heat and moisture exchanger“, Beatmungsfilter
IMS, das	Ionenmobilitätsspektrometer
IMS, die	Ionenmobilitätsspektrometrie
IOI	interdisziplinäre operative Intensivstation
l	Liter
LPS	Lipopolysaccharid
m	Meter
MBq	Megabecquerel
MCC	„multi-capillary columns“, dt.: Multikapillarsäule
MCC-IMS, das	multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer
MCC-IMS, die	multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie
MIMA	MS-IMS-Mapper, Auswertungssoftware
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
MS, das	Massenspektrometer
MS, die	Massenspektrometrie
mV	Millivolt
ng	Nanogramm
nm	Nanometer

NSCLC	"non-small cell lung cancer", dt.: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
pg	Pikogramm
ppb	"parts per billion", 10^{-9} , dt.: ein Teil pro Milliarde
ppm	"parts per million", 10^{-6} , dt.: ein Teil pro Million
ppt	"parts per trillion", 10^{-12} , dt.: ein Teil pro Billion
PTFE	Polytetrafluorethylen
RT	"retention time", dt.: Retentionszeit
s.u.	siehe unten
SD	"standard deviation", dt.: Standardabweichung
TN	trockene Null-Messung
UV	ultraviolett
V	Volt
VOC	"Volatile Organic Compound", dt.: flüchtige organische Verbindung
z.B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (deutsch)

Die Analyse der Atemluft kann ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel in der Erkennung und Überwachung von Erkrankungen und ihres Verlaufs darstellen. Technische Weiterentwicklungen der seit langem bekannten Diagnostik per Geruchswahrnehmung ermöglichen umfangreiche Atemluftuntersuchungen des komplexen menschlichen Exhaloms, also der Gesamtheit der ausgeatmeten flüchtigen organischen Verbindungen. Dieses stellt besondere Ansprüche an die Methodik zur Analyse besonders bei kritisch kranken Patienten. Die multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS) stellt im Gegensatz zur Gaschromatographie oder Massenspektrometrie ein mobiles, bettseitig anwendbares Analyseverfahren dar, das im Spurenbereich bei Umgebungsdruck messen kann. Darüber hinaus erlaubt sie Online-Analysen mit der unmittelbaren Darstellung detektierter flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs). Die Anwendbarkeit bei analgosedierten Patienten während laufender Operationen konnte bereits gezeigt werden. Über die Gewinnung von Luftproben bei kritisch kranken Patienten auf einer durch zahlreiche Einflüsse geprägten Intensivstation ist hingegen bisher wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein Modell zur Ausatemluftanalyse bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation zu etablieren und damit das VOC-Spektrum der Ausatemluft über die Zeit zu dokumentieren. Zudem sollte eine Messung und Identifizierung flüchtiger organischer Verbindungen von den zur Beatmung genutzten Wandanschlüssen für Sauerstoff und Druckluft, der umgebenden Raumluft sowie der vom Intensivrespirator bereitgestellten Inspirationsluft zeigen, welchen Einfluss diese auf die Ausatemluftanalytik haben könnten.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (Ärztchammer des Saarlandes, Nr. 232/14) und Einwilligung der Patienten wurden mittels MCC-IMS insgesamt 618 Einzelmessungen durchgeführt; davon entfielen 186 Messungen auf die Untersuchung der Raumluft, 72 beziehungsweise 113 auf Messungen für die Wandanschlüsse von Sauerstoff und Druckluft, 60 Messungen auf transportable

Sauerstoffflaschen sowie 89 Messungen auf die Inspirationsluft und 98 Messungen auf die Expirationsluft der Patienten.

In allen Messungen zusammengenommen fanden sich 76 unterschiedliche flüchtige Verbindungen. In der Inspirationsluft des Patienten fanden sich insgesamt 12 VOCs, im Wandanschluss für Sauerstoff 4 und dem für Druckluft 5. Die Messung der transportablen Sauerstoffflaschen ergab 17 VOCs. Die aus einem Patientenzimmer auf der Intensivstation entnommene Raumluft enthielt insgesamt 34 unterschiedliche VOCs. Die größte Menge unterschiedlicher Verbindungen ergab sich aus der Expirationsmessung von Patienten. Insgesamt konnten hier 73 detektiert werden.

Der Großteil aller gefundenen flüchtigen Verbindungen ließ sich mithilfe einer Substanzdatenbank einer Substanz zuordnen. Mittels Datenbankabgleich konnten 48 VOCs zugeordnet werden, 41 davon eindeutig. Zwischen den einzelnen Luftfraktionen konnten durch gemeinsam auftretende VOCs Schnittmengen gebildet werden. Für die Ausatemluftanalyse sind vor allem solche flüchtige Substanzen interessant, die nur aus dem Patienten stammen, nicht aber in einem anderen Luftkompartiment auftauchen. Sie können als vom Patienten *produziert* deklariert werden. In der Summe sind 71 VOCs als *produzierte* flüchtige organische Verbindungen detektiert worden.

Diese Arbeit stellt die erste systematische Langzeitmessung bei beatmeten Intensivpatienten mit zusätzlicher Analyse der möglichen Einflussgrößen auf die Ausatemluftmessung dar, insbesondere zur Deskription möglicher Störeinflüsse und Kontaminationen. Weitere Langzeitmessungen bei beatmeten Patienten können nun basierend auf der hier vorgelegten Arbeit erfolgen, um weiterführende Fragestellungen zu beantworten. Die verschiedenen intensivmedizinisch relevanten Krankheitsentitäten oder interventionellen Verfahren stellen vielversprechende Ansätze dar.

1.2 Summary

The analysis of breath represents an important diagnostic resource in the identification and observation of an illness and its progression. Further technical developments of the long-known diagnosis per odour perception enable comprehensive breath examinations of the complex human exhalation. This places special demands on the methodology of the analysis in critically ill patients. In contrast to gas chromatography or mass spectrometry, the multi-capillary-column ion mobility spectrometer (MCC-IMS) represents a mobile, bedside usable analysis method that can measure in trace range with ambient pressure. Furthermore, it allows online-analysis with the immediate presentation of detectable volatile organic compounds (VOC). The use in operative settings has already been shown, whereas the rendering of air samples from critically ill patients in an intensive care unit that is much affected by numerous factors is little known until now.

The objective of this study was, therefore, to establish a model for exhaled air analysis in ventilated patients in an intensive care unit and to document the VOC-spectrum of the exhaled air fraction over time. In addition, a measurement and identification of volatile organic compounds from the ventilation wall sockets used for oxygen and compressed air, for ambient air, and for the inhaled air show what effect this can have on the exhalation air analytics. After approval by the local ethics committee (Saarland Medical Chamber, Ref.-No. 232/14) and patient consent, a total of 618 single measurements were performed applying the MCC-IMS; 186 measurements thereof were accounted for ambient air, 72 and 113 measurements for the ventilation wall socket for oxygen and compressed air respectively, 60 measurements for the transportable oxygen cylinders, 89 measurements for inhaled air, and 98 for the exhaled air measurement in ventilated patients.

A total of 76 different volatile compounds were found in all measurements added together. In the inhaled air of the patient, a total of 12 VOCs were found; four were found in the ventilation wall socket for oxygen, and five in that of the compressed air. The measurement of transportable oxygen cylinders totalled 17 VOCs. The ambient air that was taken unfiltered from the patient's room in the intensive care unit contained 34 different VOCs. The largest amount of different compounds resulted from the exhaled air measurement of the patient – a total of 73 were detected. Most

of the detected volatile compounds were able to be allocated to a pure substance by means of a gas chromatography standardised substance databank. By means of an especially adapted procedure, 48 VOCs could be allocated within the framework of the database queries, 41 of these were unequivocal. Between the specific air fractions, intersections could be created through the jointly appearing VOCs, whereas for the pure exhaled air analysis, only such volatile substances that originated solely from the patient were interesting, and not those that emerged from a different air compartment. These could be declared as “*produced*” by the patient. A total of 71 VOCs were detected as *produced* volatile organic compounds.

This study represents first systematic long-term measurements of ventilated intensive care patients with additional analysis of possible influencing variables in the exhaled air measurement, especially in describing possible interferences and contaminations. Based on this present study, further long-term measurements of ventilated patients could follow in order to answer other related questions. The various intensive care relevant illness entities or interventional procedures represent promising approaches.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines zur Ausatemluftanalyse

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) ist ein physikalisch-chemisches Analyseverfahren, das sich durch besonders niedrige Nachweisgrenzen im Spurenbereich bis parts per trillion (ppt) auszeichnet. Außerdem grenzt sie sich von anderen Messtechniken durch die Detektion unterschiedlichster chemischer Substanzklassen bei Umgebungsdruck sowie durch schnelle Analysezeiten ab [5].

Die mittels IMS detektierten, in der Analytmenge quantifizierten und in einem Spektrogramm zur Darstellung gebrachten Moleküle werden als „volatile organische Verbindungen“ (Volatile Organic Compounds, VOCs) bezeichnet.

Seit einigen Jahren ist die Analyse flüchtiger Verbindungen in der Ausatemluft Gegenstand medizinischer Forschung. Beispielsweise konnte die Detektion von Medikamenten mit volatilem Potential in der Ausatemluft mittels IMS gezeigt werden. Hierbei ist dann die Korrelation des Ausatemluftsignals mit der tatsächlichen Plasmakonzentration von besonderem medizinischem Interesse [11], da sich bei einem geeigneten pharmakokinetischen Modell die Option eines Drugmonitorings ergibt.

Ein weiteres an Bedeutung zunehmendes Forschungsfeld und potentielles diagnostisches Einsatzgebiet der IMS ist die Tatsache, dass neben dem physiologischen Vorkommen bestimmter volatiler Verbindungen auch solche abgeatmet werden, die entweder unter einem pathologischen Prozess neu auftreten, ein bestehendes Muster aufweisen oder sich in ihrer Konzentration verändern. Solche VOCs können, insofern sie nur im Zusammenhang mit bestimmten Erkrankungen auftreten, als potentielle Biomarker für die jeweilige Pathologie dienen. Dies kann durch nicht-invasiv entnommene Atemluftproben unter Umständen schon früh diagnostisch hilfreich sein. Darüber hinaus können Vergleiche von Luftproben vor und nach einer spezifischen Therapie Rückschlüsse auf einen Therapieerfolg signalisieren. So können heute unter anderem Erkrankungen wie Bronchialkarzinome, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das Asthma bronchiale oder Lungeninfektionen durch Analyse der Ausatemluft nachgewiesen werden [8,60].

Die IMS findet neben den medizinischen Anwendungen bereits seit längerem Anwendung in militärischen wie auch zivilen Sicherheitsbereichen. Da die IMS-Technologie inzwischen als portable Einheit erhältlich ist, wird der mobile Einsatz möglich. So wird die IMS in der Raumfahrtindustrie zur Messung von Verunreinigungen, zur Detektion von Spreng- und Kampfstoffen sowie bei Sicherheitskontrollen an Flughäfen zum Aufspüren von Drogen genutzt. Auch in der Chemie- und Pharmaindustrie findet die IMS Verwendung. Die Prozessüberwachung und Qualitätssicherung bei der Überprüfung von Medikamentenverunreinigungen stellen weitere Einsatzgebiete dar. Sie gilt daher als ein etabliertes und validiertes Messverfahren auch außerhalb der Medizin.

2.1.1 Hintergründe der Atemluftanalyse

Grundlage jeder Luftanalyse sind flüchtige organische Verbindungen, die mithilfe der IMS detektiert werden können. Sie lassen sich als einzelne Signale, sogenannte Signalpeaks, in einem dreidimensionalen Spektrogramm darstellen (Abb. 1).

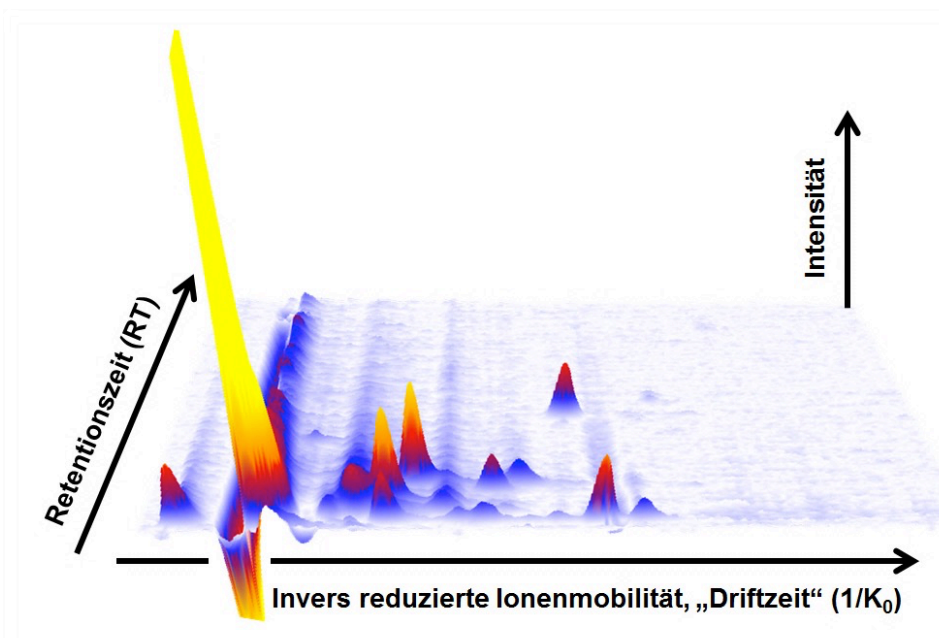


Abb. 1: Exemplarische Darstellung eines dreidimensionalen Spektrogramms einer Ausatemluftmessung eines beatmeten Patienten einer Intensivstation mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS). Die volatilen organischen Verbindungen können durch die Retentionszeit, die Driftzeit und die Signalintensität näher charakterisiert werden.

Bisher wurden bereits über 1.800 dieser flüchtigen organischen Verbindungen, die vom menschlichen Körper abgegeben werden, identifiziert [31]. Um den Stoff, der sich hinter einem einzelnen Peak verbirgt, identifizieren zu können, hilft der Abgleich mit einer Substanzdatenbank, zu deren Erstellung weitere unabhängige Messmethoden wie beispielsweise die Gaschromatographie und die Massenspektrometrie herangezogen werden. De Lacy Costello *et al.* [31] veröffentlichten 2014 ein Kompendium mit über 1.800 VOCs, das eine Übersicht über die bisher in der Literatur zu unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Vorgängen gefundenen flüchtigen Verbindungen darstellt. Neben VOCs in Speichel, Urin, Stuhl, Muttermilch, Hautabsonderungen und Blut ließ sich mit insgesamt 872 VOCs der größte Anteil in der Ausatemluft nachweisen [19,31,34,41,49].

Nicht alle VOCs lassen sich bei allen Individuen nachweisen, nur ein Teil findet sich in der Ausatemluft jedes Menschen [49]. Zudem unterscheiden sich die VOCs im Auftreten und in der Konzentration abhängig von Lebensgewohnheiten wie zum Beispiel Rauchen [19], Konsum bestimmter Nahrungsmittel oder Medikamente [16]. Ein Zusammenhang mit dem Aktivitätszustand wie körperlicher Belastung durch Sport konnte ebenfalls nachgewiesen werden [27].

2.1.2 VOCs bei pathologischen Vorgängen

Die Ionenmobilitätsspektrometrie findet zunehmend Einsatz in verschiedenen Bereichen der medizinischen Forschung.

Gerade im Bereich der Pneumologie ist die Ausatemluftanalyse ein interessantes Forschungsfeld. Hier wurde die IMS für die Analyse von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Lungenfibrose und Sarkoidose, aber auch zur Untersuchung von Lungenkrebspatienten oder Patienten mit Infektionen im Bereich der Atemwege genutzt [6,8,29,45,59,60].

In einer Studie von Westhoff *et al.* [60] wurden 132 Probanden mit einer COPD untersucht. Mithilfe der MCC-IMS konnten 104 VOCs gefunden werden. Mit einer

Sensitivität von 60%, einer Spezifität von 91% und einem positiven prädiktiven Wert von 95% war es mit einem einzigen dieser VOCs sogar möglich, gesunde von erkrankten Patienten zu unterscheiden. Dabei zeigte das Keton Cyclohexanon unterschiedliche Intensitäten in der Ausatemluft zwischen gesunden Probanden und an COPD erkrankten Patienten. Diese Differenzierung konnte auch in weiteren Studien mithilfe von Ausatemluftanalysen zwischen Patientengruppen mit und ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung bestätigt werden [8,29].

Vautz *et al.* [55] führten ein Methoden-Etablierungsexperiment an beatmeten Mäusen durch. Neben der Machbarkeit der Ausatemluftanalyse bei der Maus konnten sie signifikante Unterschiede des Ausatemluftprofils zwischen Mäusen mit medikamentös induzierter allergischer Entzündung der Atemwege im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Die Induktion erfolgte sowohl durch intraperitoneale Injektionen als auch durch Verneblung von allergenen Stoffen. In einer Folgearbeit untersuchten Neuhaus *et al.* [45] im gleichen Versuchsaufbau die broncho-alveoläre Lavage von Mäusen. Sie konnten in der Luft oberhalb der Flüssigkeitssäule, im sogenannten „Headspace“, sechs flüchtige organische Verbindungen detektieren, die bei den Mäusen mit induzierter allergischer Entzündung in signifikant höherer Konzentration vorlagen.

In einer Arbeit von Baumbach *et al.* [6] wurden Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) näher betrachtet. Dabei wurden 19 Patienten mittels IMS untersucht. Zusätzlich fand eine Unterscheidung in Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom statt. Die Probengewinnung erfolgte, indem bei allen Patienten während einer Bronchoskopie und vor Entnahme histologischer Proben Luft aus dem Hauptbronchus beider Seiten getrennt entnommen wurde. Insgesamt konnten 72 VOCs detektiert werden. Die Fragestellung war, ob sich Unterschiede in der Luftzusammensetzung zeigten, je nachdem ob die Luft aus der tumortragenden oder tumorfreien Seite entnommen wurde. Insgesamt unterschieden sich fünf Signale signifikant zwischen den Hauptbronchien einer tumorfreien und der von Tumor befallenen Seite. Beim Adenokarzinom konnte ein VOC sicher zwischen den beiden Seiten unterscheiden. Dieser konnte als Dimer von n-Dodecan identifiziert werden. Das Dimer von n-Dodecan war auf der vom Tumor befallenen Seite der Lunge bei erkrankten

Patienten in einer signifikant höheren Konzentration nachweisbar. Beim Plattenepithelkarzinom korrelierte die Erkrankung mit einer Erhöhung von 2-Butanol und Erniedrigung von Nonanal in der analysierten Luft [14].

In der Arbeitsgruppe um Buemi [44] konnte mithilfe der Ausatemluftanalyse zwischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und nierengesunden Patienten unterschieden werden. Dazu wurde unter Verwendung eines IMS die Konzentration von Ammoniak (NH_3) in beiden Patientengruppen gemessen. Die Intensität in der Ausatemluft war bei Dialysepatienten signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Zusätzlich konnte eine deutliche Reduktion des Ammoniak-Spiegels in der Ausatemluft unter laufender Hämodialyse nachgewiesen werden. Außerdem bestand eine direkte Korrelation zwischen der im IMS gemessenen Ammoniak-Konzentration und der Blut-Harnstoff-Stickstoff-Konzentration im Blut, die vor allem im angloamerikanischen Raum statt der hier geläufigeren Harnstoff-Konzentration bestimmt wird.

2.2 Relevante Messungen für die Intensivmedizin

2.2.1 Tierexperimentell

In Vorarbeiten konnte ein Tiermodell zur Untersuchung von Ausatemluftmustern abhängig von verschiedenen Pathologien etabliert werden [62]. An zwei Arbeitsplätzen wurden parallel und kontinuierlich Ausatemluftmessungen an narkotisierten und beatmeten Ratten durchgeführt.

Hierzu wurden genetisch nahezu identische männliche „Sprague-Dawley“ Ratten verwendet. Die Atemluftproben wurden nach Narkoseinduktion, Tracheotomie und der Anlage von arteriellen und venösen Kathetern unter maschineller Beatmung aus dem Expirationsschenkel des Beatmungsschlauches entnommen. Um eine möglichst hohe Reinheit der Inspirationsluft zu gewährleisten, wurden die Beatmungsgeräte mit synthetischer Luft betrieben.

Zur Modelletablierung wurden acht Ratten über eine Stunde beatmet und jeweils drei IMS-Messungen unterzogen. In dieser Atemluftanalyse wurden insgesamt 73 VOCs

detektiert. Davon wurden 35 dem Beatmungsgerät zugeschrieben, da diese bereits in Leermessungen im Beatmungskreislauf ohne beatmete Ratte nachgewiesen wurden. 38 VOCs konnten den Ratten zugeordnet werden. Eine weitere Ratte wurde über einen Untersuchungszeitraum von insgesamt 12 Stunden beatmet und war dabei kardiozirkulatorisch stabil. Das Modell konnte in weiteren Studien auch für Langzeitmessungen verwendet werden [62].

In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurden zehn Versuchstiere über 24 Stunden nach dem gleichen Protokoll beatmet und die IMS-Messungen der Versuchstiere mit Leermessungen des Respirators verglichen. So konnte anhand des Verhältnisses zwischen der Peak-Intensität der Versuchstiermessung und der Leermessung eine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um einen von der Ratte aufgenommenen, also *resorbierten*, einen von der Ventilation durch die Rattenlunge *unbeeinflussten* oder einen von der Ratte *ausgeatmeten* VOC handelt. Dabei wurde ein VOC mit einem Verhältnis von Intensität Versuchstiermessung zu Leermessung Beatmungsgerät < 1.5 als *resorbierter* VOC, bei einem Verhältnis zwischen 0.5 und 1.5 als *unbeeinflusst* und ab einem Verhältnis von $> 1,5$ als *ausgeatmeter* VOC definiert [2]. Aufbauend auf diesem Modell konnten nun erstmals Langzeitmessungen bei Ratten über 24 Stunden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden.

In einer Folgestudie wurden mithilfe dieses tierexperimentellen Ansatzes weitere Fragestellungen untersucht. Mittels Zökum-Ligatur und -Inzision wurde bei männlichen Sprague-Dawley Ratten eine polymikrobielle Sepsis ausgelöst. Die Vergleichsgruppe bildeten dabei sogenannte scheinoperierte Tiere. Mittels IMS-Analyse konnte anhand der charakteristischen Ausatemluft-Profile zwischen Sepsis und scheinoperierter Kontrolle unterschieden werden. Als weitere zum Vergleich herangezogene Gruppen dienten neben einer Rattenpopulation, die einem hämorrhagischen Schockmodell nach Wiggers und Ingraham [61] unterzogen wurde, eine „Inflammationsgruppe“, bei der eine generalisierte Entzündungsreaktion mittels Lipopolysaccharidgabe (LPS) induziert wurde. Auch diese Gruppen konnten mittels Ausatemluftanalyse voneinander und von den Vehikel-Tieren und der Sepsis-Gruppe abgegrenzt werden. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 100 VOCs nachgewiesen,

von denen sieben VOCs signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten [21].

2.2.2 Etablierung eines IMS-Arbeitsplatzes für die Untersuchung von Patienten

Neben den unter 2.1.2 dargestellten Untersuchungen verschiedener VOC-Muster bei unterschiedlichen pathologischen Vorgängen konnte in Arbeiten von Buchinger *et al.* [11] und Kreuer *et al.* [30] eine Etablierung einer mobilen IMS-Messeinheit für den klinischen patientenbettseitigen Einsatz erreicht werden. Portable multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer konnten in diesen Arbeiten im OP-Saal erfolgreich eingesetzt werden, um das intravenöse Anästhetikum Propofol in der Ausatemluft von Patienten zu detektieren. Der lautlose Betrieb und die nichtinvasive Probeentnahme sowohl von spontanatmenden Patienten mithilfe eines Spirometers, als auch die problemlose Entnahme bei beatmeten Patienten ermöglichen einen mobilen Einsatz am Patientenbett oder im Operationssaal. Darüber hinaus ist lediglich synthetische Luft zum Betrieb unter Umgebungsdruck notwendig. Dies grenzt die MCC-IMS von anderen Verfahren ab, die wie zum Beispiel die Massenspektrometrie auf ein Vakuum angewiesen ist. Dies führt bei diesen Verfahren zu Einschränkungen der Transportfähigkeit und zu einer Zunahme der Betriebslautstärke.

2.3 Technik

2.3.1 Messen im Spurenbereich (ppb und ppt)

Mit der Ionenmobilitätsspektrometrie wird im sogenannten Ultraspurenbereich, das bedeutet in einem Bereich von „parts per trillion“ (ppt = „ein Billionstel“), gemessen [5,54]. Dem entspricht eine Konzentration zwischen einem Nanogramm pro Liter (ng/l) und einem Pikogramm pro Liter (pg/l).

Dieser Messbereich stellt an das analytische Verfahren besondere Anforderungen, da Störeinflüsse ein relevantes Problem darstellen können. Beispielsweise können Veränderungen der Raumluft zu einer Verfälschung von Ergebnissen oder zu einer

Überlagerung der zu messenden Analyt-Signale führen. Gleichmaßen sind „Ausgasungen“ aus Materialien wie zum Beispiel Weichmacher aus Plastik oder flüchtige Verbindungen aus Reinigungsmitteln typische Störquellen.

2.3.2 Messtechniken

2.3.2.1 Gaschromatographie / Massenspektrometrie

Zur Analyse komplexer Stoffgemische ist die Gaschromatographie, die mit einer Massenspektrometrie gekoppelt werden kann, ein labortechnisch etabliertes Standardverfahren. Dabei erfolgen zuerst die Auftrennung mithilfe des Gaschromatographen und anschließend die Analyse der einzelnen Moleküle im Massenspektrometer nach vorheriger Fragmentierung.

2.3.2.1.1 Gaschromatographie

Ein Gaschromatograph besteht aus folgenden Komponenten: dem Injektor, der Trennsäule im Chromatographie-Ofen und dem Detektor. Über den Injektor wird die Probe in das System eingebracht. Der Injektor ist bis zu 450°C beheizt, um die Probe in kürzester Zeit nach dem Aufbringen zu verdampfen. Moderne Trennsäulen sind heutzutage in den meisten Fällen Glaskapillaren aus Quarzglas. Im Inneren ist die Kapillare mit einer dünnen Schicht, der sogenannten stationären Phase, ausgekleidet. Diese besteht aus einem Silikonpolymer.

Am Ende der Trennsäule befindet sich ein Detektor, der je nach Fragestellung mit den unterschiedlichsten Techniken die auftreffenden Stoffe in elektrische Signale umwandeln oder weiterverarbeiten kann.

Wird eine Probe eingebracht, wird diese im geheizten Injektor verdampft. Das nun gasförmige Stoffgemisch wird durch die Trennsäule geleitet. Aufgrund der unterschiedlichen Polarität und verschiedenen Dampfdrücke der einzelnen Moleküle in der Gasphase kommt es zu unterschiedlich starker Interaktion der Moleküle mit der stationären Phase in der Trennsäule. Daraus resultiert eine für die einzelnen

Moleküle spezifische Verweildauer in der Säule und damit die gewünschte Aufteilung des Molekülspektrums.

Die unterschiedlichen Moleküle können am Detektor gemessen werden. Bei einer mit Massenspektrometrie gekoppelten Gaschromatographie können im Anschluss die einzelnen Moleküle bestimmt werden [17].

2.3.2.1.2 Massenspektrometrie (MS)

Im Grundaufbau besteht ein Massenspektrometer aus der Ionenquelle, dem Analysator und dem Detektor. Die Ionenquelle dient der Ionisation der Analyte. Neben mehreren anderen Ionisationsverfahren ist die Elektronenstoßionisation das meist genutzte Verfahren. Dabei werden aus einem Glühdraht, Glühkathode genannt, durch hohe Temperaturen Elektronen gelöst und durch ein elektrisches Feld beschleunigt. Dieses Feld führt die Elektronen durch die Probe mit den Analyten in der Gasphase. Durch Zusammenstöße der Elektronen mit den zu analysierenden Molekülen werden die Moleküle ionisiert.

Die Ionen gelangen von der Ionenquelle in den Analysator. Hier werden sie in einem elektrischen Feld beschleunigt und ihre Flugbahn abgelenkt. Die Stärke der Ablenkung ist abhängig vom Verhältnis zwischen Masse und Ladung der Ionen [24].

Am Detektor werden die Ionen am Ende des elektrischen Feldes, aufgeteilt nach dem genannten Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/q oder m/z), erfasst [43].

Da die Ladung der Ionen in nahezu allen Fällen einfach positiv ist, kann von dem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis direkt auf die Masse der Ionen geschlossen werden. Die so zum Teil errechneten Messwerte werden als Massenspektrum nach Masse und gemessener Intensität aufgetragen.

2.3.2.1.3 Kopplung beider Verfahren

Die Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie bietet sich insbesondere bei der Analyse komplexer Stoffgemische an. Dabei erfolgt im Gaschromatographen wie oben beschrieben die Auftrennung der Moleküle. Diese

können dann, da sie nun zeitlich versetzt die Ionenquelle erreichen, einzeln im Massenspektrometer ionisiert und analysiert werden.

Dabei ist jedoch zu bedenken, dass nur Stoffe detektiert werden können, die stabil verdampft werden. Die Messungen sind wegen der Größe der Apparaturen und der notwendigen standardisierten Bedingungen wie zum Beispiel des notwendigen Vakuums im Gaschromatographen und im Massenspektrometer nur unter Laborbedingungen möglich und betriebsseitig nicht anwendbar.

2.3.2.2 Elektronische Nase

Die Wahrnehmung von Gerüchen mit unserer Nase basiert auf der Interaktion von Molekülen in der Luft mit unseren Riechzellen durch Anlagerung an Rezeptormoleküle. Dabei entsteht ein definierter Geruch aus der spezifischen Zusammensetzung der Einzelmoleküle sowie deren Verhältnis zueinander. Die Motivation in der Entwicklung einer elektronischen Nase besteht im Versuch, das Riechsystem des Menschen nachzuahmen.

Ein Probengas-Sampler sammelt eine Probe. Diese wird über eine Matrix von bis zu 40 Gassensoren geführt, die je nach Typ mit organischen oder anorganischen Polymeren überzogen sind. Durch unterschiedliche Affinität der einzelnen Polymere zu verschiedenen organischen Verbindungen entstehen komplexe Signalspektren basierend auf allen genutzten Sensoren.

Das so entstandene Spektrum wird computergestützt durch Vergleich mit integrierten Datenbanken analysiert und einem bekannten Geruch zugeordnet [33].

2.3.2.3 Ionenmobilitätsspektrometrie

Der Begriff Ionenmobilitätsspektrometrie beschreibt ein Verfahren, das die Charakterisierung eines gasförmigen Stoffes aufgrund der Mobilität seiner ionisierten Form in einem elektrischen Feld ermöglicht.

Hierfür werden die zu analysierenden volatilen Moleküle mithilfe eines Trägergases, zum Beispiel Stickstoff oder hochreine Luft, in die Ionisationsregion transportiert und dort durch eine Ionisationsquelle ionisiert. Dies sind neben UV-Lampen vor allem Strahlungsquellen wie radioaktives Nickel-63 (^{63}Ni) als β -Strahler [54].

Die Ionisation der Analyte zu sogenannten Produkt-Ionen erfolgt indirekt durch chemische Ionisation durch Kollision und Protonentransfer mit dem durch den β -Strahler ionisierten Trägergas, den so Reaktant-Ionen [7]. Nach Ionisation werden Schwärme der ionisierten Moleküle durch ein sich zyklisch öffnendes elektrisches Gitter in die Driftkammer eingelassen [10].

In der Driftkammer wird mit Hilfe mehrerer hintereinander angeordneter Driftringe ein möglichst homogenes elektrisches Feld erzeugt. In dieser Driftkammer strömen die zuvor durch das elektrische Gitter eingelassenen und ionisierten Analyte entlang des elektrischen Feldes in Richtung einer Faraday-Platte [15]. Um das Einströmen neutraler Moleküle in die Driftkammer zu verhindern, strömt ein sogenanntes Driftgas [3] in entgegengesetzter Richtung auf die Analyte zu.

Das Prinzip der Ionenmobilitätsspektrometrie beruht auf der Bewegung der ionisierten Moleküle im elektrischen Feld in Anwesenheit des Trägergases. Bei der Durchquerung der Driftkammer kommt es nach Beschleunigung der Ionen durch das elektrische Feld immer wieder zu Kollisionen mit Molekülen des Trägergases und damit zum Abbremsen. Durch wiederholtes Durchlaufen dieses Prozesses entsteht eine mittlere Geschwindigkeit der einzelnen Ionen und führt somit zu einer Separation des Ionenschwarms.

Diese mittlere Geschwindigkeit wird als Ionenmobilität bezeichnet. Sie ist umgekehrt proportional zu der Zeit, die ein Analyt benötigt, um die Driftkammer zu durchqueren. Sie ist abhängig von der Masse und der geometrischen Struktur des Ions und damit spezifisch für jeden Analyt [26]. In der Signalauswertung und Analyse wird die Ionenmobilität (K) auf eine genormte Temperatur und einen genormten Luftdruck korrigiert und damit die reduzierte Ionenmobilitätskonstante (K_0) berechnet. Als Dimension wird in der Ionenmobilitätsspektrometrie jedoch die Inversion der

Ionenmobilitätskonstante (K_0) verwendet und mit $1/K_0$ beschrieben. Diese wird als Driftzeit bezeichnet [54].

Die Detektion der einzelnen Analyte erfolgt durch zeitabhängige Registrierung der an der Faraday-Platte gemessenen Spannung, die durch das Auftreffen der Ionen erzeugt wird. Dabei korreliert die Höhe der gemessenen Spannung mit der Menge der auftreffenden identischen Analyte. Diese Spannung wird als Signalintensität dargestellt.

Die Signalintensität als Repräsentant der Analytmenge wird zumeist als summatives elektrisches Signal in Volt angegeben, bedarf aber einer Kalibration mit der Reinsubstanz, um eine definitive Aussage über die tatsächliche Konzentration in parts per million, billion oder trillion (ppm, ppb, ppt) des betreffenden Analyten in der Luftprobe treffen zu können. Abb. 2 zeigt schematisch den Aufbau des IMS.

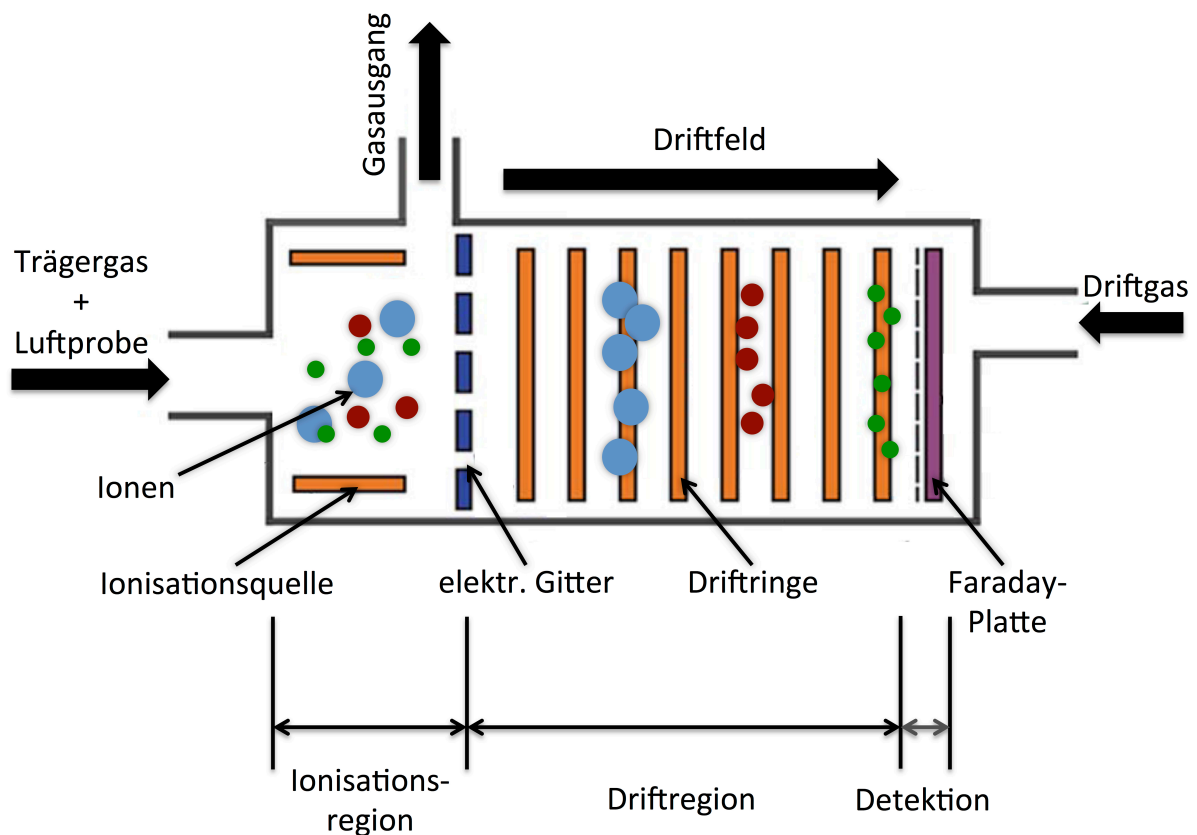


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätspektrometers, modifiziert nach [13]

2.3.3 Die multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)

2.3.3.1 Die Multikapillarsäule (MCC)

Die Analyse komplexer Gasgemische mit der Ionenmobilitätsspektrometrie allein kann sich als problematisch erweisen, denn Ionen mit ähnlicher Driftzeit überlagern sich in der Analyse und erlauben damit nur eine eingeschränkte Auswertung. Daher ist es sinnvoll, eine Vorseparation der Probe durchzuführen. Anfänglich wurden gaschromatographische Verfahren zur Vortrennung beim IMS verwendet, z.B. bei der Erkennung und Analyse von Sprengstoffen [38]. Sie setzten allerdings eine umfangreichere Apparatur voraus, die in der Regel nur im analytischen Labor vorgehalten werden kann. Weniger komplex lässt sich dies durch den Einsatz einer Multikapillarsäule (MCC, von engl. „multicapillary column“) ermöglichen [5].

Die Multikapillarsäule ist ein Bündel aus etwa 1.000 Kapillaren mit einer Länge von 17 cm und einem Innendurchmesser von 50 - 250 μm , die wie in der Gaschromatographie von innen mit einer etwa 0,2 μm dicken stationären Phase, meist aus einem Silikonpolymer, ausgekleidet sind. In der Summe ergibt sich ein Innendurchmesser der gesamten Multikapillarsäule von 3 mm [5].

Durch den im Vergleich zur einzelnen Kapillarsäule, wie sie in der Gaschromatographie Anwendung findet, tendenziell großen Gesamtdurchmesser, ist eine Flussgeschwindigkeit von 150 ml/min möglich. Dies entspricht auch der Flussgeschwindigkeit, die für den Betrieb des IMS nötig ist, und macht unter anderem dadurch beide Verfahren direkt kompatibel.

Das Prinzip der Multikapillarsäule ist analog der Gaschromatographie. Auch die etwa 1.000 gebündelten Kapillaren der MCC sind mit einer stationären Phase beschichtet. Die verschiedenen Analyte der Luftprobe interagieren in unterschiedlichem Maße mit der stationären Phase im Inneren der Kapillaren. Daher kommt es zu unterschiedlichen Verweildauern der Analyte in der MCC. Diese Verweildauer wird Retentionszeit (RT) genannt. Sie ist unter anderem auch von der Temperatur der Multikapillarsäule abhängig, wobei hohe Temperaturen eine beschleunigte Passage

und damit kürzere Verweildauer bewirken und niedrige Temperaturen den gegenteiligen Effekt haben. Exemplarisch zeigt Abb. 3 eine solche Multikapillarsäule im Querschnitt.

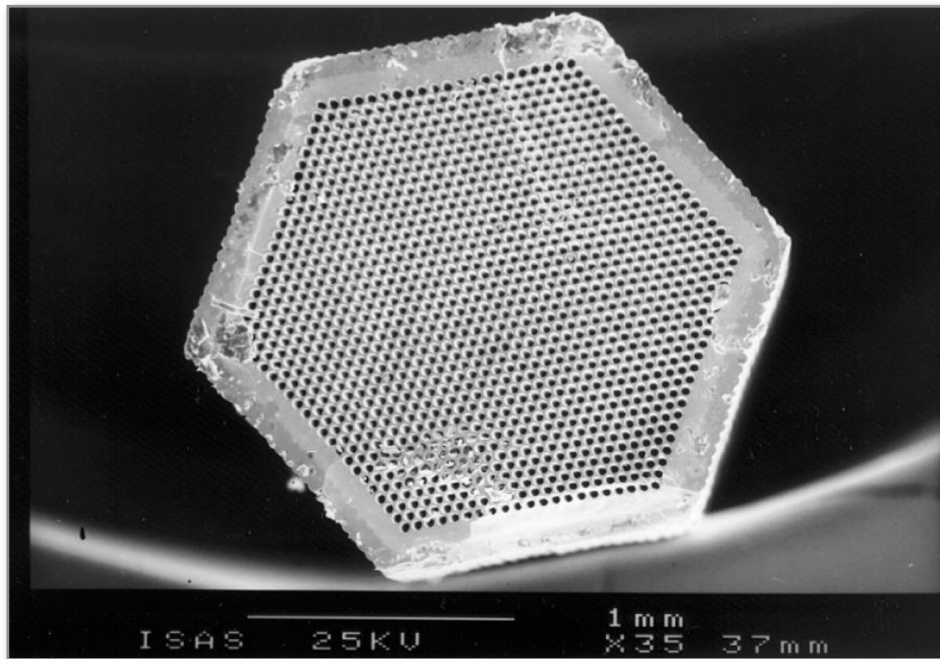


Abb. 3: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule, wie sie dem IMS vorgeschaltet werden kann (Quelle: ISAS, Dortmund).

2.3.3.2 Funktion und Vorteile der MCC-IMS

Die im Rahmen der Ausatemluftanalyse zu untersuchenden Gasgemische sind in Bezug auf ihre Zusammensetzung sehr komplex. Daher ist eine Vortrennung der Analyte durch ein dem IMS vorgeschaltetes Verfahren sinnvoll. Aufgrund der Interaktion mit der stationären Phase der MCC ergeben sich für unterschiedliche Analyte verschiedene Retentionszeiten und bewirken so die gewünschte Vortrennung. Sie erweitert den Messwert eines einzelnen Analyten neben der Driftzeit im IMS um eine weitere Dimension [5]. Somit besteht ein Vorteil der Kopplung von MCC und IMS in der Erweiterung der Messdaten durch Verknüpfung eines chromatographischen und eines spektrometrischen Messverfahrens. Die Retentionszeit der MCC und die Driftzeit des IMS können nun in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen und somit graphisch dargestellt und ausgewertet werden.

Die Verwendung einer vorgeschalteten MCC bei der Ionenmobilitätsspektrometrie bietet einen weiteren Vorteil durch die Beeinflussung der Feuchtigkeit einer Probe. Luftproben können in Bezug auf ihren Wassergehalt sehr unterschiedlich sein. Die Ausatemluft des Menschen ist beispielsweise mit Wasserdampf gesättigt, die relative Feuchte beträgt 100%. Im Ionisationsraum des IMS erfolgt die Ionisation der Analyte über einen Zwischenschritt, die Entstehung von sogenannten Reaktant-Ionen durch Stoßionisation. Diese Reaktant-Ionen sind zum größten Teil ionisierte Wasser-Cluster, die durch weitere Kollisionen die in der Probe befindlichen Analyte ionisieren und so die sogenannten Produkt-Ionen erzeugen [54]. Die Feuchtigkeit einer Probe hat daher einen großen Einfluss auf das Ionisationsverhalten im IMS. Bei hoher Probenfeuchtigkeit werden beispielsweise vermehrt Dimere gebildet und auch Veränderungen in der Driftzeit der einzelnen Analyte sind festzustellen [5]. Durch Vorschalten einer MCC wird durch Abscheidung von Wasser in den Kapillaren die Feuchtigkeit der Probe gesenkt, homogenisiert und dadurch die Analyse verbessert.

2.4 Fragestellung der Arbeit

Die multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie stellt ein neues Verfahren zur Analyse von Atemluftproben dar, das aufgrund seiner Konfiguration mobil einsetzbar ist und sich darüber hinaus durch seine Non-Invasivität für einen bettseitigen Betrieb anbietet. In Vorarbeiten wurde ein klinischer Arbeitsplatz zur experimentell-diagnostischen Nutzung etabliert.

Ziel dieser Arbeit war es, die Relevanz und Nutzbarkeit der MCC-IMS im klinischen Umfeld einer Intensivstation näher zu untersuchen. Hierbei sollte zunächst die praktische Adaptation der mobilen Messeinheit an den Bettplatz eines Intensivpatienten erfolgen. Danach sollten unterschiedliche Luftfraktionen getrennt voneinander untersucht werden, um die Anzahl und Zusammensetzung der volatilen organischen Verbindungen zu katalogisieren. Hierzu gehören die Raumluft, Druckluft und Sauerstoff aus dem zentralen Gasversorgungssystem, die Inspirationsluft des Patienten, die von dem Intensivrespirator ausgegeben wird sowie die Ausatemluftfraktion des Patienten. Nach Erstellen der jeweiligen Luftprofile sollten in einem weiteren Schritt die jeweiligen Analyte mithilfe der Substanzdatenbank weiter charakterisiert werden, um sie bestimmten Reinsubstanzen zuzuordnen. Schließlich

sollten in einem weiteren Schritt die Profile der einzelnen Luftfraktionen gegenübergestellt werden, um Schnittmengen zwischen den Kompartimenten näher betrachten zu können.

Weiterführendes Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten detektierte flüchtige organische Verbindungen vor dem Hintergrund potentieller Einflüsse durch das komplexe klinische Umfeld differenzierter zu betrachten. Dies sind Einflussgrößen wie zum Beispiel Unterschiede in der Umgebungs- oder Beatmungsluft, verwendete Materialien wie Beatmungsschläuche oder andere Apparaturen, die mit der Patientenversorgung in Zusammenhang stehen.

Aus diesen Zielen ergaben sich folgende konkrete Fragestellungen für diese Arbeit:

- Sind Langzeitmessungen am beatmeten Intensivpatienten durchführbar?
- Welche technischen und strukturellen Voraussetzungen müssen dafür geschaffen werden?
- Wie viele und welche VOCs können bei beatmeten Intensivpatienten gemessen werden?
- Wie sehen die interindividuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten aus?
- Durch welche VOCs sind die Hintergrundsignale in Raumluft, Sauerstoff- und Druckluftspeisung aus der zentralen Gasversorgung, Sauerstoffflaschen und Intensivrespiratoren charakterisiert?
- Wie müssen diese Hintergrundsignale bewertet und in die Analyse der Ausatemluft mit einbezogen werden?

3 Material und Methodik

3.1 Ethikkommission und Patientenaufklärung

3.1.1 Ethikantrag

Vor Beginn der Patientenmessungen wurde bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes ein Votum für die „Inspiratorische und expiratorische Luftanalyse bei beatmeten Intensivpatienten“ erbeten. Dieses wurde unter dem Aktenzeichen 232/14 am 22.12.2014 erteilt.

3.1.2 Patientenaufklärung

Von allen untersuchten Patienten wurden Einverständniserklärungen eingeholt. Die Einwilligung in die Teilnahme an der Auswertung der Ausatemluftproben erfolgte gemäß den Vorgaben der Ethikkommission entweder stellvertretend durch einen gesetzlichen Betreuer oder nachträglich nach Beendigung der Beatmung durch den Patienten selbst. Zusätzlich wurde eine schriftliche Patienteninformation zur Untersuchung ausgehändigt (siehe Anhang).

3.2 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie

3.2.1 Aufbau und Funktion des MCC-IMS „Breath Discovery“

Der grundsätzliche Aufbau eines IMS ist in 2.3.2.3 näher beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein mit einer Multikapillarsäule gekoppeltes Ionenmobilitätsspektrometer vom Typ „Breath Discovery“ (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) verwendet (Abb. 4 und Abb. 5).

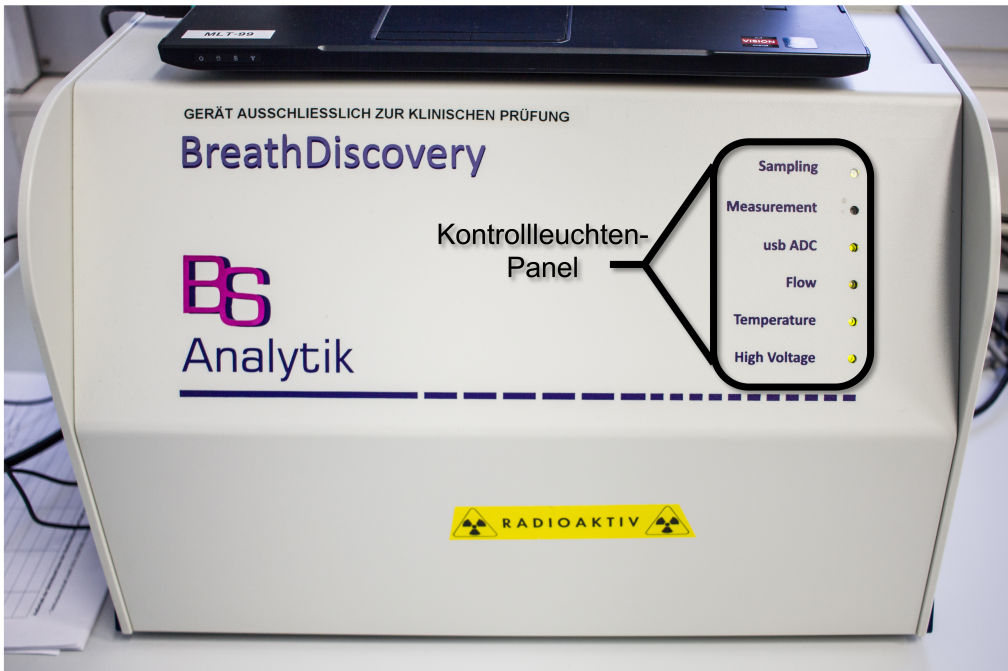


Abb. 4: Frontansicht des multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometers vom Typ „Breath Discovery“. Markiert ist das Kontrollleuchten-Panel, das die Einsatzbereitschaft signalisiert.

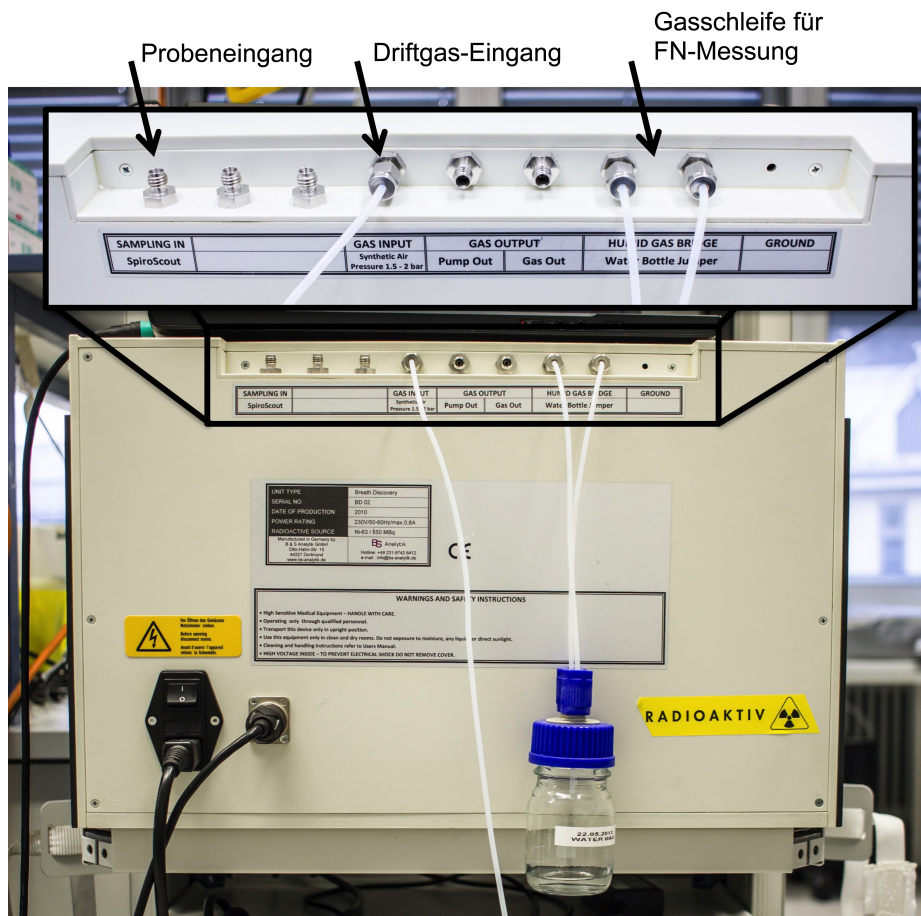


Abb. 5: Rückansicht des multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometers vom Typ „Breath Discovery“. FN-Messung = Messung der feuchten Null.

Auf der Rückseite (Abb. 5) finden sich genormte Anschlüsse aus Edelstahl zur luftdichten Verbindung der Gasschläuche. Hier befindet sich der Probeneingang (SAMPLING IN), über den mit der unter 3.2.2 genannten Einstellung die Luftprobe aspiriert wird. Das Träger- und gleichzeitige Driftgas wird mit einem Arbeitsdruck von 1,5-2 bar über den Gaseingang (GAS IN) zugeführt. Durch die über HUMID GAS BRIDGE angeschlossene und mit Wasser gefüllte Glasflasche erfolgt die Aspiration der Luft für die feuchte Nullmessung (vgl. 3.2.2).

3.2.1.1 Ionenmobilitätsspektrometer

Ein β -Strahler dient dem im Breath Discovery-System genutzten Ionenmobilitätsspektrometer als Ionisationsquelle. Er beruht auf dem synthetischen radioaktiven 63-Nickelisotop (^{63}Ni). Seine Aktivität beträgt 95 MBq. Die Driftsäule hat eine Länge von 12 cm bei einem Durchmesser von 15 mm. Die Driftringe in der Driftsäule erzeugen eine elektrische Feldstärke von 330 V/cm. Als Trägergas wurde in allen Versuchen synthetische Luft höchster Reinheit (ALPHAGAZTM 1 LUFT, AIR LIQUIDE, Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Diese besteht aus 20% Sauerstoff und 80% Stickstoff ($20,5 \pm 0,5\% \text{ O}_2$ in N_2) und hat eine Reinheit von $\geq 99,999$ mol% [1]. Das Trägergas hat eine Flussgeschwindigkeit von 150 ml/min und entspricht damit der Flussgeschwindigkeit des Gases in der vorgeschalteten Multikapillarsäule. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Betriebsparameter des „Breath Discovery“.

Tabelle 1: Betriebsparameter des MCC-IMS vom Typ „Breath Discovery“

Parameter	Wert
Ionisationsquelle	β -Strahler (^{63}Ni , 95 MBq)
elektrische Feldstärke	330 V/cm
Länge Driftkammer	12 cm
Durchmesser Driftkammer	15 mm
Trägergasfluss	150 ml/min
Driftgasfluss	100 ml/min
Druck	Umgebungsdruck

3.2.1.2 Multikapillarsäule MCC-OV5

Wir verwendeten für unsere Versuche die Multikapillarsäule MCC-OV5 der Firma Multichrom (Moskau, Novosibirsk, Russland). Sie besteht aus 900 bis 1.200 gebündelten Kapillaren. Der Gesamtdurchmesser beträgt 3 mm. Der Innendurchmesser einer einzelnen Kapillare beträgt 43 µm mit einer Filmdicke der stationären Phase von 200 nm. Der mögliche Trägergasfluss durch die Multikapillarsäule von 5 – 300 ml/min ist damit wie unter 2.3.3.2 dargestellt ideal für die Kopplung an das IMS [5].

3.2.2 Messeinstellungen und Messprotokoll

Die Signale des MCC-IMS wurden mithilfe der Software VOCan (Version 3.4.1, B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) aufgezeichnet. Mit diesem Programm konnten auch die Voreinstellungen, wie die im weiteren Verlauf beschriebene Anzahl von Messzyklen und deren Abstand zueinander, vorgenommen werden. Für alle Messungen wurde ein standardisiertes Messprotokoll verwendet. Die Messungen erfolgten einheitlich bei einer konstanten Temperatur des MCC-IMS von 40°C.

Zu Beginn einer jeden Einzelmessung wurden 10 ml Luft über den Probenschlauch aspiriert und in das MCC-IMS geleitet. In diesem Moment startete simultan die Aufzeichnung der an der Faraday-Platte des IMS entstehenden Signale. Der Messzeitraum betrug pro Einzelmessung 840 Sekunden (14 Minuten). In diesem Zeitintervall öffnete sich das elektronische Gitter (vergleiche 2.3.2.3) 1.400 Mal, um Schwärme ionisierter Analyte in die Driftkammer einzulassen.

Nach der Messung der Probenluft erfolgten zwei Messungen zur Reinigung des MCC-IMS. Im ersten Durchlauf wurde statt der Patienten-Probe Luft aus einem verschlossenen, mit destilliertem Wasser höchster Reinheit gefüllten Glas aspiriert. Diese wird als „feuchte Nullmessung“ (FN) bezeichnet. Im zweiten Durchlauf wird bei der sogenannten trockenen Nullmessung (TN) das Trägergas – die synthetische Luft – gleichzeitig als Probenluft verwendet. Dieses Vorgehen sollte der Reinheit der einzelnen Probenmessungen dienen, da durch die Nullmessungen Analyte aus den vorherigen Messungen komplett ausgespült werden sollten (Abb. 6).

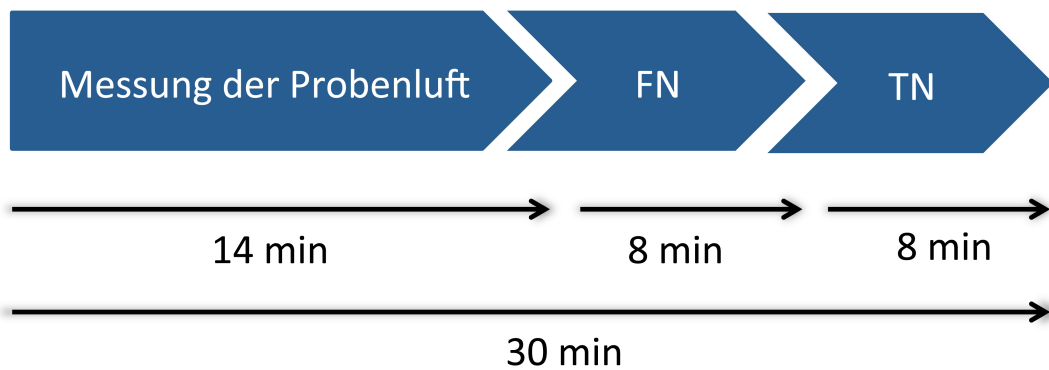


Abb. 6: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs gemäß Messprotokoll. Der Gesamtzyklus dauerte 30 Minuten (min), davon ca. 14 Minuten Probeluft-Messung, 8 Minuten feuchte Null- (FN) und 8 Minuten trockene Null-Messung (TN) zur Reinigung der MCC-IMS

3.3 Messort Intensivstation

Alle Ausatemluftmessungen am Patienten erfolgten auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI) der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die IOI verfügt über 26 Betten. Behandelt werden Patienten aus den Fachrichtungen Allgemeinchirurgie und Unfallchirurgie.

3.4 Intensivrespirator

Alle invasiv-maschinellen Beatmungen erfolgen mit Intensivrespiratoren vom Typ EVITA 4 (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland). Die Gasversorgung der Geräte wird über getrennte Anschlüsse für Druckluft und Sauerstoff gewährleistet. Die Einspeisung erfolgt über ein zentrales Gasversorgungssystem des Universitätsklinikums des Saarlandes. Der Intensivrespirator ist ein halboffenes System. Das bedeutet, dass die Zuführung der Inspirationsluft über das Beatmungsgerät aus dem Gasversorgungssystem geschieht. Die ausgeatmete Luft gelangt zurück ins Gerät und wird von dort in die Raumluft abgegeben. Es kommt also nicht zu einer Rückatmung von Gas. Daher wird dieses Verfahren auch als Nicht-Rückatemsystem bezeichnet. Bei Dichtigkeit des Systems besteht prinzipiell keine Schnittmenge aus Expirations- und neuer Inspirationsluft.

3.5 Raumluftmessung auf der Intensivstation

Zur Analyse der Raumluf wurden Proben auf derselben Intensivstation genommen, auf der auch alle Patientenmessungen durchgeführt wurden. Die Messungen erfolgten an drei unterschiedlichen Tagen in einem Patientenzimmer der Intensivstation für jeweils 24 Stunden. Nach einem standardisierten Messprotokoll wurde Luft durch den frei im Raum hängenden Probenschlauch aspiriert und gemessen. Ein Bodenkontakt des Probeschlauches wurde vermieden.

3.6 Sauerstoff- und Druckluftmessungen aus dem zentralen Gasversorgungssystem

Sowohl auf den Intensivstationen als auch auf den allgemeinen Stationen und im Operationstrakt wird die Sauerstoff- und Druckluftversorgung über ein zentrales Gasversorgungssystem mithilfe von Wandanschlüssen sichergestellt. Im Falle der Intensivrespiratoren kann diese Luft direkt über ein Schlauchsystem in das Gerät geleitet werden. Der höhere Eingangsluftdruck wird im Gerät gemindert. Um Luftproben aus der zentralen Gasversorgung zu entnehmen, musste auch hier der Druck zuerst gemindert werden. Zudem musste ein Reservoir geschaffen werden, um im Moment der Messung ausreichend Luft für die Probennahme bereitzustellen.

Um diese Anforderungen zu erfüllen, wurde jeweils über einen Druckminderer (Heck GmbH, Rüdesheim, Deutschland) Sauerstoff und Druckluft aus den Wandanschlüssen entnommen. Über einen Schlauch aus Polytetrafluorethylen (PTFE) wurde die Luft in eine mehrfach gereinigte Duranglasflasche (Duran Group GmbH, Mainz, Deutschland) mit einem Gesamtvolumen von 5,9 Litern geleitet. Über zwei PTFE-Schläuche konnte die Luft aus der Flasche entweichen. Einer der Schläuche wurde vor Messbeginn mit dem Probenschlauch des MCC-IMS verbunden. An den zweiten Schlauch wurde ein Flowmeter (NATEC Sensors, Garching, Deutschland) angeschlossen. Basierend auf dem im Vergleich zum Umgebungsdruck jederzeit höheren Eingangsdruck kam es zu einem unidirektionalen Fluss von Gas aus dem Wandanschluss in die Flasche. So sollte eine Kontamination durch potentiell rückwärtig eindringende Raumluf vermieden werden. Abb. 7 zeigt schematisch die Einbindung der Duranglasflasche im Versuchsaufbau.

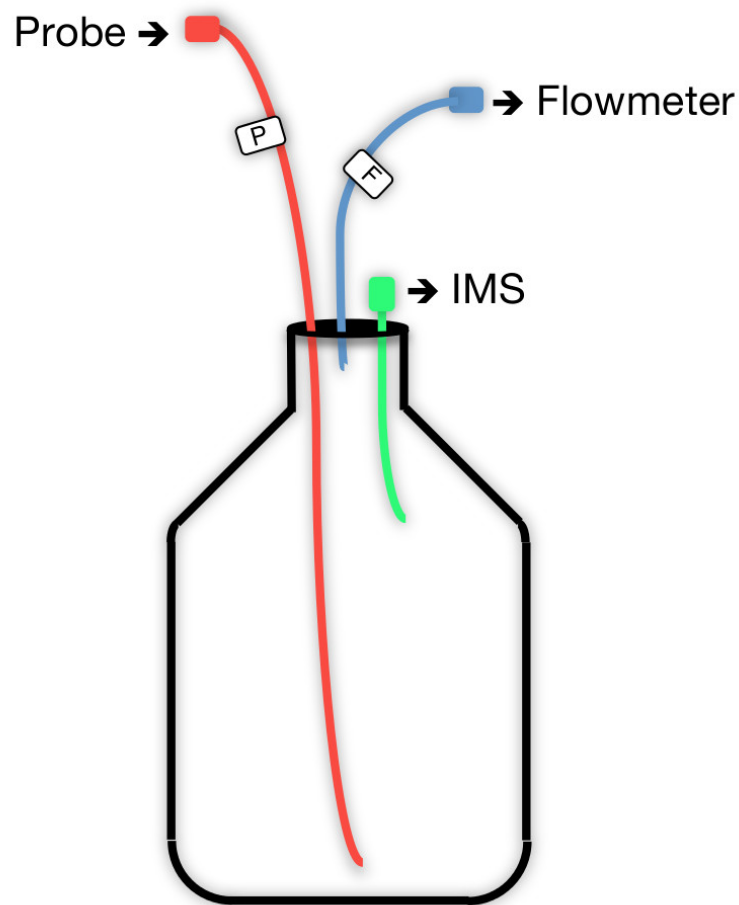


Abb. 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Vermessung der Wandanschlüsse der zentralen Sauerstoff- und Druckluftversorgung

Vor der ersten Messung wurde die Glasflasche für 60 Minuten mit Sauerstoff bzw. Druckluft aus dem zu vermessenden Wandanschluss gespült. Dann wurde jeweils über einen Zeitraum von 12 Stunden nach dem beschriebenen standardisierten Messprotokoll gemessen. Mithilfe des Flowmeters wurde zur Verbesserung der Vergleichbarkeit ein konstanter Flow von 1-1,2 Litern pro Minute aus der Flasche bei allen Versuchen eingestellt. Insgesamt wurden jeweils drei Messungen an unterschiedlichen Sauerstoff- und Druckluft-Wandanschlüssen durchgeführt. Je drei Messungen pro Anschluss erfolgten auf der Intensivstation, in der schmerztherapeutischen Ambulanz und im Aufwachraum des chirurgischen Operationstraktes. In Abb. 8 ist exemplarisch eine laufende Messung, hier an einem Sauerstoffanschluss, dargestellt.



Abb. 8: Gezeigt ist exemplarisch das Setting zur Luftprobenmessung eines Wandanschlusses. Genutzt wurde ein Sauerstoffanschluss (O_2). Die Duranglasflasche befindet sich links im Bild, das Flowmeter mittig.

3.7 Messungen der Sauerstoffflaschen

Zur Luftprobenmessung an insgesamt drei Sauerstoffflaschen wurde der unter 3.6 beschriebene Versuchsaufbau adaptiert. Die Glasflasche wurde auch hier verwendet und vor der ersten Messung 60 Minuten mit der Luft der Sauerstoffflasche durchspült. Über einen Druckminderer an der Sauerstoffflasche wurde auch hier ein Flow von 1-1,2 Liter pro Minute eingestellt. Gemessen wurde der Sauerstoff aus drei 20-Liter-Sauerstoffflaschen, wie sie auch im Klinikalltag am Universitätsklinikum des Saarlandes verwendet werden. Nach dem Messprotokoll wurden jeweils 12-Stunden-Messungen durchgeführt.

3.8 Messung der Inspirationsluft

Alle Messungen der Inspirationsluft wurden an Intensivrespiratoren vom Typ EVITA 4 (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) durchgeführt. Die Platzierung der Beatmungfilter erfolgte identisch zum Versuchsaufbau der Patientenmessungen

(s.u.). Die Luftproben wurden über ein T-Stück entnommen, das zwischen Beatmungsfilter am Ausgang des Intensivrespirators und Beatmungsschlauch eingesetzt wurde. Die Messung stellte daher nicht die Luftanalyse der durch das Gerät bereitgestellten Beatmungsluft dar, sondern eine Analyse der wirklichen Inspirationsluft hinter dem Beatmungsfilter.

Sowohl In- als auch Expirationsluft wurden über einen separaten Schlauch zum Patienten bzw. Beatmungsgerät geführt. Daher hatte die Expirationsluft keinen Einfluss auf die patientenfern gemessene Inspirationsluft. Die Messungen der Inspirationsluft konnten daher an Intensivrespiratoren durchgeführt werden, die zu diesem Zeitpunkt nicht in der Patientenversorgung benötigt wurden.

Die maschinelle Beatmung wurde mithilfe einer Testlunge (Atembeutel Latex, Mehrweg, zwei Liter, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) simuliert. Die Beatmungseinstellungen wurden so gewählt, dass ein Minutenvolumen von acht Litern pro Minute und einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 21% für die Dauer der Messung aufrechterhalten blieben.

3.9 Patientenmessungen

Einschlusskriterien waren eine invasive Beatmungspflichtigkeit und eine zu erwartende Fortführung der maschinellen Beatmung für mindestens 12 Stunden. Ausschlusskriterien waren bereits geplante Intrahospitaltransporte sowie die absehbare Notwendigkeit von Interventionen oder Operationen in den kommenden 12 Stunden. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren Analgosedierung mithilfe eines balancierten Sedierungsverfahrens erfolgte, wie das auf der interdisziplinären operativen Intensivstation angewendete AnaConDa-System (Sedana Medical, Uppsala, Schweden) zur Applikation inhalativer Anästhetika. Die Interaktionen mit und die Einflüsse auf das von uns angewendete Messverfahren sind bisher unklar und nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Der Versuchsaufbau zur Entnahme der Atemluftproben erfolgte standardisiert. Das MCC-IMS wurde am Kopfende des Patientenbettes aufgebaut, einerseits um die Patientenversorgung so wenig wie möglich zu stören, andererseits um die

Manipulationen am Probenschlauch zu minimieren. Abb. 9 gibt einen Überblick über den Versuchsaufbau am Intensivarbeitsplatz.



Abb. 9: Versuchsaufbau am Intensivarbeitsplatz: laufende Patientenmessung bei einer analgosedierten Patientin, das MCC-IMS ist am Kopfende der Patientin positioniert und stellt so keine Störung der intensivmedizinischen Behandlung dar.

Der Probeschlauch wurde mit einem T-Stück konnektiert, das direkt zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsschlauch eingebracht wurde (siehe Abb. 10).



Abb. 10: Gezeigt ist ein am Endotrachealtubus angebrachter Konnektor vor dem T-Stück des Beatmungssystems. Dieser Konnektor dient dem Anbringen des IMS-Probeschlauchs. Der Probeschlauch ist pfeilmarkiert.

Um eine Fehlplatzierung des Beatmungsfilters zu verhindern (Filter zwischen Tubus und T-Stück), wurde dieser nicht wie gewohnt tubusnah positioniert. Stattdessen wurde der Beatmungsfiler (Humid-Vent Filter Compact S, Teleflex Medical, Athlone, Ireland) am Eingang und Ausgang des Beatmungsgerätes angebracht (Abb. 11).



Abb. 11: Gezeigt ist die Konnektion der Beatmungsfiler am Ein- bzw. Ausgang des Beatmungsgerätes. Die Inspirationsluft verlässt aus dem rechten Konnektor das Beatmungsgerät und Expirationsluft gelangt über die linke Seite in den Respirator.

Nach Instruktion des pflegerischen und ärztlichen Personals wurden die Messungen nach dem oben beschriebenen Messprotokoll gestartet. Abb. 12 zeigt schematisch den Versuchsaufbau der Messungen am Intensivrespirator.

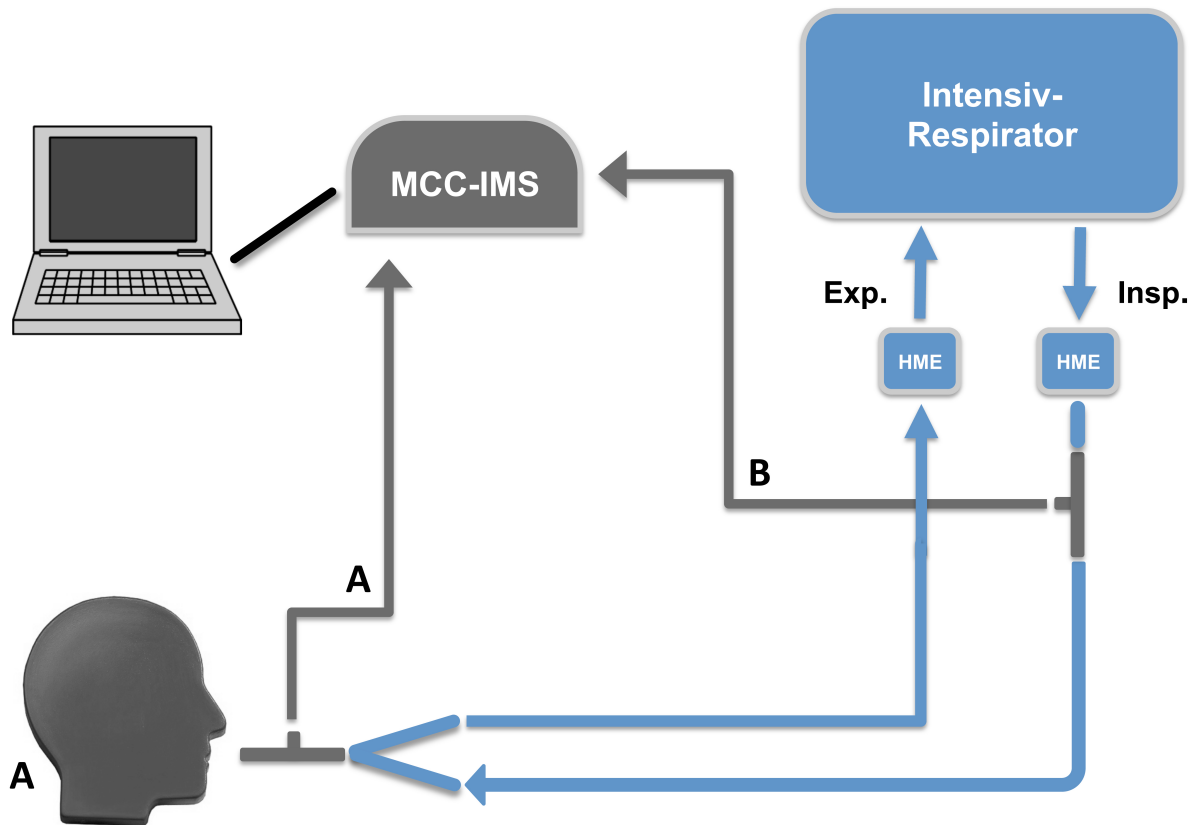


Abb. 12: Schematische Darstellung der Probennahme zum multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometer (MCC-IMS) für die Ausatemluft des Patienten (A) und für die Inspirationsluft (B). Die Anbringung der Filter an den Konnektorstellen des Beatmungsgerätes für die Ausatemluft (Exsp.) und die Inspirationsluft (Insp.) ist ebenfalls gezeigt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Anzahl der Einzelmessungen, die nach den oben beschriebenen Messprotokollen je Messort durchgeführt wurden. Insgesamt konnten Daten von 618 Messungen gesammelt werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Anzahl der Einzelmessungen je Messort.

Messort	Anzahl
Raumluftmessungen	186
Sauerstoff Wandanschluss	72
Druckluft Wandanschluss	113
Sauerstoffflaschen	60
Inspirationsluft	89
Patientenmessungen	98
Summe	618

3.10 Auswertung der MCC-IMS Signale

Für die Auswertung der Signale, die während der Messungen aufgezeichnet wurden, verwendeten wir die Software VisualNow, Version 3.6 (B&S Analytik, Dortmund, Deutschland). Dabei wurden die Signale als Signalstärke bei einer bestimmten Retentionszeit (RT) und einer bestimmten Driftzeit ($1/K_0$ -Wert) angegeben. Die Retentionszeit ergibt sich dabei durch die Dauer des Durchflusses eines Analyten durch die Multikapillarsäule, die Driftzeit durch die mittlere Geschwindigkeit des Analyten in der Driftkammer bis zum Auftreffen auf die Faraday-Platte. Die Signalstärke entspricht der Spannung, die beim Auftreffen der ionisierten Analyte an der Faraday-Platte erzeugt wird und repräsentiert die Analytmenge.

Die graphische Darstellung der Signale erfolgt mithilfe der Software VisualNow in Form eines zweidimensionalen Koordinatensystems. Auf der x-Achse wird die Driftzeit dargestellt. Die Darstellung der Retentionszeit erfolgt auf der y-Achse. Die Intensitäten werden als sogenannte Heatmap farblich gekennzeichnet, bei der aufsteigend von blau nach gelb die Intensität dargestellt werden. Gelb repräsentiert eine hohe, rot eine mittlere und blau eine niedrige Intensität. Abb. 13 zeigt exemplarisch ein Spektrogramm.

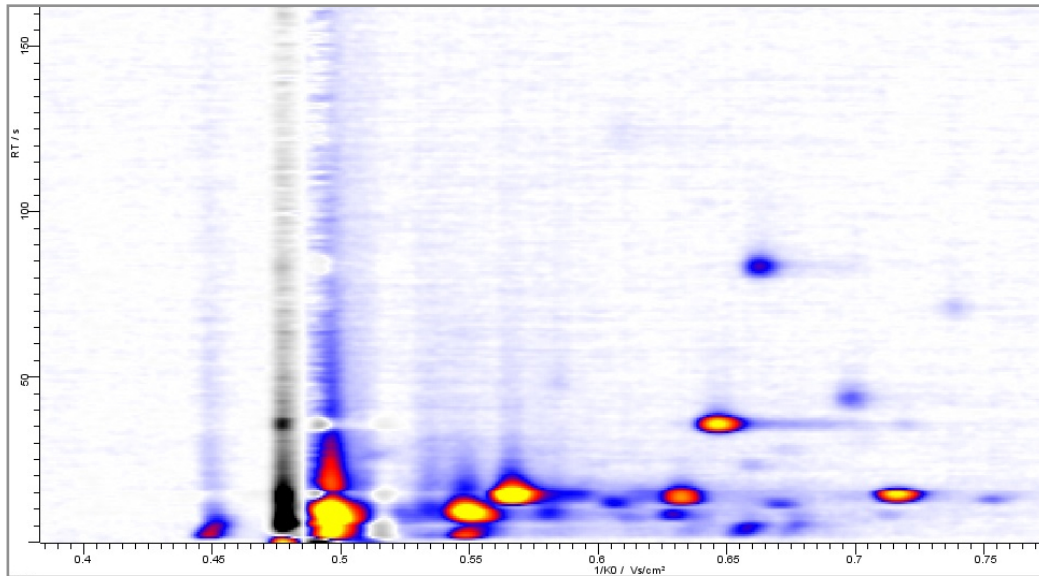


Abb. 13: Darstellung eines Spektrogramms mithilfe der Software VisualNow: x-Achse: Driftzeit ($1/K_0$) im IMS, y-Achse: Retentionszeit (RT) der Multikapillarsäule. Intensitäten farblich aufsteigend von blau über rot nach gelb

In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, die räumlichen Beziehungen einzelner Peaks zueinander im Koordinatensystem genauer darzustellen, um eine Diskriminierung zu erleichtern. Hierfür ist es in der Software möglich, einzelne Teile oder das gesamte Spektrum mit der Software dreidimensional darzustellen. Hierbei wird zum oben beschriebenen Spektrogramm die Signalintensität in der z-Achse aufgetragen (siehe Abb. 14).

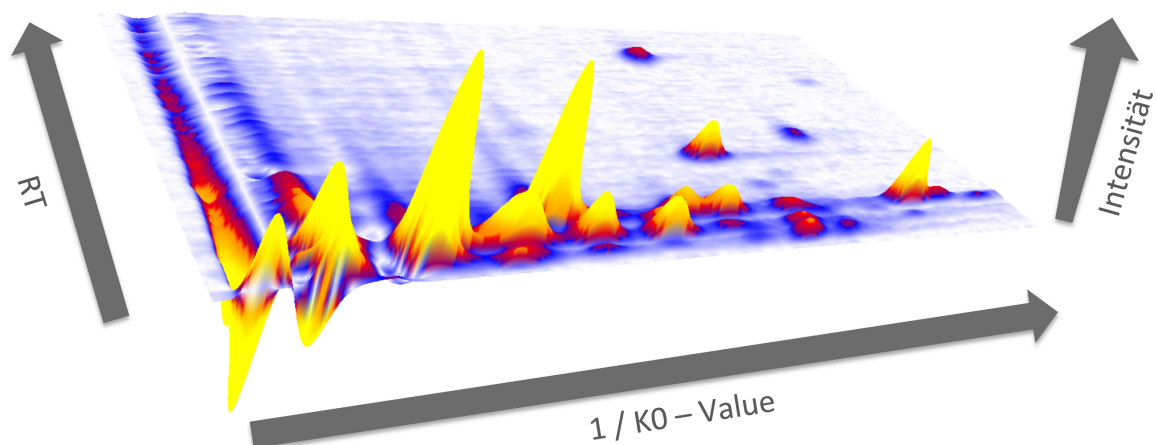


Abb. 14: Dreidimensionale Darstellung eines Spektrogramms in VisualNow mit zusätzlicher Angabe der Intensität [mV]. RT = Retentionszeit, $1/K_0$ -Value = invers reduzierte Ionenmobilität, sogenannte Driftzeit

Jede Einzelmessung aus jeder Versuchsreihe wurde gesichtet und jedes visuell sichtbare Signal markiert. Die so entstandene Maske beinhaltete damit die Gesamtheit der potentiellen Peaks und wurde als „Schablone“ (ein sogenannter Layer) für die Signalauswertung über jede Einzelmessung gelegt. Dieser Layer ist in Abb. 15 in Form der Kreuze über einem Spektrogramm einer Ausatemluftmessung gezeigt.

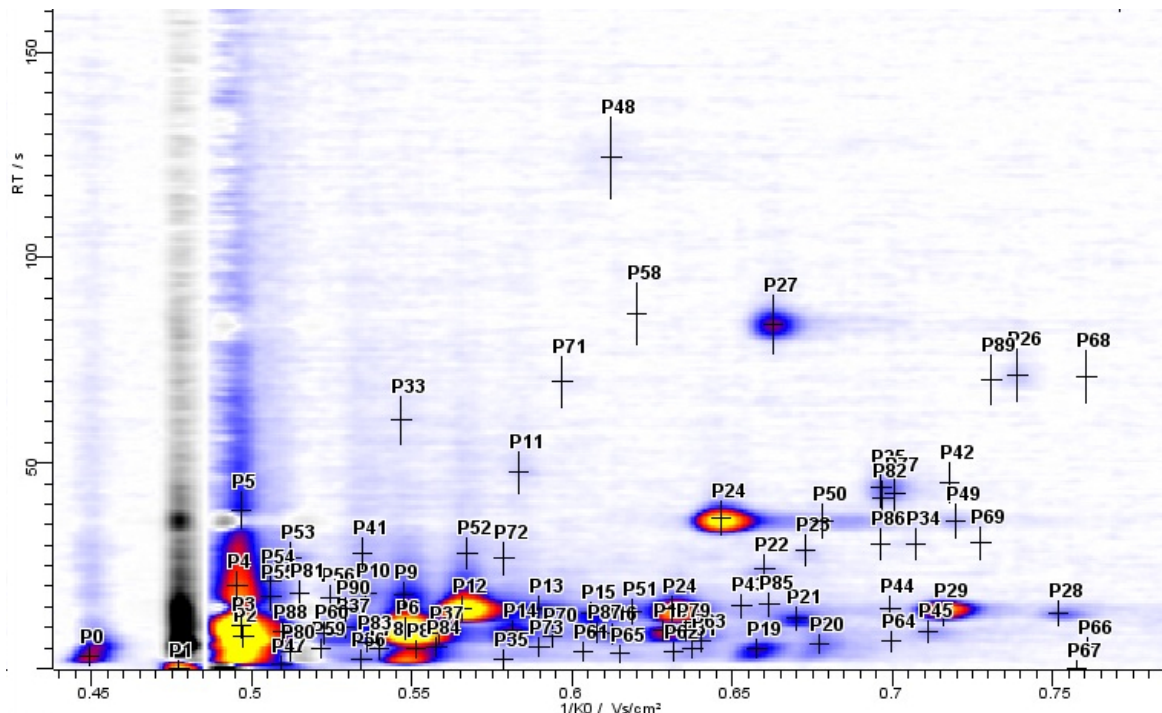


Abb. 15: Layer mit allen Peaks, Ausschnitt aus dem Spektrogramm einer Ausatemluftmessung

3.11 Definition des Peaks

Eine Signalstärke von 5 mV bis 5 V wurde als Peak definiert. Die Untergrenze von 5 mV wurde gewählt, da sie bei unseren Messungen dem Dreifachen des Hintergrundrauschens entsprach. Die Obergrenze von 5 V ist durch die maximal mögliche Ionisation durch die verwendete Strahlenquelle vordefiniert. Zudem musste ein Peak in drei aufeinander folgenden Messungen die Untergrenze von 5 mV überschreiten. Ansonsten wurde die erhöhte Signalintensität in der Einzelmessung als Artefakt gewertet.

3.12 Zuordnung zu flüchtigen organischen Verbindungen - VOCs

Nach Peak-Identifikation erfolgte die Zuordnung der volatilen organischen Verbindungen zu ihrer Reinsubstanz. Dazu ist der Abgleich mit einer gaschromatographisch standardisierten Substanzdatenbank notwendig.

Jünger *et al.* [25] zeigten 2010, dass die Messungen der Ionenmobilitätsspektrometrie-Multikapillarsäule mit denjenigen Daten vergleichbar sind, die mittels Massenspektrometrie-Gaschromatographie erhoben wurden, wenn diese einem Alignment unterzogen wurden. Eine solche Datenbank (BS-MCC/IMS-analytes database, Version 1209, B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) stand uns zur Auswertung zur Verfügung.

Der rein visuelle Vergleich der Peak-Koordinaten im Spektrogramm mit der Datenbank birgt Ungenauigkeiten. Aus diesem Grund entwickelten Maurer und Kollegen [36] 2014 eine Software, die für jeden Peak die Driftzeit, Retentionszeit und den Radius der typischen Peak-Ausdehnung mit einer vom Nutzer eingegebenen Substanzdatenbank abgleicht. Die Peak-Ausdehnung beschreibt dabei den Schwankungsbereich, in dem sich ein Peak einer volatilen Verbindung typischerweise erstreckt. Als Ergebnis wird ausschließlich die am besten zu diesen Parametern passende Substanz mit dem Grad der Überschneidung angegeben. Nach ihrer Funktion lautet der Name der Software MIMA (MS-IMS-Mapper).

Mithilfe eines für dieses Auswerteverfahren ergänzend etablierten Systems konnte durch erweiterte Datenanalyse die Software auch zur Berechnung der Substanz genutzt werden, die die zweitgrößte Nähe aufzeigte. Dafür wurde jeder Peak in einem zweiten Durchlauf noch einmal einzeln ausgewertet, die oben genannte Datenbank jedoch für jeden Peak adaptiert, indem der VOC, der im ersten Durchlauf die größte Überschneidung hatte, gelöscht wurde. Die Software bestimmte im zweiten Durchlauf dann wieder die größte Überschneidung. Aus beiden Durchläufen zusammen konnte daraufhin die erst- und zweitgrößte Überschneidung ermittelt werden.

Beispielhaft zeigt Abb. 16 die Zuordnung eines VOCs, hier n-Nonan, zu einem Peak, hier P37. Die Rechtecke symbolisieren dabei die Peak-Ausdehnung der

Referenzsubstanzen und des Peaks. Mithilfe der MIMA-Software wurde in diesem Beispiel eine Überschneidung von P37 mit der flüchtigen organischen Verbindung n-Nonan von 71% errechnet. Nun wurde eine Kopie der oben genannten Datenbank angelegt und die Substanz n-Nonan aus der Kopie gelöscht. Mit dieser Kopie als Referenzdatenbank wurde eine erneute Auswertung gestartet. Als größte Überschneidung wurde jetzt mit 12% Cyclohexanon ermittelt.

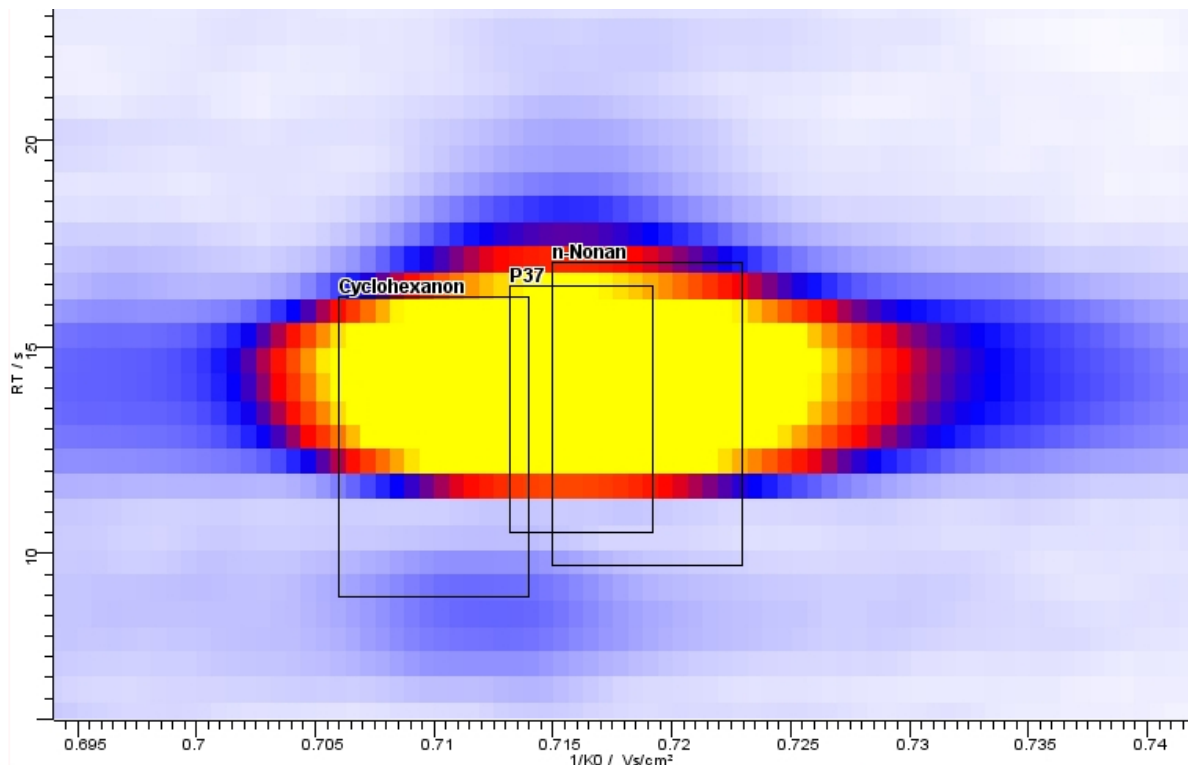


Abb. 16: Beispiel der Zuordnung eines VOCs zu einem Peak in der Software VOCan

Für die Auswertung wurde ein Peak einer flüchtigen organischen Verbindung dann zugeordnet, wenn die Überschneidung mindestens 10% betrug. Zudem durfte kein anderer Peak eine größere Überschneidung mit dieser Verbindung haben.

In einem nächsten Schritt wurden die flüchtigen organischen Verbindungen mit der zweitgrößten Überschneidung ermittelt. War die Differenz der beiden Überschneidungen kleiner als 10%, so wurde die zweite Verbindung zusätzlich als Ergebnis angegeben. War dies nicht der Fall, so konnte die erste volatile Verbindung als eindeutige Zuordnung stratifiziert werden. Im oben genannten Beispiel war die Überschneidung mit n-Nonan 71%, die mit Cyclohexanon 12%. Bei einer Differenz von 59% wurde n-Nonan dem Peak P37 eindeutig und alternativlos zugeordnet.

4 Ergebnisse

4.1 Detektion und Zuordnung der VOCs

In die vorliegende Arbeit flossen insgesamt 618 Einzelmessungen aus einem Untersuchungszeitraum von sieben Monaten ein. Davon entfielen 186 Messungen auf die Untersuchung der Raumluft, 72 respektive 113 auf Messungen der Wandanschlüsse von Sauerstoff und Druckluft sowie der Sauerstoffflaschen. Weitere 89 Messungen wurden mit Inspirationsluft durchgeführt und insgesamt 98 Messungen entfielen auf die Expirationsmessungen bei beatmeten Patienten. In allen Messungen zusammengenommen fanden sich 76 unterschiedliche Peaks, die die zuvor definierten Kriterien erfüllten (siehe Kapitel 3.11). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die detektierten Signalpeaks. Sie sind jeweils durch die Retentionszeit (RT) in der Multikapillarsäule und die Driftzeit ($1/K0$) im Ionenmobilitätsspektrometer charakterisiert.

Tabelle 3: Übersicht über alle detektierten Signal-Peaks mit zugehöriger Driftzeit im Ionenmobilitätsspektrometer ($1/K_0$) und Retentionszeit in der Multikapillarsäule (RT)

Peak	$1/K_0$	RT	Peak	$1/K_0$	RT	Peak	$1/K_0$	RT
P1	0,498	3,0	P27	0,641	6,7	P53	0,677	6,2
P2	0,548	2,5	P28	0,537	6,6	P54	0,673	28,8
P3	0,525	17,2	P29	0,512	4,3	P55	0,647	36,8
P4	0,579	2,5	P30	0,594	8,0	P56	0,739	71,6
P5	0,632	4,2	P31	0,663	84,0	P57	0,547	60,6
P6	0,583	47,8	P32	0,478	0,0	P58	0,772	172,0
P7	0,662	15,9	P33	0,590	5,5	P59	0,535	28,1
P8	0,522	5,0	P34	0,636	9,2	P60	0,700	14,8
P9	0,590	14,7	P35	0,540	4,8	P61	0,849	36,2
P10	0,608	9,1	P36	0,510	9,1	P62	0,720	36,1
P11	0,752	13,5	P37	0,716	13,5	P63	0,679	36,1
P12	0,566	14,7	P38	0,661	24,5	P64	0,568	28,1
P13	0,711	9,2	P39	0,613	8,6	P65	0,513	26,9
P14	0,579	26,9	P40	0,552	4,9	P66	0,506	21,5
P15	0,498	8,0	P41	0,548	9,8	P67	0,506	17,8
P16	0,558	5,5	P42	0,658	4,9	P68	0,761	71,1
P17	0,548	17,9	P43	0,559	8,6	P69	0,597	69,8
P18	0,510	1,2	P44	0,582	9,2	P70	0,536	222,0
P19	0,523	8,7	P45	0,615	3,7	P71	0,575	236,6
P20	0,697	30,5	P46	0,534	2,5	P72	0,701	42,8
P21	0,671	12,3	P47	0,604	4,2	P73	0,515	18,4
P22	0,619	14,2	P48	0,678	607,3	P74	0,697	41,5
P23	0,606	13,5	P49	0,450	3,1	P75	0,731	70,3
P24	0,638	4,9	P50	0,496	20,3	P76	0,530	14,6
P25	0,653	15,4	P51	0,497	38,7			
P26	0,629	9,2	P52	0,536	18,4			

Mithilfe der Substanzdatenbank konnten 48 Peaks eine flüchtige organische Verbindung zugeordnet werden. 41 davon konnten alternativlos zugeordnet werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zuordnung der Peaks im MCC-IMS zu flüchtigen organischen Verbindungen ohne Alternativsubstanz

Peak	VOC	Peak	VOC
P1	Aceton <i>Monomer</i>	P25	1-Hexanol
P2	Aceton <i>Dimer</i>	P26	2-Hexanol
P3	Benzofuran	P28	3-Hydroxy-2-Butanon
P5	Butanal <i>Dimer</i>	P29	Isopren <i>Monomer</i>
P6	1,2-Butandiol	P30	Isopren <i>Dimer</i>
P7	2,3-Butandiol	P31	Menthon
P8	2-Butanon	P32	Methanol
P9	(+)Camphene	P33	3-Methylbutanal
P11	Cyclohexanol <i>Dimer</i>	P35	2-Methylfurane
P12	Cyclohexanon <i>Monomer</i>	P36	2-Methylpentane
P13	Cyclohexanon <i>Dimer</i>	P37	n-Nonan
P14	p-Cymol	P38	2,2,4,6,6-Pentamethylheptan
P15	Dimethyldisulfid <i>Monomer</i>	P40	2-Pentanon
P16	Dimethyldisulfid <i>Dimer</i>	P41	3-Pentanon <i>Monomer</i>
P17	2,5-Dimethylpyrazin	P42	3-Pentanon <i>Dimer</i>
P18	Ethanol	P44	Phenylacetylene <i>Dimer</i>
P19	Ethylbenzol	P45	1-Propanol
P20	2-Ethyl-1-Hexanol	P46	2-Propanol <i>Monomer</i>
P21	Heptanal	P47	2-Propanol <i>Dimer</i>
P22	2-Heptanon	P48	Propofol
P24	Hexanal		

Bei sieben Peaks unterschied sich das Overlapping, ermittelt mithilfe der MIMA-Software, um weniger als 10% (vergleiche 3.12). Daher wurde in diesen Fällen die Alternativsubstanz mit angegeben. Tabelle 5 zeigt die Zuordnung und das jeweilige Overlapping.

Tabelle 5: Zuordnung von flüchtigen organischen Verbindungen zu den gefundenen Peaks. VOC 1: VOC mit größtem Overlapping in der MIMA-Software (vergleiche 3.12), VOC 2: Alternativsubstanz mit weniger als 10% geringerem Overlapping im Vergleich zu VOC 1

Peak	VOC 1	Overlapping	VOC 2	Overlapping
P4	Butanal <i>monomer</i>	78%	1-Butanol	75%
P10	Cyclohexanol <i>monomer</i>	58%	3-Heptanon	54%
P23	3-Heptanon	86%	4-Heptanone	84%
P27	2-Hexanon	100%	Hexanal	91%
P34	2-Methylbutylacetat	49%	Hexanal	43%
P39	1-Pentanol	66%	Cyclohexanol	59%
P43	Phenylacetylene <i>monomer</i>	79%	Dimethyldisulfid	70%

4.2 Raumlufmessungen

Nach der Messung der Expiration der Patienten mit 73 Peaks wurde auch in der Raumluf eine große Anzahl von Peaks gefunden.

Insgesamt wurden 34 unterschiedliche Peaks detektiert. Davon blieben 11 Peaks ohne Zuordnung zu einer Substanz. Alle Signal-Peaks und zugehörigen VOCs der Raumluf sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Peaks und zugeordnete Verbindungen in der Raumluf

Peak	VOC	Peak	VOC	Peak	VOC
P2	Aceton	P29	Isopren <i>Monomer</i>	P49	<i>unbekannt</i>
P8	2-Butanon	P30	Isopren <i>Dimer</i>	P50	<i>unbekannt</i>
P10	Cyclohexanol	P32	Methanol	P51	<i>unbekannt</i>
P12	Cyclohexanon	P35	2-Methylfurane	P52	<i>unbekannt</i>
P14	p-Cymol	P36	2-Methylpentane	P55	<i>unbekannt</i>
P15	Dimethyldisulfid <i>Monomer</i>	P40	2-Pentanon	P59	<i>unbekannt</i>
P16	Dimethyldisulfid <i>Dimer</i>	P41	3-Pentanon <i>Monomer</i>	P65	<i>unbekannt</i>
P17	2,5-Dimethylpyrazin	P42	3-Pentanon <i>Dimer</i>	P66	<i>unbekannt</i>
P18	Ethanol	P43	Phenylacetylene <i>Monomer</i>	P67	<i>unbekannt</i>
P19	Ethylbenzol	P44	Phenylacetylene <i>Dimer</i>	P73	<i>unbekannt</i>
P20	2-Ethyl-1-Hexanol	P46	2-Propanol	P75	<i>unbekannt</i>
P28	3-Hydroxy-2-Butanon				

4.3 Sauerstoff und Druckluft aus der zentralen Gasversorgung

Die Messungen der drei unterschiedlichen Wandanschlüsse, die den Intensivrespirator mit Druckluft beziehungsweise Sauerstoff versorgten, erbrachten in allen Untersuchungen den Nachweis der Peaks: P15, P32, P50 und P51. Diese konnten sowohl in den Messungen der Sauerstoff- als auch der Druckluft-Wandanschlüsse gefunden werden. In den Sauerstoff-Wandanschlüssen war zusätzlich P49 nachweisbar.

Drei dieser Peaks (P49, P50, P51) blieben ohne Zuordnung einer flüchtigen organischen Verbindung, P15 konnte dem Monomer von Dimethyldisulfid und P32 die Substanz Methanol zugeordnet werden.

4.4 Messungen der Sauerstoffflaschen

Die Luft aus den Sauerstoffflaschen zeigte insgesamt 17 Peaks. Davon konnten 15 eine flüchtige organische Verbindungen zugeordnet werden. Tabelle 7 stellt die einzelnen Peaks inklusive der zugeordneten VOCs dar.

Tabelle 7: Peaks und organische Verbindungen in den Messungen der Sauerstoffflaschen

Peak	VOC	Peak	VOC
P2	Aceton <i>Dimer</i>	P35	2-Methylfurane
P3	Benzofuran	P36	2-Methylpentane
P8	2-Butanon	P40	2-Pentanon
P15	Dimethyldisulfid <i>Monomer</i>	P46	2-Propanol <i>Monomer</i>
P18	Ethanol	P50	<i>unbekannt</i>
P19	Ethylbenzol	P51	<i>unbekannt</i>
P28	3-Hydroxy-2-Butanon	P67	<i>unbekannt</i>
P29	Isopren <i>Monomer</i>	P73	<i>unbekannt</i>
P32	Methanol		

4.5 Inspirationsluft

In den Messungen der Inspirationsluft wurden 12 Peaks gefunden. 6 Peaks konnten flüchtige organische Verbindungen zugeordnet werden. Tabelle 8 stellt die Peaks und VOCs dar.

Tabelle 8: Peaks und VOCs in der Inspirationsluft

Peak	VOC	Peak	VOC
P1	Aceton <i>Monomer</i>	P50	<i>unbekannt</i>
P15	Dimethyldisulfid <i>Monomer</i>	P51	<i>unbekannt</i>
P29	Isopren <i>Monomer</i>	P66	<i>unbekannt</i>
P32	Methanol	P67	<i>unbekannt</i>
P35	2-Methylfurane	P72	<i>unbekannt</i>
P36	2-Methylpentane	P74	<i>unbekannt</i>

4.6 Patientenmessungen

In dieser Studie wurden bei fünf Patienten Ausatemluftmessungen über jeweils 12 Stunden durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 61 (\pm 16,5 SD) Jahre. Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 80,6 (\pm 16,3 SD) kg betrug die mittlere Körpergröße der Patienten 171 (\pm 12,3 SD) cm.

Alle Patienten waren während der Messungen oral intubiert. Vier der Patienten waren druckkontrolliert beatmet (Biphasic Positive Airway Pressure, BIPAP), ein Patient atmete spontan mit Druckunterstützung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Die Analgosedierung erfolgte bei vier Patienten total-intravenös mit den Substanzen Propofol und Remifentanyl, ein Patient erhielt Piritramid. Die Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung bildete ein großes Spektrum der Intensivmedizin ab.

Eine Patientin erlitt einen hämorrhagischen Schock im Rahmen einer atonen Uterusnachblutung, ein Weiterer zeigte ein septisches Krankheitsbild bei perforierter

Sigmadivertikulitis. Ein Patient war bei respiratorischer Insuffizienz nach Versorgung einer Femurfraktur maschinell beatmungspflichtig. Im Rahmen eines Unfalls hatte ein polytraumatisierter Patient ein schweres Schädelhirntrauma erlitten. Die letzte Patientin wurde wegen eines septischen Schocks im Rahmen der Therapie eines Mamma-Karzinoms behandelt.

In dieser Studie konnten mithilfe der MCC-IMS die meisten Peaks in der Ausatemluft der Patienten gefunden werden. Insgesamt 73 der 76 Peaks waren bei mindestens einem Patienten messbar. Nach den einzelnen Individuen ausgewertet wurden 59, 58, 55, 45 beziehungsweise 44 Peaks detektiert. 14 Peaks waren bei jeweils nur einem Patienten nachweisbar, 36 Peaks kamen in der Ausatemluft von allen Patienten vor. Tabelle 9 zeigt das Vorkommen der Peaks bei den einzelnen Patienten.

Tabelle 9: Verteilung der 73 Peaks, die in den Patientenmessungen detektiert wurden. Die grauen Felder in einer Zeile bei unterschiedlichen Patienten geben dabei die Zusammengehörigkeit an.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
	59 Peaks	58 Peaks	55 Peaks	45 Peaks	44 Peaks
Peaks in 1 Patient (n=14)	P14, P30, P58, P62, P68	P13, P18, P67, P74	P69, P70, P71, P73		P61
Peaks in 2 Patienten (n=9)	P45, P57		P54		
	P3, P6, P47, P59, P60, P63				
Peaks in 3 Patienten (n=7)	P5				
		P11			
		P38			
		P65, P66			
	P51, P64				
Peaks in 4 Patienten (n=7)	P24				
	P48				
	P4, P16				
	P17, P35, P76				
Peaks in allen Patienten (n=36)	P1, P2, P7, P8, P9, P10, P12, P15, P19, P21, P22, P23, P25, P26, P27, P28, P31, P32, P33, P34, P36, P37, P39, P40, P41, P42, P43, P44, P46, P49, P50, P52, P53, P55, P56, P72				

Nur drei flüchtige organische Verbindungen waren in der Ausatemluft im Vergleich zur Raumluft nicht nachweisbar. Dies war neben 2-Ethyl-1-Hexanol und dem Monomer von Isopren ein weiterer Peak (P75), dem keine Substanz zugeordnet werden konnte.

4.7 Schnittmengen der Subgruppen

Die Messungen in den unterschiedlichen Versuchen – Expirationsluft, Inspirationsluft, Raumlufte, Messungen der Wandanschlüsse für Sauerstoff und Druckluft sowie die Messung der Sauerstoffflaschen – wiesen diverse Schnittmengen auf. Diese konnten in Form eines Schnittmengendiagramms grafisch dargestellt werden. Abb. 17 zeigt ein Schnittmengendiagramm als Überblick über die untersuchten „Luft-Kompartimente“.

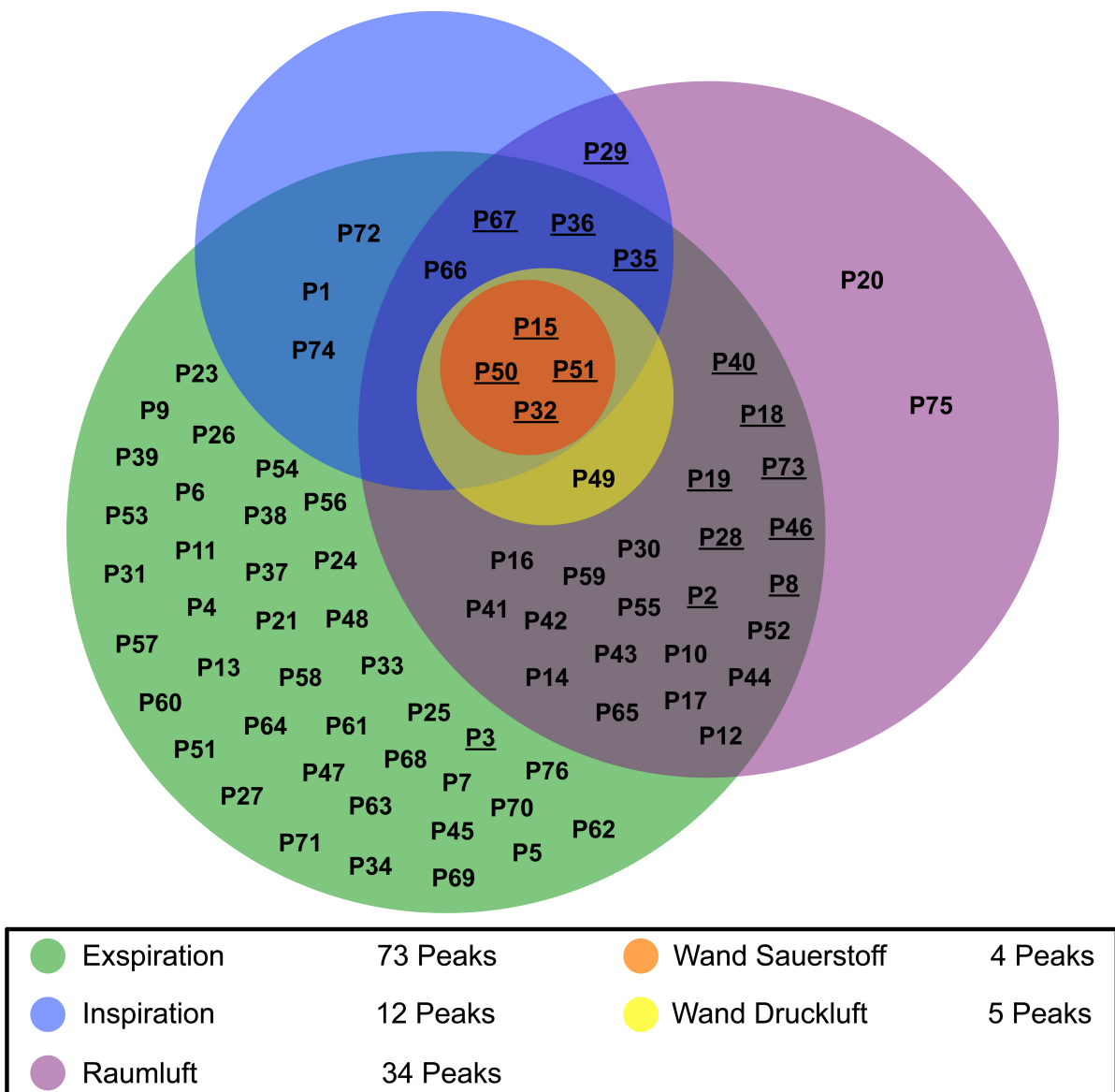


Abb. 17: Auftreten und Überschneidungen aller gemessenen Peaks. Die unterstrichenen Peaks kamen zusätzlich in der Sauerstoffflasche vor. Dies sind insgesamt 17 Peaks.

Die größte Schnittmenge wiesen Expirationsluft und Raumluft auf. Von den 73 flüchtigen organischen Verbindungen der Expirationsluft und den 34 der Raumluft überschritten sich 31.

Von den 12 in der Inspirationsluft detektierten VOCs war nur das Monomer von Isopren (P29) nicht auch in der Expirationsluft gefunden worden.

Alle VOCs aus dem Sauerstoff-Wandanschluss waren auch in allen anderen Messungen nachweisbar. Dies waren das Monomer von Dimethyldisulfid (P15), Methanol (P32) sowie zwei unbekannte VOCs (P50, P51). Im Druckluft-Wandanschluss wurde im Vergleich dazu ein weiterer unbekannter VOC (P49) gefunden.

Zwei flüchtige organische Verbindungen kamen nur in der Raumluft vor. Dies waren 2-Ethyl-1-Hexanol (P20) und ein unbekannter VOC (P75). Zusammen mit dem zusätzlich in der Inspirationsluft detektierten Monomer von Isopren (P29) stellten diese die Subgruppe der VOCs dar, die im Gegensatz zu allen Anderen nicht in der Expirationsluft gemessen wurden.

4.8 Resorbierte und produzierte VOCs

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine spezielle flüchtige organische Verbindung vom Patienten *resorbiert*, endogen *produziert* und dann expiriert oder ohne Beeinflussung ventiliert wurde, kam ein bereits in Vorarbeiten von Albrecht *et al.* [2] verwendetes Verfahren zur Anwendung. Hierbei wurden die Intensitäten der einzelnen VOCs miteinander verglichen. War der Quotient der Intensität in der Expirationsluft zur Intensität in der Inspirationsluft kleiner als 0,5 wurde der VOC als *resorbiert* definiert, ein Quotient zwischen 0,5 und 1,5 beschrieb einen *unbeeinflussten* beziehungsweise rein ventilierten VOC und bei einem Quotient über 1,5 wurde der VOC als *ausgeatmet* bezeichnet. Beispielsweise zeigte der Peak des Monomers von Aceton (P1) in der Expirationsluft eine Intensität von 71 mV, in der Inspirationsluft eine Intensität von 6 mV. Der Quotient betrug hier 11,8. Daher war das Monomer von Aceton nach der oben genannten Definition eine vom Patienten *produzierte* und dann ausgeatmete flüchtige organische Verbindung.

Bei einem oral intubierten Patienten konnte die Schleife aus inspiratorischem Schenkel und expiratorischen Schenkel des Beatmungsschlauches als potentiell verschlossen gegenüber der Umgebungsluft angesehen werden, da die Verbindung zur Raumluft durch den geblockten Tubus abgedichtet war. Dadurch ließen sich die flüchtigen organischen Verbindungen der Inspirationsluft mit denen der Expirationsluft direkt vergleichen.

Insgesamt elf VOCs waren sowohl in der Inspirationsluft als auch in der Expirationsluft zu finden. Davon waren neun – mit einem Quotienten größer als 1,5 – als *produzierte* VOCs zu bezeichnen, zwei waren – mit einem Quotienten zwischen 0,5 und 1,5 – *unbeeinflusste* VOCs. Ein VOC, das Monomer von Isopren, war nur in der Inspirationsluft nachzuweisen und wurde daher als *resorbierter* VOC klassifiziert (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: VOCs in Inspiration und Expiration. Aufgeführt sind die jeweiligen Intensitäten in mV. P = *produzierter* VOC, R = *resorbierter* VOC, U = *unbeeinflusster* VOC

Peak	VOC	Expiration	Inspiration	Quotient	
P1	Aceton Monomer	71	6	11,8	P
P15	Dimethyldisulfid Monomer	88	10	8,8	P
P29	Isopren Monomer	-	8,1	-	R
P32	Methanol	107	45,9	2,3	P
P35	2-Methylfurane	26,2	3,9	6,7	P
P36	2-Methylpentane	15,3	6	2,6	P
P50	unbekannt	43,6	17,5	2,5	P
P51	unbekannt	20,9	12,2	1,7	P
P66	unbekannt	6,2	3,2	1,9	P
P67	unbekannt	3,7	3,5	1,1	U
P72	unbekannt	15,6	3,1	5,0	P
P74	unbekannt	2,4	3,1	0,8	U

62 VOCs waren in der Expirationsluft jedoch nicht in der Inspirationsluft nachweisbar. Tabelle 11 zeigt diese VOCs mit ihren Intensitäten.

Tabelle 11: VOCs mit Intensitäten in mV, die in der Expirationsluft vorkamen, nicht jedoch in der Inspirationsluft.

Peak	VOC	Intensität	Peak	VOC	Intensität
P2	Aceton Dimer	137	P39	1-Pentanol	17,9
P3	Benzofuran	4,9	P40	2-Pentanon	130
P4	Butanal Monomer	7,6	P41	3-Pentanon Monomer	230
P5	Butanal Dimer	4,6	P42	3-Pentanon Dimer	21,1
P6	1,2-Butandiol	5	P43	Phenylacetylene Monomer	96,9
P7	2,3-Butandiol	6,9	P44	Phenylacetylene Dimer	19,4
P8	2-Butanon	15,2	P45	1-Propanol	5,8
P9	(+)Camphene	8,8	P46	2-Propanol Monomer	22
P10	Cyclohexanol Monomer	17,7	P47	2-Propanol Dimer	4,7
P11	Cyclohexanol Dimer	8,9	P48	Propofol	23,2
P12	Cyclohexanon Monomer	175	P49	unbekannt	36,2
P13	Cyclohexanon Dimer	4	P52	unbekannt	15,8
P14	p-Cymol	4	P53	unbekannt	13,8
P16	Dimethyldisulfid Dimer	7,6	P54	unbekannt	4,6
P17	2,5-Dimethylpyrazin	98,3	P55	unbekannt	43,5
P18	Ethanol	5,5	P56	unbekannt	7,1
P19	Ethylbenzol	35,8	P57	unbekannt	9,9
P21	Heptanal	9,9	P58	unbekannt	2,4
P22	2-Heptanon	13,5	P59	unbekannt	3,5
P23	3-Heptanon	20,4	P60	unbekannt	4,7
P24	Hexanal	7,4	P61	unbekannt	5,3
P25	1-Hexanol	10,5	P62	unbekannt	2,8
P26	2-Hexanol	16,2	P63	unbekannt	3,7
P27	2-Hexanon	7,1	P64	unbekannt	5,1
P28	3-Hydroxy-2-Butanon	66,8	P65	unbekannt	5,9
P30	Isopren Dimer	4,5	P68	unbekannt	1,8
P31	Menthon	14,5	P69	unbekannt	4
P33	3-Methylbutanal	11,2	P70	unbekannt	8
P34	2-Methylbutylacetat	7,1	P71	unbekannt	2,1
P37	n-Nonan	83,4	P73	unbekannt	4,6
P38	2,2,4,6,6-Pentamethylheptan	7,7	P76	unbekannt	8,6

Damit waren in der Summe 71 VOCs als *produzierte* flüchtige organische Verbindungen klassifiziert. Ein VOC wurde *resorbiert* und zwei VOCs wurden *unbeeinflusst* ventiliert.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, ein Modell zur Ausatemluftanalyse bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation zu etablieren und damit das Spektrum der VOCs in der Ausatemluft von Patienten dokumentieren. Zudem sollten Cofaktoren und Hintergrundsignale relevanter Einflussgrößen auf der Intensivstation ermittelt und bewertet werden. Diese Einflussgrößen waren Raumluft, Sauerstoff und Druckluft aus der zentralen Gasversorgung, Sauerstoff aus Sauerstoffflaschen und die vom Intensivrespirator zur Beatmung der Patienten bereitgestellten Inspirationsluft.

Diese Arbeit zeigt deutlich, dass die Durchführung von Ausatemluftanalysen in Form von Langzeit- und Verlaufsmessungen bei beatmeten Patienten möglich ist. Der Versuchsaufbau muss dazu an das Arbeitsumfeld Intensivstation angepasst sein. Hierfür sind Geräte und Schläuche so anzubringen, dass die Arbeit des Personals unbeeinflusst bleibt und damit gleichzeitig Störungen im Messablauf minimiert werden.

In der Expirationsluft der Patienten konnte die weit größte Anzahl von VOCs nachgewiesen werden. Mehr als die Hälfte davon waren ausschließlich im Exhalom der Patienten nachweisbar. Dabei war die Zusammensetzung des Exhaloms interindividuell unterschiedlich. Ein Teil der VOCs kam nur bei einem oder einigen Patienten vor, nur etwa die Hälfte konnte in jedem Exhalom detektiert werden.

Auch die Cofaktoren und Hintergrundsignale der Ausatemluftanalyse bei beatmeten Intensivpatienten konnten in dieser Arbeit aufgezeigt werden. An allen Messorten waren VOCs nachweisbar, die Anzahl war jedoch je nach Messort deutlich unterschiedlich. Während zum Beispiel im Sauerstoff und der Druckluft der zentralen Gasversorgung nur wenige VOCs messbar waren, konnten in der Raumluft sehr viele VOCs identifiziert werden. Von diesen konnten bis auf drei alle auch in der Expirationsluft der Patienten nachgewiesen werden. Eine ähnliche Schnittmenge war auch zwischen Inspirationsluft und Expirationsluft erkennbar. Nur ein VOC der Inspirationsluft war nicht auch im Exhalom der Patienten zu finden.

Die Kenntnis der Hintergrundsignale ist daher als spezifisch für einen Messort zu betrachten und auch höchst relevant für die weitere Analyse der VOCs in der Expirationsluft beatmeter Intensivpatienten.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Diese Arbeit konnte die unterschiedliche Zusammensetzung von Luftproben verschiedener Lokalisationen zeigen. Insgesamt wurden 76 flüchtige organische Verbindungen gefunden, von denen mithilfe einer Datenbank 48 namentlich benannt werden konnten. Die größte Anzahl wurde in der Ausatemluft der Patienten gefunden.

5.1.1 Zusammenhänge

Das zuvor gezeigte Schnittmengendiagramm (siehe Abb. 17) lässt erkennen, dass bis auf das Monomer von Isopren die übrigen elf flüchtigen organischen Verbindungen, die in der Inspirationsluft gefunden wurden, auch in der Ausatemluft der Patienten messbar waren. Sie sind möglicherweise zum Teil durch Atmung und Stoffwechsel des Patienten unbeeinflusste Verbindungen oder werden aus anderen Gründen in ähnlichen Konzentrationen wieder abgeatmet. Die alveoläre Resorption und Abgabe von Substanzen ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie beispielsweise Polarität und Molekülgröße der Substanz. Andererseits spielen auch individuelle Faktoren wie Konzentrationsgradienten von Patientenblut zu Alveolarluft eine Rolle. Stoffbezogene Daten hierzu fehlen jedoch und eine Analyse jeder Einzelsubstanz müsste hierzu erfolgen. Daher sind diese derzeit insgesamt als inert anzusehenden VOCs für eine Ausatemluftanalyse von untergeordnetem Interesse. Die Signalpeaks anderer VOCs dieser Schnittmenge hatten jedoch deutlich höhere Intensitäten in der Expirationsluft, beispielsweise das Monomer von Aceton (P1) mit Intensitäten von 6 mV in der Inspirationsluft und 71 mV in der Expirationsluft. Diese sind, ebenso wie die 38 VOCs, die ausschließlich in der Ausatemluft der Patienten gefunden wurden, von größerem Interesse für weitere analytische Überlegungen und Auswertungen. Im Gegensatz dazu sind flüchtige organische Verbindungen mit höheren Intensitäten in der Inspirations- als in der Expirationsluft für die Ausatemluftanalyse ebenfalls von untergeordnetem Interesse für die Bewertung von

Stoffwechselprozessen. Exemplarisch sei hier der unbenannte VOC P74 mit Intensitäten von 3,1 mV in der Inspiration und 2,4 mV in der Expiration genannt. Relevant könnten diese jedoch sein, wenn es sich um einen über die Luft inkorporierbaren Schadstoff handeln sollte.

In der Auswertung fällt weiterhin auf, dass neun der zwölf in der Inspiration detektierten VOCs auch in der Raumluft nachweisbar waren. Mit der eigentlichen Gasversorgung des Intensivrespirators, die durch die Wandanschlüsse von Sauerstoff und Druckluft gewährleistet wurde, überschneiden sich jedoch nur vier VOCs der Inspirationsluft. Dies kann auf einen Einfluss der Raumluft auf die Zusammensetzung der Inspirationsluft hindeuten. Eine Erklärung hierfür könnten kleine Leckagen des vermeintlich dichten Atemkreises im Verlauf des Schlauchsystems, an den Konnektionsstellen oder im Bereich des Intensivrespirators sein. Andererseits könnten diese auch direkt aus dem Intensivrespirator stammen und unabhängig davon auch in der Raumluft messbar sein. Dies zeigt, wie wichtig auch die Kenntnis der möglichen indirekten Kontaminationsquellen der Ausatemluftanalyse ist.

Die Messungen des Sauerstoffs der zentralen Gasversorgung zeigten von allen Messungen die geringste Anzahl an flüchtigen organischen Verbindungen. Nur vier VOCs waren nachweisbar. Im Sauerstoff aus den Sauerstoffflaschen wurden jedoch 17 VOCs gefunden. Ursache hierfür könnten unterschiedliche Entnahmesysteme, zum Beispiel Druckwandler und deren Dichtungsmaterialien wie Gummidichtungen, sein. Auch hier ist die hohe Relevanz der systemischen Analyse aller Einflussgrößen vor Beginn der Ausatemluftanalyse erkennbar.

Von insgesamt 34 der in der Raumluft gemessenen flüchtigen organischen Verbindungen sind bis auf das Monomer von Isopren, 2-Ethyl-1-Hexanol und einem unbekanntem VOC (P75) alle auch Bestandteil der Expirationsluft der Patienten. Eine naheliegende Erklärung ist, dass ein Großteil dieser Verbindungen ihren Ursprung in nicht-intubierten Patienten, dem Personal und den Besuchern haben, per Exhalation in die Raumluft gelangen.

Von den 73 in der Expirationsluft der Patienten detektierten VOCs waren mit 36 fast die Hälfte bei allen Patienten nachweisbar. 14 VOCs kamen nur bei je einem Patienten vor. Unklar ist zu diesem Zeitpunkt, inwieweit diese VOCs physiologisch oder pathologisch vorkommen, ob sie Ausdruck unterschiedlicher Krankheitsentitäten sind oder exhalierter Arzneimittel oder deren Metabolite darstellen. Die Beantwortung dieser Fragen muss Inhalt weiterführender Untersuchungen im Bereich der Ausatemluftanalyse beim Intensivpatienten sein.

5.1.2 Einzelne relevante VOCs

Einige VOCs wiesen eine auffallend hohe Intensität in der Expirationsluft der Patienten auf. Da dies die erste Arbeit ist, die das Exhalom von beatmeten Patienten im Langzeitverlauf untersuchte, fehlen Vergleichsmöglichkeiten. Ein Teil der gefundenen VOCs sind aber bereits im Rahmen anderer Fragestellungen untersucht worden und dienen daher als Diskussionsgrundlage.

Die flüchtige organische Verbindung mit der höchsten Intensität im IMS war das Keton 3-Pentanon. Es hat seinen Ursprung unter anderem im Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren. Fink *et al.* [21,22] konnten im Rattenmodell eine Verbindung zwischen dem Anstieg von 3-Pentanon und einer systemischen Inflammationsreaktion oder Sepsis zeigen. Zudem war 3-Pentanon mit niedrigeren Intensitäten auch in der Raumluft nachweisbar. Da der VOC bei allen Patienten in dieser Untersuchung mit hoher Intensität nachzuweisen war, ist von einem ubiquitären Vorkommen auszugehen und eine Expiration durch die Menschen auf einer Intensivstation in die Raumluft wahrscheinlich.

Aceton wird unter anderem in den Hepatozyten der menschlichen Leber produziert. In der Expiration kam es bei allen Patienten mit hoher Intensität vor. Im Hungerstoffwechsel, zum Beispiel bei Diäten oder bei entgleistem Diabetes mellitus, ist es erhöht [40,52]. Bei Patienten mit Lungenkrebs konnte ein Abfall von Aceton gesehen werden [4]. Auch in der Raumluft, die auf der Intensivstation gemessen wurde, war Aceton nachweisbar. Auch dies könnte in der vermehrten Expiration dieser VOCs durch Patienten begründet sein. Dies geht einher mit Daten einer Arbeit

von Bessonneau *et al.* [9], die zeigen konnten, dass die Konzentration von Aceton in der Raumluft eines Krankenhauses größer ist als in anderen öffentlichen Gebäuden.

Eine weitere in allen Patientenmessungen mit hoher Intensität gefundene flüchtige organische Verbindung ist Cyclohexanon. Wang *et al.* [57] konnten signifikant höhere Konzentrationen dieses Stoffes in der Ausatemluft von Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs messen und damit diese maligne Erkrankung gegen fibromatöse Tumoren der Brustdrüse und eine gesunde Kontrollgruppe abgrenzen. Analog zu dieser Arbeit konnte in der gleichen Arbeitsgruppe auch eine signifikant erhöhte Konzentration von Cyclohexanon bei Patienten mit colorektalem Karzinom gezeigt werden [56]. Eine Assoziation dieser flüchtigen organischen Verbindung mit malignen Grunderkrankungen scheint damit wahrscheinlich. Als Lösungsmittel wird Cyclohexanon in der Produktion von PVC-haltigen Medizinprodukten eingesetzt [58]. In Inkubatoren aus der Neonatologie konnte durch Vergleichsmessung vor und nach Hinzufügen von medizinischem Equipment die Abgabe dieses VOCs gezeigt werden [12]. Hierdurch lässt sich der zusätzliche Nachweis auch in der Raumluft der Intensivstation erklären. Unklar bleibt, warum Cyclohexanon in dieser Arbeit nicht in der Inspirationsluft gefunden wurde. Im Gegensatz dazu hatten Kischkel *et al.* [28] Cyclohexanon sowohl in Inspirationsluft und Expirationsluft beatmeter Patienten detektiert, jedoch nicht in Raumluftmessungen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist ein Auswaschphänomen von Cyclohexanon bei längerer Benutzung der Beatmungsschläuche. Die Daten von Kischkel *et al.* sind, im Vergleich zur Beatmung von Intensivpatienten, während operativer Eingriffe mit nur kurzzeitiger Beatmung erfasst worden.

An allen Messorten dieser Arbeit war mithilfe der MCC-IMS Methanol nachweisbar. Dabei war die Intensität in der Ausatemluft der Patienten am höchsten. Dies deckt sich mit einer Veröffentlichung von de Lacy Costello *et al.* [31], die in ihrer Übersichtsarbeit Methanol als eine der vier führenden VOCs in der Ausatemluft identifizierten. Sein Ursprung könnten viele endogene metabolische Prozesse sein. Anhalt hierfür gibt auch eine Arbeit von Fernández del Rio *et al.* [18]. Sie zeigten mithilfe der Massenspektrometrie erhöhte Konzentrationen von Methanol in der Ausatemluft von Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur Kontrollgruppe

gesunder Patienten. In einer erneuten Messung nach Lebertransplantation war ein Abfall der Methanol-Konzentration nachweisbar.

Das Keton 3-Hydroxy-2-Butanon war mit hohen Intensitäten nur in der Raumluft und der Ausatemluft nachweisbar. Diese flüchtige organische Verbindung wird unter anderem von Bakterien produziert, hier vor allem von den Enterobacteriaceae. Diesen Umstand macht man sich auch in mikrobiologischen Tests zum Nachweis dieser Bakterien zunutze [32]. Im menschlichen Körper kommt 3-Hydroxy-2-Butanon im Blut und im Urin vor, kann aber auch im Schweiß nachgewiesen werden [37,46]. Ein Nachweis in der Ausatemluft und der Raumluft mit dieser organischen Verbindung bei gleichzeitigem Fehlen in der Inspirationsluft ist damit nachvollziehbar.

Sowohl in der Raumluft als auch in Inspirations- und Expirationsluft konnte Isopren detektiert werden. Ein Anstieg konnte in einer Arbeit von King *et al.* [27] durch körperliche Aktivität provoziert werden. Aufgrund seiner Lipophilie, der niedrigen Henry-Löslichkeitskonstante und einer damit verbundenen schnellen Diffusion vom Blut in die Alveole ist der Anstieg von Isopren dabei am ehesten Ausdruck einer Zunahme der Ventilation und Lungenperfusion. Des Weiteren scheint ein Zusammenhang zwischen der Isopren-Konzentration in der Ausatemluft und oxidativer Lungenschädigung zu bestehen. Dies konnten Foster *et al.* [23] in einer Arbeit nachweisen, in der mithilfe der Inhalation von Ozon oxidativer Stress erzeugt wurde. Diese Arbeiten lassen vermuten, dass Isopren ein häufig in der Ausatemluft detektierbarer VOC ist. Tatsächlich ist es, als Nebenprodukt der Cholesterin-Synthese, regelhaft in hohen Konzentrationen in der Ausatemluft messbar und zeigt neben einer zirkadianen Rhythmik auch eine Altersabhängigkeit [40]. In dieser Arbeit konnte Isopren jedoch nur in der Ausatemluft von einem von fünf Patienten gemessen werden und dies in relativ geringer Konzentration. Mit Bezug auf die o.g. Studien ist dieses Ergebnis fragwürdig. Jedoch sind in der Ionenmobilitätsspektrometrie die gemessenen Intensitäten substanzspezifisch. Isopren erzeugt generell ein vergleichsweise geringes Signal am Detektor des IMS mit einer daraus resultierenden geringen Intensität auch bei hohen Konzentrationen von Isopren in der Probe. Begründet wird dies unter anderem durch die veränderte Cluster-Bildung in der Ionisationsregion und damit falsch niedrigen Intensitäten aufgrund der Bindung der einzelnen Isopren-Moleküle in diesen Clustern. Zudem ist

die Halbwertszeit der Isopren-Ionen kurz und damit die Detektion an der Faraday-Platte geringer. Als weitere Einflussgröße werden zudem Störsignale durch andere Ionen diskutiert [42]. Die Intensität von Isopren kann daher bei Verwendung eines MCC-IMS nur eingeschränkt verwertet werden. Vergleichsmessungen mittels Gaschromatographie sowie Kalibrationskurven wären hierbei sinnvoll.

Auf der untersuchten Intensivstation ist das am häufigsten zur Sedierung verwendete Hypnotikum das Phenolderivat Propofol (chemisch 2,6-Diisopropylphenol). Dieses ist als flüchtige organische Verbindung mithilfe der MCC-IMS nachweisbar [47]. Propofol wurde in unserer Untersuchung nur in der Ausatemluft von vier der fünf Patienten detektiert. Der fünfte Patient war während der Messungen nur mit dem Opioidanalgetikum Piritramid analgosediert.

5.1.3 Systematik der VOCs in Anlehnung an ein Tiermodell

Nicht alle flüchtigen organischen Verbindungen, die wir in der Expirationsluft bei beatmeten Patienten gefunden haben, sind für eine tatsächliche Ausatemluftanalyse verwertbar. Um die VOCs einer Systematik zuzuführen, wurden diese in drei Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung wurde bereits von Albrecht *et al.* [2] für eine Studie am Rattenmodell veröffentlicht.

Die erste Gruppe bilden sogenannte *produzierte* VOCs, also die Verbindungen, die am ehesten dem humanen Stoffwechsel entstammen. Hierzu zählen alle VOCs, die in der Expirationsluft, nicht jedoch in der Inspirationsluft vorkamen und alle VOCs mit einem Verhältnis der Intensitäten von Expiration zu Inspiration von $> 1,5$. Alle VOCs mit einem Verhältnis der Intensitäten von Expiration zu Inspiration von $< 0,5$, und alle VOCs, die in der Inspirationsluft, aber nicht in der Expirationsluft vorkamen, gehören zur Gruppe der *resorbierten* VOCs. Alle VOCs, deren Verhältnis der Intensitäten von Expirations- zu Inspirationsluft zwischen 0,5 und 1,5 lag, sind unbeeinflusste VOCs.

Ziel der Studie dieser Arbeitsgruppe war es, ein Rattenmodell zu etablieren, das ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit die Machbarkeit von Langzeitmessungen zeigen und die möglichen Störeinflüsse identifizieren sollte. In der hier vorliegenden

Arbeit konnten 71 flüchtige organische Verbindungen als *produziert* eingruppiert werden. Albrecht *et al.* dagegen hatten am Rattenmodell 22 *produzierte* VOCs gefunden. Dies ist am ehesten durch den komplexeren humanen Stoffwechsel, die größeren interindividuellen Unterschiede wie Erkrankungen und unterschiedliche Medikamente sowie komplexere äußere Einflussfaktoren auf der Intensivstation begründet. Interessanterweise waren mit zwölf von 22 mehr als die Hälfte der *produzierten* VOCs der Ratte auch bei den Patienten zu finden. Im Gegensatz zur Untersuchung bei der Ratte mit drei *resorbierten* und zwölf *unbeeinflussten* VOCs waren es in dieser Studie nur ein *resorbierter* und zwei *unbeeinflusste* VOCs. Eine Begründung hierfür ist die relative Sauberkeit der eingeatmeten Luft, deren Ursache wahrscheinlich der HME-Filter vor der Entnahmestelle der Inspirationsluft ist. Zusätzlich unterscheiden sich die auf der Intensivstation verwendeten Respiratoren deutlich von den im Rattenmodell verwendeten Geräten. Auch dies könnte die unterschiedlichen Grade der Kontamination der Inspirationsluft bedingt haben.

Für die Ausatemluftanalyse sind alle *produzierten* VOCs, die in der Expirationsluft vorkamen, in der Inspirationsluft dagegen nicht messbar waren, uneingeschränkt verwendbar. In dieser Arbeit waren dies 62 VOCs. Alle VOCs, die dagegen in der Expirationsluft nicht zu finden waren, können für die Analyse problemlos ausgeschlossen werden. Eine Herausforderung stellen jedoch die VOCs dar, die sowohl in der Inspirations- und Expirationsluft gemessen wurden, da hier unklar ist, welchen Anteil die Kontamination durch die Inspirationsluft und welchen Anteil die endogene Produktion flüchtiger organischer Verbindungen auf die Intensität in der Expirationsluft haben. In dieser Arbeit sind dies das Monomer von Aceton, das Monomer von Dimethyldisulfid, Methanol, 2-Methylfuran, 2-Methylpentan und sechs unbekannte VOCs. Je größer bei diesen VOCs der Quotient der Intensitäten aus Expiration und Inspiration ist, desto unwahrscheinlicher ist eine Kontamination. Setzt man nun einen von uns definierten Schwellenwert für den Quotienten von fünf an, so bleiben noch sieben der elf oben genannten VOCs, die als beeinflusst durch die Inspirationsluft gelten. Die anderen vier VOCs sind nach dieser Postulation von der Inspirationsluft unbeeinflusst. Zusammen mit den nur in der Expirationsluft vorkommenden VOCs sind damit 66 flüchtige organische Verbindungen für die Ausatemluftanalyse nutzbar.

Trotzdem bleibt der genaue Einfluss der VOCs, die mit der Inspirationsluft eingeatmet werden, unklar. Schubert *et al.* [51] verglichen Konzentrationen von Analyten wie Aceton und Isopren im Blut sowie in der Inspirations- und Expirationsluft von beatmeten Intensivpatienten. Sie stellten fest, dass die Messwerte von Blut und Expirationsluft nur dann gut korrelierten, wenn die Konzentration des Analyten in der Inspirationsluft kleiner 5% der Konzentration in der Expirationsluft war. Sie begründeten dies mit dem geringeren Konzentrationsgradienten von Blut zur Alveolarluft und damit der erschwerten Diffusion entlang dieses Gradienten in die Alveole bei hohen Konzentrationen in der Inspirationsluft. Sie empfahlen, flüchtige organische Verbindungen mit Konzentrationen in der Inspirationsluft, die über 5% der Konzentration in der Expirationsluft ausmachten, aus der Ausatemluftanalyse auszuschließen.

Um dem Einfluss der Inspirationsluft quantitativ Rechnung zu tragen, etablierten Phillips *et al.* [48] den *Alveolargradienten*. Am Beispiel von Pentan empfahlen sie demnach eine Reduktion der gemessenen Konzentrationen in der Expiration um die Konzentration der Inspiration. Spanel *et al.* [53] stellten in ihrer Arbeit fest, dass es bei flüchtigen organischen Verbindungen substanzabhängig zu einer stärker oder schwächer ausgeprägten Retention in der Lunge kommt und daher substanzspezifische *Retentionskoeffizienten* zwischen 0,1 und 1 ermittelt werden müssten. Analyte mit einem *Retentionskoeffizienten* nahe 1, wie zum Beispiel Pentan mit $0,76 \pm 0,09$, werden nahezu unverändert ausgeatmet, während Analyte mit einem Koeffizienten um 0,1, wie beispielsweise Aceton mit $0,17 \pm 0,03$, vernachlässigbar geringe Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Ausatemluft haben, da sie nur zu einem verschwindend geringen Anteil in der Inspirationsluft auftauchen. Unter Anwendung des *Retentionskoeffizienten* konnten Spanel *et al.* eine lineare Beziehung der Konzentrationen eines Analyten in Inspirations- und Expirationsluft zeigen und somit durch diese Modifikation die Annahme von Phillips und Kollegen stützen.

Zusammenfassend bleibt jedoch weiter unklar, welchen genauen Einfluss die flüchtigen organischen Verbindungen in der eingeatmeten Luft auf ihr jeweiliges Pendant in der Ausatemluft haben. Ihre Kenntnis ist jedoch für jede Ausatemluftanalyse unverzichtbar. In dieser Arbeit war die Kontamination der

Inspirationsluft mit flüchtigen organischen Verbindungen zwar gering, dürfen jedoch nicht vernachlässigt werden. In der Ausatemluftanalyse sollten möglicherweise gerade VOCs aus diesen Bereichen des Spektrogramms nicht oder nur eingeschränkt mit einbezogen werden.

5.2 Wertung der Methodik

5.2.1 Ausatemluftanalyse

Das Exhalom des Menschen ist komplex. Dies stellt besondere Ansprüche an die Methodik zur Analyse. Die Luftprobe muss eine Auftrennung erfahren, um die Trennschärfe zu steigern und alle VOCs voneinander diskriminieren zu können [20]. Daher bietet sich die Kombination aus einem Verfahren zur Vortrennung und einem zur Detektion an. Zudem gibt die chromatographische Vortrennung des Exhaloms eine weitere Information zur Charakterisierung der Analyte und zwar in Form der Retentionszeit (RT). Für die vorliegende Arbeit kam zu diesem Zweck eine Multikapillarsäule zum Einsatz. Diese bietet den Vorteil, dass sie im Vergleich zur traditionellen Gaschromatographie (vergleiche 2.3.2.1.1) mit einem höheren Durchfluss von bis zu 300 ml/min arbeiten kann. Damit ist sie mit dem IMS koppelbar, das mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 150 ml/min arbeitet.

Als Detektoren kommen unterschiedliche Verfahren in Frage, in der analytischen Chemie ist die Massenspektrometrie besonders gebräuchlich. Der größte Nachteil ist der komplexe Aufbau, die Größe der Apparaturen und der Umstand, dass die Detektion im Vakuum erfolgen muss. Dadurch ist die Transportfähigkeit deutlich limitiert. Proben können mit speziellen Röhrchen auch bettseitig abgenommen werden, müssen dann aber in einem analytischen Labor untersucht werden. Dies birgt einerseits ein Risiko der Kontamination und ist andererseits zeitlich und logistisch aufwendig. Eine patientenbettseitige Online-Messung kann mit diesem Verfahren nicht realisiert werden. Als geeigneter Detektor erwies sich ein Ionenmobilitätsspektrometer, da es - eine Vortrennung vorausgesetzt - eine ausreichende Auflösung bietet, verhältnismäßig klein, mobil, transportabel und damit bettseitig einsetzbar ist. Hinzu kommt, dass es mit unprozessierter Luft bei Umgebungsdruck arbeiten kann.

Messungen mithilfe der Ionenmobilitätsspektrometrie ergeben Messwerte in der Dimension „Millivolt“ als Ausdruck der Intensität anstatt von Konzentrationen. Dies erschwert Vergleiche der Ergebnisse mit anderen Daten. Wie am Beispiel von Isopren beschrieben korrelieren Signalintensitäten nur eingeschränkt und nur substanzspezifisch mit Stoffkonzentrationen.

5.2.2 Wertung und Limitationen des Versuchsaufbaus

Um eine hohe Probenreinheit zu gewährleisten, wurden nach jeder Messung einer Luftprobe zwei sogenannte Nullmessungen mit synthetischer Luft durchgeführt (siehe 3.2.2). Dies verlängerte die Dauer jeder Luftprobenmessung und ließ damit weniger Messungen im gesamten Untersuchungszeitraum zu. Unklar ist, welche Relevanz diese „Reinigung“ des MCC-IMS tatsächlich für die Aussagekraft der Messungen hat.

Für die Messungen an den Wandanschlüssen für Sauerstoff und Druckluft sowie an den Sauerstoffflaschen wurde eine mehrfach gereinigte 5-Liter Duranglasflasche als Reservoir verwendet. Die Spülung mit der Probenluft über eine Stunde sollte gewährleisten, dass die Flasche frei von Raumluft Kontaminationen ist. Der von Beginn an in der Flasche herrschende Überdruck sollte erneutes Eindringen von Raumluft verhindern. Eine potentielle Restkontamination z.B. durch Interaktion mit der Flaschenwand kann jedoch aufgrund fehlender Überprüfungsmöglichkeit bei intakter Flasche nicht sicher ausgeschlossen werden.

Für die Entnahme von Luftproben aus der Inspirationsluft kamen nur wenige Konnektionsstellen in Frage. Tubusnah bestand das größte Risiko der Vermischung der zu erwartenden geringen Anzahl von VOCs in der Inspirationsluft mit dem komplexen Exhalom des Patienten. Daher wurde die Probenentnahme an der Konnektionsstelle des Beatmungsschlauches am Intensivrespirator etabliert. Da im klinischen Alltag die inspirierte Luft zuvor durch einen Filter geleitet wird, wurde der HME-Filter schon am Intensivrespirator zwischengeschaltet. Flüchtige organische Verbindungen können potentiell an Beatmungsschläuche adhären oder von Beatmungsschläuchen in die Luft abgegeben werden. In einer Vorarbeit konnte

gezeigt werden, dass die Lokalisation der Probeentnahme zur Detektion volatilen Propofols mittels MCC-IMS einen Einfluss auf die Signalintensität des Propofolpeaks hat [35]. In der Arbeit wurde nachgewiesen, dass eine respiratorferne Probeentnahme zu signifikant höheren Intensitäten führte als eine respiratornahe. Bei Ausschluss einer Diffusion durch das Schlauchmaterial konnte auch nach mehrstündigem Auswaschen eines Beatmungsschlauches noch Propofol nachgewiesen werden. Damit einher gehen Untersuchungen von Sautou-Miranda *et al.* [50] über die Anheftung von flüssigem Propofol an Plastikflaschen. Über den Einfluss auf andere flüchtige organische Verbindungen und damit auf die Ergebnisse dieser Arbeit kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage erhoben werden. Hierzu müssten weiterführende Vergleichsmessungen je nach Substanz oder Substanzgemisch jeweils an Anfang und Ende des expiratorischen Teils des Beatmungsschlauches erfolgen.

Die Probe für die Ausatemluftanalyse wurde wie in Abb. 10 gezeigt tubus- und damit patientennah entnommen. So sollte eine potentielle Verfälschung von Intensitätswerten durch die zuvor beschriebene Interaktion mit dem Schlauchsystem verhindert werden. Bedacht werden muss jedoch, dass die Konnektionsstelle direkt am Tubus ein Problem birgt. Die Dauer der Probenentnahme pro Messung betrug 30 Sekunden. Bei einem typischen Verhältnis von Inspirationszeit zu Expirationszeit am Intensivrespirator von 1:1,5 bedeutet dies, dass von 30 Sekunden insgesamt 18 Sekunden auf die Expirationsphase entfallen und 12 Sekunden auf die Inspirationsphase. So ist die Probe eine Mischung aus Expirationsluft und Inspirationsluft. Vorstellbar wäre eine am Atemzyklus orientierte flow-getriggerte Entnahme der Probe. Miekisch *et al.* [39] konnten zeigen, dass in Einzelmessungen bei einer Entnahme der Luftprobe am Ende der Expiration die Intensitäten der VOCs bis zu 25% höher waren als in der oben beschriebenen Mischung. Diese Probennahmen waren jedoch nicht automatisiert, sondern wurden manuell durchgeführt. Die Bestimmung des Entnahmezeitpunkts geschah visuell anhand einer Kapnometrieurve und war damit untersucherabhängig. Beim beatmeten Patienten wäre in der Langzeitmessung dafür eine automatisierte Lösung notwendig. Dazu müsste eine technische Erweiterung zur Synchronisierung von Beatmungsgerät und MCC-IMS etabliert werden, wie zum Beispiel eine Triggerung der Probennahme durch parallele Messung der Kohlendioxidkonzentration, die in der

Expiration deutlich über der Konzentration von Kohlendioxid in der Inspirationsluft liegt.

5.2.3 Zuordnung der flüchtigen organischen Verbindungen

Alle Messungen wurden mit demselben MCC-IMS durchgeführt. So waren Fehler durch Unterschiede in der MCC und ihrer Vortrennung durch zum Beispiel Herstellungsvarianten auszuschließen. Eine Verwendung unterschiedlicher Geräte ist generell möglich, die erhobenen Daten müssen jedoch über ein Alignment, das heißt über das Ausrichten der Spektrogramme anhand von standardisierten Messreihen, vor der Auswertung angeglichen werden. Dieser Arbeitsschritt wurde durch die dauerhafte Verwendung desselben Gerätes eingespart.

Wie bereits dargestellt, beruhte die Zuordnung der Peaks hauptsächlich auf mathematischen Berechnungen. Dabei wurde die Überlagerung, das sogenannte Overlapping, von dem Signalpeak der jeweiligen Messung und dem entsprechenden Peak in Prozent in der bestehenden Datenbank berechnet. Eine Limitation ist der Umfang der Datenbank. Vorstellbar und wahrscheinlich ist, dass die Anzahl der in der Ausatemluft detektierbaren flüchtigen organischen Verbindungen den Umfang der Substanzdatenbank übersteigt. Eine Verbindung, die in der Ausatemluft aber nicht in der Substanzdatenbank vorkommt, könnte fälschlicherweise einer in der Substanzdatenbank gelisteten Verbindung zugeordnet werden, wenn sie in Bezug auf die Position im Spektrogramm eine sehr ähnliche Retentionszeit und Driftzeit aufweist. Zudem ist die Validität dieses Verfahrens bisher nicht belegt. Dazu müssen weitere Messungen von Reinsubstanzen als Vergleich durchgeführt werden.

5.3 Schlussfolgerung

Langzeit- und Verlaufsmessungen von flüchtigen organischen Verbindungen mithilfe der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie auf einer Intensivstation sind möglich. Diese Arbeit ist die Erste, in der Langzeitmessungen bei beatmeten Intensivpatienten durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden erstmals die Einflussgrößen auf die Ausatemluftmessung analysiert. Bisherige Untersuchungen waren auf die Untersuchung einzelner Krankheitsentitäten ausgerichtet.

Weiterführende Analysen des komplexen Exhaloms kritisch kranker Patienten sind vielversprechend. Ergebnisse hierzu vor allem in Beachtung einer potentiellen Kontamination durch Einflussgrößen im Umfeld der Patienten fehlen jedoch bisher. Ein Teil der flüchtigen organischen Verbindungen ist jedoch nur in der Ausatemluft der beatmeten Patienten nachweisbar und ist damit für weitere Untersuchung direkt verwertbar.

Die hier gesammelten Daten sind spezifisch für die interdisziplinäre operative Intensivstation (IOI) der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes. Arbeitsgruppen, die Ausatemluftanalysen auf ihrer Intensivstation durchführen wollen, müssen zuvor durch vergleichbare Messung die für ihre Intensivstation spezifische Kontamination ermitteln.

Nach Etablierung dieses Untersuchungsprotokolls und der Detektion möglicher Störeinflüsse und Kontaminationen können nun Langzeitmessungen bei beatmeten Patienten auf der für diese Arbeit genutzten Intensivstation folgen. Die verschiedenen Krankheiten oder Einflüsse der organunterstützenden oder - ersetzenden Verfahren oder interventionelle Maßnahmen im Rahmen der Intensivtherapie bilden die Grundlage vielversprechender Folgestudien.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Air Liquide - ALPHAGAZ™ 1 LUFT - Unser Gas. Air Liquide Gas Encyclopedia 2017:61-84.
- [2] Albrecht FW, Hüppe T, Fink T, Maurer F, Wolf A, Wolf B, Volk T, Baumbach JI, Kreuer S. Influence of the respirator on volatile organic compounds: an animal study in rats over 24 hours. *J Breath Res* 2015;9:16007.
- [3] Asbury G, Hill H. Using different drift gases to change separation factors (alpha) in ion mobility spectrometry. *Anal Chem* 2000;72:580-4.
- [4] Bajtarevic A, Ager C, Pienz M, Klieber M, Schwarz K, Ligor M, Ligor T, Filipiak W, Denz H, Fiegl M, Hilbe W, Weiss W, Lukas P, Jamnig H, Hackl M, Haidenberger A, Buszewski B, Miekisch W, Schubert J, Amann A. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer* 2009;9:348.
- [5] Baumbach JI. Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res* 2009;3:34001.
- [6] Baumbach JI, Maddula S, Sommerwerck U, Besa V, Kurth I, Bödeker B, Teschler H, Freitag L, Darwiche K. Significant different volatile biomarker during bronchoscopic ion mobility spectrometry investigation of patients suffering lung carcinoma. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2011;14:159-66.
- [7] Bell AJ, Giles K, Moody S, Watts P. Studies on gas-phase positive ion-molecule reactions of relevance to ion mobility spectrometry The reactions of 2-methyl-2-propanol (t-butyl alcohol) with protonated water clusters in an ion mobility system. *Int J Mass Spectrom Ion Process* 1998;173:65-70.
- [8] Bessa V, Darwiche K, Teschler H, Sommerwerck U, Rabis T, Baumbach JI, Freitag L. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2011;14:7-13.
- [9] Bessonneau V, Mosqueron L, Berrubé A, Mukensturm G, Buffet-Bataillon S, Gangneux J-P, Thomas O. VOC contamination in hospital, from stationary sampling of a large panel of compounds, in view of healthcare workers and patients exposure assessment. *PLoS One* 2013;8:e55535.
- [10] Bradbury NE, Nielsen R a. Absolute values of the electron mobility in hydrogen. *Phys Rev* 1936;49:388-93.
- [11] Buchinger H, Kreuer S, Hellbrück R, Wolf A, Fink T, Volk T, Bödeker B, Maddula S, Baumbach JI. Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2013;16:185-90.
- [12] Colareta Ugarte U, Prazad P, Puppala BL, Schweig L, Donovan R, Cortes DR, Gulati A. Emission of volatile organic compounds from medical equipment inside neonatal incubators. *J Perinatol* 2014;34:624-8.

- [13] Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I. Review on Ion Mobility Spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst* 2015;140:1376-90.
- [14] Darwiche K, Baumbach JI, Sommerwerck U, Teschler H, Freitag L. Bronchoscopically obtained volatile biomarkers in lung cancer. *Lung* 2011;189:445-52.
- [15] Denson S, Denton B, Sperline R. Ion mobility spectrometry utilizing micro-Faraday finger array detector technology. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2002;5:100-3.
- [16] Erhart S, Amann A, Haberlandt E, Edlinger G, Schmid A, Filipiak W, Schwarz K, Mochalski P, Rostasy K, Karall D, Scholl-Bürgi S. 3-Heptanone as a potential new marker for valproic acid therapy. *J Breath Res* 2009;3:16004.
- [17] Ettre LS. *Gas-Chromatographie mit Kapillarsäulen: Eine Einführung*. Springer-Verlag, 2013.
- [18] Fernández del Río R, O'Hara ME, Holt A, Pemberton P, Shah T, Whitehouse T, Mayhew CA. Volatile Biomarkers in Breath Associated With Liver Cirrhosis - Comparisons of Pre- and Post-liver Transplant Breath Samples. *EBioMedicine* 2015;2:1243-50.
- [19] Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, Filipiak A, Bajtarevic A, Ager C, Denz H, Hilbe W, Jamnig H, Hackl M, Dzien A, Amann A. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. *J Breath Res* 2012;6:36008.
- [20] Fink T, Baumbach JI, Kreuer S. Ion mobility spectrometry in breath research. *J Breath Res* 2014;8:27104.
- [21] Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JI, Volk T, Sessler DI, Kreuer S. Volatile Organic Compounds during Inflammation and Sepsis in Rats. *Anesthesiology* 2014;122:117-26.
- [22] Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JI, Volk T, Sessler DI, Kreuer S. Volatile organic compounds during inflammation and sepsis in rats: a potential breath test using ion-mobility spectrometry. *Anesthesiology* 2015;122:117-26.
- [23] Foster WM, Jiang L, Stetkiewicz PT, Risby TH. Breath isoprene: temporal changes in respiratory output after exposure to ozone. *J Appl Physiol* 1996;80:706-10.
- [24] Hoffmann E De, Stroobant V. *Mass Spectrometry - Principles and Applications*. Wiley, 2007.
- [25] Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI. Peak assignment in multi-capillary column-ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography-mass spectrometry for VOC analysis. *Anal Bioanal Chem* 2010;396:471-82.

- [26] Karpas Z, Stimac RM, Rappoport Z. Differentiating between large isomers and derivation of structural information by ion mobility spectrometry / mass spectrometry techniques. *Int J Mass Spectrom Ion Process* 1988;83:163-75.
- [27] King J, Kupferthaler A, Unterkofler K, Koc H, Teschl S, Teschl G, Miekisch W, Schubert J, Hinterhuber H, Amann A. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. *J Breath Res* 2009;3:27006.
- [28] Kischkel S, Miekisch W, Fuchs P, Schubert JK. Breath analysis during one-lung ventilation in cancer patients. *Eur Respir J* 2012;40:706-13.
- [29] Koczulla R, Hattesoehl A, Schmid S, Bödeker B, Maddula S, Baumbach JI. MCC/IMS as potential noninvasive technique in the diagnosis of patients with COPD with and without alpha 1-antitrypsin deficiency. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2011;14:177-85.
- [30] Kreuer S, Hellbrück R, Fink T, Heim N, Volk T, Baumbach JI, Wolf A. Development of a device to measure MCC-IMS peaks of pure analytes (IMS-BOX). *Int J Ion Mobil Spectrom* 2013;16:281-6.
- [31] Lacy Costello B de, Amann A, Al-Kateb H, Flynn C, Filipiak W, Khalid T, Osborne D, Ratcliffe NM. A review of the volatiles from the healthy human body. *J Breath Res* 2014;8:14001.
- [32] Levine M. On the Significance of the Voges-Proskauer Reaction. *J Bacteriol* 1916;1:153-64.
- [33] Lewis NS. Comparisons between mammalian and artificial olfaction based on arrays of carbon black-polymer composite vapor detectors. *Acc Chem Res* 2004;37:663-72.
- [34] Ligor T, Ligor M, Amann A, Ager C, Bachler M, Dzien A, Buszewski B. The analysis of healthy volunteers' exhaled breath by the use of solid-phase microextraction and GC-MS. *J Breath Res* 2008;2:46006.
- [35] Lorenz D, Maurer F, Hüppe T, Fink T, Volk T, Kreuer S. Anheftung von gasförmigem Propofol an Beatmungsschläuchen. P1.1. 17. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin 2015.
- [36] Maurer F, Hauschild AC, Eisinger K, Baumbach J, Mayor A, Baumbach JI. MIMA - a software for analyte identification in MCC/IMS chromatograms by mapping accompanying GC/MS measurements. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2014;17:95-101.
- [37] Meijerink J, Braks MAH, Brack AA, Adam W, Dekker T, Posthumus MA, Beek TA Van, Loon JJA van. Identification of Olfactory Stimulants for *Anopheles gambiae* from Human Sweat Samples. *J Chem Ecol* 2000;26:1367-82.
- [38] Mercado A, Marsden P. Gas chromatography/ion mobility spectrometry as a hyphenated technique for improved explosives detection and analysis. 3rd International Workshop of Ion Mobility Spectrometry, Galveston, Texas 1994; 10:16-19.

- [39] Miekisch W, Kischkel S, Sawacki A, Liebau T, Mieth M, Schubert JK. Impact of sampling procedures on the results of breath analysis. *J Breath Res* 2008;2:26007.
- [40] Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE. Diagnostic potential of breath analysis - focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 2004;347:25-39.
- [41] Mochalski P, King J, Klieber M, Unterkofler K, Hinterhuber H, Baumann M, Amann A. Blood and breath levels of selected volatile organic compounds in healthy volunteers. *Analyst* 2013;138:2134-45.
- [42] Mochalski P, Rudnicka J, Agapiou A, Statheropoulos M, Amann A, Buszewski B. Near real-time VOCs analysis using an aspiration ion mobility spectrometer. *J Breath Res* 2013;7:26002.
- [43] Murray KK, Boyd RK, Eberlin MN, Langley GJ, Li L, Naito Y, Tabet JC. IUPAC standard definitions of terms relating to mass spectrometry. 2005;85:1515-609.
- [44] Neri G, Lacquaniti A, Rizzo G, Donato N, Latino M, Buemi M. Real-time monitoring of breath ammonia during haemodialysis: use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2945-52.
- [45] Neuhaus S, Seifert L, Vautz W, Nolte J, Bufe A, Peters M. Comparison of metabolites in exhaled breath and bronchoalveolar lavage fluid samples in a mouse model of asthma. *J Appl Physiol* 2011;111:1088-95.
- [46] Otsuka M, Harada N, Itabashi T, Ohmori S. Blood and Urinary Levels of Ethanol, Acetaldehyde, and C4 Compounds Such as Diacetyl, Acetoin, and 2,3-Butanediol in Normal Male Students After Ethanol Ingestion. *Alcohol* 1999;17:119-24.
- [47] Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M. Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 2009;103:822-7.
- [48] Phillips M, Greenberg J, Sabas M. Alveolar gradient of pentane in normal human breath. *Free Radic Res* 1994;20:333-7.
- [49] Phillips M, Herrera J, Krishnan S, Zain M, Greenberg J, Cataneo RN. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;729:75-88.
- [50] Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix M-T, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm* 1996;130:251-5.
- [51] Schubert JK, Miekisch W, Birken T, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE. Impact of inspired substance concentrations on the results of breath analysis in mechanically ventilated patients. *Biomarkers* 2005;10:138-52.

- [52] Smith D, Spanel P, Davies S. Trace gases in breath of healthy volunteers when fasting and after a protein-calorie meal: a preliminary study. *J Appl Physiol* 1999;87:1584-8.
- [53] Spaněl P, Dryahina K, Smith D. A quantitative study of the influence of inhaled compounds on their concentrations in exhaled breath. *J Breath Res* 2013;7:17106.
- [54] Stach J, Baumbach J. Ion mobility spectrometry-basic elements and applications. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2002;5:1-21.
- [55] Vautz W, Nolte J, Bufe A, Baumbach JI, Peters M. Analyses of mouse breath with ion mobility spectrometry: a feasibility study. *J Appl Physiol* 2010;108:697-704.
- [56] Wang C, Ke C, Wang X, Chi C, Guo L, Luo S, Guo Z, Xu G, Zhang F, Li E. Noninvasive detection of colorectal cancer by analysis of exhaled breath. *Anal Bioanal Chem* 2014;406:4757-63.
- [57] Wang C, Sun B, Guo L, Wang X, Ke C, Liu S, Zhao W, Luo S, Guo Z, Zhang Y, Xu G, Li E. Volatile organic metabolites identify patients with breast cancer, cyclomastopathy, and mammary gland fibroma. *Sci Rep* 2014;4:5383.
- [58] Wang Y, Han H, Shen C, Li J, Wang H, Chu Y. Control of solvent use in medical devices by proton transfer reaction mass spectrometry and ion molecule reaction mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2009;50:252-6.
- [59] Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Baumbach JI. Ion mobility spectrometry in the diagnosis of sarcoidosis: results of a feasibility study. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5:739-51.
- [60] Westhoff M, Litterst P, Maddula S, Bödeker B, Rahmann S, Davies AN, Baumbach JI. Differentiation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including lung cancer from healthy control group by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 2010;13:131-9.
- [61] Wiggers HC, Ingraham RC. Hemorrhagic shock; definition and criteria for its diagnosis. *J Clin Invest* 1946;25:30-6.
- [62] Wolf A, Baumbach JI, Kleber A, Maurer F, Maddula S, Favrod P, Jang M, Fink T, Volk T, Kreuer S. Multi-capillary column-ion mobility spectrometer (MCC-IMS) breath analysis in ventilated rats: a model with the feasibility of long-term measurements. *J Breath Res* 2014;8:16006.

7 Publikationen

7.1 Publikationen zur aktuellen Arbeit

Hueppe T, Lorenz D, Wachowiak M, Maurer F, Fink T, Volk T, Kreuer S. Systematischer Vergleich von Raumluft, inspiratorischer und expiratorischer Luft bei beatmeten Intensivpatienten. Posterpräsentation anlässlich des 17. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie. Berlin 2015.

Wachowiak M. Ausatemluft Analytik auf der Intensivstation: IMS-Messung bei beatmeten Intensivpatienten – Cofaktoren und Hintergrundsignale. Vortrag anlässlich des 1. Homburger Ausatemluft-Analytik-Forums (HAAF). Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes. Homburg/Saar 2016.

7.2 sonstige Publikationen

Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W, Gottschalk A, Eggert K, Gottschalk A. Intravenoes verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie. *Anaesthesist* 2011; 60:152–160.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Wolfram Wilhelm, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Lünen, danken für die fortwährende Förderung meiner Arbeit durch organisatorische und vor allem persönliche Unterstützung.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Sascha Kreuer aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Thomas Volk) für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit in dem von ihm geleiteten Center of Breath Research.

Für das hervorragende Mentoring, die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die unermüdliche Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Tobias Hüppe besonders herzlich bedanken.

Nicht genug danken kann ich Herrn Dr. med. Dominik Lorenz, der mich im Labor, auf der Intensivstation und am Schreibtisch aufopferungsvoll unterstützt hat und der mir als wissenschaftlicher Assistent des Center of Breath Research zu jeder Zeit in einem freundschaftlichen Verhältnis mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt dem gesamten Team des Center of Breath Research, das mich sehr wohlwollend integriert hat und über die gesamte Zeit kollegial zur Seite stand. Namentlich möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Tobias Fink für seine Hilfe bei der Erstellung dieses Manuskripts danken. Auch Herrn Dr. rer. nat. Felix Maurer gilt mein herzlicher Dank für seine Unterstützung bei der computergestützten Auswertung mithilfe des von ihm entwickelten Programms, aber auch für die geduldige Erklärung von komplexen biologischen und physikalischen Zusammenhängen. Ferner möchte ich Frau Beate Wolf für das stetige Mit-Rat-und-Tat-zur-Seite-Stehen und Frau Karen Schneider für ihre fremdsprachliche Unterstützung danken.

9 Anhang

9.1 Patienteninformation

S.U.

9.2 Einverständniserklärung

S.U.



Patienteninformation

Auswertung von genommenen Ausatemluftproben und die Analyse der Patientendokumentation zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen

Die Untersuchung der Ausatemluft stellt heutzutage eine Möglichkeit dar, Aussagen über Abläufe im menschlichen Körper zu treffen. Auch Krankheiten können auf diese Weise erkannt und frühzeitig diagnostiziert werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Medikamente in der Ausatemluft zu messen.

Die Analyse der Luft erfolgt dabei durch ein so genanntes *Ionen-Mobilitäts-Spektrometer*, ein Gerät zur chemischen Analyse von Luft. Anwendungsgebiete dieses Spektrometers sind heute bereits vielfältig. Die Detektion von Sprengstoffen, Drogen oder chemischen Waffe sowie zahlreicher Lungenerkrankungen wie Lungenkrebs, Lungenentzündungen oder aber Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantationen sind damit möglich geworden.

Das *Ionen-Mobilitäts-Spektrometer* benötigt für eine Analyse lediglich wenige Milliliter Luft des Patienten. Diese Entnahme von Luft hat für den Patienten keine Risiken und beeinflusst auch nicht die weitere Therapie. Da dieses Analysegerät sehr genau arbeitet, können heutzutage auch Substanzen in der Luft mit extrem niedriger Konzentration nachgewiesen werden. Dieser Vorteil hat jedoch auch das Risiko, das Verunreinigungen der Luft oder Teilchen, die nicht vom Patienten stammen, ebenfalls gemessen werden.

In der Untersuchung werden Proben der Ausatemluft des Patienten mit Proben des Beatmungsgerätes verglichen. Auf diese Weise könnte erklärt werden, welche Stoffe der Luft des Patienten und welche dem Beatmungsgerät zuzuordnen sind. Zusätzlich soll ein Abgleich dieser Ergebnisse mit bereits bekannten Patientendaten erfolgen.

Die Studie soll helfen, zukünftig noch besser und frühzeitiger Krankheiten durch die Analyse der Ausatemluft zu erkennen.

Alle erhobenen Daten werden auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt und ohne Namensnennung ausgewertet.

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

Datenschutzerklärung

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind jederzeit gewährleistet.

Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden und speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in die Studienunterlagen

gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden nicht an Dritte oder die Öffentlichkeit gelangen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in anonymisierter und zusammengefasster Form veröffentlicht, die keinerlei Rückschlüsse auf einzelne Personen erlauben.

Wir danken für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.



***Einverständniserklärung zur Auswertung von genommenen
Ausatemluftproben und Analyse der Patientendokumentation zur
Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen***

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

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

Homburg, den _____

Unterschrift des/der Probanden/in

Unterschrift des/der Arztes/Ärztin