

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

Einfluss des akuten Nierenversagens auf das Exhalom beatmeter Intensivpatienten und die Veränderung während kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2019

vorgelegt von: Robert Klasen

geboren am 09.04.1985 in Hagen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Nierenversagen und Intensivtherapie	7
1.1.1. <i>Epidemiologie</i>	7
1.1.2. <i>Definition</i>	7
1.1.3. <i>Pathophysiologie</i>	8
1.1.4. <i>Diagnostik</i>	9
1.1.5. <i>Nierenersatzverfahren</i>	10
1.2. Analyse von Ausatemluft.....	14
1.2.1. <i>Atemgasanalyse auf volatile organische Verbindungen – Das Exhalom des Menschen</i>	14
1.2.2. <i>Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie</i>	15
1.2.3. <i>Gaschromatographie-Massenspektrometrie</i>	20
1.2.4. <i>Elektronische Nase</i>	21
1.3. Ausatemluftanalyse bei akuter Nierenschädigung	22
1.4. Fragestellung der Arbeit.....	22
1.4.1. <i>Hypothesen</i>	22
2. Material und Methoden	23
2.1. Patienten	23
2.1.1. <i>Ethikvotum</i>	23
2.1.2. <i>Einschluss-/Ausschlusskriterien</i>	23
2.1.3. <i>Kontrollgruppe</i>	24
2.2. Beatmung.....	24
2.3. Dialyse	24
2.4. Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie	25
2.4.1. <i>Messort Interdisziplinäre operative Intensivstation, Probengewinnung</i>	25
2.4.2. <i>Messprotokoll</i>	26
2.5. Software und Datenanalyse	27
2.5.1. <i>Datenakquise und graphische Erstauswertung</i>	27
2.5.2. <i>Substanzzuordnung mit MIMA-Software und Substanzdatenbank</i>	27
2.5.3. <i>Analyse mit Microsoft Excel</i>	28
2.6. Statistische Auswertung und graphische Darstellung mit SigmaPlot.....	29
2.7. Vermessung von Ci-Ca-CVVHD Einzelkomponenten.....	30

3. Ergebnis	31
3.1. Demographische Daten und Grunderkrankungen	31
3.2. Erhobene Messdaten	33
3.3. Nachweisbare volatile organische Verbindungen	33
3.4. Vergleich mit der Kontrollgruppe.....	36
3.5. Vermessung der Ci-Ca-CVVHD Einzelkomponenten	39
4. Diskussion	42
4.1. Fragestellung der Arbeit.....	43
4.1.1. <i>Hypothese 1 - Vergleich mit Kontrollgruppe</i>	43
4.1.2. <i>Hypothese 2 - Kinetik während kontinuierlicher Nierenersatztherapie</i>	43
4.1.3. <i>Hypothese 3 - Veränderungen im Exhalom sind durch Dialyse reversibel</i>	44
4.2. VOCs mit erhöhter Intensität bei akuter Nierenschädigung und Abfall unter Dialyse	44
4.2.1. <i>Cyclohexanol</i>	44
4.2.2. <i>3-Hydroxy-2-Butanon</i>	45
4.2.3. <i>3-Methylbutanal</i>	47
4.2.4. <i>Isopren</i>	47
4.3. Vermessung der Ci-Ca-Einzelkomponenten.....	49
4.4. Methoden-Diskussion.....	49
4.4.1. <i>Limitationen der vorliegenden Studie</i>	51
4.5. Ausblick.....	53
Literatur	55
Publikationen	63
Danksagung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines typischen Drift-Time-Ionenmobilitätsspektrometers (DTIMS)	17
Abbildung 2: Typisches Patienten-Exhalom mit Reaktandionen-Peak (RIP)	19
Abbildung 3: Relative Abnahme der normierten Intensitäten unter CVVHD;	37
Abbildung 4: Absolute VOC-Intensitäten vor Dialysebeginn, nach 7 Stunden CVVHD und in der nierengesunden Kontrollgruppe	39
Abbildung 5: VOC-Verteilung im Exhalom akut nierengeschädigter Patienten und im Ci-Ca-CVVHD Material.....	40
Abbildung 6: VOC-Verteilung in den einzelnen Komponenten des Ci-Ca-CVVHD Materials	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: KDIGO-Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung.....	8
Tabelle 2: Ursachen und Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung	9
Tabelle 3: Absolute und relative Kriterien für den Beginn einer Nierenersatztherapie	11
Tabelle 4: Messprotokoll mit verwendeten MCC-IMS Parametern	26
Tabelle 5: Verteilung der Dialyseindikationen.....	31
Tabelle 6: Demographische Daten, Hauptdiagnosen und Laborwerte	32
Tabelle 7: Flüchtige organische Verbindungen (VOCs) in der Ausatemluft beatmeter Intensivpatienten vor Beginn der Hämodialyse.	35
Tabelle 8: Flüchtige organische Verbindungen (VOCs), deren Intensität bei akutem Nierenversagen gegenüber der nierengesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht war	36
Tabelle 9: Absolute Intensitäten vor und nach 7 Stunden Dialyse	38

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
Ci-Ca	Citrat-Calcium
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (aus dem engl.: continuous veno-venous hemodialysis)
DTIMS	Drift Time-IMS
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate (aus dem engl.: estimated glomerular filtration rate)
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektromie
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoenzymA
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MCC-IMS	Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (aus dem engl.: multi capillary column-ion mobility spectrometry)
RIFLE	Risk, Injury, Failure; Loss and End-stage kidney disease
RIP	Reaktandionenpeak
RT	Retentionszeit (aus dem engl.: retention time)
SIFT-MS	selected-ion flow-tube mass spectrometry
SLED	sustained low-efficiency dialysis
VOC	Volatile organische Verbindung (aus dem engl.: volatile organic compound)

Zusammenfassung

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss eines akuten Nierenversagens auf das Exhalom kritisch kranker und beatmeter Intensivpatienten mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS) untersucht. Ziel war die Identifikation und Quantifizierung von volatilen organischen Verbindungen (VOCs) bei akutem Nierenversagen sowie deren Veränderung während kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse (CVVHD).

Methodik: Es wurde die Ausatemluft von 20 intubierten und beatmeten Patienten über einen Zeitraum von mindestens sieben Stunden während erstmaliger kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie untersucht. Der Messbeginn lag mindestens 30 Minuten vor Anschluss des Nierenersatzverfahrens, das Messintervall betrug 20 Minuten. Als Kontrolle dienten Daten beatmeter Patienten ohne Nierenversagen. Weiterhin wurden einzelne Komponenten des Dialysesystems (Kalzium-, Citratlösung, Dialysat und Kochsalz-Spüllösung vor und nach Zirkulation im Dialysesystem) auf emittierte volatile organische Verbindungen untersucht.

Ergebnis: 95 Signale konnten im Exhalom detektiert und davon 57 identifiziert werden. 71 der nachgewiesenen Verbindungen waren bei akutem Nierenversagen gegenüber der nierengesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht. Von diesen nahm die Intensität bei 40 Signalen unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse signifikant ab. Keine der nachgewiesenen Substanzen nahm unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse zu. Bei der Untersuchung der Dialysekomponenten wurden 31 Signale gefunden, von denen 20 als volatile Verbindungen identifiziert werden konnten. Zehn dieser Substanzen wurden auch im Exhalom niereninsuffizienter Intensivpatienten gefunden, keine stieg unter Dialyse signifikant an.

Schlussfolgerung: Das Exhalom beatmeter Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unterscheidet sich von dem nierengesunder Intensivpatienten. Einige der bei akutem Nierenversagen erhöhten Signale volatiler Substanzen nehmen unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse wieder ab. Die multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie bietet daher möglicherweise großes Potential als nichtinvasives Monitoringverfahren zur Bestimmung des Grades einer Nierenfunktionseinschränkung und zur Überwachung der Dialyseeffektivität. Es ergaben sich keine Anzeichen für einen Einfluss der von den Dialysekomponenten abgegebenen volatilen organischen Verbindungen auf das Exhalom dialysierter Patienten.

Effect of Acute Kidney Injury on the Exhalome of Ventilated Intensive Care Patients and Changes During Dialysis

Abstract

Introduction: The analysis of the exhalome has potentials to diagnose chronic kidney disease and end-stage renal failure. Volatile organic compounds (VOCs) can noninvasively be detected using ion-mobility spectrometry (IMS). The aim of the study was the identification and quantification of VOCs characterizing uremic breath and their alteration during continuous renal replacement therapy in ventilated critically ill patients suffering from acute renal failure.

Methods: 20 sedated, intubated, and mechanically ventilated patients were evaluated from at least 30 minutes before to at least seven hours after beginning of continuous venovenous hemodialysis. Samples of expired air were aspirated from the breathing circuit at 20-minute intervals and analyzed using ion-mobility spectrometry. Furthermore, single components of the dialysis machine (dialysate, citrate, calcium-solution, saline prior and after circulation in the dialysis machine) were evaluated, identifying potential contributing factors that might change exhalation pattern. Additionally, VOC intensities in Patients suffering from acute renal failure were compared to those in a control group with normal renal function.

Results: A total of 95 different signals were detected by IMS; 57 were identified. Compared to control group with normal renal function, 71 compounds showed significant higher intensities in acute renal failure before hemodialysis. 40 of these showed significantly decreasing intensities in expired air during hemodialysis. None of the volatiles increased significantly during renal replacement therapy. In single components of the dialysis machine we observed 31 different signals, 20 being identified. Ten were also identified in patients exhalome but none showed significant increase during renal replacement therapy. These findings indicate no relevant influence of dialysis components associated with volatiles in patients exhalome.

Summary: The exhalation pattern showed significant differences in patients with acute renal failure compared to patients with normal renal function. Continuous venovenous hemodialysis was associated with a constant decline in selected volatiles potentially suitable for monitoring renal replacement therapy. Analysis gave no significant evidence that components of the dialysis machine might be responsible for the origin of volatile organic compounds in patient exhalome.

1. Einleitung

1.1. Nierenversagen und Intensivtherapie

Die Niereninsuffizienz stellt als Folgezustand vieler akuter und chronischer Erkrankungen eine häufige Komplikation dar. Trotz der Forschungsbemühungen der letzten Jahre ist auch heute die Mortalität und Morbidität des akuten Nierenversagens noch immer beträchtlich. Aktuelle Studien gehen von jährlich weltweit 13,3 Millionen betroffenen Menschen und 1,7 Millionen damit assoziierten Todesfällen aus [57]. Somit sind Erkrankungen dieses Formenkreises von erheblicher gesundheitlicher und wirtschaftlicher Bedeutung.

Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion ist daher wünschenswert. Allerdings ist eine zuverlässige Bestimmung der Nierenfunktion aktuell nur durch invasive Bluttests und / oder Surrogatparameter zu gewährleisten [49]. Da Intensivpatienten ohnehin mit vielen Blutentnahmen konfrontiert und durch ihre Grunderkrankung bereits oft anäm sind, sollten häufige Laboruntersuchungen nach Möglichkeit unterbleiben [31]. Aus diesem Spannungsverhältnis ergibt sich die besondere Bedeutung eines nichtinvasiven und engmaschigen Monitorings der Nierenfunktion bei Intensivpatienten.

1.1.1. Epidemiologie

Bis zu 60% kritisch kranker Patienten auf einer Intensivstation entwickeln ein akutes Nierenversagen und bis zu 25% dieser Patienten benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Nierenersatztherapie [34, 41]. Ein akutes Nierenversagen ist direkt mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert und das unabhängig von weiteren Komorbiditäten [83]. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens auf einer Intensivstation ist somit hoch und für Outcome und Lebensqualität der betroffenen Patienten von enormer Bedeutung.

1.1.2. Definition

Es existieren zwei parallel gültige Definitionen des „akuten Nierenversagens“ oder gemäß der neueren Definition der „akuten Nierenschädigung“: Die „Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease“ (RIFLE) Kriterien der Acute Dialysis Quality Initiative Group [4] von 2004 und die aktuelleren, modifizierten AKIN-Kriterien des Acute Kidney Injury Network [69] von 2007. Aufgrund der Komplexität der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der verschiedenen beteiligten Fachabteilungen ist eine allgemeingültige Leitlinie wünschenswert. Dementsprechend wurden im Jahr 2012 die ersten internationalen und Fachdisziplin übergreifenden Leitlinien zu Diagnostik, Einschätzung und Therapie der akuten

Nierenschädigung durch die Non-Profit Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) veröffentlicht [39]. In die Bewertung der Nierenfunktionseinschränkung fließen dabei nach beiden Kriterien der relative und absolute Anstieg des Serumkreatinins und die Reduktion der Urinausscheidung ein. Die Erfüllung eines Kriteriums reicht für die Eingruppierung in ein höheres Stadium aus. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Stadium	Serum Kreatinin	Urinausscheidung
1	1,5 bis 1,9-facher Anstieg oder $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) in 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kg/Stunde für 6 bis 12 Stunden
2	2,0 bis 2,9-facher Anstieg	$< 0,5$ ml/kg/Stunde für 6 bis ≥ 12 Stunden
3	3,0-facher Anstieg oder Serum Kreatinin $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) oder Beginn eines Nierenersatzverfahrens oder bei Patienten < 18 Jahre eine Abnahme der eGFR auf < 35 ml/Minute pro $1,73$ m ²	$< 0,3$ ml/kg/Stunde für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden

Tabelle 1: KDIGO-Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung (modifiziert nach [39]), eGFR – estimated glomerular filtration rate

1.1.3. Pathophysiologie

Entsprechend der Aufgaben der Niere erklären sich die bei Ausfall der Nierenfunktion auftretenden Symptome [38]. So kann es zum Anstieg der sogenannten harnpflichtigen Substanzen im Blut wie Harnstoff kommen, dessen Maximalform auch Urämie genannt wird. Zusätzlich können Elektrolytstörungen und die Retention von freiem Wasser die Folge sein. Ebenfalls reichern sich renal ausgeschiedene Medikamente oder Giftstoffe an. Bei fortgeschrittener und länger bestehender Niereninsuffizienz leidet auch die endokrine Funktion der Niere und wichtige hormonelle Regelkreise wie die Erythropoese, die Kalziumhomöostase oder die Blutdruckregulation über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System geraten aus dem Gleichgewicht [38]. Hyperkaliämien führen ab etwa $5,5$ mmol/l Kalium im Plasma zu einer Reduktion des Kaliumausstroms aus den Kardiomyozyten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen bis zur Asystolie können die Folge sein [55]. Eine unzureichende Wasserausscheidung mit Hyperhydratation bedingt interstitielle Ödeme. Im Falle eines Lungenödems kommt es zu einer Verschlechterung des alveolär-plasmatischen Gasaustausches mit arterieller Hypoxämie [86]. Aufgrund der Akkumulation von Hydroniumionen verschiebt sich der pH-Wert des Plasmas mit der Folge vermehrt protonierter Enzyme und Rezeptoren. Dies resultiert in einer Abnahme der Funktion bis zur Funktionslosigkeit.

Eine besondere Rolle kommt dem Serumharnstoff zu. Als letztes Abbauprodukt des Stickstoffstoffwechsels stellt Harnstoff im menschlichen Körper eine metabolische Sackgasse dar und dient in erster Linie der Entgiftung des im Aminosäureabbau entstehenden Ammoniaks. Harnstoff diffundiert als kleines ungeladenes Molekül leicht in Gewebe und führt über seine osmotische Aktivität zu Ödemen. Im Gehirn kann es hierbei zu Vigilanzminderung, Verwirrheitszuständen bis zum Koma und Atemstillstand kommen [6]. Harnstoff wird fast vollständig über die Niere ausgeschieden, sodass sich die Serumkonzentration eingeschränkt zur Beurteilung der Nierenfunktion eignet. Die Einschränkung ergibt sich aus der Abhängigkeit des Serumharnstoffs vom Proteinabbau und eines relevanten Anstieges erst ab etwa 75-prozentigem Nierenfunktionsverlust [38]. Die herabgesetzte Elimination von Medikamenten und Stoffwechselabbauprodukten führt zu relativen Überdosierungen und Vergiftungserscheinungen.

Eine Übersicht über Ursachen und Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung gibt Tabelle 2.

Ursachen	Risikofaktoren
Sepsis	Dehydration oder Volumenmangel
Pflanzen-/Tiergifte	Fortgeschrittenes Alter
Schock	Weibliches Geschlecht
Verbrennungen	Schwarze Hautfarbe
Trauma	Chronische Nierenerkrankung
Herzchirurgie, speziell mit Herz-Lungen-Maschine	Chronische nicht Nierenerkrankung (Herz, Lunge, Leber)
Große, nicht herzchirurgische Eingriffe	Diabetes mellitus
Nephrotoxische Medikamente	Malignomerkrankung
Kontrastmittelexposition	Anämie
Harnstau durch Verlegung der ableitenden Harnwege	

Tabelle 2: Ursachen und Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung (modifiziert nach [38])

Grundsätzlich können die genannten Ursachen entsprechend dem Schädigungsort in drei Gruppen eingeteilt werden. Man unterscheidet prä-, intra- und postrenale Nierenschädigungen [82].

1.1.4. Diagnostik

So vielfältig wie die möglichen Ursachen einer akuten Nierenschädigung sein können, so differenziert muss auch die Diagnostik erfolgen. Da alle Ursachen aber zu einem

gemeinsamen Endzustand, dem akuten Nierenversagen führen können, muss vor der spezifischen Diagnostik zuerst das akute Nierenversagen selbst erkannt werden [82]. Körperliche Symptome wie Ödeme oder Oligurie dienen als qualitative Hinweise auf eine Störung der Nierenfunktion. Eine quantitative Bestimmung der Nierenfunktion ist bislang nur über eine Blut- und Urinabnahme möglich. Es werden Elektrolyte, der Säure-Basen-Haushalt oder Retentionswerte bestimmt [48].

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt über den Vergleich der Konzentrationen einer Markersubstanz im Serum mit deren Konzentration im Urin. Es können endogene, also im Körper gebildete, Substanzen wie Kreatinin aus Muskelzellen oder Cystatin C als Protease-Inhibitor aus allen kernhaltigen Zellen verwendet werden. Da Kreatinin von der vorhandenen Muskelmasse und damit vom Patientenalter und weiteren Faktoren beeinflusst wird, was bei Cystatin C im Alter von 1 bis 50 Jahren nicht der Fall ist, erbringen Messungen der Cystatin C Clearance genauere Ergebnisse als solche mit Kreatinin, sind aber auch um bis zu 30-mal teurer. Eine noch genauere Aussage ist mit der exogenen Zufuhr eines exklusiv renal eliminierten Filtrationsmarkers wie Inulin möglich. Dieses Verfahren ist jedoch noch zeit-, kosten- und personalaufwändiger, sodass diese Bestimmungen speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Die weitaus häufigste, weil kostengünstigste und zeitsparende Methode ist die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR – estimated glomerular filtration rate) über die Messung der Serumkreatininkonzentration und die Verwendung von Schätzformeln, die Parameter mit Einfluss auf die Kreatininkonzentration berücksichtigen, wie Alter, Geschlecht und Weitere. Es stehen die ältere Cockcroft-Gault-Formel zur Schätzung der Creatinin-Clearance und die neuere MDRD-Formel zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate zur Verfügung.

Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion ist somit aktuell aufwändig, kostenintensiv und nicht zuletzt auch invasiv, da mit der Summe der Blutabnahmen eine nicht unerhebliche Menge Patientenblut verloren geht. Somit hätte eine nichtinvasive und kostengünstige Methode zum Monitoring der Nierenfunktion das Potential die Patientenversorgung deutlich zu verbessern.

1.1.5. Nierenersatzverfahren

Die Therapie einer Nierenfunktionsstörung ist vielfältig und richtet sich nach den zugrundeliegenden Ursachen. Diese Ursachen müssen soweit möglich behandelt werden. Gleiches gilt für eine Reduktion bestehender Risikofaktoren. Die ergänzende Therapie umfasst je nach Grad der Einschränkung eine Volumen-, Vasopressor- oder Diuretikatherapie und eine Kontrolle der Nährstoffzufuhr, insbesondere des Blutglukosespiegels [38, 39]. Die Endstrecke aller Nierenfunktionsstörungen mündet im

terminalen Nierenversagen. Hierbei sind Funktionen der Niere so weit gestört, dass die Folgezustände lebensbedrohlich werden können. Oft sind Nierenersatzverfahren notwendig, um lebensbedrohliche Zustände zu behandeln [38]. Alle zur Verfügung stehenden Nierenersatzverfahren können lediglich einen Teil der Nierenfunktionen übernehmen und die erkrankten Nieren des Patienten entlasten, sodass es im günstigen Fall zu einer Regeneration der endogenen Nierenfunktion kommen kann. Eine ursächliche Behandlung der zugrundeliegenden Nierenerkrankung ist durch ein Ersatzverfahren nicht möglich.

Indikationsstellung zum Nierenersatzverfahren

Indikationen für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens sind Homöostasestörungen lebensbedrohlichen Ausmaßes.

Trotz der bekannten und in der Endstrecke letalen metabolischen Veränderungen herrscht über den richtigen Zeitpunkt für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens bislang Unklarheit [41]. Es existieren zwar einige absolute Kriterien zum Beginn eines Nierenersatzverfahrens (Tabelle 3), ob ein frühzeitiger Einsatz sich aber prognostisch günstig auswirkt, ist derzeit unklar [25].

Kriterien für die Initiation einer Nierenersatztherapie	
Absolute Kriterien	Urämiesymptomatik / -komplikationen
	Therapierestistente metabolische Azidose (pH < 7,1)
	Schwere Elektrolytentgleisung (v.a. therapieresistente Hyperkaliämie > 6 mmol/l)
	Prolongierte Oligurie / Anurie > 48 – 72 h
	Therapieresistentes Volumenüberladungssyndrom / Lungenödem / Oxygenierungsstörung
Relative Kriterien	Flüssigkeitsentzug
	Volumenkontrolle (u.a. bei Ernährungs- / Pharmakotherapie)
	Korrektur des Säure-Basen-Haushalts
	„Solute control“ (z.B. Tumorlysesyndrom)
	Erhöhter „demand - capacity gap“

Tabelle 3: Absolute und relative Kriterien für den Beginn einer Nierenersatztherapie (modifiziert nach [41])

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die bereits ausgewertete deutsche ELAIN-Studie („early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients“) [92]

und die französische AKIKI-Studie („the artificial kidney initiation in kidney injury“ [25]. Hier konnte keine eindeutige Überlegenheit für einen frühen oder einen späten Beginn der Nierenersatztherapie festgestellt werden. Die ELAIN-Studie zeigte zwar eine Reduktion der 90-Tage-Mortalität in der Gruppe mit einem frühen Dialysebeginn, jedoch bestand ein geringer „Fragility-Index“ von 3, sodass bereits ein anderes Outcome bei drei der eingeschlossenen Patienten zu einem nicht mehr signifikanten Ergebnis geführt hätte. Ebenfalls konnte kein Einfluss auf bestehende Organdysfunktionen, die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes oder die Notwendigkeit einer Dialyse nach 90 Tagen festgestellt werden. In der ELAIN-Studie bedeutete „früh“ einen Beginn innerhalb von 8 Stunden nach Diagnose eines akuten Nierenversagens KDIGO Grad 2, „spät“ hingegen den Beginn innerhalb von 12 Stunden nach Diagnose eines akuten Nierenversagens KDIGO Grad 3 oder kein Nierenersatzverfahren. Die AKIKI-Studie schloss nur Patienten mit akutem Nierenversagen, KDIGO Grad 3 und mechanischer Beatmung bzw. Katecholaminunterstützung ein. Ein „früher“ Beginn eines Nierenersatzverfahrens bedeutete hier unmittelbar nach Diagnosestellung und Randomisierung, ein „später“ Beginn bedeutete erst bei Auftreten von Komplikationen des akuten Nierenversagens (Oligurie/Anurie > 72 h, Stickstoffwert im Blut [BUN] > 112mg/dl, K^+ > 6mmol/l bzw. therapieresistentes K^+ > 5,5mmol/l, pH < 7,15, Lungenödem mit schwerer Hypoxämie) [41].

Die Auswertung der IDEAL-ICU-Studie („initiation of dialysis early versus delayed in intensive care unit“), die einen frühen gegenüber einem späten Dialysebeginn bei septischen Patienten untersuchte, steht noch aus. Die Studie musste [41] im Februar 2017 abgebrochen werden. Aktuell liegen keine Veröffentlichungen vor. Eine Datenbankrecherche (clinicaltrials.gov, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) erbrachte keine weitergehenden Erkenntnisse über die Ursachen. Lediglich das Studiendesign kann eingesehen werden [2]. Eine weitere Studie befindet sich noch bis 2019 in der Rekrutierungsphase, die multizentrische und multinationale STARRT-AKI-Studie („standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury“) [41].

Techniken der Nierenersatzverfahren

Nach Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie schließt sich die Frage nach dem zu verwendenden Verfahren an. Man unterscheidet intermittierende von kontinuierlichen Verfahren und Hämodialysen von Peritonealdialysen [41]. Bei der weit verbreiteten Hämodialyse wird das Patientenblut dem Körper entnommen, durch einen extrakorporalen Kreislauf mittels einer Pumpe an einem Filtermaterial entlang geleitet, wobei die eigentliche Reinigung stattfindet und dann zurück in das Gefäßsystem gegeben. Im Gegensatz dazu verbleibt bei der Peritonealdialyse das Patientenblut im Gefäßsystem und hat damit keinen

Kontakt zu künstlichen Oberflächen. Dies ist bei schlechten Gefäßzugängen eine wichtige Alternative. Stattdessen wird über einen Katheter eine Elektrolytlösung in das Abdomen geleitet, wobei es über das Peritoneum zu einem Stoff- und Wasseraustausch kommt. Schließlich wird die verbrauchte Lösung über denselben Katheter wieder entnommen. Dieser Vorgang wiederholt sich mehrmals. Vorteile sind neben den genannten Gefäßzugängen die gute häusliche Durchführbarkeit über Nacht aufgrund hoher hämodynamischer Stabilität und fehlender Blutungsgefahr. Dies bedeutet für die Betroffenen in der Regel eine höhere Lebensqualität, da lange Behandlungszeiten im Alltag wegfallen können. Nachteile sind ein deutliches Infektionsrisiko des Peritoneums und die geringe Effektivität des Verfahrens sowie die sehr eingeschränkte Möglichkeit, Wasser zu entziehen.

Vor allem aufgrund der geringen Effektivität der Peritonealdialyse und damit fehlender Eignung für fortgeschrittene Krankheitsverläufe ist die Hämodialyse in der Mehrzahl der Fälle die Methode der Wahl. Der Stoff- und Wasseraustausch über die Dialysemembran findet dabei ausschließlich passiv durch Diffusion statt. Alternativ kann durch einen erhöhten Druck auf der blutführenden Seite der Membran auch Serum aktiv filtriert werden. Dies bezeichnet man als Hämofiltration. Das „abgepresste“ Volumen wird vor oder nach der Filterpassage anteilig oder vollständig durch Elektrolytlösung ersetzt. Diese Verfahren bezeichnet man entsprechend als prä- oder postfiltrations Dilution. Die Verfahren der Dialyse und der Filtration können auch kombiniert eingesetzt werden, als Hämodiafiltration. Zu den genauen Vorgängen sei auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen [41, 51].

Bei intermittierenden Verfahren wird über einen kürzeren Zeitraum mit hoher Effektivität gereinigt, was dem Standardverfahren bei ambulanten Nierenersatztherapien entspricht, da nur so Zeit für Mobilität und den Alltag der Betroffenen bleibt. Nachteil des Verfahrens ist die höhere hämodynamische Belastung aufgrund großer Blutflüsse und schneller Elektrolyt- und Wasserverschiebungen [51]. Je kritischer der Zustand eines Patienten ist, desto schlechter wird ein aggressiver Eingriff in die Hämodynamik verkraftet. Dies erklärt, warum kritisch kranke Patienten in der Regel einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zugeführt werden. Ein intermediäres Hybridverfahren stellt die „sustained low-efficiency dialysis“ (SLED) dar [84]. Hierbei werden geringere Blutflüsse als bei der herkömmlichen intermittierenden Hämodialyse verwendet. In der Folge sind längere Behandlungsdauern notwendig, es bleibt jedoch ein diskontinuierliches Verfahren mit folglich größerer erhaltener Mobilität als bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Bei großer Erfahrung der behandelnden Klinik mit intermittierenden Nierenersatzverfahren konnten gleichwertige Ergebnisse erzielt werden. Letztlich orientiert sich die Auswahl des geeigneten Verfahrens immer an den individuellen Bedürfnissen des Patienten und an den Möglichkeiten sowie der Expertise der behandelnden Klinik [41].

1.2. Analyse von Ausatemluft

Atemgasanalyse als nichtinvasives Monitoringverfahren

Neben radiologischer Diagnostik und Laboruntersuchungen des Patientenblutes stehen zunehmend nichtinvasive Diagnostikverfahren im Fokus der Entwicklung [8]. Auf der Suche nach nichtinvasiven Monitoringverfahren bietet sich die Analyse der vom Patienten abgeatmeten Luft in besonderem Maße an. Aufgrund der hohen Permeabilität für gasförmige Verbindungen und des schnellen Stoffaustausches über die Alveolarmembran finden sich viele Stoffe aus dem Patientenplasma in der Ausatemluft wieder [60, 78]. Diese Tatsache macht man sich in der Medizin bereits seit vielen Jahren zunutze. Es werden neben Sauerstoff-, Kohlenstoffdioxid- und Medikamentenkonzentrationen in der Atemgasüberwachung an Narkosegeräten auch Markersubstanzen gemessen. Ein Beispiel für Letzteres ist der Nachweis harnstoffspaltender Bakterien wie *Helicobacter Pylori* im Magen mittels ¹³C-Atemtests [8]. Mit den bisher etablierten Methoden kann jedoch nur eine geringe Anzahl an volatilen Verbindungen detektiert werden. Das komplexe Gemisch in der Ausatemluft des Menschen kann damit nicht untersucht werden. Olfaktorische Sensationen wie urämischer oder hepatischer Foetor können daher nicht weiter differenziert werden.

1.2.1. Atemgasanalyse auf volatile organische Verbindungen – Das Exhalom des Menschen

Neben den anorganischen Gasen, die einen Großteil der Atemluft ausmachen, lassen sich zahlreiche volatile organische Verbindungen oder VOCs (engl. volatile organic compounds) nachweisen [60, 61]. Die Gesamtheit der in der Ausatemluft befindlichen Substanzen nennt man Exhalom. Albrecht et al. [1] konnten zeigen, dass sich diese Verbindungen sinnvollerweise in drei Gruppen einteilen lassen. Verbindungen, die bereits in der eingeatmeten Luft vorkommen und sich in vergleichbarer Intensität auch in der Ausatemluft befinden, werden als ventilierter VOCs bezeichnet. Hier findet entweder keine Aufnahme in den Körper oder kein Metabolismus statt; alternativ könnten Abbau- und Syntheserate ausgeglichen sein. Verbindungen, die sowohl in der eingeatmeten wie auch in der ausgeatmeten Luft vorkommen, deren Intensität in der Ausatemluft jedoch signifikant geringer ist, werden als resorbierte VOCs bezeichnet. Es findet eine Aufnahme in den Körper mit nachfolgender Elimination statt. Verbindungen, die in ausgeatmeter Luft signifikant erhöht vorkommen und deren Ursprung im Körper zu liegen scheint, werden entsprechend als produzierte VOCs bezeichnet.

In den vergangenen Jahren wurde eine Fülle von flüchtigen organischen Verbindungen am menschlichen Körper nachgewiesen. Im Jahr 2014 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um De

Lacy Costello et al. eine Übersicht mit allen bis dahin in der Literatur beschriebenen flüchtigen organischen Verbindungen physiologischen und pathologischen Ursprungs [46]. Mit 872 von insgesamt etwa 1.800 Verbindungen konnte der größte Anteil in menschlicher Ausatemluft nachgewiesen werden. Weitere Nachweisorte umfassen den gasförmigen Überstand von Speichel, Blut, Urin, Stuhl und Schweiß. Von besonderem diagnostischem Interesse sind die produzierten volatilen organischen Verbindungen, da sie neben Rückschlüssen auf physiologische Prozesse im Körper auch Aussagen über Pathologien oder Medikamentenplasmaspiegel zulassen. Hierzu wurde in den letzten Jahren eine stetig wachsende Zahl an Publikationen veröffentlicht [3, 20, 21, 46, 60, 61, 72, 76, 88].

1.2.2. Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie

Beim multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometer (MCC-IMS) handelt es sich um zwei miteinander gekoppelte Messgeräte. Einem Ionenmobilitätsspektrometer mit integriertem Detektor ist eine Multikapillarsäule vorgeschaltet. Vorteile liegen in der Toleranz einer hohen Luftfeuchtigkeit des Probengases und der Funktion bei Umgebungsdruck und -temperatur [3, 13]. Hierdurch entfällt ein Prozessieren des Probengases vor Messbeginn. Zusammen mit verhältnismäßig geringen Anschaffungskosten erfüllt das MCC-IMS in besonderem Maße die Anforderungen an ein bettseitiges Monitoringverfahren.

Spurenanalytik und gekoppelte Messverfahren

In der Spurenanalytik hat es sich bewährt, mehrere Mess- und Auftrennverfahren miteinander zu kombinieren. Hierfür eignen sich chromatographische Verfahren, da eine Auftrennung in Abhängigkeit von den Wechselwirkungen zwischen der stationären Phase und den Analytionen erfolgt. Die eluierten Analytionen können dann in einem weiteren Schritt vermessen und detektiert werden. Man erhält dadurch zusätzliche Informationen und eine deutlich erhöhte Trennschärfe. Beispiele sind die weit verbreitete Gaschromatographie-Massenspektrometrie und auch die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie.

Aufbau und Funktionsweise des MCC - IMS

Herzstück des MCC-IMS ist das Ionenmobilitätsspektrometer. Dieses wird aufgrund seiner niedrigen Detektionsschwelle im Bereich ppb bis ppt [3] in der Spurenanalytik verwendet. Das IMS wird zur Detektion gasförmiger Analyte eingesetzt. In den meisten Fällen wird es sich bei dem Umgebungsgas um Luft handeln, jedoch sind auch andere Gase vorstellbar. Es

sollte sich aber möglichst um ein anorganisches und kleinmolekulares Gas oder Gasgemisch handeln, da komplexere Gase, womöglich organischer Natur, im Detektionsbereich des gesuchten Analyten liegen und diesen überdecken oder verschleiern könnten [3]. Aus diesem Grund wird nach der Probengewinnung durch Ansaugen ein inertes Trägergas für den Weitertransport der Probe verwendet. Hier hat sich hochreine synthetische Luft bewährt. Es handelt sich um ein spurenarmes Gemisch aus 79% Stickstoff und 21% Sauerstoff. Aufgereinigte Druckluft erreicht einen nur unzureichenden Grad an Reinheit, da jeder Filter, jede Dichtung und jedes Maschinenteil, zum Beispiel eines Kompressors, selber eine Vielzahl an Spurengasen freisetzt und damit das Messergebnis stören würde [35].

Im ersten Schritt, der Probengewinnung, wird das Umgebungsgas mit dem gelösten Analytengemisch durch eine Pumpe angesaugt und durch einen reaktionsträgen Kanal aus Kunststoff oder Edelstahl, die Probenschleife, geleitet. Hier sammelt sich das Probengas mit einem durch die Probenschleife definierten Volumen, in der Regel einige Mikroliter. Nachfolgend wird die Probe durch einen Trägergasstrom mit konstantem Fluss aus der Probenschleife ausgewaschen und in die Multikapillarsäule eingebracht. Hier findet die erste Auftrennung statt. Es handelt sich bei der Auftrennung in der Multikapillarsäule um ein chromatographisches Vortrennverfahren. Einzelne Kapillaren mit einem Durchmesser im Mikrometerbereich sind parallel zu einem Bündel, der Säule, zusammengefasst. Trotz des geringen Durchmessers einer einzelnen Kapillare ist somit ein verhältnismäßig hoher Gasfluss über die Gesamtheit der Säule möglich.

Durch den Aufbau ergeben sich zwei wesentliche Vorteile. Der hohe Gesamtgasfluss bedingt ein ausreichend großes zu analysierendes Probenvolumen, was insbesondere bei sehr geringen Konzentrationen des Analyten eine ausreichende Menge an Analytteilchen in der Probe begünstigt. Gleichzeitig sorgen die geringen Einzeldurchmesser der Kapillaren für eine hohe Oberfläche und damit eine intensive Wechselwirkung der Analytteilchen mit den Kapillaroberflächen, was eine effektive Auftrennung ermöglicht [3]. Die Kapillaren sind mit einem Polymer beschichtet, welches je nach gewählter Charakteristik unterschiedliche Wechselwirkungen mit den Analytionen eingeht [68]. Die Analytteilchen bleiben entsprechend der Stärke ihrer Wechselwirkungen in den Kapillaren haften und werden durch den Trägergasstrom weitertransportiert. Es erfolgt somit eine Auftrennung nach dem Grad der Analyt-Polymerwechselwirkung. Diese drückt sich als benötigte Zeit vom Moment des Probeneinlasses in die MCC bis zur Elution aus, wird Retentionszeit oder englisch retention time (RT) genannt und in Sekunden [s] angegeben [3, 13].

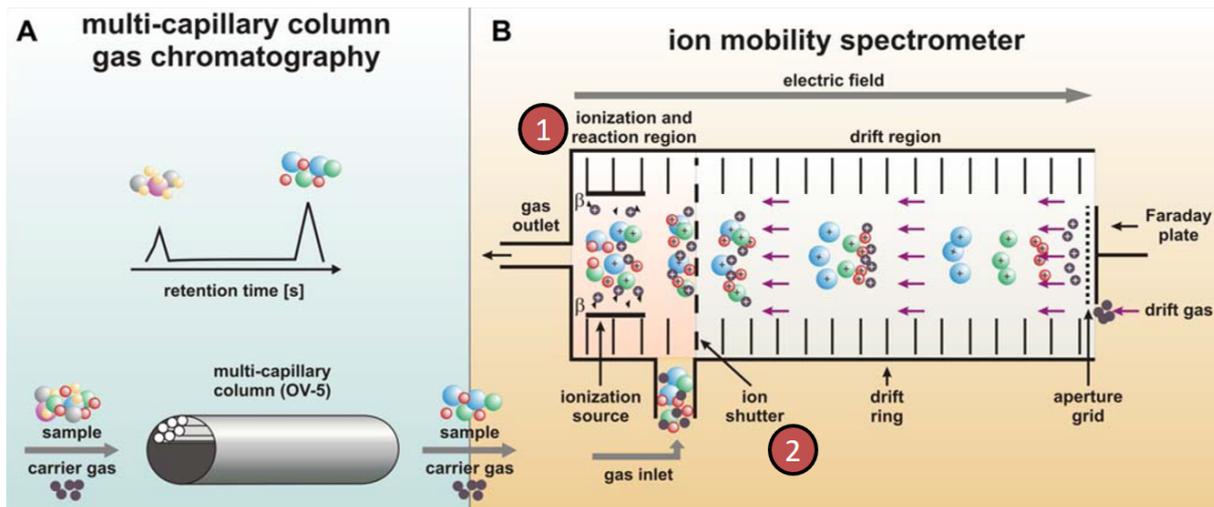


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines typischen Drift-Time-Ionenmobilitätsspektrometers (DTIMS) blau hinterlegt: Multikapillarsäule, orange hinterlegt: Ionenmobilitätsspektrometer, ① Ionisations- und Reaktionsraum, ② Verschlussgitter (modifiziert nach [36])

Im zweiten Analyseschritt wird der eluierte Analyt erneut mittels Trägergas in das Ionenmobilitätsspektrometer eingebracht. Nachfolgend wird der Messablauf in einem typischen Drift-Time-IMS (DTIMS) beschrieben. Neben der beschriebenen Form existieren zahlreiche weitere technische Umsetzungen des IMS [13, 17, 37].

Zu Beginn erfolgt eine Ionisation des Analyten und des Trägergases durch Elektronen-, Laser- oder UV-Bestrahlung [13]. Dieser Vorgang findet im Reaktionsraum (Abbildung 1 ①) statt. Durch ein periodisch getaktetes Verschlussgitter (Abbildung 1 ②) werden die Gasionen am freien Eintritt in die Driftröhre gehindert, sodass über die Öffnung des Gitters der genaue Startzeitpunkt des Driftvorganges bekannt ist. Beim Driftvorgang werden die geladenen Teilchen aus dem Reaktionsraum in einem elektrischen Feld E entlang der Driftröhre beschleunigt, an deren Ende sich eine Faradaysche Platte befindet. Jedes auftreffende Teilchen erzeugt dort einen Stromimpuls. Die vergangene Zeit vom Öffnen des Gitters bis zum Auftreffen auf dem Detektor wird Driftzeit t_d genannt und in Sekunden [s] angegeben. Während des Driftvorganges wird der Driftrichtung ein laminarer Gasfluss definierter Fließgeschwindigkeit des inerten Trägergases entgegengesetzt. Folglich ergibt sich die Driftgeschwindigkeit der Analyte als Differenz aus beschleunigender elektrostatischer Kraft und verzögernder Reibung im Driftgasgegenstrom.

Aus der konstruktionsbedingt bekannten Länge der Driftröhre l_d und der individuell gemessenen Driftzeit der Analyte t_d lässt sich die Driftgeschwindigkeit v_d als $v_d = \frac{l_d}{t_d}$ berechnen. Die Driftzeit und damit auch die Driftgeschwindigkeit hängen von der elektrischen Feldstärke E ab, wobei bei niedrigen Feldstärken ($E \sim 7500 \text{Vcm}^{-1}$) wie im DTIMS üblich E als konstant betrachtet werden kann [13]. Damit ergibt sich $v_d = K_0 E$ mit

einer analytspezifischen Konstante K_0 in $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ als Ionenmobilität. Um eine der intuitiv besser verständlichen Driftzeit analoge Darstellung mit in X ansteigenden Werten zu erhalten, wird üblicherweise der Kehrwert der Ionenmobilität $\frac{1}{k_0}$ angegeben.

Graphische Darstellung der Messergebnisse

Die gemessenen Stromimpulse werden graphisch mittels eigens hierfür entwickelter Software („VOCan“, B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) an einem externen Computer dargestellt. Es stehen dreidimensionale Vektordiagramme, eine vereinfachte zweidimensionale Heatmap oder die Spektraldarstellung eines Messpunktes zur Verfügung. Bei der Darstellung im dreidimensionalen Diagramm oder der zweidimensionalen Heatmap werden die Ionenmobilität k_0 oder genauer der Kehrwert der Ionenmobilität als $\frac{1}{k_0}$ in $\left[\frac{\text{Vs}}{\text{cm}^2}\right]$ gegen die Retentionszeit RT in Sekunden [s] aufgetragen. Jeder Punkt in diesem Graphen entspricht genau einem Zeitpunkt im Verlauf der Messung, definiert als vergangene Zeit RT seit Einströmen des Analyten in die MCC-Säule zuzüglich der anschließend benötigten Driftzeit bis zum Auftreffen auf den Detektor. Die zu diesem Zeitpunkt gemessene Spannung an der Detektorplatte wird als Farbwert des Pixels codiert (Heatmap) oder alternativ, in der dreidimensionalen Darstellung, als Spannung in [V] an der Z-Achse aufgetragen. Die Ausdehnung der Punkte in RT entspricht hierbei der Periode einer Gitteröffnung. Auf diesem Wege lässt sich über Auswahl der Periodendauer am Gitter die Auflösung der Messung hinsichtlich der MCC-Retentionszeit (RT) verändern. Eine exemplarische Darstellung bietet Abbildung 2.

Analytenclusterbildung und molekulare Messdynamik

Wie zuvor beschrieben wird im Reaktionsraum sowohl der Analyt selbst ionisiert, als auch die Moleküle des Trägergases und eventuelle Luftfeuchte. Hierbei entstehen diverse Ionen sehr unterschiedlicher Reaktivität, Ladung und molekularer Masse. Ebenfalls wird sich in der Mehrzahl der Fälle die räumliche Struktur durch Ionisation ändern [13]. Noch während der Ionisation im Reaktionsraum lagern sich die gebildeten Ionen aneinander und bilden Ionencluster. Bei den in der Driftröhre vermessenen und später am Detektor nachgewiesenen Teilchen handelt es sich demnach um Ionencluster und nicht um den reinen Analyten. Dies birgt einige Besonderheiten bei der Auswertung und Interpretation der Messergebnisse, sowohl in Bezug auf die vermessenen Eigenschaften des Analyten als auch auf die Quantifizierung.

Durch die Ionisation des Trägergases entstehen N_2^+ und O_2^- Ionen, welche mit intakten oder ebenfalls ionisierten, aus im Trägergas enthaltenem Wasserdampf stammenden, Wassermolekülen reagieren. Da H_2O bei Ionisation zu $H^+ + OH^-$ zerfällt, diese Ionen aber umgehend mit weiteren Wassermolekülen zu $H^+ + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+$ oder zurück zu $OH^- + H_3O^+ \rightleftharpoons 2H_2O$ reagieren, entstehen Ionencluster nach dem Muster $(H_2O)_n(H_3O)^+$ und $O_2^-(H_2O)_n$. Die Anzahl der Wassermoleküle je Cluster (n) hängt dabei von Umgebungsbedingungen wie Gastemperatur, -druck und Feuchte ab [13]. Bei der Vermessung von wassergesättigter Ausatemluft kann von einem Überschuss an Wassermolekülen in der Probe und damit einem hohen (n) ausgegangen werden [3, 72]. Die Ionen des Trägergases stehen zusammen mit den enthaltenen Wassermolekülen in hoher Zahl im Reaktionsraum zur Verfügung und bilden Cluster mit den Analytionen. Daher werden sie auch Reaktandionen genannt und bilden im MCC-IMS-Spektrum den sogenannten Reaktandionenpeak oder abgekürzt RIP. Neben sauerstoffbasierten Wasserionenclustern können sich auch stickstoffbasierte Ammonium-Wasserionen-Cluster wie $(H_2O)_n(NH_4)^+$ bilden. Diese treten als kleiner Peak vor dem RIP in Erscheinung und werden daher auch als pre-RIP bezeichnet [13].

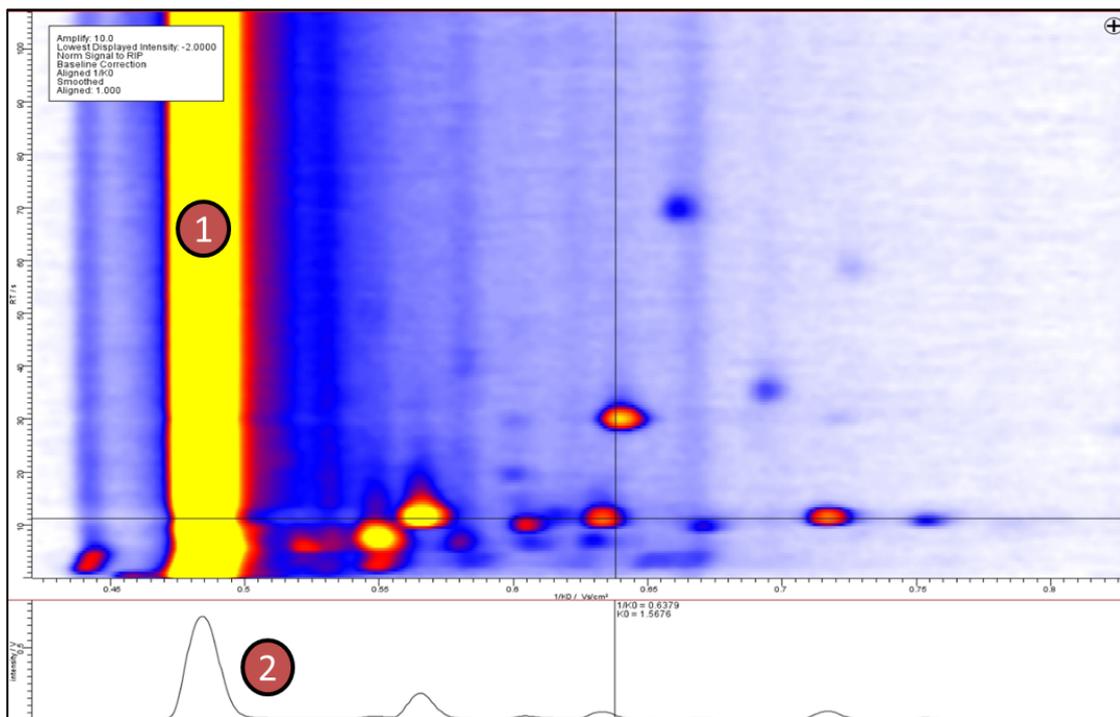


Abbildung 2: Typisches Patienten-Exhalom mit Reaktandionen-Peak (RIP) in 2D Heatmap (Markierung ①) und korrespondierender Spektraldarstellung (Markierung ②)

Ein Analytmolekül A wird nach Ionisation im Reaktionsraum als A^+ oder A^- vorliegen. Unmittelbar nach Ionisation lagern sich die im Überschuss vorhandenen Reaktandionen an das Analytmolekül nach dem Muster AH^+ , $(A-H)^-$ oder AO_2^- an. Je nach Verhältnis der Analytionenanzahl zur Reaktandionenanzahl kann es bei höheren

Anteilen des Analyten auch zur Bildung von Analyt-Dimeren A_2H^+ oder sogar Trimeren A_3H^+ kommen. Zugleich lagern sich weitere Wassermoleküle an den Analyt-Reaktandionenkomplex, sodass sich größere $A^+(H_2O)_n$ Cluster ergeben [13].

Molekulare Eigenschaften, Identifikation und Quantifizierung

Nach Erläuterung des Messablaufs wird deutlich, warum die mittels MCC-IMS gemessenen Analyteigenschaften Retentionszeit und Ionenmobilität einerseits zwar für jedes Molekül charakteristisch sind, andererseits jedoch keine direkten Rückschlüsse auf physikalische Stoffeigenschaften wie molekulare Masse, Dichte, Ladung oder Ähnliches zulassen. Daher ist die Identifikation eines unbekanntes Stoffes über die Vermessung im MCC-IMS allein nicht möglich. Dies gelingt erst über den Abgleich der Messdaten mit vorhandenen Referenzdatenbanken, in denen eine Vielzahl von Reinsubstanzen vermessen und mit ihren jeweiligen RT- und $\frac{1}{K_0}$ - Werten verzeichnet sind [53].

Analog erklärt sich die Voraussetzung einer substanzspezifischen Kalibration, um von einem gemessenen Intensitätssignal in [V] am Detektor auf die zugrundeliegende Teilchenzahl des Analyten rückschließen zu können. Erst nach Kalibration mit Reinsubstanzproben bekannter Konzentration unter identischen Umgebungsbedingungen zur Analytmessung kann eine Aussage über das Verhältnis von Signalintensität zu tatsächlicher Teilchenzahl getroffen werden.

1.2.3. Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Die gekoppelte Gaschromatographie-Massenspektrometrie ist der Goldstandard in der Spurenanalytik. Es handelt sich um ein weit verbreitetes und seit vielen Jahren eingesetztes Verfahren [33, 81]. Im ersten Schritt der Gaschromatographie werden die Analyten durch Erhitzen in die Gasphase gebracht und unter Druck mittels inertem Trägergas, der mobilen Phase, über eine Kapillare, die Säule, mit spezifisch reaktiver Beschichtung, der stationären Phase, gepresst. Abhängig vom Grad der Reaktion des Analyten mit der stationären Phase und der gewählten Temperatur ergeben sich unterschiedlich lange Verweilzeiten vom Moment der Injektion bis zu Elution auf der Gegenseite. Diese Zeitspanne nennt man analog der MCC-Chromatographie Retentionszeit. Die Retentionszeit ist unter den gewählten Bedingungen von Temperatur, Druck, Trägergas und stationärer Phase für den Analyten charakteristisch. Die Gaschromatographie führt über die verschiedenen Retentionszeiten zu einer effektiven Auftrennung eines Analytengemisches [33, 81]. Die Mehrzahl der

verwendeten Aufbauten ist jedoch sehr anfällig für Spuren von Wasser in den Proben, sodass eine unzureichende Separation die Folge sein kann [56].

Die separierten Analytmoleküle treten, nach Detektion in der Detektoreinheit zur Bestimmung des Elutionszeitpunktes, im nächsten Schritt in das Massenspektrometer ein [33]. Hier werden die Analyte ionisiert. Die häufigste Ionisationsart ist der Beschuss mit Elektronen. Abhängig von der gewählten Ionisationsmethode kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Fragmentation der Moleküle. Es entstehen nahezu ausschließlich ionisierte Analytmoleküle und Molekülbruchstücke mit einer Ladung von $e = 1,6021766208 \times 10^{-19} \text{ C}$ [33]. Diese Ionen werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und durch Elektromagneten abgelenkt. Aus der entstehenden Flugbahn und Flugdauer kann über die bekannten Feldstärken und die angenommene Ladung von e die Masse des Ions bestimmt werden. Aus dem Verhältnis der nachgewiesenen Fragmente zueinander kann durch den Vergleich mit Referenzdatenbanken auf die Ursprungssubstanz und deren Molekülmasse geschlossen werden [33, 81]. Bedingt durch die weite Verbreitung der Methode existiert eine Vielzahl von Referenzmaterialien zum Abgleich mit den Messergebnissen.

1.2.4. Elektronische Nase

Ein alternatives und in jüngerer Zeit stark weiterentwickeltes Verfahren zur Spurenanalytik von Gasen ist die sogenannte elektronische Nase. Hierbei wird versucht, die Funktionsweise einer Nase synthetisch nachzuempfinden. Das Konzept nutzt eine unterschiedliche Anzahl von Sensoren, die über verschiedene molekulare Wechselwirkungen mit Gasen eine Veränderung ihres elektrischen Widerstandes erfahren [42]. Aus dem sich ergebenden Muster der Widerstände über alle Sensoren kann, durch Abgleich mit einer zuvor erstellten Datenbank, auf den vermessenen Stoff oder das vermessene Stoffgemisch geschlossen werden. Eine Separation von Gasgemischen ist nicht möglich. Diese Funktionsweise wird erreicht, indem die einzelnen Sensoren aus einem elektrisch leitenden Polymer mit möglichst unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften bestehen. Kommt es zwischen einem Analytmolekül und dem Sensorpolymer zu einer Wechselwirkung, ändert sich die Form des Polymers und darüber auch sein elektrischer Widerstand.

Grundsätzlich sind über die Stärke der Wechselwirkungen zwar Rückschlüsse auf die Analytbeschaffenheit, zum Beispiel den Grad der Polarität, die Größe, Struktur oder Protonenaffinität möglich, weitergehende physiko-chemische Eigenschaften wie bei der gekoppelten Gaschromatographie-Massenspektrometrie können jedoch nicht erhoben werden.

1.3. Ausatemluftanalyse bei akuter Nierenschädigung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zur Ausatemluftanalyse bei Nierenfunktionseinschränkung publiziert [9–11, 15, 16, 19, 26, 28, 29, 32, 43, 49, 52, 58, 64, 67, 70, 74, 75, 85]. Die Mehrzahl der Arbeiten untersuchte jedoch keine akuten Nierenfunktionseinschränkungen. Vielmehr wurden Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion und bereits länger regelmäßig durchgeführter intermittierender Hämodialyse untersucht.

Etwa die Hälfte der bisherigen Publikationen nutzte dabei die Gaschromatographie-Massenspektromie (GC-MS) [9–11, 26, 28, 58, 64, 85]. Zwei Arbeiten verwendeten wie in der vorliegenden Studie die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) [67, 70]. Daneben wurden als Analyseverfahren ein Sensorarray im Sinne einer elektronischen Nase [29, 32], die selected-ion flow-tube mass spectrometry (SIFT-MS) [15, 16, 19] und weitere Verfahren [43, 49, 52, 74, 75] verwendet. Jedes Verfahren hat Vor- und Nachteile, ist prinzipiell aber zur Spurengasanalyse einsetzbar. Details können den entsprechenden Literaturstellen entnommen werden.

1.4. Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden volatile organische Verbindungen im Exhalom beatmeter Intensivpatienten mit akutem, neu aufgetretenem Nierenversagen untersucht. Veränderungen in der Zusammensetzung des Exhaloms unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse wurden ausgewertet.

1.4.1. Hypothesen

Hypothese 1

Die Ausatemluft von beatmeten Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unterscheidet sich von der Ausatemluft beatmeter Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Hypothese 2

Im Verlauf einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse kommt es bei Patienten mit akutem Nierenversagen zu Veränderungen der Intensitäten volatiler organischer Verbindungen in der Ausatemluft.

Hypothese 3

Die Veränderungen im Rahmen des akuten Nierenversagens sind durch die Dialysebehandlung reversibel.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei zwanzig, analgosedierten, intubierten und (assistiert-) kontrolliert beatmeten Patienten Proben der Expirationsluft nach dem unter 2.4.2 beschriebenen Messprotokoll gewonnen. Die Messungen begannen mindestens 30 Minuten vor Beginn einer geplanten kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse und wurden für mindestens sieben Stunden nach Dialysebeginn fortgesetzt.

2.1.1. Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes beantragt und diese mit der Nummer 232/14 (Ärztekammer des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland) erteilt.

Von allen untersuchten Patienten wurde entweder persönlich oder stellvertretend durch den bestellten Betreuer oder einen Vorsorgebevollmächtigten, nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung, eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

2.1.2. Einschluss-/Ausschlusskriterien

Voraussetzungen zum Einschluss in die Studiengruppe waren eine invasive Beatmung auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes und eine geplante kontinuierliche venovenöse Hämodialyse bei akutem Nierenversagen. Ausschlusskriterium war eine bereits vor dem aktuellen Intensivstationsaufenthalt bestehende terminale Niereninsuffizienz mit Nierenersatztherapie. Ebenfalls wurden alle inhalativ sedierten Patienten, zum Beispiel mittels AnaConDa-System (Sedana Medical, Uppsala, Schweden) ausgeschlossen, da der Einfluss fluorierter Kohlenwasserstoffe üblicher Narkosegase auf die Atemluftanalyse mittels MCC-IMS bislang unzureichend untersucht ist. Ferner wäre eine Überlagerung der Spektren abgeatmeter VOCs durch die halogenierten volatilen Anästhetika sehr wahrscheinlich [18]. Weitere Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 18 Jahren, eine vorliegende Schwangerschaft oder die Besiedlung mit isolationspflichtigen Erregern wie MRSA, VRE oder MRGN. Unerheblich für den Einschluss in die Studiengruppe blieben die Indikation der Hämodialyse, die vorliegende Grunderkrankung und demographische oder hämodynamische Parameter wie Geschlecht, Alter soweit volljährig, Katecholaminbedarf oder arterieller Mitteldruck.

2.1.3. Kontrollgruppe

Aufgrund einer Voruntersuchung der Arbeitsgruppe um Hüppe et al. [35] an einem direkt vergleichbaren Patientenkollektiv ohne Nierenersatzverfahren bei normaler Nierenfunktion existiert eine historische Kontrollgruppe. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien inklusive Beatmung, Messprotokoll und Messort waren in beiden Studien identisch. Die von Hüppe et al. erhobenen Daten dienten in der vorliegenden Studie als Kontrollgruppe und wurden nach Mittelung über den Messzeitraum von 12 Stunden mit den Ausgangswerten der aktuell eingeschlossenen Patienten vor Dialysebeginn sowie teilweise auch nach sieben Stunden Dialyse verglichen.

2.2. Beatmung

Alle Patienten wurden mittels Intensivrespirator vom Typ EVITA 4 (Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet. Die Beatmungsparameter wurden unter lungenprotektiven Gesichtspunkten und nach dem individuellen Bedarf der Patienten zur Aufrechterhaltung physiologischer paO_2 - (100 mmHg) und $paCO_2$ - (40 mmHg) Werte eingestellt. Insbesondere wurden druckkontrollierte mandatorische oder druckunterstützte Beatmungsmodi verwendet. Alle Beatmungsgeräte wurden aus der krankenhauseigenen zentralen Gasversorgung für Sauerstoff und Druckluft gespeist. Feuchtigkeitsfilter (Humid-Vent Filter Compact S, Teleflex Medical, Athlone, Irland) wurden anders als üblich nicht direkt am Endotrachealtubus, sondern patientenfern am Ein- und Ausgang des Intensivrespirators angebracht. Bislang unveröffentlichte Daten der Arbeitsgruppe um Hüppe et al. legen nahe, dass es im Bereich von Feuchtigkeitsfiltern zur Akkumulation mit Adhäsion von VOCs kommt. Aus diesem Grund wurden die Filter mit dem maximal möglichen Abstand zur Probenentnahmestelle platziert.

2.3. Dialyse

Alle in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine nephrologisch bestätigte akute Dialyseindikation. Indikationen für eine Dialyse schlossen Elektrolytentgleisungen mit Hyperkaliämie, eine nicht ausreichend kompensierte metabolische Azidose, eine Hypervolämie oder den Anstieg von Harnstoff oder Kreatinin ein. Die residuale Nierenfunktion wurde als errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bestimmt. Zur Berechnung der eGFR kam, den Empfehlungen der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Leitlinien von 2012 [39] folgend, die Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration von 2009 (CKD-EPI 2009) [48] zum Einsatz. Alle Nierenersatzverfahren wurden als kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) mit regionaler Citrat-Calcium Antikoagulation (multiFiltrate Ci-Ca, Fresenius Medical Care, Bad

Homburg, Deutschland) durchgeführt. Als Filtermaterial kam ein Polysulfonmembran-Hämofilter, Ultraflux AV 1000S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) zum Einsatz. Es wurden 0,5 molare Calciumchlorid-Lösung (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) sowie 4 prozentige Natriumcitratlösung und eine calciumfreie Dialysatflüssigkeit (Ci-Ca Dialysat K4) mit einer Kaliumkonzentration von 4 mmol/L (beides von Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) verwendet und die Dosierungen an den individuellen Patientenbedarf angepasst [65]. Der Blutfluss betrug 100ml/min und der Dialysatfluss 2000ml/h.

2.4. Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie

Für die Atemgasanalyse wurde ein mit einer Multikapillarsäule gekoppeltes Drift-Time-Ionenmobilitätsspektrometer vom Typ BioScout 2011 „Breath Discovery“ (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland), wie in der Literatur beschrieben [1, 88], verwendet. Als Multikapillarsäule diente die MCC-OV5 (Multichrom Moskau, Novosibirsk, Russland) mit einem Gesamtdurchmesser von 3 mm. Diese besteht aus 900 - 1.200 parallelen Kapillaren mit einem jeweiligen Innendurchmesser von 43 µm bei einer Filmdicke der stationären Phase von 200 nm. Die stationäre Phase der OV-5 Kapillaren besteht aus 5% Diphenyl- und 95% Dimethylpolysiloxanen, womit es sich um eine unpolare und temperaturstabile Universalbeschichtung handelt [68]. Mögliche Fließgeschwindigkeiten über die Säule betragen 5-300 ml/min. Dies entspricht den Anforderungen des nachgeschalteten Ionenmobilitätsspektrometers (vergleiche hierzu auch Kapitel 1.2.2). Das Ionenmobilitätsspektrometer nutzt als Ionisationsquelle den β -Strahler ^{63}Ni mit einer Aktivität von 550 MBq. Die Driftkammer hat eine Länge von 12cm und einen Durchmesser von 15mm, die enthaltenen Driftringe erzeugen eine elektrische Feldstärke von 300 V/cm [1].

Um Kontaminationen zu vermeiden, wurde als Träger- und Driftgas hochreine synthetische Luft (Reinheit $\geq 99,999$ mol%) verwendet (O_2 20.5%v, N_2 79.5%v, CO_2 < 100 ppb, CO < 100 ppb, Kohlenwasserstoffe < 50ppb, Stickoxide < 10ppb, SO_2 < 5ppb, H_2S < 5ppb, H_2O < 2ppm; ALPHAGAZ™ LUFT, AIR LIQUIDE, Ludwigshafen, Deutschland). Der Arbeitsdruck betrug entsprechend den Spezifikationen des Geräteherstellers 1,5-2 bar.

2.4.1. Messort Interdisziplinäre operative Intensivstation, Probengewinnung

Die Patientenmessungen der vorliegenden Studie erfolgten auf der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes (Homburg / Saar, Deutschland). Zur Probenentnahme aus dem Beatmungssystem wurde ein in

Voruntersuchungen etabliertes Verfahren verwendet [35]. Hierzu diente ein Messwagen, der mit MCC-IMS, unabhängiger Stromversorgung und Driftgasflasche bestückt hinter dem Kopfende des Patientenbettes platziert wurde. Durch die gewählte Geräteanordnung konnte ein möglichst kurzer Probengasschlauch zwischen der Entnahmestelle am Endotrachealtubus und dem MCC-IMS erreicht werden. Zusätzlich wurden Störungen der Arbeitsabläufe auf der Intensivstation auf ein Minimum reduziert. Die Probenaspiration erfolgte über ein zwischen Endotrachealtubus und Beatmungsschlauch eingebrachtes T-Stück und einen 100cm langen Schlauch aus Polytetrafluoroethylen (Bohlender, Grünsfeld, Deutschland). Das Material des Probenschlauchs ist von besonderer Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass die Mehrheit der verfügbaren Kunststoffschläuche sowohl VOCs emittiert als auch nachzuweisende VOCs an den Kunststoffen adsorbieren und für die Analytik verloren gehen [54].

2.4.2. Messprotokoll

Die verwendeten Messeinstellungen des MCC-IMS können Tabelle 4 entnommen werden.

Parameter	Werte
Ionisationsquelle	β -Strahler (^{63}Ni , 550 MBq)
Elektrische Feldstärke	300 V cm ⁻¹
Polarität	Positiv
Länge Driftröhre	12 cm
Durchmesser Driftröhre	15 mm
Gitterperiode	300 μs
Driftgas Fluss	100 ml min ⁻¹
Messdauer (RT _{max})	720 s
Trärgas Fluss MCC	150 ml min ⁻¹
MCC-Säule	OV-5, 20cm, apolar, 40 °C
Probenschleife Volumen	10 ml
Probenansaugung Fluss	50 ml min ⁻¹
Probenansaugung Dauer	30 s

Tabelle 4: Messprotokoll mit verwendeten MCC-IMS Parametern

2.5. Software und Datenanalyse

2.5.1. Datenakquise und graphische Erstauswertung

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, dient die spezialisierte, zum MCC-IMS „Breath Discovery“ gehörige Software VOCan (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) der Datenakquise, graphischen Darstellung und primären Auswertung. Hier erfolgt die Aufzeichnung der Messpunkte und die graphische Darstellung als eindimensionale Spektren oder zweidimensionale Heatmaps. Als Messsoftware diente VOCan in der Version 3.7 (2016-05-25) (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland). Neben der Datenakquise wurden alle Einstellungen des MCC-IMS über VOCan verwaltet und der Gerätezustand überwacht.

Die Weiterbearbeitung der Rohdaten erfolgte mit der hierfür entwickelten Software VisualNow (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland). Die gemessenen Intensitäten wurden nach der inversen Ionenmobilität ($\frac{1}{K_0}$) auf der X-Achse und der Retentionszeit (RT) auf der Y-Achse graphisch aufgetragen und als Heatmap codiert. Zur weiteren Auswertung wurde in der vorliegenden Arbeit eine semiautomatisierte Herangehensweise mit manueller Markierung der lokalen Maxima gewählt. In einem durch die Software generierten Bereich in der Umgebung des markierten Maximums wurde nachfolgend automatisch der Messpunkt mit der höchsten Intensität ermittelt und dem jeweiligen Bereich (Target) zugeordnet. Vor weiterer Verwendung der so erhaltenen Daten musste jeder Bereich separat auf einen möglichen Crosstalk mit benachbarten Bereichen überprüft und dieser manuell korrigiert werden. Erst nach manueller Validierung aller gewählter Maxima zu jedem betrachteten Messzeitpunkt konnten die ermittelten Intensitäten den markierten Bereichen und damit den zugehörigen Substanzen zugeordnet werden.

2.5.2. Substanzzuordnung mit MIMA-Software und Substanzdatenbank

Eine Zuordnung der mit den Targets markierten Analytenpeaks zu distinkten volatilen organischen Verbindungen erfolgte in einem separaten Analyseschritt über einen Abgleich der Messtargets mit einer kommerziellen Targetdatenbank (BS-MCC/IMS-analytes database, version 1209, B&S Analytik, Dortmund, Deutschland). Der Abgleich wurde automatisiert mit der MIMA-Software [53] vorgenommen. Dies folgte bereits etablierten Analyseprotokollen vorangegangener Arbeiten [35, 36]. Eine Überlappung der Targets von mindestens 10 Prozent wurde als Übereinstimmung gewertet und das Messtarget der jeweiligen VOC zugeordnet. Im Falle mehrerer um mindestens 10% mit dem Messtarget überlappender VOC-Targets wurde die alternative Verbindung ebenfalls angegeben. Nicht zuzuordnende Peaks wurden als „unbekannte VOC“ klassifiziert.

Für einzelne VOCs wurde die korrekte Zuordnung durch Vermessung der entsprechenden Reinsubstanz und Überlagerung der gewonnenen Peaks verifiziert. Hierzu wurden die Reinsubstanzen jeweils in eine gereinigt 5,9 Liter Glasflasche gegeben und der Überstand mit dem für die Patientenmessungen verwendeten MCC-IMS und einem identischen Messprotokoll untersucht. Bei den verifizierten Substanzen handelte es sich um die im Verlauf genauer betrachteten VOCs Cyclohexanol, 3-Hydroxy-2-Butanon, 3-Methylbutanal und Isopren.

MCC-IMS-Alignment über „7-er Gemisch“ und Propofol

Um eine Varianz einzelner Messgeräte zueinander und zu Referenzdatenbanken zu ermitteln, ist in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung des MCC-IMS notwendig. Hierzu wird eine bekannte Mischung aus sieben reinen VOCs vermessen und mit einer Referenzdatenbank verglichen. Aus den ermittelten Verschiebungen der Substanzen im Chromatogramm kann ein Alignmentfaktor bestimmt werden. Unter Anwendung dieses messgerätspezifischen Alignmentfaktors können Daten unterschiedlicher Geräte und standardisierter Substanzdatenbanken mit den ermittelten Messdaten verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein aktuelles Alignment mit dem üblichen „7-er Gemisch“ aus Trans-Anethol, 2-Heptanon, Undecanal, Limonen, Carvon, 2-Nonanon und Menthol, ergänzt um Propofol, durchgeführt. Propofol bietet sich als Ergänzung an, da es als häufiges Anästhetikum in der Intensivmedizin eine relevante Bezugsgröße darstellt und aufgrund seiner isolierten Lage im MCC-IMS Spektrogramm ($\frac{1}{K_0}$ 0,672 $\left[\frac{Vs}{cm^2}\right]$; RT 452,4 [s]) gut zum Alignment geeignet ist. Der Alignmentfaktor für das in der vorliegenden Arbeit verwendete MCC-IMS wurde auf 0,91; 0,97; 0,013 (Faktor der Retentionszeit (RT); Faktor der inversen Ionenmobilität ($\frac{1}{K_0}$); Verschiebung auf der $\frac{1}{K_0}$ -Achse) bestimmt.

2.5.3. Analyse mit Microsoft Excel

In einem nächsten Schritt mussten die erhaltenen Daten sortiert und miteinander verknüpft werden. Zu diesem Zweck wurde Microsoft Excel (Excel 2010; Microsoft, Redmond, WA, USA) verwendet. Für die weitere Auswertung war es notwendig, die erhaltenen Intensitätsdaten je nach gewünschter Analyse, nach Messzeitpunkten, Substanztargets oder Patienten zu sortieren, um die folgende statistische Auswertung zu vereinfachen.

Ausschluss von Hintergrundrauschen und artifiziellen Raumlufmessungen

Messsignale mit einer Intensität zwischen 0,005 und 5 Volt in mindestens drei aufeinanderfolgenden Messungen wurden als relevante Peaks identifiziert. Signale, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden als Artefakte von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Dieses Vorgehen folgt ebenfalls den bereits etablierten Analyseprotokollen vorangegangener Arbeiten [1, 20, 35]. Hierbei stellt der untere Schwellenwert das Fünffache des durchschnittlichen Hintergrundrauschens dar, der obere Wert entspricht der Sättigung der Driftröhre.

Aus den Patientenakten der Intensivstation wurden Zeiträume ermittelt, in denen Patienten von ihrem bettplatzseitigen Beatmungsgerät und damit von der MCC-IMS Messapparatur diskonnektiert waren. Entsprechend wurden diese Werte aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Normierung auf Ausgangswerte vor Dialysebeginn

Die absoluten Messwerte nach Beginn der Dialyse wurden auf einen jeweilig bestimmten Mittelwert aller Messungen vor Beginn der Dialyse normiert. Jeder Messpunkt nach Beginn der Dialyse wurde dann als Anteil des ermittelten Ausgangswertes angegeben. Mit $X_{\text{Dialysebeginn} + n}$ als Messwert nach Beginn der Dialyse und Mittelwert $(X_1 + X_2 + \dots + X_{\text{Dialysebeginn} - 1})$ als Mittelwert aller Messwerte vor Beginn der CVVHD ergibt sich für jeden „normierten“ Messwert:

$$X_{n(\text{norm})} = \frac{X_{\text{Dialysebeginn} + n}}{\text{Mittelwert}(X_1 + X_2 + \dots + X_{\text{Dialysebeginn} - 1})}$$

Der Ausgangswert bei Beginn der Dialyse entsprach daher bei allen Patienten definitionsgemäß 1. Hierdurch konnte, trotz hoher interindividueller Variabilität der absoluten Intensitäten, eine gute Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten erreicht werden.

2.6. Statistische Auswertung und graphische Darstellung mit SigmaPlot

Die statistische Auswertung der erhaltenen Daten und die graphische Darstellung erfolgten mit SigmaPlot (Version 12.5, Systat Software, Erkrath, Deutschland). Die auf den Mittelwert der Prädialyse-Intensitäten normierten Messwerte eines VOCs wurden im zeitlichen Verlauf der Dialyse dargestellt und über alle Patienten als Durchschnitt mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben. Nach Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test wurde eine repeated measurements ANOVA (analysis of variance) der Messpunkte unter

Dialyse gegen den jeweiligen Ausgangswert durchgeführt. Im Falle nicht normalverteilter Werte erfolgte eine Testung mittels repeated measurements ANOVA on ranks. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Der Post-Hoc-Test erfolgte nach der Holm-Sidak-Methode. Serien mit mindestens drei aufeinanderfolgend signifikant größeren oder kleineren Messwerten gegenüber dem Prädialyse-Ausgangswert wurden als ansteigende respektive abfallende Kurvenverläufe gewertet. Abschließend wurde für ausgewählte VOCs die Dauer bis zum Erreichen des Wertes der Kontrollgruppe ermittelt. Für den Fall, dass auch nach sieben Stunden Dialyse die Messwerte nicht bis auf den Wert der Kontrollgruppe abgefallen waren, wurde die Reduktion der Intensität nach sieben Stunden gegenüber dem Prädialyseausgangswert in Prozent angegeben.

2.7. Vermessung von Ci-Ca-CVVHD Einzelkomponenten

Lösungen, die beim Aufbau oder beim Betrieb der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse mit regionaler Citrat-Calcium-Antikoagulation (Ci-Ca-CVVHD) zum Einsatz kamen, wurden auf emittierte VOCs untersucht. Hierzu wurde der Head-Space über den Lösungen in synthetischer Luft nach fünf Minuten Equilibration und unter Ausschluss einer Kontamination durch Umgebungsluft mittels MCC-IMS vermessen. Es wurde das unter 2.4.2 beschriebene Messprotokoll verwendet. Die Auswertung erfolgte analog zu den Auswertungen der Patientenmessungen und kann Kapitel 0 entnommen werden. Als Versuchsaufbau diente die in der Literatur beschriebene und von der Arbeitsgruppe um Kreuer et al. zur Reinsubstanzvermessung entwickelte IMS-BOX [44].

Im Einzelnen wurden vermessen: Die 4% Natriumcitratlösung, die calciumfreie Dialysatflüssigkeit und die im Spezialbeutel (Frekaflex) verpackte 0,9% Natriumchloridlösung zum initialen Spülen des Dialysesystems (alle von Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland), weiterhin die 0,5 molare Calciumchlorid-Lösung (Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) sowie die Natriumchloridlösung-Spüllösung nach mindestens 60 minütigem Zirkulieren im Dialyseaufbau. Dies ermöglichte die Identifikation der vom Filter oder Schlauchsystem abgegebenen VOCs.

3. Ergebnis

3.1. Demographische Daten und Grunderkrankungen

In der vorliegenden Arbeit wurden entsprechend den Kriterien aus 2.1 zwanzig kritisch kranke, beatmete und akut dialysepflichtige Patienten aus dem gesamten Spektrum der operativen Intensivmedizin eingeschlossen. Es handelte sich um elf Männer und neun Frauen mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 71 [\pm 12 SD] Jahren. Der jüngste Patient war 48 Jahre alt und der älteste 95, dabei waren acht von 20 Patienten zwischen 70 und 80 Jahre alt.

Die Dialyseindikationen waren etwa gleich häufig verteilt, wobei meist mehrere Indikationen pro Patient vorlagen (vgl. Tabelle 5). Ebenfalls war die Schwere des akuten Nierenschadens nach den AKI Network Stadien etwa gleichmäßig auf alle drei Schweregrade verteilt. Nur sechs der eingeschlossenen zwanzig Patienten litten bereits vor dem akuten Ereignis unter einer chronischen Niereninsuffizienz, sodass von einem akut auf chronischen Geschehen ausgegangen wurde. Die Mehrheit war vor dem Intensivstationsaufenthalt nierengesund. Die vollständigen Patientendaten und Laborwerte können Tabelle 6 entnommen werden.

Indikation	n	Prozent der Indikationen	Prozent der Patienten
Hyperkaliämie	9	18,4%	45,0%
Hypervolämie	14	28,6%	70,0%
Anstieg harnpflichtiger Substanzen	16	32,7%	80,0%
Metabolische Azidose	10	20,4%	50,0%
Gesamt	49	100%	

Tabelle 5: Verteilung der Dialyseindikationen; mehrere Indikationen pro Patient sind möglich, Details können Tabelle 6 entnommen werden

Patient	Geschlecht	Alter	Diagnose	Indikation der Nierenersatztherapie	eGFR [ml/min/1.73 m ²]	Kalium [3.5-5.1 mmol/l]	Diurese [ml/h] (vor Dialyse)	Harnstoff [17-48 mg/dl]	Kreatinin [0.5-0.9 mg/dl]	pH	Base Excess	AKI- Network- Stadium
1	M	69	Peritonitis, Sepsis	Urämie, Metabolische Azidose	26	4.7	>100	228	3.5	7.25	-6.1	2
2	M	71	Stroke, Mesenterialthrombose	Urämie	33	4.0	40	101	2.4	7.39	-1.1	1
3	W	57	Sepsis	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	15	5.1	0	105	7.1	7.26	-4.3	3
4	M	71	Darmschämie, Peritonitis, Sepsis	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	35	5.6	0	109	1.4	7.13	-13.6	3
5	W	80	Pankreaskopfkarzinom	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	35	5	0	140	1.6	7.28	-6	2
6	M	65	Darmschämie, Peritonitis, Sepsis	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	15	5.4	0	70	5.6	7.28	-5	3
7	W	76	Dünndarmperforation, Peritonitis, Sepsis	Hypervolämie, Metabolische Azidose	65	4.8	30	33	0.8	7.28	-10.8	1
8	W	48	Pfortaderblutung, Leberzirrhose	Hypervolämie, Urämie	32	3.7	0	21	1.4	7.38	-3.5	3
9	M	77	Pankreaskopfkarzinom	Urämie	17	4.3	>100	166	2.6	7.38	3.9	2
10	W	65	Erysipel, Sepsis	Hyperkaliämie, Urämie, Metabolische Azidose	25	5.5	80	89	2.5	7.25	-7.5	2
11	W	78	Dekompensierte Herzinsuffizienz	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	7	5.6	0	122	5.4	7.16	-13.7	3
12	W	83	Harnblasenkarzinom	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	12	5.6	0	40	3.5	7.27	-5.1	1
13	W	65	Peritonitis, Sepsis	Hypervolämie, Urämie	13	4.6	0	56	4.6	7.38	0.2	1
14	M	84	Beinischämie	Hypervolämie, Urämie	40	4.4	40	80	2.0	7.42	0	2
15	W	77	Dekompensierte Herzinsuffizienz	Hypervolämie, Urämie	51	4.2	80	196	1.7	7.4	5.7	1
16	M	77	Mediastinitis, Sepsis	Hypervolämie	52	4.2	0	43	1.1	7.49	2.3	1
17	M	54	ARDS, Sepsis, LTX	Hyperkaliämie, Hypervolämie, Urämie, Metabolische Azidose	29	5.4	20	189	2.3	7.25	0.7	1
18	M	70	Hämorrhagischer Schock	Hypervolämie, Urämie	31	4.7	0	47	2.6	7.39	-3	3
19	M	50	Polytrauma	Urämie	22	4.5	80	163	3.6	7.44	4	2
20	M	95	Angiosarkom Gesicht	Hyperkaliämie, Urämie	21	6.0	>100	112	4.0	7.41	5.5	1
21	W	41	Peripartale atone Nachblutung	-	70	3.9	80	95	0.8	7.40	2.2	-
22	W	77	Perforierte Sigmadivertikulitis, Peritonitis, Sepsis	-	98	3.9	>100	43	0.8	7.43	-0.2	-
23	W	79	Sepsis, Mamma Karzinom	-	106	4.7	>100	20	0.7	7.36	0.7	-
24	M	56	Femur Fraktur, Respiratorische Insuffizienz	-	102	4.2	>100	58	0.8	7.35	4.3	-
25	W	85	Halsabszess	-	58	3.9	80	43	1.0	7.43	-0.3	-

eGFR – estimated glomerular filtration rate

Tabelle 6: Demographische Daten, Hauptdiagnosen und Laborwerte der 20 eingeschlossenen Studienpatienten sowie der 5 Patienten der Kontrollgruppe

3.2. Erhobene Messdaten

Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden 720 Einzelmessungen bei insgesamt zwanzig Intensivpatienten durchgeführt. In der graphischen Erstauswertung konnten 95 distinkte lokale Maxima (Peaks) identifiziert werden. Die minimale inverse Ionenmobilität $\frac{1}{k_0}$ betrug $0,444 \left[\frac{\text{Vs}}{\text{cm}^2} \right]$, die maximale $0,88 \left[\frac{\text{Vs}}{\text{cm}^2} \right]$. Die minimale Retentionszeit RT betrug $2,0 \text{ [s]}$ und die maximale $452,4 \text{ [s]}$. 33 der gefundenen lokalen Maxima konnten bei allen Patienten nachgewiesen werden. Alle übrigen Peaks traten nur bei Subpopulationen auf. Hierbei wiesen die individuellen Exhalome zwischen 51 und 86 dieser Peaks auf. Bei Betrachtung aller zu einem Peak gehöriger Messwerte fielen zwischen den Patienten hohe interindividuelle Intensitätsunterschiede auf.

3.3. Nachweisbare volatile organische Verbindungen

57 Signalen konnten volatile organische Verbindungen zugeordnet werden. 38 nachgewiesene Peaks blieben ohne Substanzzuordnung und wurden als „unbekannt 1“ bis „unbekannt 38“ bezeichnet. Bei 8 Peaks war die Substanzzuordnung nicht eindeutig möglich, hier wurde die alternative Substanz ebenfalls angegeben. Einen Überblick gibt Tabelle 7.

Kinetik unter Dialyse

Entsprechend den in Kapitel 2.6 geschilderten Kriterien zeigten 42 VOCs unter Dialyse einen konstanten und 53 einen abnehmenden Verlauf. Von den 53 abnehmenden VOCs wiesen 49 zu mindestens 3 Messzeitpunkten signifikant niedrigere Intensitäten im Vergleich zu den Ausgangswerten auf (ANOVA One Way). Zwei VOCs zeigten einen Trend zu ansteigenden Intensitäten, jedoch ohne statistische Signifikanz (ANOVA One Way).

Volatile Organische Verbindung	Inverse Ionenmobilität $\left[\frac{\text{Vs}}{\text{cm}^2}\right]$	Retentionszeit [s]	CAS-Nr.	Alternative	CAS-Nr.	Verlauf unter CVVHD	Signifikanz
Aceton	0.495	2.4	67-64-1			konstant	
Aceton (Dimer)	0.544	2.4	67-64-1			konstant	
Acetophenon	0.58	39.3	98-86-2			abnehmend	*
alpha-Pinen (Dimer)	0.646	15.2	80-56-8			konstant	
Benzaldehyd	0.562	20.5	100-52-7			abnehmend	*
Butanal *	0.579	4.5	123-72-8	2-Hexanon	591-78-6	abnehmend	*
Butanal (Dimer)	0.627	4.5	123-72-8			konstant	
2,3-Butandiol	0.571	14.7	513-85-9			abnehmend	*
1-Butanol	0.577	4.1	71-36-3			abnehmend	*
1-Butanol (Dimer)	0.684	4.1	71-36-3			abnehmend	*
Butanon	0.521	4.9	78-93-3			konstant	
Butanon (Dimer)*	0.608	4.9	78-93-3	Pentanal	110-62-3	konstant	
(+)Camphen *	0.593	17.7	79-92-5	n-Nonan	111-84-2	abnehmend	*
Campher	0.659	66.5	76-22-2			konstant	
(+)-3-Caren	0.594	25.0	498-15-7			abnehmend	*
(+)-3-Caren (Dimer)	0.645	25.0	498-15-7			abnehmend	*
Cyclohexanol	0.611	10.8	108-93-0			abnehmend	*
Cyclohexanon	0.563	12.6	108-94-1			konstant	
Cyclohexanon (Dimer)	0.71	12.6	108-94-1			konstant	
Dimethyldisulfid	0.493	6.6	624-92-0			konstant	
2-Ethyl-1-Hexanol	0.694	32.5	104-76-7			konstant	
2-Ethyl-1-Hexanol (Dimer)	0.882	32.5	104-76-7			konstant	
4-Ethyltoluol	0.596	18.9	622-96-8			abnehmend	*
Eucalyptol (Dimer)	0.84	29.2	470-82-6			konstant	
gamma-Terpinen	0.597	36.2	99-85-4			abnehmend	*
Heptanal (Dimer)	0.823	12.7	111-71-7			konstant	
1-Heptanol	0.683	23.8	111-70-6			konstant	
2-Heptanon (Dimer)	0.792	11.4	110-43-0			abnehmend	*
3-Heptanon (Dimer)	0.775	11.9	106-35-4			abnehmend	*
4-Heptanon	0.605	11.8	123-19-3			konstant	
1-Hexanol	0.648	11.5	111-27-3			abnehmend	*
2-Hexanol*	0.63	10.8	626-93-7	2-Methylbutylacetat	624-41-9	abnehmend	*
3-Hydroxy-2-Butanon	0.647	6.1	513-86-0			abnehmend	*
Isopren	0.518	4.6	78-79-5			konstant	
Isopren (Dimer)	0.595	4.6	78-79-5			abnehmend	*
Isopropylamin	0.506	2.0	75-31-0			konstant	
S(-)-Limonen	0.594	27.4	5989-54-8			abnehmend	*
S(-)-Limonen (Dimer)*	0.642	27.4	5989-54-8	Eucalyptol	470-82-6	konstant	
Menthon	0.662	73.3	89-80-5			konstant	
(-) Menthol	0.602	99.0	1490-04-6			abnehmend	*
Methanol	0.478	3.5	67-56-1			konstant	
3-Methyl-1-Butanol (Dimer)	0.742	15.0	123-51-3			abnehmend	*
5-Methyl-3-Heptanon	0.629	16.0	541-85-5			abnehmend	*
3-Methylbutanal	0.593	3.6	590-86-3			abnehmend	*
2-Methylbutylacetat (Dimer)	0.845	11.9	624-41-9			abnehmend	*
2-Methylfuran (Dimer)	0.644	4.0	534-22-5			abnehmend	*
2-Methylpentan	0.511	5.9	107-83-5			abnehmend	*

Volatile Organische Verbindung	Inverse Ionenmobilität [$\frac{Vs}{cm^2}$]	Retentionszeit [s]	CAS-Nr.	Alternative	CAS-Nr.	Verlauf unter CVVHD	Signifikanz
Octanal	0.71	25.0	124-13-0			konstant	
1-Octanol*	0.718	48.0	111-87-5	Nonanal	124-19-6	konstant	
3-Octanon	0.641	22.4	106-68-3			konstant	
Pentanal (Dimer)	0.694	5.0	110-62-3			abnehmend	*
3-Pentanon *	0.546	7.4	96-22-0	Toluol	108-88-3	konstant	
3-Pentanon (Dimer)*	0.663	7.4	96-22-0	2-Heptanol	543-49-7	abnehmend	*
1-Propanol (Dimer)	0.617	2.2	71-23-8			abnehmend	*
Propofol	0.672	452.4	2078-54-8			konstant	
Terpinolen	0.597	45.4	586-62-9			abnehmend	*
o-Xylol	0.521	12.4	95-47-6			abnehmend	*
unbekannt 1	0.533	7.5				abnehmend	*
unbekannt 2	0.547	48.4				abnehmend	*
unbekannt 3	0.516	22.5				abnehmend	*
unbekannt 4	0.577	23.5				abnehmend	*
unbekannt 5	0.661	86.9				konstant	
unbekannt 6	0.529	2.6				abnehmend	*
unbekannt 7	0.669	23.8				konstant	
unbekannt 8	0.605	6.7				konstant	
unbekannt 9	0.447	5.5				konstant	
unbekannt 10	0.829	28.3				konstant	
unbekannt 11	0.492	15.1				konstant	
unbekannt 12	0.444	2.0				konstant	
unbekannt 13	0.728	35.0				abnehmend	
unbekannt 14	0.638	6.2				abnehmend	*
unbekannt 15	0.482	30.0				konstant	
unbekannt 16	0.680	6.9				abnehmend	*
unbekannt 17	0.697	10.8				abnehmend	*
unbekannt 18	0.712	7.4				abnehmend	*
unbekannt 19	0.618	50				abnehmend	
unbekannt 20	0.682	29.5				abnehmend	*
unbekannt 21	0.725	20.0				abnehmend	*
unbekannt 22	0.652	41.8				abnehmend	*
unbekannt 23	0.783	7.3				abnehmend	*
unbekannt 24	0.629	17.5				abnehmend	*
unbekannt 25	0.559	37.1				abnehmend	*
unbekannt 26	0.549	106.6				konstant	
unbekannt 27	0.644	48.6				abnehmend	*
unbekannt 28	0.693	16.8				abnehmend	*
unbekannt 29	0.795	3.2				abnehmend	*
unbekannt 30	0.780	2.3				konstant	
unbekannt 31	0.756	6.2				abnehmend	*
unbekannt 32	0.546	195.5				konstant	
unbekannt 33	0.705	15.1				konstant	
unbekannt 34	0.776	15.9				konstant	
unbekannt 35	0.651	49.1				konstant	
unbekannt 36	0.732	23.7				konstant	
unbekannt 37	0.546	155.0				konstant	
unbekannt 38	0.511	15.4				abnehmend	*

Tabelle 7: Flüchtige organische Verbindungen (VOCs) in der Ausatemluft beatmter Intensivpatienten vor Beginn der

*** $p < 0,05$, signifikante Abnahme der Intensität unter Hämodialyse im Vergleich zum Ausgangswert (ANOVA)**

3.4. Vergleich mit der Kontrollgruppe

Bei Vergleich der Messwerte akut nierengeschädigter Patienten vor CVVHD mit denen der nierengesunden Kontrollgruppe konnten die Intensitäten von 71 VOCs in der Gruppe der akut nierengeschädigten Patienten als signifikant höher identifiziert werden. Im Verlauf der Dialyse nahmen die Intensitäten bei 40 dieser VOCs signifikant ab.

Aceton (Dimer)	3-Hydroxy-2-Butanon #	unbekannt 5
Acetophenon #	Isopren	unbekannt 6 #
Butanal #	Isopren (Dimer) #	unbekannt 8
Butanal (Dimer)	S(-)-Limonen #	unbekannt 10
2,3-Butandiol #	S(-)-Limonen (Dimer)	unbekannt 13
1-Butanol #	Menthon	unbekannt 14 #
1-Butanol (Dimer) #	(-) Menthol #	unbekannt 17 #
Butanon	Methanol	unbekannt 18 #
Butanon (Dimer)	3-Methyl-1-Butanol (Dimer) #	unbekannt 19
(+)-3-Caren #	3-Methylbutanal #	unbekannt 20 #
(+)-3-Caren (Dimer) #	2-Methylbutylacetat (Dimer)	unbekannt 22 #
Cyclohexanol #	2-Methylfuran (Dimer) #	unbekannt 23 #
Cyclohexanon	2-Methylpentan #	unbekannt 24 #
Dimethyldisulfid	1-Octanol	unbekannt 26
2-Ethyl-1-Hexanol	Pentanal (Dimer) #	unbekannt 27 #
(Dimer)	3-Pentanon	unbekannt 29 #
4-Ethyltoluol #	3-Pentanon (Dimer) #	unbekannt 30
Eucalyptol (Dimer)	1-Propanol (Dimer) #	unbekannt 31 #
1-Heptanal	Propofol	unbekannt 32
2-Heptanon (Dimer) #	o-Xylol #	unbekannt 33
3-Heptanon (Dimer) #	unbekannt 1 #	unbekannt 34
4-Heptanon	unbekannt 2 #	unbekannt 35
1-Hexanol #	unbekannt 3 #	unbekannt 36
2-Hexanol #	unbekannt 4 #	unbekannt 37

signifikante Abnahme der Intensität unter CVVHD

Tabelle 8: Flüchtige organische Verbindungen (VOCs), deren Intensität bei akutem Nierenversagen gegenüber der nierengesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht war (Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangsummentest)

Aufgrund ihres, aus der Literatur bekannten, Zusammenhangs mit akuter Nierenschädigung, wurden vier der unter CVVHD signifikant abnehmenden VOCs weiterführend betrachtet. Hierbei handelt es sich um Cyclohexanol, 3-Hydroxy-2-Butanon, 3-Methylbutanal und das Dimer von Isopren. Abbildung 3 zeigt die relative Abnahme der normierten Intensitäten unter CVVHD.

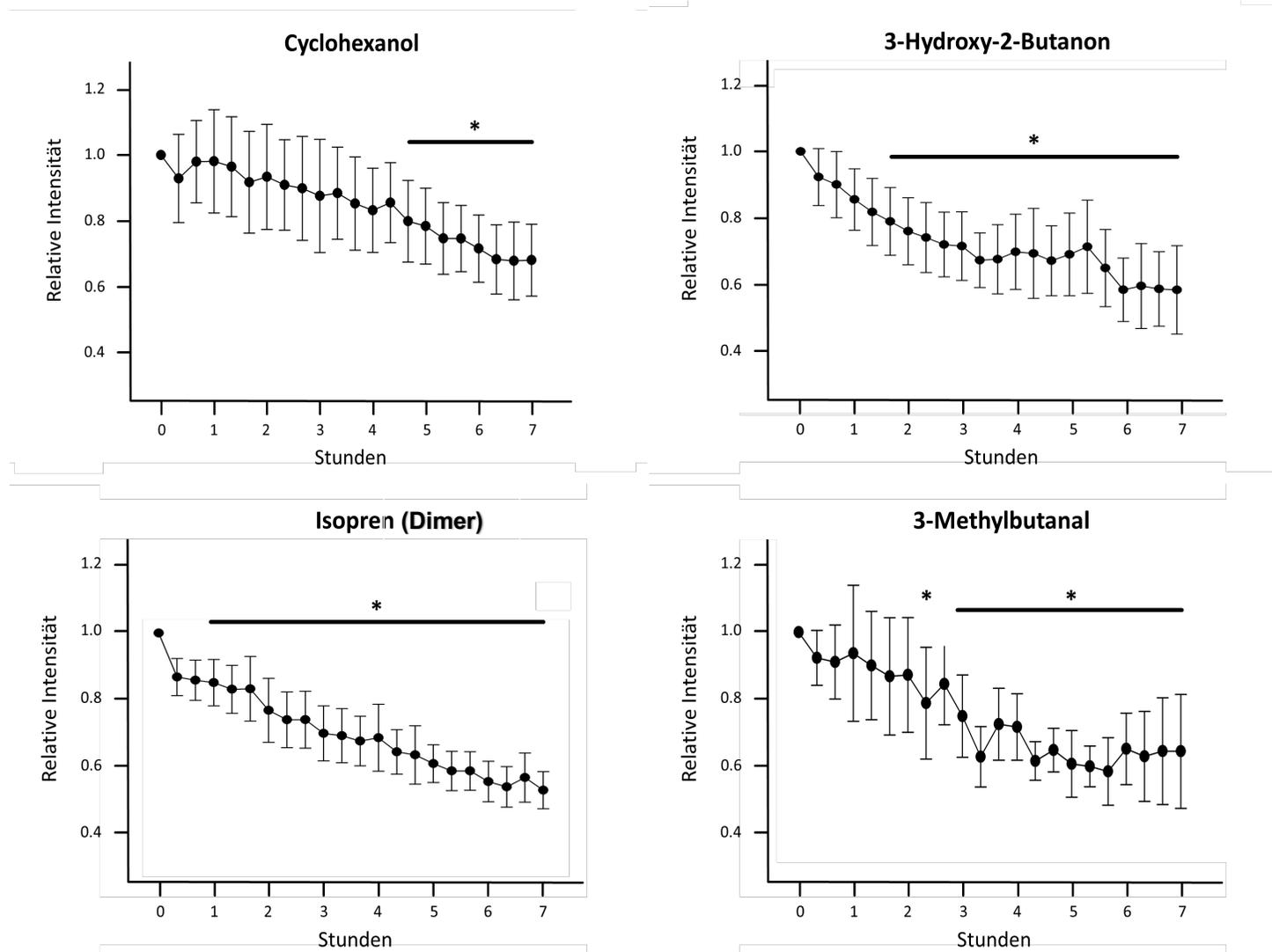


Abbildung 3: Relative Abnahme der normierten Intensitäten unter CVVHD; Beginn der Dialyse bei 0 Stunden; Datenpunkte angegeben als Durchschnitt mit 95% Konfidenzintervall; * = $p < 0,05$ (ANOVA) signifikanter Unterschied der Intensität am Datenpunkt im Vergleich zum Vordialysedurchschnitt

Nach sechs Stunden CVVHD hatte bei 3-Hydroxy-2-Butanon eine Reduktion bis auf den Wert der nierengesunden Kontrollgruppe stattgefunden. Bei Cyclohexanol, Isopren (Dimer) und 3-Methylbutanal kam es zwar zu einer signifikanten Abnahme, der Wert der Kontrollgruppe wurde jedoch innerhalb der Messdauer von 7 Stunden nicht erreicht (Tabelle 9, Abbildung 4).

VOC	Intensität [mV] AKI	Intensität [mV] Kontrolle	Intensität [mV] nach 7h CVVHD	Abnahme um [%] nach 7h CVVHD
Cyclohexanol	22 (17-32)	12 (10-16)	16 (13-22)	26
3-Hydroxy-2-Butanon	13 (8-20)	8 (7-14)	8 (7-12)	37
Isopren (Dimer)	24 (17-30)	4 (0-6)	14 (12-19)	43
3-Methylbutanal	17 (12-22)	n.d.	10 (8-14)	44
AKI: akute kidney injury – akute Nierenschädigung, n.d.: not defined – nicht definiert				

Tabelle 9: Absolute Intensitäten vor und nach 7 Stunden Dialyse (Median mit 25% und 75% Quantilen), sowie der nierengesunden Kontrollgruppe und relative Abnahme der Intensität nach sieben Stunden CVVHD

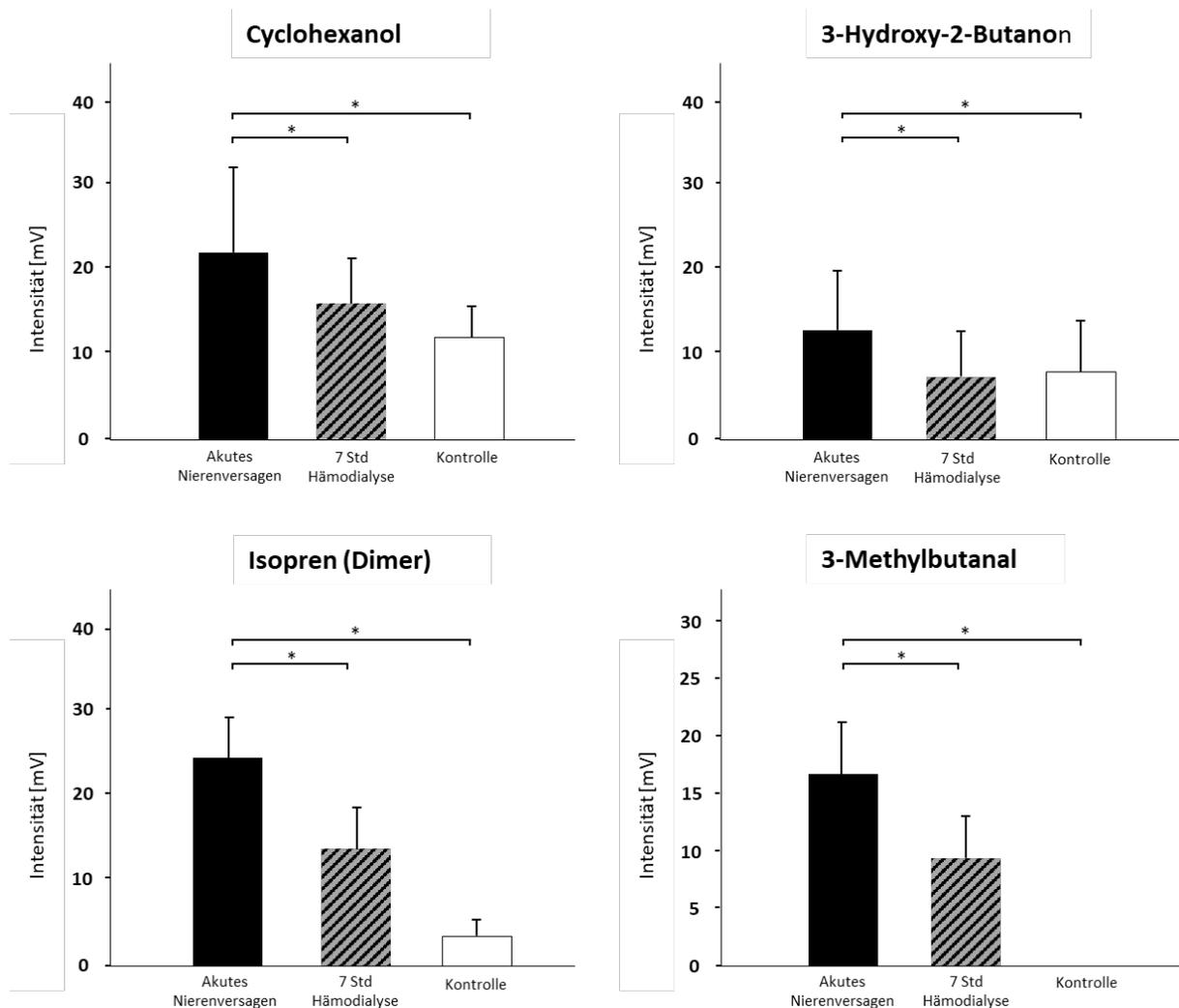


Abbildung 4: Absolute VOC-Intensitäten vor Dialysebeginn, nach 7 Stunden CVVHD und in der nierengesunden Kontrollgruppe; Intensitäten angegeben als Mittelwert mit einer Standardabweichung; * $p < 0,05$; zwischen den Gruppen (Wilcoxon Rangsummentest).

3.5. Vermessung der Ci-Ca-CVVHD Einzelkomponenten

Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, wurden die einzelnen Komponenten der Ci-Ca-CVVHD auf die Emission von VOCs untersucht.

Es konnten 31 VOCs gefunden werden, von denen 10 ebenfalls im Exhalom der Studienpopulation nachgewiesen wurden (Abbildung 5). Sieben dieser VOCs traten auch in der Kontrollgruppe ohne Kontakt zum Dialysesystem auf. 11 VOCs konnten nicht identifiziert werden, sodass ihnen die Bezeichnung „unbekannt“ zugeordnet wurde. Keine der „unbekannten“ Substanzen aus den Ci-Ca-CVVHD-Komponenten stimmte mit einer der „unbekannten“ VOCs aus dem Exhalom der Patienten überein. Die Bezeichnung wurde entsprechend von „unbekannt 39“ bis „unbekannt 50“ fortgesetzt. Aufgrund der fehlenden Übereinstimmung und zum Zwecke der besseren Lesbarkeit sind die „unbekannten“ Substanzen in Abbildung 5 nicht aufgeführt.



Abbildung 5: VOC-Verteilung im Exhalom akut nierengeschädigter Patienten und im Ci-Ca-CVVHD Material

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten signifikante Unterschiede zwischen dem Exhalom akut nierenschädigter Patienten und dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion nachgewiesen werden. Die Nierenersatztherapie konnte diese Befunde teilweise reversieren. Die Anwendbarkeit der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie zur Analyse des Exhaloms beatmeter Intensivpatienten wurde auch unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse bestätigt. Mit 95 unter Dialyse nachweisbaren volatilen organischen Verbindungen im Exhalom liegt die Anzahl in einer ähnlichen Größenordnung wie in der vorangegangenen Studie an nierengesunden Patienten [35].

Um einen Effekt des Nierenersatzverfahrens auf das Exhalom eines Menschen erklären zu können, kommen verschiedene ursächliche Zusammenhänge in Frage. Erwartungsgemäß stehen nicht alle detektierbaren volatilen Verbindungen in einem Zusammenhang mit einer Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Nierenersatztherapie. Daher ist im ersten Schritt der Ursprung einer im Exhalom detektierten VOC zu berücksichtigen.

VOCs können direkt aus den Atemwegen, also zum Beispiel aus dem die Alveolen benetzenden Flüssigkeitsfilm oder aus dem Bronchialsekret stammen. Diese eignen sich durchaus als Marker für physiologische oder pathologische Vorgänge wie das Bronchialkarzinom oder eine COPD [87], sind für die Betrachtung einer akuten Nierenschädigung jedoch nicht von Nutzen. Daher fokussierte sich diese Arbeit auf Verbindungen, die im Blut vorliegen und aus dem Plasma über die Alveolarmembran in das Exhalom übertreten. Anhand der erhobenen MCC-IMS Daten war eine Unterscheidung des Ursprungsortes nicht möglich, sodass alle Verbindungen des Exhaloms gemeinsam betrachtet werden mussten. Die plasmatischen Verbindungen können direkt als Folge einer eingeschränkten Exkretion oder indirekt als Ausdruck einer alterierten Stoffwechsellage durch eine akute Nierenschädigung beeinflusst sein.

Zusätzlich müssen exogene Quellen für flüchtige organische Verbindungen betrachtet werden. In Frage kommen zahlreiche Einflüsse aus der Umgebung eines Intensivpatienten, wie Medikamente, Desinfektions- und Pflegemittel aber auch die Dialysemaschine selbst. Es können volatile organische Verbindungen aus allen Kunststoffteilen des extrakorporalen Kreislaufs in das Patientenplasma übergehen [35] und im Exhalom nachgewiesen werden. Aus dem Dialysekreislauf stammende VOCs müssten dabei nach Anschluss der extrakorporalen Zirkulation neu aufgetreten sein oder in ihrer Intensität stark zugenommen haben.

Da eine Dialyse die Nierenfunktion ersetzen soll, sind die Eigenschaften renal eliminiertes und dialysierbarer Substanzen im Wesentlichen ähnlich. Solche Verbindungen sind in der

Regel hydrophil und weisen nur eine geringe Proteinbindung auf. Dadurch befindet sich ein hoher Anteil der Substanz im Plasma und kann über die Glomeruli oder die Dialysemembran ausgeschieden werden. Hydrophile Substanzen weisen ein kleines Verteilungsvolumen auf, das im Wesentlichen dem Extrazellulärwasser entspricht [79]. Die Konzentration im dialysierbaren Kompartiment ist besonders hoch und eine Ausscheidung gelingt effektiv. Lipophile Substanzen verteilen sich in deutlich größere Volumina, die einem Vielfachen des Körperwassers entsprechen können [79]. Der sich im Plasma befindliche und damit renal eliminierbare Anteil ist entsprechend gering. Diese Substanzen können schlecht über eine Dialyse aus dem Körper entfernt werden, steigen aber bei Nierenschädigung in der Regel auch nicht wesentlich an, da physiologisch alternative Ausscheidungswege existieren [47].

Der verwendete Ultraflux AV1000S Filter (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) lässt Moleküle bis zu einer Größe von etwa 30 kDa passieren [23]. Zum Vergleich, in der Niere werden durch die Schlitzmembran der Podozyten Moleküle ab einem Molekulargewicht von etwa 5 kDa bis 14 kDa, abhängig von ihrer Ladung, zurückgehalten. Die Basalmembran der Glomerulus-Kapillaren hält erst Stoffe ab 300 kDa zurück [45].

4.1. Fragestellung der Arbeit

4.1.1. Hypothese 1 - Vergleich mit Kontrollgruppe

Gegenüber der nierengesunden Kontrollgruppe konnten im Exhalom akut nierengeschädigter Patienten 70 signifikant erhöhte VOCs festgestellt werden. Die Ausatemluft von beatmeten Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unterscheidet sich von der Ausatemluft vergleichbarer Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die erste Hypothese ist damit bestätigt.

4.1.2. Hypothese 2 - Kinetik während kontinuierlicher Nierenersatztherapie

49 VOCs zeigten eine signifikante Intensitätsabnahme während kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Es kommt im Verlauf einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse zu Veränderungen der volatilen organischen Verbindungen in der Ausatemluft. Die zweite Hypothese ist damit bestätigt. Für einen quantifizierbaren Zusammenhang sind jedoch gezielte Folgeuntersuchungen notwendig. So müsste über ein größeres Patientenkollektiv hinweg die Abnahme einer oder mehrerer geeigneter Marker-VOCs mit der Dauer sowie den Einstellungen der laufenden CVVHD korreliert werden. Erst dann könnte über die Veränderung dieser Marker-VOCs die Dialysedauer ermittelt werden. Um von den im MCC-

IMS gemessenen Intensitäten auf Konzentrationen der VOCs schließen zu können, müsste zusätzlich eine Kalibration über Messreihen mit bekannten VOC-Konzentrationen erfolgen.

Zwei Mechanismen kommen als Erklärungsansatz einer Intensitätsabnahme von volatilen organischen Verbindungen unter Dialysetherapie in Betracht. Einige VOCs werden als kleine Moleküle aus dem Patientenplasma dialysiert. Damit sinkt die Plasmakonzentration und im direkten Zusammenhang auch die Konzentration in der Ausatemluft. Viele der abgeatmeten VOCs sind jedoch lipophile Verbindungen, da diese Eigenschaft den Übertritt aus dem Plasma über die Alveolarmembran deutlich begünstigt. Lipophile Substanzen werden aufgrund ihres hohen Verteilungsvolumens und ihrer daher geringen Plasmafraktion nur zu kleinen Teilen renal eliminiert und sind entsprechend auch schlecht dialysierbar. Es existieren alternative Ausscheidungswege über Galle und Darm [47]. Wie aber von Trovarelli et al. [85] gezeigt wurde, werden auch lipophile Verbindungen durch Dialyse beeinflusst. Ursache ist die Elimination hydrophiler Precursor-Substanzen.

4.1.3. Hypothese 3 - Veränderungen im Exhalom sind durch Dialyse reversibel

Auch wenn nur einer der bei akuter Nierenschädigung erhöhten VOCs im Verlauf der beobachteten sieben Stunden bis auf den Wert der Kontrollgruppe abnahm, scheint es wahrscheinlich, dass dies bei länger andauernder Dialyse schließlich bei weiteren Verbindungen der Fall sein sollte. Die Veränderungen des Exhaloms bei akuter Nierenschädigung sind wahrscheinlich überwiegend durch Dialyse reversibel. Die dritte Hypothese ist somit wahrscheinlich ebenfalls bestätigt. Hier sind weiterführende Untersuchungen indiziert.

4.2. VOCs mit erhöhter Intensität bei akuter Nierenschädigung und Abfall unter Dialyse

4.2.1. Cyclohexanol

Bei dem sekundären Alkohol Cyclohexanol konnte eine signifikante Abnahme gegenüber dem Prädialysedurchschnitt nach fünf Stunden CVVHD nachgewiesen werden. Zwar bestand zwischen den einzelnen Patienten eine hohe interindividuelle Variabilität, nach Normierung der Messwerte ergab sich jedoch ein enges Konfidenzintervall. Hieraus lässt sich ein deutlicher Effekt der Dialyse auf die Konzentration von Cyclohexanol in der Ausatemluft eines Patienten ableiten. Cyclohexanol entsteht wie Cyclohexanon durch Oxidation aus Cyclohexan [66]. Sowohl Cyclohexanol als auch Cyclohexanon wurden bei

akuter Nierenschädigung gegenüber nierengesunden Intensivpatienten in signifikant höheren Intensitäten nachgewiesen.

Cyclohexanon wurde von einer Arbeitsgruppe um Mochalski et al. [64] als urämisches Toxin beschrieben. Im Rahmen der zitierten Studie stellten die Autoren ebenfalls fest, dass Cyclohexanon vom verwendeten Dialysematerial abgegeben wurde. Aufgrund des in der vorliegenden Studie konstanten Verlaufs der Intensität von Cyclohexanon - sowohl vor Konnektion des Dialysesystems als auch unter Dialyse - erscheint eine Abgabe dieser Substanz an das Plasma aus dem Dialysematerial unwahrscheinlich. Zu bemerken bleibt, dass zwischen dem verwendeten Material in jener Studie und dem Dialysematerial der vorliegenden Studie Unterschiede in Bezug auf emittierte volatile organische Verbindungen zu bestehen scheinen.

Zusammenfassend eignet sich Cyclohexanol, durch die Erhöhung seiner Intensität in der Ausatemluft bei akuter Nierenschädigung und der signifikanten Abnahme unter CVVHD, möglicherweise als guter Verlaufsparemeter. Cyclohexanon scheint im Gegensatz hierzu aufgrund seiner dialyseunabhängig konstanten Intensität in der Ausatemluft ungeeignet zur Überwachung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde.

4.2.2. 3-Hydroxy-2-Butanon

3-Hydroxy-2-Butanon zeigte einen raschen Abfall unter kontinuierlicher Hämodialyse, mit einer signifikanten Abnahme gegenüber dem Prädialysedurchschnitt bereits nach 1,5 Stunden. Trotz einer hohen Variabilität der absoluten Intensitäten zwischen den Patienten ergab sich nach Normierung auf den Prädialysedurchschnitt ein enges Konfidenzintervall. Dies ist Ausdruck des bei jedem Individuum nachweisbaren Effekts der CVVHD auf die Intensität von 3-Hydroxy-2-Butanon in der Ausatemluft. Neben Isopren und 3-Methylbutanal handelt es sich bei 3-Hydroxy-2-Butanon um eine der Substanzen mit der stärksten relativen Intensitätsreduktion unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse. Es ist die einzige Substanz, deren Intensität innerhalb der beobachteten sieben Stunden Dialysedauer auf den Wert der nierengesunden Kontrollgruppe abfiel. 3-Hydroxy-2-Butanon scheint aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit besonders effektiv durch die Dialysebehandlung aus dem Plasma eliminiert werden zu können, wohingegen lipophilere Substanzen eine teilweise erheblich längere Zeit benötigen, um effektiv entfernt zu werden.

Bei 3-Hydroxy-2-Butanon (Acetoin) handelt es sich um ein Zwischenprodukt des anaeroben Glukoseabbaus über 2-3-Butandiolgärung [90]. Diese kommt bei einer Vielzahl von Bakterien vor, sowohl bei vielen physiologischen Bewohnern der Darmflora von Säugetieren, als auch bei biotechnologisch eingesetzten Organismen, zum Beispiel Bakterien der Gattung *Bacillus* oder Hefen wie *Saccharomyces cerevisiae* [89]. 3-Hydroxy-2-Butanon konnte ebenfalls in

Pflanzen nachgewiesen werden [89]. Damit spielen exogene Quellen über den Verzehr von Obst, Gemüse und Joghurt vermutlich ebenso eine Rolle wie im Darm entstandenes Acetoin [27]. Es konnte gezeigt werden, dass 3-Hydroxy-2-Butanon bei pathologischen Zuständen in der Ausatemluft in erhöhten Konzentrationen vorkommt. Dies wurde nachgewiesen bei Lungenfibrose [91] und hepatocellulärem Karzinom [71, 73, 80]. Die Arbeitsgruppe um Pagonas et al. [70] konnte die Bedeutung von 3-Hydroxy-2-Butanon auch im Zusammenhang mit akuter Nierenschädigung und Dialysetherapie belegen. Zwar wurde die Substanz, analog zur vorliegenden Studie, auch bei Nierengesunden nachgewiesen, es bestand allerdings ein Zusammenhang zwischen erhöhten Intensitäten von 3-Hydroxy-2-Butanon in der Ausatemluft und einer fortschreitenden Einschränkung der Nierenfunktion. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wiesen höhere Intensitäten auf als solche mit einer chronisch nur mäßig eingeschränkten Funktion, diese wiederum eine erhöhte Intensität gegenüber Nierengesunden. Die vorliegende Studie konnte die Ergebnisse von Pagonas et al. damit teilweise bestätigen. In beiden Untersuchungen konnte die initial gegenüber Gesunden erhöhte Intensität von 3-Hydroxy-2-Butanon in der Ausatemluft durch eine Dialyse reduziert werden. Bei Pagonas et al. wurde eine intermittierende Hämodialyse eingesetzt und es kam zur vollständigen Elimination von 3-Hydroxy-2-Butanon aus der Ausatemluft. Die vorliegende Studie zeigte nach sieben Stunden kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse eine etwa 40%ige Abnahme der 3-Hydroxy-2-Butanon-Intensität.

Die Erklärung für dieses Phänomen könnte in der geringeren Effektivität der CVVHD gegenüber der intermittierenden Hämodialyse liegen. Die höheren Blutflussgeschwindigkeiten und der größere Nettowasserverlust der intermittierenden Hämodialyse bedingen möglicherweise die schnellere Abnahme von hydrophilem 3-Hydroxy-2-Butanon. Ein weiterer Unterschied zwischen den Daten von Pagonas et al. und der vorliegenden Arbeit besteht in den Intensitäten von 3-Hydroxy-2-Butanon in der Ausatemluft der nierengesunden Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie wurden deutlich höhere Intensitäten von Acetoin gefunden. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Auswahl der nierengesunden Kontrollgruppe. Bei Pagonas et al. handelte es sich dabei um gesunde Probanden, in der vorliegenden Arbeit aber um kritisch kranke und beatmete Intensivpatienten. Möglicherweise ist 3-Hydroxy-2-Butanon bei kritischen Erkrankungen per se erhöht. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge sind dabei im Wesentlichen noch unklar und bedürfen der weiteren Untersuchung. Eine erhöhte oxidative Aktivität mit Bildung von 3-Hydroxy-2-Butanon aus Butan wird diskutiert [71].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 3-Hydroxy-2-Butanon aufgrund der Korrelation zwischen der Intensität in der Ausatemluft und der Einschränkung der Nierenfunktion, sowie der Abnahme unter Hämodialyse, eine gute Marker-VOC zu sein scheint. Wie schon von Pagonas et al. vorgeschlagen, könnte abgeatmetes 3-Hydroxy-2-Butanon als Marker für den

Beginn und die Effektivität einer Dialyse, sowie eingeschränkt auch für ein mögliches Therapieende, dienen.

4.2.3. 3-Methylbutanal

3-Methylbutanal (Isovaleraldehyd) gehört zur Gruppe der Pentanale. Es war nur bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nachweisbar und erfuhr einen sofortigen Abfall der Intensität in der Ausatemluft nach Anschluss der CVVHD. Dieser initiale Effekt könnte durch die Plasmaexpansion des Dialyseanschlusses mitbedingt sein. Im weiteren Verlauf der Dialysetherapie fiel 3-Methylbutanal signifikant ab. Im Zeitraum der ausgewerteten sieben Stunden kam es zu einer fast 50%igen Reduktion der Intensität gegenüber dem Prädialysedurchschnitt. Als Isovaleryl-CoA handelt es sich bei 3-Methylbutanal um ein Abbauprodukt der essentiellen Aminosäure L-Leucin auf dem Weg zu HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoenzymA) im Rahmen der Ketonkörperbiosynthese oder Cholesterolsynthese [5]. Als zentrales Stoffwechselprodukt konnte 3-Methylbutanal bereits in einer Vielzahl von Zusammenhängen identifiziert werden. So wird es von *Staphylococcus aureus* produziert [12] und von hepatozellulären Karzinomen verstoffwechselt [63]. Isovaleraldehyd wurde im menschlichen Darm [24] und im menschlichen Urin [7] nachgewiesen.

Aufgrund seiner Erhöhung bei akutem Nierenschaden und der Abnahme unter CVVHD sowie dem fehlenden Nachweis bei nierengesunden Intensivpatienten könnte auch 3-Methylbutanal eine geeignete Marker-VOC sein.

4.2.4. Isopren

Sowohl das Monomer als auch das Dimer von Isopren konnten mittels MCC-IMS bei akuter Nierenschädigung nachgewiesen werden. Während das Isopren Monomer unter CVVHD innerhalb von sieben Stunden keine signifikante Intensitätsänderung erfuhr, konnte bei dem Dimer von Isopren ein schneller und deutlicher Abfall der Intensität in der Ausatemluft nachgewiesen werden. Bereits nach zwanzig Minuten und damit in der ersten Messung nach Beginn der Dialyse bestand eine signifikant verringerte Intensität gegenüber dem Prädialysedurchschnitt. Dieser sofortige Abfall zu Beginn der Behandlung könnte Ausdruck eines Verdünnungseffektes durch Plasmaexpansion, wie auch bei 3-Methylbutanal postuliert, sein. Die signifikante Abnahme im Verlauf der CVVHD deutet auf weitere Effekte hin. Das Dimer von Isopren erfuhr den steilsten Abfall der Intensität unter CVVHD von allen nachgewiesenen VOCs. Innerhalb der beobachteten sieben Stunden Dialysebehandlung kam es zu einer Reduktion der Intensität um etwa 50% gegenüber dem Ausgangswert. Trotz

dieses starken Abfalls wurden die Werte der nierengesunden Kontrollgruppe innerhalb des Messzeitraumes nicht erreicht.

Isopren ist ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, der nahezu in allen höher entwickelten Lebewesen, einschließlich Pflanzen und Phytoplankton, vorkommt [77] und damit über die Nahrung aufgenommen wird. Als Nebenprodukt der Cholesterolsynthese entsteht Isopren aus 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA (HMG-CoA) über Mevalonsäure und Isopentylpyrophosphat, aber auch endogen im Menschen [60]. Isopren ist eine der häufigsten volatilen organischen Verbindungen im menschlichen Exhalom [40]. Vorangegangene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Isopren in der Ausatemluft und Schädigungen der Alveolarmembran sowie bei Lungenfibrose nachweisen [22, 59, 91]. Aber auch bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Erhöhung der Isoprenkonzentration in der Ausatemluft bereits gut untersucht [16, 28, 58, 64, 85]. Diese Beobachtung scheint auch in der vorliegenden Studie bestätigt worden zu sein. Nicht bestätigt werden konnte hingegen die Beobachtung verschiedener Arbeitsgruppen, dass Isopren im Verlauf einer Hämodialyse in der Ausatemluft in seiner Konzentration anstieg [11, 16, 26, 75, 85]. Es kam im Verlauf der Dialyse sogar zu einem deutlichen Abfall. Alle Studien, die ansteigende Isoprenkonzentrationen beschrieben, untersuchten Patienten mit einer intermittierenden Dialyse. Mögliche Ursachen für die Isoprenkonzentrationszunahme könnten Entzündungsreaktionen, Folgen des Kontaktes mit Materialien des extrakorporalen Kreislaufs oder die Reaktion auf hämodynamische Veränderungen unter intermittierender Hämodialyse sein. Ebenfalls diskutiert wird eine Isopren Überproduktion als Folge vermehrter Clearance der gut wasserlöslichen Vorläufersubstanz Mevalonsäure [85]. Da Capodicasa et al. ebenfalls einen Isoprenanstieg in der Ausatemluft unter Placebodialyse beobachteten [11], Isopren jedoch nicht in verwendeten Filtermaterialien oder Flüssigkeiten nachzuweisen war [9], besteht möglicherweise ein endogener Ursprung des Isoprens als Reaktion auf den Kontakt mit dem extrakorporalen Kreislauf. Bemerkenswerterweise trat unter ambulanter Peritonealdialyse keine Zunahme des abgeatmeten Isoprens auf [10].

Zusammenfassend scheint eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse nicht dieselben Reaktionen auszulösen wie eine intermittierende Hämodialyse. Auch wenn die genauen Zusammenhänge der Isoprenkonzentrationserhöhung unter intermittierender Dialyse noch nicht geklärt sind, scheint dieses Phänomen eng mit dem extrakorporalen Kreislauf verbunden zu sein. Der langsamere Blutfluss und Wasseraustausch bei kontinuierlicher und Peritonealdialyse kann durchaus eine Reduktion von Entzündungsreaktionen oder Scherspannung bedingen. Alternativ kommen besser bioverträgliche Materialien als Erklärung infrage.

Die mit der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie gemessene Intensitätsabnahme von Isopren in der Ausatemluft unterliegt methodischen

Einschränkungen und muss kritisch betrachtet werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass Isopren keine Cluster mit Wassermolekülen bildet und schlecht nachgewiesen werden kann [62]. Dies führt trotz möglicherweise hoher Isoprenkonzentrationen zu geringen Intensitäten und damit zu einer unklaren Validität der nachgewiesenen Kinetik in der vorliegenden Studie.

4.3. Vermessung der Ci-Ca-Einzelkomponenten

Die Head-Space-Untersuchung der verwendeten Dialysekomponenten erbrachte 31 detektierbare volatile organische Verbindungen. Der verwendete Messaufbau stellte zuverlässig sicher, dass keine Kontamination durch Umgebungsluft, Behältnisse oder Schlauchmaterialien erfolgte. Dies wurde in separaten Messreihen wiederholt verifiziert. Von 31 VOCs, die ausgehend von den Komponenten gefunden wurden, fanden sich zehn im Exhalom der Patienten wieder. Von diesen nahm keine nach Anschluss der Dialyse zu. Damit ergibt sich kein Anhalt für das Dialysematerial als Quelle der VOCs. Wiederum sieben dieser VOCs waren auch in Patienten der Kontrollgruppe nachzuweisen, was einen Übertritt aus dem Dialysesystem als Ursache noch unwahrscheinlicher macht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kein Hinweis auf einen relevanten Übertritt der von den Dialysematerialien emittierten VOCs in das Patientenplasma bestand. Eventuelle nichtflüchtige Verbindungen konnten nicht beurteilt und ein Übertritt in das Patientenplasma daher auch nicht ausgeschlossen werden. Im Besonderen ergab sich kein Anhalt für eine Beeinflussung der untersuchten Marker-VOCs Cyclohexanol, 3-Hydroxy-2-Butanon, 3-Methylbutanal oder Isopren, da diese in den Dialysematerialien nicht nachgewiesen wurden.

4.4. Methoden-Diskussion

Die gewählte Methode zur Spurenanalytik, die Untersuchung von Atemgas mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie, bietet wesentliche Vorteile gegenüber alternativen Messverfahren. Es handelt sich um eine nichtinvasive Messmethode, die bettseitig und nahezu in Echtzeit Aussagen über Stoffwechselforgänge ermöglicht. Aufgrund der geringen Abmessungen, des niedrigen Gewichts und des relativ einfachen Aufbaus ist nur ein begrenzter technischer und finanzieller Aufwand notwendig. Somit ist perspektivisch der Routineeinsatz von nichtinvasiv diagnostischen MCC-IMS-Messaufbauten an vielen Intensivbettplätzen vorstellbar. Ein wesentlicher Vorteil der Ionenmobilitätsspektrometrie ist die mögliche Analyse im Spurenbereich mit einer Detektionsschwelle für Gase im Bereich parts per million (ppm), parts per billion (ppb), teilweise auch parts per trillion (ppt) [3].

Im Besonderen sind die Vorteile der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie gegenüber der in der Spurenanalytik weit verbreiteten Gaschromatographie-Massenspektrometrie hervorzuheben. Die direkte und unprozessierte Vermessung feuchter Ausatemluft ohne Transport und mit nur minimalem Fremdoberflächenkontakt ist nur durch die Verwendung eines MCC-IMS möglich. Ein weiterer Vorteil ist der vergleichsweise geringe Energieverbrauch. Zusätzlich muss nicht im evakuierten Raum gearbeitet werden und es erübrigen sich sowohl die Vakuumpumpe als auch die Verwendung druckfester Materialien. Hierdurch ergibt sich die hohe Mobilität und einfache Einsetzbarkeit bei geringem finanziellen Aufwand als bettseitige Point-of-Care-Diagnostik.

Durch die Vermessung der Ausatemluft von invasiv beatmeten Intensivpatienten konnte ein hohes Maß an Standardisierung der Luftproben erreicht werden. Die Probenentnahme erfolgte aus einem geschlossenen System ohne Kontamination durch Umgebungsluft oder Substanzen aus dem Mund- und Rachenraum. Auch die verwendete Inspirationsluft war durch Nutzung von zentral eingespeister Luft und ebensolchem Sauerstoff hochgradig standardisiert.

In einer vorausgegangenen Studie von Hüppe et al. [35] konnte gezeigt werden, dass auch die standardisierte Inspirationsluft eines Intensivrespirators nicht frei von volatilen organischen Verbindungen ist. Diese bereits inspirierten VOCs sind prinzipiell im Exhalom nicht von expirierten Verbindungen mit endogenem Ursprung zu unterscheiden. In der genannten Studie wurde daher die VOC-Intensität sowohl in der Inspirations- wie in der Expirationsluft gemessen. Die gefundenen Verbindungen wurden als Vielfache der Expirationsintensität von der Inspirationsintensität betrachtet und Verbindungen mit einem Verhältnis $\frac{\text{Expiration}}{\text{Inspiration}} < 5$ als potentiell bereits inspirierte Substanzen betrachtet. Da die zugrundeliegenden Messungen in derselben Messumgebung stattgefunden haben, können die erhobenen Daten auf die vorliegende Studie übertragen werden. Es wurden 8 volatile organische Verbindungen als potentiell aus der Einatemluft stammende Substanzen identifiziert [35]. Cyclohexanol, 3-hydroxy-2-butanon, Isopren oder 3-methylbutanal waren nicht darunter. Daher ergibt sich kein Hinweis, dass es sich bei diesen VOCs um Kontaminationen aus der Inspirationsluft handeln könnte.

4.4.1. Limitationen der vorliegenden Studie

Neben zahlreichen Vorteilen der verwendeten Methode ergeben sich allgemeine Probleme des Messverfahrens und spezielle Limitationen der durchgeführten Studie. Konstruktionsbedingt gibt ein Ionenmobilitätsspektrometer die Anzahl der nachgewiesenen Analytmoleküle indirekt als Intensität, konkret als Spannungen in Volt wieder. Zwar existiert ein festes Verhältnis von erzeugter Spannung an der Faradayschen Platte zur Anzahl der ionisierten Analytionen, die diese Spannung hervorrufen, jedoch ist dieses Verhältnis von verschiedenen Faktoren abhängig. Vor allem hat die Art der Clusterbildung mit weiteren Analyt- und Reaktandionen und damit die Ladung des Clusters einen Einfluss auf die erzeugte Spannung pro detektiertem Molekülcluster (vergleiche hierzu auch den Abschnitt „molekulare Messdynamik“ in Kapitel 1.2.2). Aufgrund dieser substanzspezifischen Verhältnisse von Intensität des Signals zur Anzahl der detektierten Teilchen ist eine Bestimmung der Teilchenzahl und damit der Konzentration nur über die Erstellung von Kalibrationskurven für jede individuelle VOC möglich. Damit ergibt sich die Notwendigkeit einer substanzspezifischen Kalibration, um Aussagen über Konzentrationen treffen zu können. Der Nachweis einer Kinetik, also einer Intensitätsänderung über die Zeit, wie in der vorliegenden Studie ist jedoch sehr wohl auch ohne Kalibration möglich.

Durch die Bestimmung von Retentionszeit und inverser Ionenmobilität als Kenngrößen einer detektierten Verbindung lassen sich keine direkten Rückschlüsse auf häufiger verwendete physikalische oder chemische Größen wie die molekulare Masse ziehen und Substanzen daher nicht de novo identifizieren. Eine Identifikation kann nur über den Abgleich mit bestehenden IMS-Datenbanken erfolgen. Hierfür sind umfassende Vergleichsdatenbanken mit substanzspezifischen MCC-IMS-Kenngrößen notwendig. Die existierenden Datenbanken, auch die in dieser Arbeit verwendete, stammen jedoch aus approximierten GC-MS Daten. Um eine Substanz mit Hilfe dieser Datenbanken identifizieren zu können, ist ein sehr exaktes Alignment über bekannte Referenzsubstanzen notwendig. Bereits bei geringen Abweichungen, wie sie bei manueller Ermittlung der Alignmentfaktoren nicht immer zu verhindern sind, können Verschiebungen zwischen ermittelten MCC-IMS-Daten und den Datenbanken, im Besonderen an den Rändern des Messbereichs, nicht mehr sicher ausgeschlossen werden. Dies liegt nicht zuletzt am multiplikativen Einfluss des Alignmentfaktors.

Es kommt hinzu, dass bauartbedingt das MCC-IMS Breath-Discovery die VOCs des menschlichen Exhaloms nur mäßig separiert, sodass benachbarte Peaks oft eng beieinander liegen. Unter diesen Umständen sind bei schwierigem Alignment durchaus fehlerhafte Substanzzuordnungen vorstellbar. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie bei mehreren in Frage kommenden Verbindungen stets auch die alternative Verbindung

angegeben. Ob unter diesen Umständen eine Überlappung von 10% zwischen detektiertem Peak und Gate der Substanzdatenbank für eine verlässliche Substanzzuordnung ausreichend ist, bleibt unklar, entspricht aber dem in der Literatur üblichen Standard [35, 36, 53]. Aufgrund der 38 in der Datenbank nicht bekannten Substanzen im menschlichen Exhalom, die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen wurden, muss davon ausgegangen werden, dass die Referenzdatenbank nicht alle Substanzen erschöpfend beinhaltet. Konsequenterweise muss bei der Zuordnung eines nachgewiesenen Peaks zu der bestmöglich passenden Substanz in der Datenbank auch an alternative, in der Datenbank nicht enthaltene Stoffe gedacht werden. Bei der durchgeführten Substanzzuordnung kann es sich also schlussendlich immer nur um die aktuell bestmögliche Zuordnung handeln. Eine sichere Identifikation einer Substanz wäre nur über die direkte Vermessung der entsprechenden Reinsubstanz zu gewährleisten, um einen Fehler beim Alignment auszuschließen, idealerweise sogar mit dem individuellen Messgerät. Damit eignet sich das MCC-IMS hervorragend zur Kinetikanalyse eines bekannten, erwarteten und zuvor kalibrierten Stoffs. Eine ergebnisoffene Suche nach unbekanntem Substanzen ist hingegen potentiell mit Fehlern behaftet. In der vorliegenden Studie wurden die Substanzen Cyclohexanol, 3-Hydroxy-2-Butanon, Isopren und 3-Methylbutanal daher durch Reinsubstanzmessung verifiziert.

Eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses, also des Verhältnisses zwischen gewollten Peaks expirierter VOCs und Hintergrundrauschen sowie bereits inspirierten VOCs, könnte über die gezielte Probennahme aus Expirationsluft erreicht werden. In der vorliegenden Studie war die Dauer der Probengewinnung aus dem Atemluftsystem länger als ein Atemzyklus und zeitlich ungerichtet. Dadurch ergab sich zwingend ein Gemisch von Inspirations- und Expirationsluft im Probenvolumen. Die Anteile von In- und Expiration waren dabei von der Atemfrequenz abhängig und zufällig in ihrem Verhältnis.

Schwierigkeiten könnten sich auch aus der Patientenauswahl ergeben. Die eingeschlossenen kritisch kranken Intensivpatienten weisen in der Regel nicht nur eine akute Nierenschädigung, sondern viele weitere metabolische Extremzustände auf. Deren Einfluss auf das detektierte Exhalom bleibt unklar. Außerdem sind diese Patienten einer Vielzahl von exogenen Einflüssen unterworfen wie Medikamentenapplikationen oder auch invasiven Plstikkathetern. Deren Einflüsse auf das gemessene Exhalom sind ebenfalls zu erwarten aber im Rahmen der vorliegenden Studie nicht weiter detektier- und differenzierbar. Unklar bleibt auch, ob und in welchem Maße es zu VOC-Adhäsion an oder Emission durch die Kunststoffe der Beatmungsschläuche und des Endotrachealtubus kommt. Im Besonderen kann hier eine Adhäsion nicht ausgeschlossen werden [50].

Des Weiteren wurden Patienten mit erstmaliger akuter Dialyseindikation eingeschlossen. Die Ursachen der Notwendigkeit einer Dialyse waren dabei aber so heterogen wie die Symptome einer Nierenschädigung. Grundsätzlich ist in Betracht zu ziehen, dass zum Beispiel ein hypervolämes Nierenversagen andere Alterationen des Exhaloms bedingt als ein hyperkaliämes Nierenversagen. In diesem Fall könnten indikationsspezifische Veränderungen des Exhaloms durch die heterogene Studienpopulation maskiert worden sein. Dies kommt insbesondere aufgrund der Tatsache zum Tragen, dass die Fallzahl mit 20 eingeschlossenen Individuen recht gering war und statistisch belastbare Aussagen daher erst bei großen Effekten zu erwarten sind.

4.5. Ausblick

Wie bereits an vorausgegangener Stelle erläutert, handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Machbarkeitsstudie zur Anwendbarkeit eines MCC-IMS bei der Detektion einer akut aufgetretenen dialysepflichtigen Nierenschädigung sowie bezüglich der Effekte einer CVVHD auf das Exhalom beatmeter Intensivpatienten. Aufgrund bestehender Vorarbeiten orientierten sich die verwendeten Messaufbauten und -protokolle im Wesentlichen an der vorausgegangenen Studie von Hüppe et al. [35]. Die sich daraus ergebenden Vor- und Nachteile sowie generelle Besonderheiten der Methode sind an den entsprechenden Stellen behandelt worden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die aufgestellten Hypothesen bestätigt werden konnten, sich aber auch weitere Fragestellungen ergeben haben.

Ein wichtiges Ziel wäre die Kalibration des MCC-IMS mit den jeweiligen Reinsubstanzen. Zur Identifikation der aktuell noch als „unbekannt“ gekennzeichneten VOCs kommt eine parallele Untersuchung von Ausatemluft eines Patienten mittels MCC-IMS und einer alternativen Messmethode, zum Beispiel der Gaschromatographie-Massenspektrometrie in Frage.

Die Trennschärfe und der Detektionsbereich des MCC-IMS kann durch Modifikation der Messprotokolle, im Speziellen der Parameter Temperatur, Driftgasgeschwindigkeit, Gitteröffnungsperiode, Polarität und Stärke des elektrischen Feldes verändert und auf einzelne, näher zu untersuchende VOCs angepasst werden [14]. Sollte eine Anpassung über die Messeinstellungen sich als nicht hinreichend erweisen, käme ebenfalls die Änderung der MCC-IMS Geometrie mit Modifikation [30] der Driftröhrenlänge oder der vorgeschalteten MCC in Frage. Auch die Triggerung der Probengasgewinnung über die Expiration zur gezielteren und vergleichbareren Probengewinnung bietet sich für Folgeuntersuchungen an.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich ausgewählte volatile organische Verbindungen der Ausatemluft kritisch kranker Intensivpatienten beim akuten Nierenversagen gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant unterscheiden. Unter kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse waren viele Befunde reversibel. Möglicherweise bietet die Analyse der Ausatemluft ein großes Potential in der Diagnostik einer akuten Nierenschädigung sowie bei der Therapiekontrolle eines Nierenersatzverfahrens bei beatmeten Intensivpatienten.

Literatur

1. Albrecht FW, Hüppe T, Fink T, Maurer F, Wolf A, Wolf B, Volk T, Baumbach JI, Kreuer S (2015) Influence of the respirator on volatile organic compounds. An animal study in rats over 24 hours. *Journal of breath research* 9:16007
2. Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot J-P (2014) Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock. The IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:270
3. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *Journal of breath research* 3:034001(16)
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care* 8:R204-R212
5. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2003) *Biochemie*, 5. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
6. Brouns R, Deyn PP de (2004) Neurological complications in renal failure. A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 107:1–16
7. Calejo I, Moreira N, Araújo AM, Carvalho M, Lourdes Bastos M de, Pinho PG de (2016) Optimisation and validation of a HS-SPME-GC-IT/MS method for analysis of carbonyl volatile compounds as biomarkers in human urine. Application in a pilot study to discriminate individuals with smoking habits. *Talanta* 148:486–493
8. Cao W, Duan Y (2006) Breath analysis. Potential for clinical diagnosis and exposure assessment. *Clinical Chemistry* 52:800–811
9. Capodicasa E, Trovarelli G, Medio GE de, Pelli MA, Lippi G, Verdura C, Timio M (1999) Volatile alkanes and increased concentrations of isoprene in exhaled air during hemodialysis. *Nephron* 82:331–337
10. Capodicasa E, Trovarelli G, Brunori F, Vecchi L, Carobi C, Medio GE de, Pelli MA, Buoncristiani U (2002) Lack of isoprene overproduction during peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* 22:48–52
11. Capodicasa E, Brunori F, Medio GE de, Pelli MA, Vecchi L, Buochristiani U (2007) Effect of two-hour daily hemodialysis and sham dialysis on breath isoprene exhalation. *International Journal of Artificial Organs* 30:583–588
12. Chen J, Tang J, Shi H, Tang C, Zhang R (2017) Characteristics of volatile organic compounds produced from five pathogenic bacteria by headspace-solid phase micro-extraction/gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Basic Microbiology* 57:228–237

13. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Review on Ion Mobility Spectrometry. Part 1: Current instrumentation. *The Analyst* 140:1376–1390
14. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Review on ion mobility spectrometry. Part 2: Hyphenated methods and effects of experimental parameters. *The Analyst* 140:1391–1410
15. Davies S, Spanel P, Smith D (1997) Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney International* 52:223–228
16. Davies S, Spanel P, Smith D (2001) A new 'online' method to measure increased exhaled isoprene in end-stage renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16:836–839
17. Eiceman GA, Karpas Z (2005) *Ion Mobility Spectrometry*. CRC Press, Boca Raton
18. Eiceman GA, Shoff DB, Harden CS, Snyder AP, Martinez PM, Fleischer ME, Watkins ML (1989) Ion mobility spectrometry of halothane, enflurane, and isoflurane anesthetics in air and respired gases. *Analytical Chemistry* 61:1093–1099
19. Endre ZH, Pickering JW, Storer MK, HU WP, Moorhead KT, Allardyce R, McGregor DO, Scotter JM (2011) Breath ammonia and trimethylamine allow real-time monitoring of haemodialysis efficacy. *Physiological Measurement* 32:115–130
20. Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JI, Volk T, Sessler DI, Kreuer S (2014) Volatile Organic Compounds during Inflammation and Sepsis in Rats. *Anesthesiology* 122:117–126
21. Fink T, Albrecht FW, Maurer F, Kleber A, Hüppe T, Schnauber K, Wolf B, Baumbach JI, Volk T, Kreuer S (2015) Exhalation pattern changes during fasting and low dose glucose treatment in rats. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407:3763–3773
22. Foster WM, Jiang L, Stetkiewicz PT, Risby TH (1996) Breath isoprene. Temporal changes in respiratory output after exposure to ozone. *Journal of applied physiology* 80:706–710
23. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH (2004) Ultraflux. Steam-sterilised Haemofilter, Bad Homburg. http://www.fmc-my.com/pdf/dialysers_filters/Ultraflux%20AV%20series%20filters.pdf (21. August 2018)
24. Garner CE, Smith S, Lacy Costello B de, White P, Spencer R, Probert CSJ, Ratcliffe NM (2007) Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *The FASEB journal* 21:1675–1688
25. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, Prost N de, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel J-M, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F,

- Ricard J-D, Dreyfuss D (2016) Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine* 375:122–133
26. Goerl T, Kischkel S, Sawacki A, Fuchs P, Miekisch W, Schubert JK (2013) Volatile breath biomarkers for patient monitoring during haemodialysis. *Journal of breath research* 7:17116
 27. Gotor-Vila A, Teixid N, Di Francesco A, Usall J, Ugolini L, Torres R, Mari M (2017) Antifungal effect of volatile organic compounds produced by *Bacillus amyloliquefaciens* CPA-8 against fruit pathogen decays of cherry. *Food Microbiology* 64:219–225
 28. Grabowska-Polanowska B, Faber J, Skowron M, Miarka P, Pietrzycka A, Śliwka I, Amann A (2013) Detection of potential chronic kidney disease markers in breath using gas chromatography with mass-spectral detection coupled with thermal desorption method. *Journal of Chromatography A* 1301:179–189
 29. Haick H, Hakim M, Patrascu M, Levenberg C, Shehada N, Nakhoul F (2009) Sniffing Chronic Renal Failure in Rat Model by an Array of Random Networks of Single-Walled Carbon Nanotubes. *ACS Nano* 3:1258–1266
 30. Hariharan CB, Seifert L, Baumbach JI, Vautz W (2011) Novel design for drift tubes in ion mobility spectrometry for optimised resolution of peak clusters. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 14:31–38
 31. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER (2012) Anemia in critical illness. Insights into etiology, consequences, and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185:1049-1057
 32. Hibbard T, Crowley K, Kelly F, Ward F, Holian J, Watson A, Killard AJ (2013) Point of care monitoring of hemodialysis patients with a breath ammonia measurement device based on printed polyaniline nanoparticle sensors. *Analytical Chemistry*:12158–12165
 33. Honour JW (2006) Gas chromatography-mass spectrometry. *Methods in molecular biology* 324:53–74
 34. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honor PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA (2015) Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients. The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine* 41:1411–1423
 35. Hüppe T, Lorenz D, Wachowiak M, Maurer F, Meiser A, Groesdonk H, Fink T, Sessler DI, Kreuer S (2017) Volatile organic compounds in ventilated critical care patients. A systematic evaluation of cofactors. *BMC Pulmonary Medicine* 17:116

36. Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI (2010) Peak assignment in multi-capillary column-ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography-mass spectrometry for VOC analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 396:471–482
37. Kanu AB, Dwivedi P, Tam M, Matz L, Hill HH (2008) Ion mobility-mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry* 43:1–22
38. Kellum JA, Lameire N (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury. A KDIGO summary (Part 1). *Critical care* 17:204
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplements* 2:1–138
40. King J, Koc H, Unterkofler K, Mochalski P, Kupferthaler A, Teschl G, Teschl S, Hinterhuber H, Amann A (2010) Physiological modeling of isoprene dynamics in exhaled breath. *Journal of Theoretical Biology* 267:626–637
41. Klein SJ, Joannidis M (2017) Nierenersatztherapie im akuten Nierenversagen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 112:437–443
42. Koczulla AR, Hattesoehl A, Biller H, Hofbauer J, Hohlfeld J, Oeser C, Gessner C, Vogelmeier C, Baumbach JI, Wirtz H, Jörres RA (2011) Krankheiten erreichen? Eine kurze Übersicht über elektronische Nasen. *Pneumologie* 65:401–405
43. Kohl I, Beauchamp J, Cakar-Beck F, Herbig J, Dunkl J, Tietje O, Tiefenthaler M, Boesmueller C, Wisthaler A, Breitenlechner M, Langebner S, Zabernigg A, Reinstaller F, Winkler K, Gutmann R, Hansel A (2013) First observation of a potential non-invasive breath gas biomarker for kidney function. *Journal of breath research* 7:17110
44. Kreuer S, Hellbrück R, Fink T, Heim N, Volk T, Baumbach JI, Wolf A (2013) Development of a device to measure MCC-IMS peaks of pure analytes (IMS-BOX). *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 16:281–286
45. Kurtz A, Wagner C (2012) Niere und Salz-/Wasser-Haushalt. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H (eds) *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 295-296
46. Lacy Costello B de, Amann A, Al-Kateb H, Flynn C, Filipiak W, Khalid T, Osborne D, Ratcliffe NM (2014) A review of the volatiles from the healthy human body. *Journal of breath research* 8:014001 (29)
47. Leipziger J (2012) Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H (eds) *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 495-496
48. Levey AS, Becker C, Inker LA (2015) Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 313:837

49. Lirk P, Bodrogi F, Raifer H, Greiner K, Ulmer H, Rieder J (2003) Elective haemodialysis increases exhaled isoprene. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18:937–941
50. Lorenz D, Maurer F, Trautner K, Fink T, Hüppe T, Sessler DI, Baumbach JI, Volk T, Kreuer S (2017) Adhesion of volatile propofol to breathing circuit tubing. *Journal of breath research* 11:36005
51. Magee CC, Tucker JK, Singh AK (eds) (2016) Core concepts in dialysis and continuous therapies. Springer, Boston et al.
52. Matsumoto A, Hirata Y, Kakoki M, Nagata D, Momomura SI, Sugimoto T, Tagawa H, Omata M (1999) Increased excretion of nitric oxide in exhaled air of patients with chronic renal failure. *Clinical science* 96:67–74
53. Maurer F, Hauschild AC, Eisinger K, Baumbach J, Mayor A, Baumbach JI (2014) MIMA- a software for analyte identification in MCC/IMS chromatograms by mapping accompanying GC/MS measurements. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 17:95–101
54. Maurer F, Lorenz DJ, Pielsticker G, Volk T, Sessler DI, Baumbach JI, Kreuer S (2017) Adherence of volatile propofol to various types of plastic tubing. *Journal of breath research* 11:16009
55. Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, Hamilton PK, McVeigh GE (2013) Management of hyperkalaemia. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 43:246–251
56. Mayer H, Spiekermann M, Bergmann M (1995) Determination of volatile organic compounds in water by purge & trap - gaschromatography - mass spectrometry. *Journal of Molecular Structure* 348:389–392
57. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, Susantitaphong P, Rocco M, Vanholder R, Sever MS, Cruz D, Jaber B, Lameire NH, Lombardi R, Lewington A, Feehally J, Finkelstein F, Levin N, Pannu N, Thomas B, Aronoff-Spencer E, Remuzzi G (2015) International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025). A human rights case for nephrology. *The Lancet* 385:2616–2643
58. Meinardi S, Jin KB, Barletta B, Blake DR, Vaziri ND (2013) Exhaled breath and fecal volatile organic biomarkers of chronic kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1830:2531–2537
59. Mendis S, Sobotka PA, Euler DE (1995) Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Res* 23:117–122
60. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE (2004) Diagnostic potential of breath analysis- focus on volatile organic compounds. *Clinica Chimica Acta* 347:25–39

61. Mochalski P, King J, Klieber M, Unterkofler K, Hinterhuber H, Baumann M, Amann A (2013) Blood and breath levels of selected volatile organic compounds in healthy volunteers. *The Analyst* 138:2134–2145
62. Mochalski P, Rudnicka J, Agapiou A, Statheropoulos M, Amann A, Buszewski B (2013) Near real-time VOCs analysis using an aspiration ion mobility spectrometer. *Journal of breath research* 7:26002
63. Mochalski P, Sponring A, King J, Unterkofler K, Troppmair J, Amann A (2013) Release and uptake of volatile organic compounds by human hepatocellular carcinoma cells (HepG2) in vitro. *Cancer Cell International* 13:72
64. Mochalski PP, King J, Haas M, Unterkofler K, Amann A, Mayer G (2014) Blood and breath profiles of volatile organic compounds in patients with end-stage renal disease. *Bmc Nephrology* 15:43
65. Morgera S (2010) Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca. Grundlagen und klinische Durchführung, Bad Homburg. http://www.fmc-austria.at/files/Br_CiCa-Anwend_11.10_D_w.pdf (21. August 2018)
66. Musser MT (2011) Cyclohexanol and Cyclohexanone. In: Elvers B (ed) ULLMANN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7. Aufl. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 49–60
67. Neri G, Lacquaniti A, Rizzo G, Donato N, Latino M, Buemi M (2012) Real-time monitoring of breath ammonia during haemodialysis. Use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27:2945–2952
68. Ohio Valley Speciality Company (2013) Gas Chromatography Supplies. Catalog 62, Ohio. <http://ovsc.com/wp-content/uploads/2016/09/OV-Catalog-v62.pdf> (21. August 2018)
69. Ostermann M, Chang RWS (2007) Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE*. *Critical Care Medicine* 35:1837–1843
70. Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W, Westhoff TH (2012) Volatile Organic Compounds in Uremia. *PLoS ONE* 7:1–9
71. Phillips M, Cataneo RN, Cummin ARC, Gagliardi AJ, Gleeson K, Greenberg J, Maxfield RA, Rom WN (2003) Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 123:2115–2123
72. Popov TA (2011) Human exhaled breath analysis. *CME review* 106:451–456
73. Qin T, Liu H, Song Q, Song G, Wang HZ, Pan YY, Xiong FX, Gu KS, Sun GP, Chen ZD (2010) The screening of volatile markers for hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 19:2247–2253
74. Rysz J, Kasielski M, Apanasiewicz J, Król M, Woźnicki A, Luciak M, Nowak D (2004) Increased hydrogen peroxide in the exhaled breath of uraemic patients unaffected by haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 19:158–163

75. Schönermarck U, Dengler C, Gmeinwieser A, Praun S, Schelling G, Fischereder M, Boulesteix A-L, Dolch ME (2016) Exhaled breath volatile organic and inorganic compound composition in end-stage renal disease? *Clinical Nephrology* 86:132–140
76. Schubert JK, Miekisch W, Geiger K, Noldge-Schomburg GF (2004) Breath analysis in critically ill patients. Potential and limitations. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 4:619–629
77. Sharkey TD, Wiberley AE, Donohue AR (2008) Isoprene emission from plants. Why and how. *Annals of botany* 101:5–18
78. Sinues PML, Zenobi R, Kohler M (2013) Analysis of the exhalome. A diagnostic tool of the future. *Chest* 144:746–749
79. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L (2015) Volume of Distribution in Drug Design. *Journal of medicinal chemistry* 58:5691–5698
80. Song G, Qin T, Liu H, Xu G-B, Pan Y-Y, Xiong F-X, Gu K-S, Sun G-P, Chen Z-D (2010) Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung cancer* 67:227–231
81. Spánik I, Machynakova A (2018) Recent applications of gas chromatography with high-resolution mass spectrometry. *Journal of Separation Science* 41:163–179
82. Stevens P (2007) Assessment of patients presenting with acute renal failure (acute kidney injury). *Medicine* 35:429–433
83. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units. A Veterans Administration study*. *Critical Care Medicine* 37:2552–2558
84. Tolwani AJ, Wheeler TS, Wille KM (2007) Sustained low-efficiency dialysis. Contributions to nephrology 156:320–324
85. Trovarelli G, Brunori F, Medio GE de, Timio M, Lippi G, Pelli MA, Capodicasa E (2001) Onset, time course, and persistence of increased haemodialysis- induced breath isoprene emission. *Nephron* 88:44–47
86. Turcios NL (2012) Pulmonary complications of renal disorders. *Paediatric Respiratory Reviews* 13:44-49
87. Westhoff M, Litterst P, Maddula S, Bödeker B, Rahmann S, Davies AN, Baumbach JI (2010) Differentiation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including lung cancer from healthy control group by breath analysis using ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 13:131–139
88. Wolf A, Baumbach JI, Kleber a, Maurer F, Maddula S, Favrod P, Jang M, Fink T, Volk T, Kreuer S (2014) Multi-capillary column-ion mobility spectrometer (MCC-IMS) breath analysis in ventilated rats. A model with the feasibility of long-term measurements. *Journal of breath research* 8:16006

89. Xiao Z, Lu JR (2014) Strategies for enhancing fermentative production of acetoin. A review. *Biotechnology advances* 32:492–503
90. Xiao Z, Xu P (2007) Acetoin metabolism in bacteria. *Critical reviews in microbiology* 33:127–140
91. Yamada Y-i, Yamada G, Otsuka M, Nishikiori H, Ikeda K, Umeda Y, Ohnishi H, Kuronuma K, Chiba H, Baumbach JI, Takahashi H (2017) Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath of Idiopathic Pulmonary Fibrosis for Discrimination from Healthy Subjects. *Lung* 195:247–254
92. Zarbock A, Gerß J, van Aken H, Boanta A, Kellum JA, Meersch M (2016) Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (The ELAIN-Trial). Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17:148

Publikationen

2019:

Publikation:

- **"Volatile Organic Compounds in Patients with Acute Kidney Injury, and Changes During Dialysis"** in **Critical Care Medicine**;
Crit Care Med. 2019 Feb;47(2):239-246. doi: 10.1097/CCM.0000000000003523.

2016:

Vortrag:

- In Auszügen vorgestellt als Impulsvortrag: **„Propofol in der Ausatemluft unter kontinuierlicher Hämodialyse bei beatmeten Intensivpatienten“** im Rahmen des **„1. Homburger Ausatemluft-Analytik-Forum (HAAF)“**

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. med. Tobias Hüppe, DESA, für die großartige und unermüdliche Unterstützung sowie die persönliche Betreuung während aller Phasen meiner Promotion bedanken. Besonders bedanke ich mich auch für die Geduld und Motivation in schwierigen Abschnitten.

Des Weiteren danke ich Professor Dr. med. Sascha Kreuer, stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes und Leiter des Center of Breath Research (CBR) - Experimentelle Anästhesiologie, für die exzellente wissenschaftliche Betreuung und die Möglichkeit einer experimentellen Promotion in seiner Arbeitsgruppe.

Im Besonderen danke ich Professor Dr. med. Wolfram Wilhelm, DEAA, Ärztlicher Direktor des Klinikums Lünen, St.-Marien-Hospital und Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin für die fortwährende Unterstützung, ständige Motivation und nicht zuletzt für die organisatorische Möglichkeit, die vorliegende Arbeit begleitend zu meiner klinischen Tätigkeit anfertigen zu können.

Herrn Professor Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes, danke ich für die Möglichkeit, eine Dissertation an seinem Institut anfertigen zu dürfen.

Ebenfalls danke ich dem gesamten Team des Center of Breath Research für die angenehme und produktive Zusammenarbeit und die ständige Bereitschaft, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Aufrichtig danke ich meiner Lebensgefährtin Vera Lüneberg für ihre unermüdliche Unterstützung, durchgehende Motivation und unendliche Geduld.

Mein Dank für die wertvollen Korrekturen gilt ebenfalls Dr. med. Tobias Hüppe, Vera Lüneberg und meinem Bruder Simon Klasen.

Ohne die genannten Menschen und ihr jeweiliges ganz persönliches Engagement wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Münster im Oktober 2018