

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Michael Zemlin

Messung flüchtiger organischer Verbindungen in Inkubatoren von Neugeborenen zur Identifikation von Biomarkern

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von:

Lena Grosskreutz

geb. am: 30.05.1996 in Merzig

Tag der Promotion: 17.01.2023

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Zemlin

2. Berichterstatter Prof. Dr. Sascha Kreuer

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1	Summary.....	2
2	EINLEITUNG	5
2.1	Frühgeburt als medizinische Herausforderung.....	5
2.1.1	Definition und Epidemiologie der Frühgeburt.....	5
2.1.2	Akute Erkrankungen bei Frühgeborenen	5
2.1.3	Langzeitkomplikationen bei Frühgeborenen	6
2.1.4	Therapeutische Möglichkeiten der Erkrankungen bei Frühgeborenen	7
2.2	Diagnostische Möglichkeiten beim Neugeborenen	8
2.2.1	Nicht-invasives Monitoring und Diagnostik.....	8
2.2.2	Invasive Diagnostikmöglichkeiten.....	10
2.2.3	Grenzen der aktuellen Diagnostikmöglichkeiten.....	10
2.3	Ausblick nicht-invasiver Diagnostikmethoden.....	12
2.4	Humaner Geruchssinn in der Medizin	13
2.4.1	Physiologie der Sinnesmodalität Riechen.....	13
2.4.2	Molekularchemischer Hintergrund eines Geruchs.....	14
2.4.3	Quantitative und qualitative Charakterisierung von Geruchsproben.....	14
2.5	Diagnostik mittels artifizielltem Geruchssinn	15
2.5.1	Technischer Hintergrund der Analyseverfahren	15
2.5.2	Anwendungen der Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie	17
2.5.3	Anwendungen der elektronischen Nasen.....	17
2.5.4	Grundlagen der Arbeit	17
2.6	Ziel der Arbeit / Fragestellung.....	18

3	MATERIAL UND METHODEN	19
3.1	Material.....	19
3.1.1	Geräte.....	19
3.1.2	Verbrauchsmaterialien	19
3.1.3	Software	20
3.2	Methoden	20
3.2.1	Probanden	20
3.2.2	Ethikvotum.....	20
3.2.3	Ionenmobilitätsspektrometrie	20
3.2.3.1	Messaufbau IMS	20
3.2.3.2	Messsequenz	22
3.2.3.3	Funktionsprinzip Ionenmobilitätsspektrometrie	24
3.2.3.4	Klassifizierung der generierten Daten.....	28
3.2.3.5	Auswertung der IMS – Daten	29
3.2.4	Elektrische Nase <i>Cyranose 320</i>	31
3.2.4.1	Messaufbau	31
3.2.4.2	Messsequenz	31
3.2.4.3	Funktionsprinzip <i>Cyranose 320</i>	32
3.2.4.4	Klassifizierung der generierten Messdaten	34
3.2.4.5	Auswertung der <i>Cyranose 320</i> Daten mit R	34
4	ERGEBNISSE	35
4.1	Ionenmobilitätsspektrometrie	35
4.1.1	Generierte Messdaten.....	35
4.1.2	Einfluss des Messzeitpunkts	36
4.1.3	Einfluss des Operators	41
4.1.3.1	Vergleich Operator 1 und Operator 2	42

4.1.3.2	Vergleich Operator 2 und Operator 3	44
4.1.4	Einfluss des verwendeten Inkubators.....	47
4.1.5	Einfluss der Inkubatoreinstellungen	49
4.1.6	Erstellung eines Störlayers.....	54
4.1.7	Vergleich leerer und belegter Inkubator	55
4.1.8	Vergleich von Mehrlingsgeburten	59
4.1.9	Einfluss von Laborparametern	61
4.2	Elektrische Nase <i>Cyranose 320</i>	66
4.2.1	Generierte Messdaten.....	66
4.2.2	Vergleich leerer und belegter Inkubator	66
5	DISKUSSION	67
5.1	Kritische Betrachtung der Methodik	67
5.1.1	Ionenmobilitätsspektrometrie MCC/IMS	67
5.1.2	<i>Cyranose 320</i>	68
5.2	Kritische Betrachtung der gewonnenen Messdaten.....	68
5.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse bei MCC/IMS	69
5.3.1	Einfluss des Messzeitpunkts	69
5.3.2	Einfluss des Operators	70
5.3.3	Einfluss des verwendeten Inkubators.....	71
5.3.4	Einfluss der Inkubatoreinstellungen	71
5.3.5	Erstellung eines Störlayers.....	72
5.3.6	Vergleich leerer und belegter Inkubator	73
5.3.7	Vergleich von Mehrlingsgeburten	73
5.3.8	Einfluss von Laborparametern	73
5.4	Kritische Betrachtung der Ergebnisse der <i>Cyranose 320</i>	75

5.5	Schlussfolgerungen / Konklusionen	75
6	LITERATURVERZEICHNIS	77
7	ABBILDUNGS-, TABELLEN- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	87
8	DANKSAGUNG	93
9	LEBENS LAUF	94
10	ANHANG	96

1 Zusammenfassung

Die frühzeitige Krankheitserkennung mittels invasiver und nicht-invasiver Diagnostikmethoden ist prognoseentscheidend für das therapeutischen Outcome von Frühgeborenen. Kabelgebundene und schmerzhafte Diagnostik wie zum Beispiel Blutentnahmen können bei Frühgeborenen zu stressbedingten Kurz- und Langzeitschäden führen. Neugeborene werden in geschlossenen Inkubatoren versorgt, weshalb sich potenziell diagnostisch verwertbare volatile organische Verbindungen (*volatile organic compounds*, VOCs) in der Luft im Inneren ansammeln können. Ziel der Forschungsarbeit ist deshalb die Entwicklung eines nicht-invasiven Messverfahrens zur Analyse von VOCs in der Inkubatorluft.

Hierfür analysierten wir VOC-Profile in der Inkubatoratmosphäre von sterilen, unbenutzten Inkubatoren und von mit Frühgeborenen belegten Inkubatoren auf der Neugeborenen-Intensivstation. Zunächst sollte geklärt werden, welche VOCs vom Kind und welche aus der Umgebung stammen. Anschließend testeten wir das System als *Proof of Principle* Experiment in definierten klinischen Situationen. Dazu verwendeten wir ein Multikapillarsäulengekoppeltes Ionenmobilitätsspektrometer (MCC/IMS) (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Germany) sowie eine elektronische Nase *Cyranose 320* (Sensigent, Kalifornien, USA).

Wir sammelten Mehrfachproben der Inkubatorluft von 36 Frühgeborenen und 23 nicht belegten Inkubatoren mittels Ionenspektrometrie bzw. der Inkubatorluft von elf Frühgeborenen und acht nicht belegten Inkubatoren mittels *Cyranose 320*. Mittels MCC/IMS identifizierten wir 43 *Peaks*, deren Konzentration sich signifikant zwischen mit Neugeborenen belegten Inkubatoren und unbenutzten Inkubatoren unterschieden. Durch Kombination von Signal P20 und A5 war eine Differenzierung der Gruppen mit einer Sicherheit von 96,65 % Sensitivität, 99,9 % Spezifität, 99,9 % positiv prädiktem Wert und 95,83 % negativ prädiktem Wert möglich. Mithilfe der *Cyranose 320* unterschieden sich belegte und unbenutzte Inkubatoren mit einer Mahalanobis-Distanz (Distanzmaß zwischen Punkten in einem mehrdimensionalen Vektorraum) von 1,991 und einem Kreuzvalidierungswert (Verfahren zur Kontrolle der Gültigkeit durch unabhängige Replikation der Validierung) von 99,19 %. Durch Variation der Messzeitpunkte, Versuchsoperatoren, Inkubatormodelle und Inkubatoreinstellungen in denen mittels Ionenspektrometrie gewonnen Daten stellten wir 73 *Peaks* als Störsignale fest, die am ehesten von Umgebungsquellen (Gerätschaften, Pflegemittel) stammen. Die eingeschlossenen Vierlings-, Drillings- und Zwillingsskinder zeigten geringe interindividuelle Schwankungen zwischen den Neugeborenen und ihr VOC-Profil war über den Zeitraum der Probennahme (eine

Messung pro Tag über drei bis zehn Tage) stabil. Zudem testeten wir das MCC/IMS an den klinisch relevanten Laborparametern Glucose und Bilirubin. Dazu wählten wir die Messungen der Kinder mit den 20 höchsten Werten und den 20 niedrigsten Werten aus dem Routinelabor aus. Die Unterscheidbarkeit zwischen beiden Messgruppen erreichten wir bei dem Parameter Bilirubin mit einer Sicherheit von 80,95 % Sensitivität, 99,9 % Spezifität, 99,9 % positiv prädiktivem Wert und 83,33 % negativ prädiktivem Wert durch *Peak* P142 und P27. Bei den Messungen der Kinder mit hohen und niedrigen Glucosewerten betrug die Differenzierung der Gruppen 99,9 % Sensitivität, 99,9 % Spezifität, 99,9 % positiv prädiktiver Wert und 99,9 % negativ prädiktiver Wert bei einer Kombination von sechs *Peaks*. Jedoch erreichte kein Einzelpeak Signifikanz nach Bonferroni.

Wir haben mit den beiden Verfahren Ionenspektrometrie (MCC/IMS) und elektronischer Geruchserkennung (*Cyranose 320*) erste Schritte zur Etablierung einer *bedside* Diagnostikmethode zur Messung von klinischen Parametern (hier Erprobung an den Laborwerten Bilirubin und Glucose) unternommen. Dazu ermittelten wir zunächst das kindsspezifische VOC-Profil durch Vergleich mit unbelegten, leeren Inkubatoren mittels MCC/IMS und *Cyranose 320*. Gefundene *Peaks* mit höherer Intensität in den belegten Inkubatoren stammen potenziell vom Neugeborenen. Bei den mit MCC/IMS durchgeführten Messungen erstellt wird durch Varianz des Versuchsaufbaus eine Übersicht mit potenziellen Störvariablen aus der Umgebung. Diese sollten in der weiteren Entwicklung der Methode berücksichtigt werden. Das VOC-Profil von Mehrlingen scheint eher geringgradigen interindividuellen Schwankungen zu unterliegen, sodass Änderungen des klinischen Zustands des Neugeborenen möglicherweise deutlicher hervortreten. In der Diagnostik wählten wir die Laborwerte Bilirubin und Glucose als *Proof of Principle* Experiment aus. Wir fanden messbare Unterschiede im VOC-Profil der Kinder mit hohen und niedrigen Werten. Diese Ergebnisse zeigen, dass VOC-Profile direkt am Patientenbett innerhalb von Minuten gemessen werden können und deshalb auf ihren diagnostischen Nutzen geprüft werden sollten.

1.1 Summary

Early detection of disease using invasive and non-invasive diagnostic methods is decisive for the therapeutic outcome of preterm infants. Wired and painful diagnostics such as blood sampling can lead to short- and long-term damage in preterm infants. Newborns are cared for in closed incubators. Therefore, volatile organic compounds (VOCs) can accumulate in the air inside. The aim of this research work is to develop a non-invasive measurement method based

on the analysis of volatile organic compounds (*volatile organic compounds*, VOCs) in the incubator air.

For this purpose, VOC profiles in the incubator atmosphere of empty and occupied incubators were analyzed in the neonatal intensive care unit. First, it should be clarified which VOCs originate from the child and which from the environment. In addition, the system was tested as a proof of principle experiment in clinical situations. We used a multicapillary column-coupled ion-mobility spectrometer (MCC/IMS) (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Germany) and an electronic nose Cyranose 320 (Sensigent, California, USA).

Multiple samples of incubator air from 36 preterm infants and from 23 unoccupied incubators were collected by ion spectrometry, eleven preterm infants and eight unoccupied incubators were collected by Cyranose 320. By MCC/IMS, 43 peaks were identified whose concentrations differed significantly between incubators occupied with neonates and unoccupied incubators. By combining signal P20 and A5, it was possible to distinguish the groups with a confidence of 96.65% sensitivity, 99.9% specificity, 99.9% positive predictive value and 95.83% negative predictive value. Using Cyranose 320, occupied and unoccupied incubators could be distinguished with a Mahalanobis distance (distance measure between points in a multidimensional vector space) of 1.991 and a cross-validation value (procedure for checking validity by independent replication of validation) of 99.19%. By varying the measurement time, operators, incubator models and incubator settings in the measurements with MCC/IMS, 73 peaks were identified that originate most likely from environmental sources (equipment, care products). The included quadruplets, triplets and twins showed little interindividual variation among neonates. Their VOC profile was stable over the sampling period (one measurement per day for three to ten days). In addition, the MCC/IMS was tested on the laboratory parameters glucose and bilirubin. For this purpose, the measurements of the children with the 20 highest values and the 20 lowest values were selected from the routine laboratory. The discriminability between both groups of measurements was achieved for the parameter bilirubin with a certainty of 80.95% sensitivity, 99.9% specificity, 99.9% positive predictive value and 83.33% negative predictive value by peak P142 and P27. For the measurements of children with high and low glucose levels, the discriminability of the groups was 99.9% sensitivity, 99.9% specificity, 99.9% positive predictive value, and 99.9% negative predictive value by combining six peaks.

We have taken first steps towards the establishment of a bedside diagnostic method for the measurement of clinical parameters by ion spectrometry (MCC/IMS) and electronic nose (Cyranose 320). Therefore, we first determined the child-specific VOC profile by comparing

occupied and unoccupied incubators using MCC/IMS and Cyranose 320. Peaks found with higher intensity in the occupied incubators are probably from the newborn. For the measurements performed with MSS/IMS, variance in the experimental setting created an overview with potential confounding variables. These should be considered in further development. The VOC profile of multiples seems to have rather minor interindividual variations, so that changes in the clinical condition of the newborn may be more prominent. In diagnostics, laboratory values of bilirubin and glucose were selected as proof of principle experiments. Measurable differences were found in the VOC profile of infants with high and low values. These results show that VOC profiles can be measured bedside within minutes and therefore should be evaluated for their diagnostic utility.

2 Einleitung

2.1 Frühgeburt als medizinische Herausforderung

2.1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburt

Als Frühgeborene werden Neugeborene bis zur Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW) definiert. Die Frühgeburt kann nach Gestationsalter unterteilt werden in *late preterm* (SSW 34 bis 37), *moderate preterm* (SSW 32 bis 34), *very preterm* (SSW 28 bis 32) und *extremly preterm* unter 28 Wochen unterteilt werden [81]. Je nach Geburtsgewicht spricht man von einem *low birth weight infant* unter 2500 g, von einem *very low birth weight infant* (VLBW) unter 1500 g oder einem *extremly low birth weight infant* (ELBW) unter 1000g Gewicht [5].

Weltweit wird mit einer Inzidenz von 15 Millionen Frühgeburten pro Jahr gerechnet, was ungefähr einer Rate von einem von zehn Neugeborenen mit einer tendenziell steigenden Wachstumsrate entspricht [85]. Obwohl der Anteil aufgrund problematischer Datenlage schwer zu schätzen ist, ist in Ländern mit einer hohen Geburtenzahl bei gleichzeitig geringem Lebensstandard die Rate am höchsten [81]. Dabei ist der häufigste Mortalitätsgrund sowohl von Neugeborenen als auch von Kindern unter fünf Jahren die Frühgeburt mit assoziierten Komplikationen. Es gilt: Je geringer das Geburtsalter, desto höher ist die Mortalitätsrate [64].

2.1.2 Akute Erkrankungen bei Frühgeborenen

Die Physiologie von Frühgeborenen ist unmittelbar nach der Geburt anfällig für Störungen. Ihr erhöhter Energiebedarf kann zu Hypothermien (< 36 Grad) und Hypoglykämien sowie zu anderen akuten behandlungsbedürftigen Erkrankungen führen.

Zu diesen Erkrankungen gehören häufig Störungen der respiratorischen Adaption, da die Entwicklung der Spontanatmung nach Geburt durch Asphyxie, Unreife, Mekoniumsaspiration oder verzögerter Resorption der fetalen Lungenflüssigkeit behindert werden kann. Dieses akute Atemnotsyndrom (*repiratory distress syndrome*, RDS) wird unmittelbar nach Geburt symptomatisch. Bei Frühgeborenen sind die unreifebedingte zentrale Atemregulationsstörung als neuronale Ursache und Surfactantmangel als pulmonale Ursache als wichtige Auslöser des RDS zu nennen. Mit sinkenden Gestationsalter steigt die Anzahl des RDS, bei Frühgeborenen unter der 26 SSW sind mehr als 80 % betroffen [5]. Der Surfactantmangel ist dadurch begründet, dass die Substanz erst ab der 28 SSW auf der Lungenoberfläche verteilt wird und

erst ab der 35 SSW in ausreichender Konzentration vorhanden ist. Therapeutisch kann eine *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) Atemunterstützung eingesetzt werden und Surfactant über eine Sonde substituiert werden [5].

Eine frühzeitige Sauerstoffgabe ist wichtig, da sonst ein peri- und postnataler Sauerstoffmangel, (Asphyxie) auftreten kann, die zu einer fehlenden Sauerstoffversorgung der Organe (Hypoxie) führt. Das Gehirn ist besonders vulnerabel für hypoxisch-ischämische Schäden und es kann sich eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) manifestieren. Je nach Ort und Schwere der Schädigung können Langzeitfolgen (motorische Spastiken oder mentale Entwicklungsstörungen) auftreten. Darüber hinaus kann sich die perinatale Asphyxie auf das kardiovaskuläre System (als unzureichenden Auswurfleistung) sowie auf die Nieren (als akutes Nierenversagen, ANV) auswirken. 30 % bis 70 % der asphyktischen Kinder leidet unter einem ANV [90].

2.1.3 Langzeitkomplikationen bei Frühgeborenen

Später auftretende Komplikationen in Folge der initialen Adaptionsschwierigkeiten nach Geburt sind bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die nekrotisierende Enterokolitis (*necrotizing enterocolitis*, NEC), infantile Zerebralparese und Infektionen [28,81]. Diese Erkrankungen zeigen eine stark erhöhte Inzidenz bei Frühgeborenen. Sie gehen mit fulminanten Verläufen sowie mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu reifgeborenen Kindern einher. Es wurde eine positive Korrelation zwischen Frühgeburt und immunvermittelten Erkrankungen wie Asthma gefunden [47].

Die BPD kann als direkte Folge der RDS entstehen, da die maschinelle Beatmung zu Barotraumata der Lunge führen kann. Zudem ist die dauerhaft erhöhte Sauerstoffsättigung toxisch für das Pulmonalgewebe. Derzeit sind 15 % der Neugeborenen unter der 32 SSW von einer BPD betroffen [5].

Infektionen können in einer Sepsis enden. Je nach Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man eine *Early-Onset Sepsis* (EOS), die weniger als drei Tage nach Geburt auftritt, von einer *Late-Onset Sepsis* (LOS), die mehr als drei Tage nach Geburt auftritt. Klassische Erreger bei der EOS sind Keime aus der mütterlichen Rektovaginalflora wie β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B und *Escherichia coli*. Bei der LOS stammen die Erreger aus der Umgebungsflora oder vom Kind selbst, beispielsweise koagulasenegative Staphylokokken wie *Staphylococcus haemolyticus* und *epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Serratia* oder Klebsiellen [5]. Frühgeborene sind anfällig für Infektionen, da aufgrund der körperlichen Unreife häufig

invasive Interventionen wie zum Beispiel Zugänge und Katheter notwendig sind. Diese beeinträchtigen die schutzschildbildenden Mukosa- und Epithelschichten des Körpers. Zusätzlich ist das Immunsystem bei der vorzeitigen Geburt nicht vollständig entwickelt. Mütterliche Antikörper werden erst im letzten Trimenon der Schwangerschaft transplazentär übertragen [95]. Die Mortalität liegt bei Reifgeborenen bei 18 % (EOS) und 12 % (LOS), ist bei Frühgeborenen jedoch höher [45]. Die Sepsis führt neben der unmittelbaren Sterblichkeitsrate auch zu sepsisbedingten Langzeitschäden. Es finden sich Hinweise, dass Infektionen zu Hirnschäden mit neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Van Vliet *et al.* [103] begründen dies in der Ausschüttung von den Zytokinen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF), Interleukin-6 (IL), IL-8 und IL-10 im Rahmen der Entzündungsreaktion. Diese können die Myelinscheiden im Gehirn angreifen und die regelgerechte Durchblutung durch Blutdrucksenkung und Störungen der disseminierten intravasalen Gerinnung verschlechtern. Auch scheint eine positive Korrelation zwischen dem Risiko eines Auftretens der BPD und proinflammatorischen Zytokinen zu bestehen [80].

2.1.4 Therapeutische Möglichkeiten der Erkrankungen bei Frühgeborenen

Um das Outcome zu verbessern und das Risiko von Komplikationen zu minimieren, hat sich das Konzept der sogenannten „Goldenen Stunde“ durchgesetzt. Es besagt, dass die Neugeborenenversorgung in den ersten 60 Minuten nach Geburt prognoseentscheidend ist.

Zu den ersten therapeutischen Schritten gehört die Unterstützung des respiratorischen Systems. Deshalb muss gegebenenfalls eine CPAP Therapie sowie die Gabe von Surfactant und Budesonid eingesetzt werden [22]. Die frühzeitige Gabe von Koffein kann die BPD verhindern und die spätere Lungenfunktion verbessern. In den ersten 24 Stunden sollte die parenterale und enterale Ernährung mit Aminosäuren, Glucose und Fettsäuren begonnen werden.

Die Gabe von Probiotika senken die Inzidenz von Sepsis- und NEC [22]. Dadurch könnte die Anzahl der Antibiosetherapien gesenkt werden. Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Exposition mit Antibiotika in ersten Lebensmonaten und Erkrankungen im späteren Kindesalter wie Asthma [79] oder Übergewicht [101]. Die Entscheidung für eine Antibiose sollte nicht leichtfertig getroffen werden. Momentan erhalten 5 – 8 % aller Neugeborenen eine empirische Antibiotikatherapie, eine Rate, die trotz sinkender Fallzahlen der EOS unverändert bleibt. [60]. Laut aktuellen Leitlinien existiert keine einheitliche Empfehlung hinsichtlich der Antibiotikauswahl. Zur empirischen Therapie bei der EOS werden häufig Ampicillin oder Penicillin G mit einem Aminoglykosid kombiniert. Bei der LOS wird je nach Lokalität der

Infektion Vancomycin mit einem Aminoglykosid oder Ampicillin bzw. Flucloxacillin mit einem Aminoglykosid eingesetzt. Bei Erregernachweis kann eine gezielte Therapie erfolgen [109]. Um die natürliche bakterielle Flora des Kindes zu erhalten, sollte die Antibiose möglichst kurz gegeben werden [5].

Frühgeburt verdient als weltweit häufigste Todesursache von Kindern unter fünf Jahren die Aufmerksamkeit von Forschung und Lehre [64]. Besonders die assoziierten Komplikationen und deren therapeutische Bewältigung stellen eine Herausforderung für das medizinische Personal dar.

2.2 Diagnostische Möglichkeiten beim Neugeborenen

Aufgrund fehlender Kommunikationsmöglichkeiten mit den Patient:innen sind zur Überwachung und Diagnostik des Neugeborenen technologische Verfahren hilfreich.

Folgend werden mögliche Diagnostikmethoden in nicht-invasiv und invasiv unterteilt und Beispiele angeführt. Nicht-invasiv bedeutet „nicht eindringend“ und umfasst alle Maßnahmen, die die Integrität des Körpers nicht verletzen. Dagegen dringen invasive Methoden in den Körper ein (beispielweise Punktionen und Biopsien) [46].

2.2.1 Nicht-invasives Monitoring und Diagnostik

Zur optimalen Versorgung des Neugeborenen gehört das Monitoring mit Überwachung der Vitalparameter. Damit werden kardiorespiratorische Instabilität und gefährliche Zustände des Neugeborenen festgestellt.

(Vergleiche zum Folgenden Neonatologie, Christian Poets, Stuttgart: Thieme, 2019, Kapitel Nicht invasives Monitoring S.130 ff, [82]) Mit einem EKG kann die Herzfrequenz mit zeitlichem Zunahme- bzw. Abnahmeverhalten überwacht werden. Zur detaillierten Analyse eines EKGs mit Lagetypbestimmung und Bestimmung der Depolarisationszeiten muss ein 12 – Kanal – EKG abgeleitet werden. Bewegungen des Kindes oder schlechter Kontakt mit den Sensoren können zu Artefakten in der Messung führen.

Der Sauerstoffpartialdruck wird transkutan mittels der Pulsoximetrie gemessen. Kommerziell erhältliche Geräte berechnen den Mittelwert der letzten 2 bis 15 s. Durch Bewegungsartefakte werden auch inkorrekte Werte verrechnet und das Ergebnis kann verfälscht werden. Störfaktoren können das Umgebungslicht, der Anpressdruck des Sensors an das Kind und der Anteil anderer Hämoglobine wie Methämoglobin sein. Bei Feten und Neugeborenen liegt

überwiegend fetales Hämoglobin (HbF) bestehend aus zwei α - und zwei γ -Ketten ($\alpha_2\gamma_2$) vor, wohingegen nach der Geburt adultes Hämoglobin (HbA₁, $\alpha_2\beta_2$) synthetisiert wird.

Der endexpiratorische Gehalt an Kohlenstoffdioxid wird durch einen sogenannten Kapnometer gemessen. Es gibt zwei Möglichkeiten: Entweder wird Kohlenstoffdioxid durch einen eingebrachten Adapter bei der Intubation mit einem Hauptstromkapnometer gemessen oder durch einen Nebenstromkapnometer beim nicht intubierten Kind. Der Hauptstromkapnometer ermöglicht durch seine Position im Tubus schnelle und präzise Ergebnisse und ist bei hohen Atemfrequenzen zuverlässig. Durch den Adapter entsteht jedoch zusätzlicher Totraum. Der Nebenstromkapnometer erzeugt selbst einen Ansaugfluss und bringt die Ausatemluft in die Messzelle ein. Dadurch wird die Messung bei einer hohen Atemfrequenz durch den schnell notwendigen Probenaustausch im Gerät ungenau [82].

(Vergleiche zum Folgenden Neonatologie, Christian Poets, Stuttgart: Thieme, 2019, Kapitel Bildgebende Diagnostik S.139 ff, [83]) Das am häufigsten eingesetzte, nicht-invasive, bildgebende Diagnostikmedium bei Neugeborenen ist die Sonografie. Sie ist durch moderne *bedside* Geräte praktikabel im klinischen Setting. Die Indikationsstellung ist breit, das Verfahren kann in Form der transfontanellären Schädelsonografie, der Thorax- und Abdomensonografie, der Echokardiografie, Sonografie des Hals, Sonografie des Bewegungsapparats sowie der Sonografie oberflächlicher Strukturen angewendet werden.

Das MRT dient primär der Ergänzung der Sonographie durch die Beurteilung unklarer Befunde oder die Darstellung von sonografisch schlecht zugänglichen Organen. Die Untersuchung kann häufig durch suffiziente Lagerung ohne Sedierung durchgeführt werden, bei Atemanhalteaufnahmen muss narkotisiert werden.

Röntgen und CT gehören zu den nicht-invasiven Methoden, bedürfen aufgrund ihrer Strahlenexposition jedoch einer engen Indikationsstellung. Röntgenuntersuchungen sind wichtig für die Beurteilung von Herz und Mediastinum, der Lungen und zur Kontrolle von Interventionen (Drainagen, Katheteranlagen, Tuben) [83]. Aufgrund der geringen Körpergröße der Frühgeborenen befinden sich im Vergleich zum Erwachsenen mehrere Organsysteme im Röntgenfeld, was zu einer höheren Effektdosis führt [31]. Das CT wird in der Neonatologie aufgrund der Strahlenbelastung und der erforderlichen Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln in Einzelfällen (kardiale und vaskuläre Fehlbildungen) angewendet [83].

2.2.2 Invasive Diagnostikmöglichkeiten

Invasive Diagnosemöglichkeiten stellen bezüglich ihrer Indikation in der neonatologischen und pädiatrischen Medizin eine diffizile Entscheidung dar. Kosten und Nutzen der gewählten Methode müssen unter Berücksichtigung des Alters des Neugeborenen abgewogen werden. Möglichkeiten der invasiven Diagnostik sind Punktionen von Körperhöhlen und Organen (Lumbalpunktion, Perikardpunktion, Abdominalpunktion, Harnblasenpunktion) zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial für mikrobiologische, zytologische und biochemische Zwecke [78].

Häufiger werden Laborkontrollen durchgeführt. Arterielle Blutentnahmen sind bei Blutgasanalysen notwendig und können bei Neugeborenen durch einen Nabelarterienkatheter abgenommen werden. Über den Katheter kann auch der Blutdruck überwacht werden. Kapilläre Blutentnahmen sind einfach durchzuführen, es können unter anderem die Blutgase und der Blutzucker kontrolliert. Die Entnahmestelle ist der hintere laterale Bereich der Fußsohle [93].

2.2.3 Grenzen der aktuellen Diagnostikmöglichkeiten

Die Grenzen der Diagnostik im Bereich der Neugeborenenversorgung soll anhand der häufigen kindlichen Krankheitsbilder Sepsis, BPD und NEC aufgezeigt werden.

Die Sepsis ist bei Frühgeborenen eine Erkrankung mit unspezifischer klinischer Symptomatik. Bei den Vitalparametermessungen sind Veränderungen in beide Richtungen möglich, Tachypnoe oder Apnoe, Fieber oder Hypothermie, erhöhte oder erniedrigte Herzfrequenzrate. Auch bei gesunden Babys können die Vitalparameter mitunter stark variieren. Problematisch ist darüber hinaus, dass die Temperatur durch die Umgebungswärme im Inkubator beeinflusst wird. Die Diagnostik der Sepsis muss mit anderen Verfahren wie Blutentnahmen oder radiologischer Bildgebung ergänzt werden [98]. Als Infektionsparameter werden CRP > 10 mg/dl, IL-6 > 50/100 pg/ml oder IL-8 > 70 pg/ml und I/T Quotient > 0,20 (Verhältnis von unreifen neutrophilen Granulozyten zu reifen neutrophilen Granulozyten) genutzt. Zum Erregernachweis ist für eine gezielte Antibiose die Abnahme von Blutkulturen notwendig [109]. Das Ergebnis ist meist erst nach zwei bis vier Tagen verfügbar, weshalb zuvor eine empirische Antibiotikatherapie begonnen werden muss. Ein Erregernachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) erlaubt binnen weniger Stunden spezifische und sensitive Ergebnisse. Diese Methode erlaubt keine Aussagen über die Antibiotikaempfindlichkeit und ist kostenintensiv, die Kosten einer PCR sind bis zu fünfmal höher als bei einer Blutkultur [97].

Die NEC kann sich wie die Sepsis mit unspezifischen Symptomen wie einer verlangsamten Magendarmentleerung, blutigen Stühlen, Antriebsarmut, Atemnot oder erhöhtem Tonus bei Abdomenpalpation präsentieren. Laborparameter können sich in Form von erniedrigten oder erhöhten Leukozyten, Thrombozytopenien, Hypo- oder Hyperglykämien zeigen. Daher kann die NEC im frühen Stadium mit einer Sepsis verwechselt werden. Deshalb erfolgt die Diagnosesicherung mit einer Abdomensonographie oder radiologisch [77].

Die BPD wird hauptsächlich durch eine schlechte Sauerstoffsättigung bei erhöhtem Sauerstoffbedarf diagnostiziert. Daneben sind lungenfunktionellen Parameter wie eine gesunkene Compliance oder erhöhter Lungenwiderstand beim intubierten Neugeborenen sowie die Zusammensetzung des Trachealaspirats oder der bronchoalveoläre Lavage hinweisend [62].

Durch die Vulnerabilität des Frühgeborenen muss häufig Diagnostik durchgeführt werden. Cong *et al.* [23] zählten in einem vierwöchigen Zeitraum einen Durchschnitt von 23 schmerzhaften Prozeduren pro Tag, andere Studien zeigen 16 Fersenpunktionen pro Baby während eines achttägigen Zeitraums [24]. Langfristig können neurologische und metabolische Komorbiditäten die Folge sein, die durch die räumliche Trennung von Mutter und Kind verstärkt werden. In einer Meta-Analyse von 153 Studien zeigte sich, dass 39,4 % aller Kinder, die die Neugeborenen-Intensivstation verlassen, eine neurologische Entwicklungsstörung ausbildeten. Schmerz und Stress auf Station könnten ein verstärkender Faktor sein [74]. Es wird vermutet, dass bei Frühgeborenen die taktile Wahrnehmungsschwelle geringer ist und die inhibitorischen Mechanismen unausgereift sind, sodass sie sensibler für Schmerzreize sind [23].

Zu den schmerzhaften Prozeduren gehören auch Blutentnahmen. Diese stellen den häufigsten Grund für eine Anämie beim Neugeborenen dar, die je nach Schweregrad mit Transfusionen therapiert werden müssen. Laut einer Studie an der Aalborg Universität [69] haben 20 % der beobachteten Kinder Transfusionen in den ersten vier Lebenswochen erhalten, wobei eine starke positive Korrelation zwischen der Anzahl der Blutentnahmen und der Anzahl der Transfusionen festgestellt wurde. Bei einem Blutvolumen von 80 ml pro Kilogramm Körpergewicht würde eine Blutentnahme von einem Milliliter für ein unter 1500 g schweres Kind einen Blutverlust von einem Prozent oder mehr seines gesamten Blutvolumens bedeuten [54].

Das Monitoring verursacht Lärm. Bei einer Studie auf einer neonatologischen Intensivstation in Hannover trat durchschnittliche alle neun Minuten ein Alarm auf [1]. Hinzu kommen Geräusche von *bedside* Monitoren, Handys, Personal und das Schreien des Babys selbst, das

durch den Inkubator verstärkt wird. Eine erhöhte Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz sowie eine erniedrigte Sauerstoffsättigung können die Folge sein [104].

2.3 Ausblick nicht-invasiver Diagnostikmethoden

Genannte Nachteile machen deutlich, warum die Weiterentwicklung nicht-invasiver Methoden Bestandteil der Forschung ist. Die Etablierung eines neuen Verfahrens könnte zur frühzeitigen Krankheitserkennung beitragen.

Diagnostikverfahren, deren Funktionsweise auf Hautkontakt beruhen, besitzen aufgrund des simplen Handlings Potenzial als nicht-invasives Tool. Zwei verschiedene Geräte sollen angeführt werden: *Transcutaneous bilirubin* (TcB) Geräte und *Transcutaneous electromyography of the diaphragm* (dEMG) Geräte. Der Ikterus ist eine bei circa 25 % der Frühgeborenen auftretende Symptomatik, deren Verlauf durch regelmäßige Blutkontrollen des Serum-Bilirubins kontrolliert werden muss. Das TcB misst die Farbe der Haut anhand ausgesendeter Lichtimpulse. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Bilirubin Messwerten der TcB und den klassischen Blutkontrollen gefunden [75]. Das dEMG besteht aus drei Elektroden und zeichnet durch das elektrischen Aktivitätssignal des Zwerchfellmuskels Herzfrequenz und Atemfrequenz auf. Im Gegensatz zum standardmäßig eingesetzten Impedanzplethymographen werden Bewegungsartefakte vermieden und quantitative Daten über die Zwerchfellaktivität gewonnen [56].

Ein weiteres Verfahren ist die *near-infrared spectroscopy* (NIRS) zum Monitoring der zerebralen Oxygenierung. Bisher wird die Sauerstoffversorgung des Gehirns anhand der peripheren arteriellen Sättigung bzw. Herzfrequenz mit dem Puloximeter abgeschätzt. Die NIRS erlaubt eine kontinuierliche Überwachung durch Emittierung von NIR Licht durch den Schädelknochen des Kindes [30].

Ein anderes Forschungsgebiet ist die Metabolomik. Sie stellt ein Teilgebiet der -omics Familie dar (griechisch omik = alles). Dazugehörige Technologien haben es sich zum Ziel gesetzt, einen möglichst umfassenden Zugang zu Zelle oder Organismus auf molekularer Ebene zu finden. In der Metabolomik geht es um die, wenn möglich, systematische Analyse aller vorhandenen Metabolite einer biologischen Probe. In der Theorie wird somit ein Einblick in den aktuellen Zustand eines Organismus gewonnen. Als biologische Probe können Plasma, Blut, Urin, Serum oder Liquorflüssigkeit verwendet werden [39].

Oben genannte Verfahren zeigen Entwicklungen der nicht-invasiven Diagnostik in der Neonatologie. Die Etablierung weiterer Techniken ist zu erwarten.

2.4 Humaner Geruchssinn in der Medizin

2.4.1 Physiologie der Sinnesmodalität Riechen

(Vergleiche zum Folgenden Physiologie, Behrends et al., Stuttgart: Thieme, 2017, Kapitel Der Geruchssinn S.711 ff, [9]) Der Geruchssinn ist die phylogenetisch älteste Sinnesmodalität des Menschen. Nach der Geburt verlässt sich das Neugeborene vor allem auf den Geruchssinn zum Auffinden der mütterlichen Nahrung, was zeitlebens Hauptkriterium zur Auswahl der Nahrung bleibt. Der Geruchssinn hat eine stark emotionale Komponente. Er kann unser allgemeines Wohlbefinden beeinflussen. Zudem wirken sich physiologische Reaktionen wie Hunger oder Durst auf unsere Geruchswahrnehmung aus.

In der Nase befindet sich neben der respiratorischen Schleimhaut, die die unteren zwei Nasenmuscheln bedeckt, die Riechschleimhaut. Diese befindet sich im oberen Teil der Nasenhöhle und nimmt dort einen Raum von 5 cm² mit circa 10 – 30 Millionen Riechzellen ein. Zwischen den Riechzellen befinden sich Stützzellen zur Abdichtung und Basalzellen, die sich teilen und Riech- und Stützzellen entwickeln können. Jede Riechzelle stellt eine primäre Sinneszelle dar, die auf der basalen Seite ein ableitendes Axon und auf der apikalen Seite ein Riechköpfchen mit Sinneshaaren (Zilien) besitzt. Das Axon zieht gebündelt mit den restlichen als *Nervus olfactorius* durch die Siebbeinplatte ins Gehirn. In den Zilien findet die eigentliche Geruchswahrnehmung statt, da sich dort die Rezeptormoleküle befinden. Dabei exprimiert jede Riechzelle nur eine der 400 in unserem Genom codierten Rezeptortypen, wobei jeder Typ eine Gruppe von Geruchsstoffen binden kann.

Wenn ein Duftstoff auf einen Rezeptor trifft, interagiert dieser im Sinne seiner Funktion als G-Protein gekoppelter Rezeptor mit einem G-Protein, was durch die Synthetisierung des *second messengers* cAMP Ionenkanäle öffnet und zur Auslösung eines Aktionspotenzials führt. Diese elektrischen Signale werden über den *Nervus olfactorius* zum *Bulbus olfactorius* weitergeleitet, dort verschaltet und dann zu den verarbeitenden Bereichen im Gehirn (Kortex, Hypothalamus, limbisches System) weitergeleitet. Je nach Duftstoff werden die verfügbaren Rezeptorentypen in unterschiedlichem Maß aktiviert, sodass ein charakteristisches Erregungsmuster im Gehirn ankommt. Dieses muss vom Gehirn durch Vergleich mit anderen Mustern zur endgültigen Geruchswahrnehmung verarbeitet werden [9].

Durch dieses Prinzip kann der Mensch schätzungsweise eine Billionen Gerüche unterscheiden [21].

2.4.2 Molekularchemischer Hintergrund eines Geruchs

Schon in der Antike nutzte man die Sinnesmodalität Riechen zur Diagnostik von Krankheiten. Der Geruch von gärenden Äpfeln, der später als Aceton identifiziert wurde, wurde als Marker für diabetisches Koma identifiziert [35]. Ein anderes Beispiel des Potenzials des Geruchssinns ist die Anekdote des Katers Oscar aus den Vereinigten Staaten, der Anlass zur Hypothese gab, ob er den bevorstehenden Tod der Bewohner seines Pflegeheims voraussagen konnte [32].

Die zugrunde liegende Substanz eines Geruchs sind VOCs. Dabei handelt es sich um kohlenstoffbasierte, chemische Verbindungen, die bei metabolischen Prozessen aufgrund ihrer flüchtigen Eigenschaften aus Flüssigkeiten oder Festkörpern freigesetzt werden [102]. In jeder menschlichen Zelle finden während ihres Lebenszyklus diese metabolischen Prozesse statt, um auf lokale oder systemische Stimuli zu reagieren [17]. Zum Beispiel werden Ketone beim Glucoseabbau produziert, wohingegen Acetone wiederum beim Abbau der Ketone freiwerden [51]. Bei einer Entzündungsreaktion muss die Zelle mit der Anpassung des Metabolismus reagieren, wodurch sich entstehende VOCs verändern.

Neben körpereigenen VOCs existieren VOCs nicht tierischen Ursprungs. Sie können mikrobiellen (Bakterien, Pilzen, Viren) oder nicht lebendigen (Holz, Stein, Kunststoff) Ursprungs sein. Erstgenannte sind für infektiöse Erkrankungen von besonderem Interesse. VOCs können als Hintergrundrauschen auftreten und ohne Interaktion ein- und ausgeatmet bzw. auf- und abgegeben werden wie zum Beispiel die Geruchsstoffe eines Parfums. Sie können ebenfalls mit tierischem Gewebe wechselwirken und sich im Körper auf unbestimmte Zeit anreichern, wie zum Beispiel Polyvinylchlorid (PVC). Diese Gruppe eignen sich zur Überwachung der Exposition von Umwelteinflüssen und -toxinen [102].

2.4.3 Quantitative und qualitative Charakterisierung von Geruchsproben

Die durch den Zellzyklus entstehenden VOC-Moleküle können zur Analyse genutzt werden. Vorteilhaft ist die Löslichkeit dieser im Blut, wodurch sie durch die Blutzirkulation fernab von dem Ursprungsgewebe messbar sind. Die Verfügbarkeit ist dabei abhängig von ihrer Löslichkeit im Blut und ihrer vorhandenen Konzentration im Gewebe [17].

Bisher sind VOCs im Blut [72], auf der Haut [71], dem Urin [73], dem Stuhl [6] und der Expirationsluft [87] nachgewiesen worden. Dabei sind VOC-Untersuchungen hauptsächlich in der Atemluft als nicht-invasives Analyt etabliert. Mit dem IMS wurde die Sarkoidose [19] und das Lungencarcinom [49], mit den elektronischen Nasen die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) [42] und das obstruktive

Schlafapnoesyndrom [92] beschrieben. Für die ausgewählte Probe ist die Auswahl einer passenden Auffang- und Konservierungsmethode sowie eines geeigneten Sensors unabdingbar [39].

Ein Ziel der Analyse von Geruchsproben ist deren Nutzen zur Diagnostik von Erkrankungen. Dazu werden die VOCs in der Probe quantitativ und qualitativ untersucht und *Peaks* können auf ihr Auftreten im Zusammenhang mit einer Pathogenität überprüft werden. Ein Vergleich mit einer Referenzprobe eines gesunden Probanden erleichtert das Auffinden von Biomarkern [17].

Herausforderungen der Etablierung der Diagnostik mittels VOC-Analyse ist das Fehlen von wiederholt getesteten Biomarkern. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass wenig universell anwendbare und austauschbare Geräte mit einem einheitlich genutzten Verfahrensprotokoll vorhanden sind [16]. Zudem können Faktoren wie Alter oder Geschlecht des Patienten, die Einnahme von Medikamenten oder das Bestehen einer Schwangerschaft die Zusammensetzung und Anteile der körpereigenen VOCs beeinflussen [100].

Die Analyse der VOC-Moleküle könnte bisherige Diagnostikmethoden bereichern, da es ein nicht-invasives sowie schnelles Prinzip darstellt.

2.5 Diagnostik mittels artifiziellem Geruchssinn

2.5.1 Technischer Hintergrund der Analyseverfahren

Es existieren zwei unterschiedliche Analyseverfahren von VOCs:

Chemische Analysemethoden trennen die Probe mittels verschiedener technischer Verfahren anhand ihrer chemischen oder physikalischen Eigenschaften und identifizieren sie durch den Vergleich mit Datenbanken. Es gibt verschiedene Trennungsmethoden: Eine Möglichkeit stellen Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance*, NMR) basierte Verfahren dar, die auf der unterschiedlichen energetischen Anregung von Atomkernen im elektrischen Magnetfeld beruhen. Durch das dadurch messbare elektrische Spektrum können die VOCs identifiziert werden. Es enthält auch Informationen über deren quantitativen Anteil. Eine weitere Möglichkeit bietet die Massenspektrometrie (MS). Sie charakterisiert VOCs anhand ihres Masse-zu-Ladungs-Verhältnisses (m/z). Dieses Verhältnis wird durch eine Beschleunigung der Probe nach vorheriger Ionisierung im elektrischen Feld und deren anschließende Trennung anhand ihrer elektrischen Eigenschaft und ihrer Größe bestimmt. Der Analyt wird anschließend mit einer Referenz-Datenbank verglichen und identifiziert. Meist geht der MS eine

Separationsmethode in Form einer Flüssigkeitschromatographie (*liquid chromatography*, LC), Gaschromatographie (*gas chromatography*, GC) oder Multikapillarsäule (*multi-capillary-column*, MCC) voraus. Dort interagieren die Metabolite mit der jeweiligen stationären Phase der Chromatographiesäule und benötigen je nach chemischen Eigenschaften eine unterschiedliche Zeitspanne, die Retentionszeit, zur Durchquerung der Säule. Dadurch wird die Probe in ihre Bestandteile aufgetrennt [3]. Ein weiteres Spektrometrierfahren ist die Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (IMS). Das Verfahren nutzt die unterschiedliche Ionenmobilität der einzelnen Analyte im elektrischen Feld. Ihr kann die MS zur Identifizierung des Analyts nachgeschaltet werden sowie eine GS, LS oder MCC zur Vorseparierung voraus gehen. Durch diese Vorseparierung wird die Fähigkeit zur Trennung komplexer Probemischungen erhöht. Zudem wird die Identifizierung der Bestandteile anhand der Ionenmobilität aus der IMS Messung und der Retentionszeit aus GS, LS oder MCC Messung durch Abgleich mit einer bereits vorhandenen Referenz-Datenbank präziser. Es existieren verschiedene Typen von IMS, wobei zwei verbreitete Formen exemplarisch dargestellt werden sollen: Das Driftzeit-Mobilitäts-Spektrometer (*drift time mobility spectrometer*, DTIMS) stellt die klassische Form der IMS Typen dar. Dort werden die Ionen durch ein homogenes, kontinuierliches elektrisches Feld in einer mit Gas gefüllten Röhre beschleunigt und aufgetrennt. Im Gegensatz dazu wechselt in dem Mobilitäts-Spektrometer mit asymmetrischer Hochfeldwellenform (*field asymmetric waveform ion mobility spectrometer*, FAIMS) das elektrische Feld zwischen einer Hoch- und Niedrigspannung, was sich auf die Ionenmobilität auswirkt. Durch beide Methoden werden unterschiedliche Auftrennungen des Analyts erreicht [26].

Mustererkennungsbasierte Verfahren bilden eine andere Strategie zur VOC-Analyse einer Probe. Diese ahmen die Physiologie des menschlichen Geruchssinns nach, in dem die VOCs unmittelbar mit einer Reihe von spezifischen Sensoren interagieren können. Je nach der chemischen Zusammensetzung der VOCs verbinden sich die einzelnen Bestandteile in unterschiedlichem Maße mit einem oder mehreren Sensoren und es entsteht ein charakteristisches Bindungsmuster. Dieses Muster wird mit Mustererkennungsalgorithmen ausgewertet und kann mit bekannten Mustern verglichen werden. Die Bestandteile werden also nicht einzeln identifiziert, sondern anhand ihrer Zusammensetzung im Vergleich zu bekannten Proben klassifiziert. Zu dieser Analysemethoden gehören alle elektrischen Nasen, auch *eNoses* genannt [102].

2.5.2 Anwendungen der Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie

Die Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie wurde bereits zur nicht-invasiven Diagnostik verschiedener Erkrankungen bei Erwachsenen erfolgreich eingesetzt.

Bunkowski *et al.* [19] konnten einen potenziellen Biomarker aus der Expirationsluft bei Sarkoidose-Patienten mittels MCC/IMS identifizieren. Ebenso wurden mithilfe des IMS verschiedene Formen der Lungenkarzinome voneinander unterschieden [49].

Hinsichtlich der Diagnostik von Infektionen konnten bereits Isopentanol, Formalaldehyd, Methylmercaptan und Trimethylamin als bakterienspezifische VOCs nachgewiesen werden [15]. Bei den Bakterienkulturen von *Escherichia coli* [67] und von *Pseudomonas aeruginosa* [58] konnten mittels MCC/IMS ausschließlich für sie charakteristische VOCs ermittelt werden. Diese Resultate wurden am Menschen überprüft und es konnten VOCs von *Pseudomonas aeruginosa* in der Expirationsluft infizierter Patienten identifiziert werden [68].

In der Pädiatrie wurden bereits Forschungen unter Verwendung des FAIMS bei Frühgeborenen mit Sepsis durchgeführt, die Kinder mit LOS von Kindern ohne diagnostizierte Sepsis anhand analysierter VOCs in Stuhlproben unterscheiden konnten [10].

2.5.3 Anwendungen der elektronischen Nasen

Die eNose wurde ebenso zur nicht-invasiven Diagnostik bei Frühgeborenen eingesetzt.

Sowohl Kinder mit jeweils BPD [11] oder mit NEC [29] konnten von gesunden Kontrollgruppen mittels VOC-Analyse von Stuhlproben unterschieden werden. Gleiches konnte bei der BPD durch Entnahme von Trachealaspirat erreicht werden [88]. Berkhout *et al.* [12] konnten Frühgeborene mit LOS bis zu drei Tage vor dem Auftreten von klinischen Symptomen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe anhand ihrer Stuhlproben erkennen.

2.5.4 Grundlagen der Arbeit

Als Basis für die durchgeführten Untersuchungen wurden die Vorergebnisse von Steinbach *et al.* [96] verwendet, die bereits mittels MCC/IMS die Inkubatorluft von 17 Neugeborenen untersucht haben und anhand ihrer VOC-Profile belegte und leere Inkubatoren unterscheiden konnten. Der von Frau Steinbach erhobene Datensatz wird in der hier vorliegenden Arbeit als „Datensatz Operator 2“ (Op2) bezeichnet. Die Inkubatorluft wurde ausgewählt, da sie ein jederzeit zugängliche und nicht-invasive Probe ist. Der Versuchsaufbau haben wir

übernommen, sodass wir die vorigen Untersuchungen weiterführen und vergleichen können. Ziel war die Vergrößerung der Probandenanzahl sowie die Erweiterung der Fragestellung.

2.6 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Ziel der Forschungsarbeit ist die Etablierung einer Methode zur Analyse der VOCs im Inneren eines Säugling-Inkubators für den Einsatz in der nicht-invasiven Diagnostik. Es wurden zwei verschiedene Methoden angewendet: Messungen mit MCC/IMS und mit der elektronischen Nase *Cyranose 320*.

Zunächst sollte geklärt werden, welche VOCs vom Kind und welche aus der Umgebung stammen. Dazu wurden erst sterile, unbenutzte Inkubatoren und belegte Inkubatoren zur Erstellung eines kindsspezifischen VOC-Musters gemessen. Durch Varianz des Versuchsaufbaus sollten potenzielle Fehlerquellen und Störfaktoren ermittelt werden. Anschließend sollte das System als *Proof of Principle* Experiment in definierten klinischen Situationen getestet werden.

Den Messungen und Analysen gingen folgende Fragestellungen voraus:

- Eignen sich die MCC/IMS und elektronische Nase zur Messung der von Neugeborenen abgegebenen VOCs in der Inkubatorluft?
- Lassen sich Störfaktoren aus der Umwelt identifizieren? Wenn ja, welche?
 - Einfluss des Faktors „Person“ durch Angehörige und Pflegepersonal
 - Einfluss des Operators
 - Einfluss des Inkubatormodells
 - Einfluss der Luftfeuchtigkeit und Temperatur im Inkubator
- Kann ein leerer Inkubator von einem belegten Inkubator mit Kind unterschieden werden?
- Können Mehrlinge voneinander unterschieden werden?
- Kann der medizinische Zustand des Kindes anhand der VOCs der Inkubatorluft beurteilt werden?
 - Laborparameter Bilirubin und Glucose

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Geräte

Produkt	Hersteller
Inkubator THERMOCARE Vita, WY2402	Weyer GmbH, Kürten-Herweg, Deutschland
Giraffe Omnibed Carestation	Fritz Stephan GmbH, Gackenbach, Deutschland
MCC/IMS BreathDiscovery „BD29“	B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland
Laptop Dell Vostro 3558, Windows 7 Professional	Dell GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland
Cyranose 320	Sensigent, Kalifornien, USA
Laptop Dell Latitude D630, Windows 7 Professional	Dell GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

3.1.2 Verbrauchsmaterialien

Produkt	Hersteller
Perfluorethylenpropylen (FEP) -Schlauch, transparent Innendurchmesser 1,58mm Außendurchmesser 3,18mm	Carl Roth GmbH+Co.KG, Karlsruhe, Deutschland
Gewindeflasche transparent ohne Ausgießring u. Kappe, 100ml	DWK Life Sciences GmbH, Mainz, Deutschland
Synthetische Luft (20,5± 0,5% O ₂ in N ₂) ALPHAGAZ; Behälterbezeichnung S10, Druck bei 15°C 200bar, Inhalt 10 L oder 50 L	Air Liquide HmbH, Düsseldorf, Deutschland
Pasteurpipetten, ohne Wattestopfen, Kalksoda- Klarglas, Gesamtlänge 150mm	Carl Roth GmbH+Co.KG, Karlsruhe, Deutschland
Polytetrafluorethylen (PTFE) -Schlauch, milchig Innendurchmesser 3 mm Außendurchmesser 4 mm	Bohlender GmbH, Grünsfeld, Deutschland

3.1.3 Software

Software	Hersteller
VisualNow 3.7	B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland
VOCan 3.7	B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland
R i386 3.3.3	R Studio, Boston, USA
Microsoft Office 2016	Microsoft Corporation, Redmond, USA
RapidMiner Studio Free 8.2.001	RapidMiner GmbH, Dortmund, Deutschland
PCnose + 10.13	Sensigent, Baldwin Park, USA
GnuPlot 5.2 Patchlevel 6a	SourceForge, San Diego, USA

3.2 Methoden

3.2.1 Probanden

In die Studie schlossen wir Frühgeborene (Gestationsalter < 37 vollendete SSW) ein, die nach Geburt in einem Säuglingsinkubator therapiert werden mussten.

Zu jedem Probanden dokumentierten wir auf Station die Laborergebnisse vom gleichen Tag, die Medikation, die Ernährungsform und die Vitalparameter. Ebenso notierten wir die Temperatur, Luftfeuchtigkeit sowie Inhalt des Inkubators ([Abbildung 10-1](#)). Zu einem späteren Zeitpunkt ergänzten wir aus dem Kliniksystem die Diagnosen und Ergebnisse aus der Mikrobiologie.

3.2.2 Ethikvotum

Die Studie führten wir im Forschungslabor und der Kinderintensivstation der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie der Universität des Saarlandes in Homburg (Deutschland) durch. Sie wurde durch die Ethikkommission Saarbrücken genehmigt (Kenn-Nr. 276/17). Die Erziehungsberechtigten der Studienteilnehmer wurden vorher über Durchführung und Ablauf des Experiments aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.2.3 Ionenmobilitätsspektrometrie

3.2.3.1 Messaufbau IMS

Zur Analyse der Inkubatorluft platzierten wir das MCC/IMS Gerät (*BreathDiscovery BD29*, B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland), ein mit Aufzeichnungsprogramm *VOCan* und

Analyseprogramm *VisualNow* ausgestatteter Laptop sowie eine Gasflasche mit synthetischer Luft auf eine rollbare Eigenanfertigung ([Abbildung 3-1](#)).



Abbildung 3-1 Versuchsaufbau des IMS auf Station

Auf dem Metallwagen befanden sich das MCC/IMS (1), die gesicherte Gasflasche (2) und der Laptop (3). Ein FEP-Schlauch (5) verband den Inkubatorinnenraum (4) mit dem Probenanschluss (*Sampling In*) des MCC/IMS. Den Schlauch steckten wir durch Gummiöffnungen (6) am Fußende in den Inkubator. Wir haben eine Vorrichtung (7) zur Befestigung des Probenschlauch hergestellt.

Mittels eines Schlauchs aus Perfluorethylenpropylen (FEP) stellten wir eine Verbindung zwischen der *Sampling In* Öffnung am MCC/IMS und dem Inkubator her. Zur Vermeidung von Kontaminationen zwischen verschiedenen Inkubatoren deckten wir das Ende des Schlauchs mit einer sterilen Glaspipette ab, die nach Beendigung des Versuchs verworfen wurde. Zur Probenaufnahme steckten wir den Schlauch mit Pipette durch seitliche Gummiöffnungen am Fußende, die als Eingänge für medizinisches Equipment benutzt werden, circa 10 cm in den Inkubator ([Abbildung 3-2](#)).

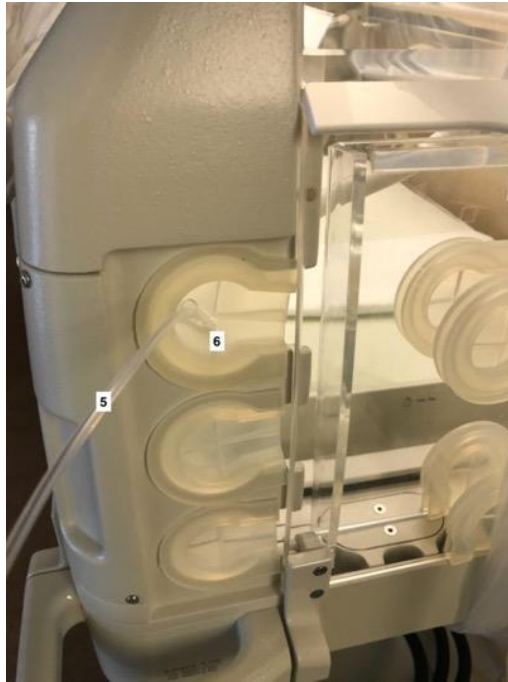


Abbildung 3-2 Probenentnahme am Inkubator mittels IMS

Den FEP-Schlauch (5) deckten wir mit einer Glaspipette (6) ab, welchen wir dann in den Inkubator steckten.

Mit Einmalhandschuhen dichteten wir den Spalt zwischen Probenschlauch und Glaspipette manuell ab. Dabei sollte die obligatorische Händedesinfektion vor Probenaufnahme aufgrund des starken Eigengeruchs des Desinfektionsmittels einige Minuten zurückliegen. Dann starteten wir die Messung, währenddessen durfte das Gerät nicht bewegt werden.

Zur Messung der Raumluft stellten wir eine Vorrichtung zur Befestigung des Probenschlauch am Wagen her. Dort wurde der Schlauch während der Probennahme für 20 Sekunden eingeklemmt.

3.2.3.2 Messesequenz

Jede Messung lief nach vorprogrammierter Sequenz der Analyse Software *VOCan* ab ([Tabelle 3-1](#)).

Tabelle 3-1 Verwendete Messsequenz für Messungen der belegten Inkubatoren

flow drift	100
flow mcc	150
flow sample	100
sampling duration	20
wait with progress	10 Sekunden Pause
wait for user ok	Weiter mit OK
sample ID	00xx
comment	Inkubator Kind
Prog	Pump
wait with progress	10 Sekunden Pause
sample ID	Feuchte Null (FN)
comment	00xx
Prog	FN
wait with progress	10 Sekunden Pause
sample ID	Raumluft (RL)
comment	00xx
Prog	Pump
wait with progress	10 Sekunden Pause

Zur Probenaufnahme wurde für 20 s die Luft eines belegten Inkubators eingesaugt („*sampling duration*“). Nach zehneckündiger Pause („10 Sekunden Pause“) begann die Analysesequenz für 12 min. Die Messung benannten wir nach einem Pseudonym für das Frühgeborene („*sample ID 00xx*“). Nach einer weiteren zehneckündigen Pause („10 Sekunden Pause“) wurde zur Spülung der Probenschleife eine Feuchte Null („FN“) mit angefeuchteter synthetischer Luft durchgeführt. Als Referenz haben wir abschließend die Raumluft („RL“) gemessen.

Zur Vermessung der leeren Inkubatoren verwendeten wir eine verkürzte Messsequenz (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2 Verwendete Messsequenz für Messungen der leeren, gereinigten Inkubatoren

flow drift	100
flow sample	100
flow mcc	150
Sampling duration	20
Sample ID	Inkubator Kind
Comment	00xx
Sample Type	sample
Prog	Pump
Wait with progress	10 Sekunden Pause

Zur Probenaufnahme wurde ebenfalls die Luft des leeren Inkubators für 20 s eingesaugt („*sampling duration*“). Die daran anschließende Messung benannten wir nach der krankenhausinternen Identifizierungsnummer („*sample ID*“). Durch Einstellen eines Wiederholungsalgorithmus wiederholte sich nach zehnssekündiger Pause („10 Sekunden Pause“) die Sequenz. Dadurch sammelten wir zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgende Wiederholungsmessungen.

Gerätestellungen können [Tabelle 3-3](#) entnommen werden.

Tabelle 3-3 Geräteeinstellungen des MCC/IMS

	MCC/IMS
Säule	OV – 5 (Multichrom Ltd. Novosibirsk, Russland)
Säulentemperatur	40 °C
Probennahmedauer	20 s
Probennahmegeschwindigkeit	100 ml/min
MCC Geschwindigkeit	150 ml/min
Driftgeschwindigkeit	100 ml/min
Trägergas	Synthetische Luft (20 ± 0,5% O ₂ in N ₂ , Reinheit ≥ 99,999 mol%)
Ionisierung	Ni ⁶³ (95 MBq)
Ionentrennung	Driftröhre (330 V/cm, 0,12 m)
Messungsmodus	positiv

3.2.3.3 Funktionsprinzip Ionenmobilitätsspektrometrie

Das IMS wurde in den 70er Jahren unter dem Namen „Plasma Chromatograph“ entwickelt und zu Beginn vor allem für militärische und sicherheitstechnische Zwecke wie die Detektierung von illegalen Drogen genutzt [7]. Im späteren Verlauf wurde das Verfahren für andere

Anwendungsbereiche verwendet z.B. in der Qualitätssicherung für Lebensmittel oder Überprüfung der Luftqualität [26]. Heute findet das IMS Anwendung in der Medizintechnik. Für die arbeitsmedizinische Sicherheitsüberprüfung wurde ein MCC/IMS für die Quantifizierung der Exposition des Anästhetikums *Sevofluran* für das medizinische Personal von Anästhesie und Chirurgie eingesetzt [59]. Ebenso wurde die Ausatemluft als Probe für klinische Fragestellungen getestet. Ein Beispiel ist die therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung des Narkotikums *Propofol* während der Narkoseaufrechterhaltung [18]. Ein weiteres Beispiel ist die Diagnosesicherung mittels MCC/IMS bei Patienten mit Lungenkarzinom [105].

Das in dieser Arbeit verwendete IMS [8,26,27] baut sich aus vier Bestandteilen auf: dem Probeneingangssystem, der Ionisierungszone, der Trennungszone und dem Messbereich. In [Abbildung 3-3](#) ist ein Schema eines IMS mit vorgeschalteter Multikapillarsäule (MCC/IMS) zu sehen.

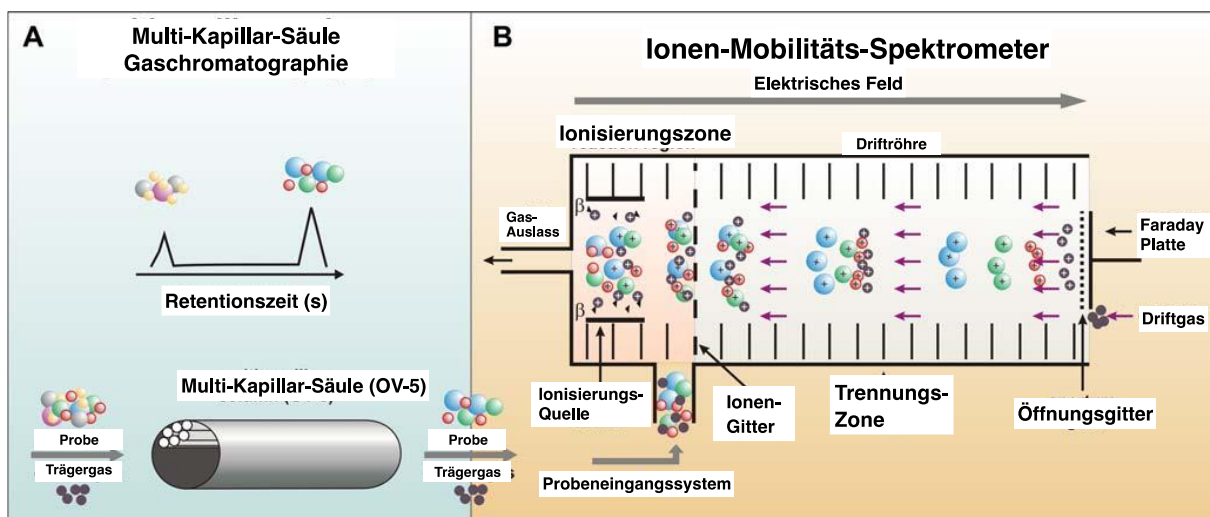


Abbildung 3-3 Aufbau eines MCC/IMS: Schema (A) einer Multi-Kapillar-Säule verbunden mit (B) einem Ionen-Mobilitäts-Spektrometer (modifiziert nach [55])

Das Probengasgemisch wurde mittels Pumpe und synthetischer Luft als Trägergas dem System zugeführt. Nach Vortrennung des Probengemisches in einer Multi-Kapillar-Säule (siehe unten) wurden die zu untersuchenden VOCs via Probeneingangssystem in die Ionisierungszone geleitet.

In der Ionisierungszone befindet sich ein beta-Strahler (radioaktives Nickel-63, 95 MBq). Der Strahler stellt reaktive Ionen durch die Ionisation des dortigen Gases bereit. Der *Peak* dieser Ionen ist als sogenannter *Reactant Ion Peak* (RIP) im IMS Chromatogramm zu sehen. Wird die gasförmige Probe in die Ionisierungsregion eingeleitet, reagieren die Ionen mit den Molekülen

der Probe. Es werden positiv oder negativ geladene Monomer- bzw. je nach Konzentration Dimer- oder Trimer-Ionen des Analyts hergestellt.

Durch ihre Ladung gelangen die Ionen durch ein sich alle 100 ms für 300 μ s öffnendes *Bradbury-Nielson* Gitter in die Trennungszone. Diese besteht aus einer Driftröhre, in der die Ionen durch das elektrische Feld mit 330 V/cm beschleunigt werden. Dabei kollidieren sie mit Gasmolekülen des dortigen Driftgases. Je nach Größe und Form der Ionen werden sie unterschiedlich schnell abgebremst und erreichen eine spezifische Driftgeschwindigkeit.

Im Messbereich treffen die ionisierten Moleküle der Probe abhängig von ihren chemischen Eigenschaften unterschiedlich schnell auf eine *Faraday*-Platte, die als Detektor dient. Dort erzeugen sie ein elektrisches Signal, das von der Software *VOCan* abhängig von der Intensität in Volt aufgezeichnet wird. Die ebenso registrierte Driftgeschwindigkeit gibt an, wie lange ein spezifisches Molekül durch das elektrische Feld bis zur Messung an der *Faraday*-Platte braucht. Sie wird anhand verschiedener Konstanten wie Länge der Driftröhre (12 cm) oder Temperatur (40 °C) normiert und als inverse Ionenmobilität/Driftzeit $1/K_0$ dargestellt.

Die Analyse komplexer und humider Verbindungen wie der Ausatemluft wird durch Kombination des IMS mit anderen technischen Verfahren präziser. Problematisch ist bei alleiniger Nutzung die Clusterbildung der Wassermoleküle aus der angefeuchteten Atemluft mit Molekülen der Probe. Zudem besitzen viele molekulare Bestandteile von physiologischen Stoffgemischen eine ähnliche Ionenmobilität [8]. Der in dieser Forschungsarbeit verwendete *BreathDiscovery* ist ein IMS mit vorgeschalteter MCC [91]. Diese ist aufgrund der vergleichbaren Konditionen hinsichtlich des Gasflusses und Arbeitstemperatur kompatibel. Das verwendete Gerät besteht aus 20 cm langen Röhren mit circa 3 mm Gesamtinnendurchmesser. Jede Röhre setzt sich aus einzelnen Kapillaren zusammen, die innen mit Silikon als stationäre Phase beschichtet sind. Die Ionen brauchen durch Wechselwirkung mit der stationären Phase eine individuelle Zeitspanne, die Retentionszeit, zur Durchquerung der Säule.

Anhand der oben genannten Parameter Retentionszeit, Driftzeit und Intensität können die Bestandteile einer beliebigen Probe charakterisiert werden. Sie werden dreidimensional oder zweidimensional mit der Intensität in farblicher Abstufung mit der Software *VisualNow* in einem Chromatogramm, der *Heatmap*, dargestellt. [Abbildung 3-4](#) zeigt exemplarisch eine drei- und zweidimensionale *Heatmap*. Diese können zur weiteren Auswertung verwendet werden. Alle genannten Parameter sind spezifisch für das verwendete Gerät.

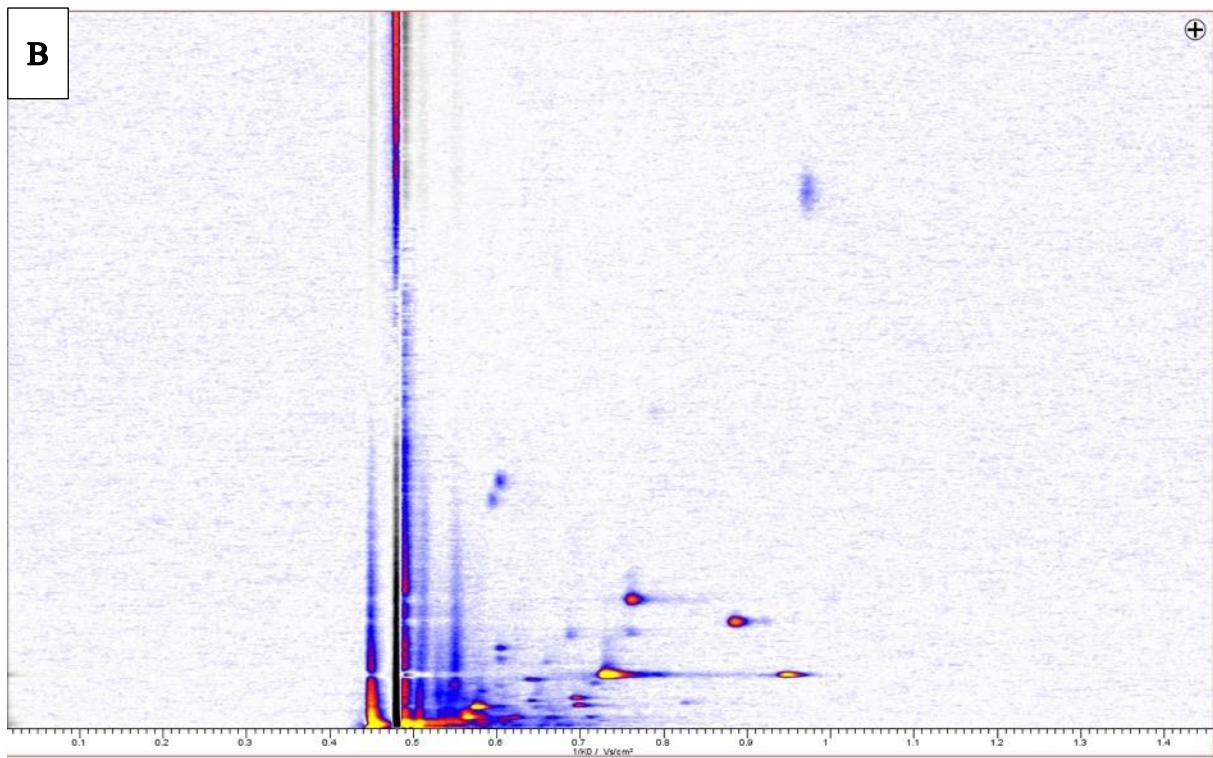
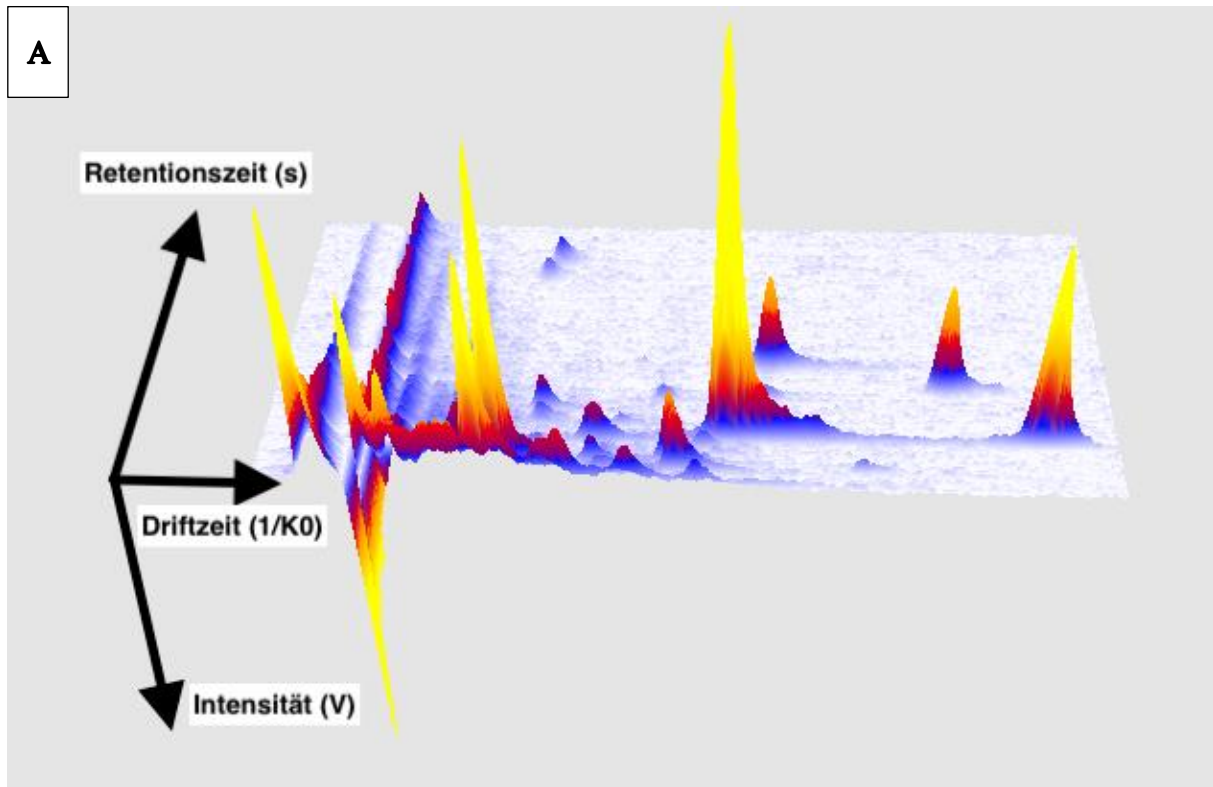


Abbildung 3-4 Schema einer *Heatmap*: (A) dreidimensionale Darstellung mit der Driftzeit ($1/K_0$) auf der X-Achse, der Retentionszeit (s) auf der Y-Achse und der Intensität (V) auf der Z-Achse in farblicher Abstufung ; (B) zweidimensionale Darstellung mit der Driftzeit auf der X-Achse, der Retentionszeit auf der Y-Achse und der Intensität in farblicher Abstufung

3.2.3.4 Klassifizierung der generierten Daten

Nach oben beschriebener Messsequenz sammelten wir Mehrfachmessungen in zeitlichen Abstand von mindestens 24 Stunden von jedem Kind im Säuglingsinkubator. Zudem haben wir nicht belegte, gereinigte Inkubatoren vermessen. Dort führten wir unmittelbar aufeinander folgende Wiederholungsmessungen sowie Mehrfachmessungen im Abstand von mindestens 24 Stunden durch.

Gesammelte Daten gruppierten wir mit der Software *VisualNow 3.7* zu sogenannten Sets. Dazu wählten wir alle für die Fragestellung relevanten Messungen aus. Dann ordneten wir die Daten zu den gewünschten Klassen zu, um Intensitätsunterschiede oder das Auftreten bzw. Fehlen eines *Peaks* in einer Klasse im Vergleich zu einer anderen beurteilen zu können. Gemeinsam mit Frau Annika Scheuerle wurden weitere Proben analysiert und der vorhandene *Layer* aus unserer Arbeitsgruppe (siehe Abschnitt 3.2.3.5.) um die neu detektierten *Peaks* erweitert.

Folgende Sets haben wir gebildet ([Tabelle 3-4](#)).

Tabelle 3-4 Übersicht gebildeter Sets

Setnummer	Set	Klassifizierung
1	Inkubator leer vs. Inkubator mit Neugeborenen	Vergleich der belegten Inkubatoren mit Kind gegen leere gereinigte Inkubatoren
2	Inkubator Schwankungen	Vergleich der Wiederholungsmessungen der leeren Inkubatoren gegeneinander
3	Datensatz Operator 1 vs. Operator 2	Gruppierung der Daten nach durchführendem Operator
4	Datensatz Operator 2 vs. Operator 3; 1. Messung	Gruppierung der Daten der ersten Wiederholungsmessung nach durchführendem Operator
5	Datensatz Operator 2 vs. Operator 3; 3. Messung	Gruppierung der Daten der dritten Wiederholungsmessung nach durchführendem Operator
6	Giraffe vs. Standard	Vergleich von verschiedenen Inkubatortypen gegeneinander
7	Inkubatoreinstellungen Temperatur	Vergleich der 20 höchsten Temperaturwerten im belegten Inkubator gegen 20 niedrigste
8	Inkubatoreinstellungen Luftfeuchtigkeit	Vergleich der 20 höchsten Luftfeuchtigkeitswerten im belegten Inkubator gegen 20 niedrigste
9	Zwilling	Vergleich von Mehrlingsgeburten gegeneinander
10	Drilling	Vergleich von Mehrlingsgeburten gegeneinander
11	Vierling	Vergleich von Mehrlingsgeburten gegeneinander
12	Bilirubin	Gruppierung von Kindern mit den 20 höchsten Bilirubin Werten gegen 20 niedrigste
13	Glucose	Gruppierung von Kindern mit den 20 höchsten Glucose Werten gegen 20 niedrigste

3.2.3.5 Auswertung der IMS – Daten

Die gebildeten Sets werteten wir mit der Software *VisualNow 3.7* aus. Die Software erstellt ein IMS Chromatogramm mit der Driftgeschwindigkeit ($1/K_0$) auf der X-Achse, der Retentionszeit pro Sekunde auf der Y-Achse und mit der Intensität in Volt als farbliche Kodierung in der dritten Ebene.

Die aufgetrennten Substanzen werden als *Peaks* sichtbar und können manuell markiert werden. Durch Verändern der Skalierung der X- und Y-Achse sowie des *Amplify*-Werts werden möglichst alle relevanten *Peaks* aufgezeichnet. Die *Amplify* Funktion regelt die dargestellte Intensität, das heißt je höher er ist, desto schwächer kann das gemessene Signal sein, um dennoch angezeigt zu werden. Die markierten *Peaks* können als gemeinsamer *Layer* gespeichert werden.

Als Basis verwendeten wir ein in unserer Arbeitsgruppe für Inkubatoratmosphärenluft entwickeltes und auf wesentliche *Peaks* reduziertes *Layer* [96]. Dieser wurde auf unsere generierten Daten angepasst und um alle nicht erfassten *Peaks* manuell erweitert. 108 *Peak*positionen konnten wir so systematisch untersuchen. [Tabelle 10-1](#) zeigt den verwendeten *Layer*. Dabei sind die bereits publizierten *Peaks* von Steinbach *et al.* [96] mit der Abkürzung P und die im Tandem von Frau Scheuerle und von mir gefundenen neuen Signale mit A oder L benannt, um potenzielle Störsignale nachverfolgbar zu machen.

Die statistische Auswertung haben wir ebenfalls mit Hilfe von *VisualNow* durchgeführt. Dabei wendeten wir den *Mann-Whitney-U-Test* (Signifikanzlevel U) mit anschließender Bonferroni Korrektur zur Vermeidung einer α -Fehler-Kumulation und Verbesserung der Teststärke an. Das Signifikanzlevel wählten wir ab einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Zur Erhöhung der Spezifität wurde ein Schwellenwert anhand des Mehrfachen der Hintergrundspannung festgelegt. Wir sortieren einen *Peak* innerhalb eines Sets aus, wenn seine Signalstärke nicht mindestens bei drei Messungen innerhalb einer Klasse den Schwellenwert übertroffen hat [2,108]. Zur Ermittlung der Hintergrundspannung wurde in einem peakfreien Areal der *Heatmap* (Driftzeit 1/K0: 1,256; Retentionszeit RT: 519,9; Radius 1/K0: 0,003 V, Radius RT: 23,8) anhand je 23 Einzelmessungen belegter und unbelegter Inkubatoren die maximale Signalstärke und der Mittelwert der erhobenen Werte berechnet (2 mV). Wir verwendeten anschließend das Vierfache der Hintergrundspannung als Schwellenwert.

Signale mit einem Signifikanzlevel U $p < 0,05$, bei welchem nach Bonferroni-Korrektur eine α -Fehler-Kommunikation nicht ausgeschlossen werden konnte, gelten als nicht signifikant unterschiedlich und wurden folgend zur Unterscheidung als relevante sowie als tendenziell unterschiedliche *Peaks* bezeichnet.

Zur Identifikation der relevanten *Peaks* verglichen wir ihre Retentions- und Driftzeiten mit der Substanzdatenbank 20160426_SubstanzDbNIST_122_st_layer (B&S Analytik GmbH, 2016).

Zur weiteren Analyse erstellten wir mithilfe eines von Baumbach und Kolleg:innen (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) in *RapidMinder Studio Free* 8.2.001 geschriebenen und zur Verfügung gestellten Skripts Entscheidungsbäume [50], die die Zuordnung einer Probe zu einer Klasse durch Kombination mehrerer *Peaks* ermöglichen.

3.2.4 Elektrische Nase *Cyranose 320*

3.2.4.1 Messaufbau

Nach Starten des Geräts benötigt die *Cyranose 320* (Sensigent, Kalifornien, USA) 320 s Vorlaufzeit zum Aufwärmen. Danach schlossen wir das Gerät an der *Purge Inlet* Öffnung durch einen Schlauch aus Polytetrafluorethylen (PTFE) an die Gasflasche an. Mit Auswählen der Sequenz „*Purge Chamber*“ auf dem Bildschirm wird eine für 6 min andauernde Spülung der Elektroden durchgeführt. Dazu sollte die Gasflasche auf circa 2 bar aufgedreht werden.

Zur Messung steckten wir die Probenaufnahme-Nadel auf die dafür vorgesehene Öffnung am Gerät und bedeckten sie mit einem circa 10 cm langen FEP Schlauch. Diesen autoklavierten wir zur Kontaminationsvermeidung nach jedem Inkubatorwechsel. Dann brachten wir die Nadel circa 10 cm tief in die Gummiöffnung am Fußende des Inkubators ein ([Abbildung 3-5](#)).

Mit Auswahl des Menüpunkts „*Identify Run*“ startete die Messsequenz.



Abbildung 3-5 Messaufbau der *Cyranose 320* auf Station

Die *Cyranose 320* (1) verbanden wir durch den FEP-Schlauch (2) mit der Gasflasche (3). Die Nadel (4) zur Probenaufnahme steckten wir in die Gummiöffnung (5) am Fußende des Inkubators.

3.2.4.2 Messsequenz

Bevor die eigentliche Inkubatormessung beginnen kann, muss die *Cyranose 320* auf die gewünschte Probenart kalibriert werden. Dies geschieht durch Auswahl des Menüpunkts

„*Train*“, wodurch eine Trainingssequenz startet. In dieser sind sechs verschiedene leere Gruppen eingespeichert. Jede Gruppe beproben wir mit Referenzmessungen einer Geruchsart (jeweils drei Gruppen mit leeren sowie belegten Inkubatoren). Danach führt die *Cyranose 320* automatisch eine Kreuzvalidierung (Menüpunkt „*Cross Validation*“) durch und überprüft die Separierung der einzelnen Gruppen untereinander. Erst wenn diese bei 100 % liegt, wird die Probenaufnahme begonnen.

Durch diese Vorbereitungsmessungen ist das Gerät in der Lage, die zukünftigen Proben mit den *smellprints* der Trainingsgruppen zu vergleichen und sie zu der am besten passenden zuzuordnen.

Unter dem Menüpunkt „*Identify Run*“ ist eine vorprogrammierte Sequenz hinterlegt. Dieser Messvorgang beginnt nach Betätigen des *Run* Knopfes und teilt sich wie folgt auf: Zu Beginn wird eine zehnsekündige Grundspülung durchgeführt (*Baseline Purge*). Danach wird für weitere 20 s die Inkubatorluft eingesaugt (*Draw Sample*). Nach einem Signalton kann das Aufnahmesystem von der Probe entfernt werden, d.h. die Probennadel aus dem Inkubator entfernt werden. Daraufhin wird synthetische Luft für 5 s eingesogen (*Purge Air*) und das System für 30 s gespült (*Purge Sample*).

3.2.4.3 Funktionsprinzip *Cyranose 320*

Der Begriff der elektronischen Nase ist seit den 80er Jahren durch die Entwicklung des ersten Prototyps bekannt [44]. Wie der Name andeutet, imitieren sie technologisch den menschlichen Geruchssinn. In der Medizin findet sie u.a. in der Infektiologie zur Identifikation von Bakterienstämmen [36] oder in der Inneren Medizin zur Diagnostik von Lungentumoren oder Asthma bzw. COPD [33,34] Anwendung.

In dieser Arbeit verwendeten wir die *Cyranose 320* (Sensigent, Kalifornien, USA) ([Abbildung 3-6](#)).



Abbildung 3-6 Aufbau der *Cyranose 320* (modifiziert nach [111])

Die *Cyranose 320* [25,66] besteht aus einer Reihe von 32 Biosensoren, einem Probeaufnahmesystem, das die Luftprobe mit der Referenzluft austauscht, und einer Analyseeinheit.

Jeder dieser Biosensoren besteht aus einem Elektrodenpaar, das durch leitende Nanopartikel eingebettet in einer isolierenden Polymermasse verbunden wird (Abbildung 3-7). Dabei ist jeder Sensor aus einem unterschiedlichen Anteil an Rußpartikeln und Polymermaterial hergestellt, sodass die Substanzen des Analyts in verschiedenem Maße mit den Detektoren interagieren. Alle 32 Sensoren sind auf einem silikonbasierten Chip angeordnet.

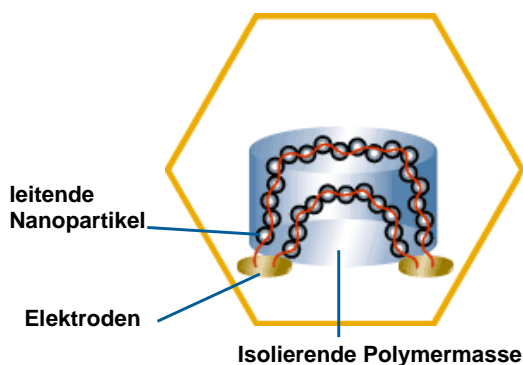


Abbildung 3-7 Aufbau eines Biosensors der *Cyranose* (modifiziert nach [111])

Zu sehen ist das Elektrodenpaar mit den leitfähigen Partikeln und der isolieren Polymermasse

Durch eine Pumpe wird die Probe eingesaugt. Dadurch kommen die Sensoren in Kontakt mit den VOCs. Die Polymerschicht absorbiert Masse und schwillt an, wodurch die leitfähigen Partikel voneinander abgetrennt werden. Das führt zu einer Erhöhung des Widerstands, der als elektrisches Signal im Analyseprozessor gemessen wird. So wird das chemische Signal des Geruchs in eine elektrische Größe umgesetzt. Der gemessene Widerstand wird dann ins

Verhältnis zum Anfangswiderstand gesetzt ($\Delta R/R_0$) und ist somit quantifizierbar (Abbildung 3-8).

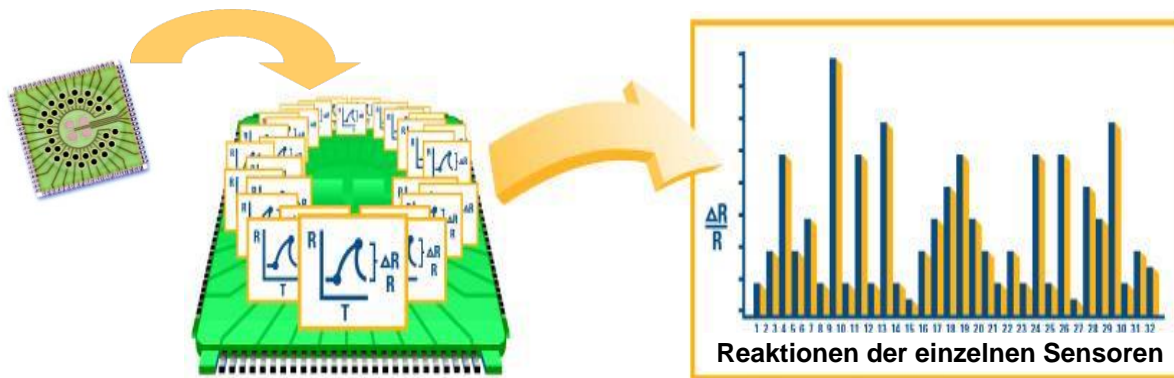


Abbildung 3-8 Chip der Cyranose 320 mit Messantwort (modifiziert nach [111])

Der silikonbasierte Chip mit 32 Biosensoren setzt das chemische Signal in ein elektrisches Signal in Form einer Widerstandsveränderung ($\Delta R/R_0$) um, zu sehen hier beispielhaft als Reaktionen der einzelnen Sensoren

Je nach chemischer Eigenschaft wie Größe, Dipolcharakter und Wasserstoffbindekapazität variiert die Bindung der VOCs an die Sensoren, wodurch individuelle Widerstandsänderungen entstehen. Das so generierte Muster, der sogenannte *smellprint*, ist charakteristisch für die chemische Substanz. Es kann zur Identifizierung mit *smellprints* von bereits bekannten Stoffen genutzt werden.

3.2.4.4 Klassifizierung der generierten Messdaten

Nach oben beschriebener Sequenz führten wir Mehrfachmessungen von jedem Kind sowie von leeren Inkubatoren in zeitlichem Abstand von mindestens 24 Stunden durch. Wir bildeten zwei Klassen, die jeweils alle Messungen eines belegten Inkubators mit Kind und alle Messungen eines leeren gereinigten Inkubators enthielten.

3.2.4.5 Auswertung der *Cyranose 320* Daten mit R

Zur Auswertung der *Cyranose 320* Daten werden diese normiert und Algorithmen zur Mustererkennung verwendet. Mittels R i386 3.3.3 führten wir eine lineare Diskriminanzanalyse durch und ermittelten die Mahalanobis-Distanz (MD) sowie der Kreuzvalidierungswert. Bei einer MD > 1,96 haben wir den *smellprint* zweier Gruppen als signifikant unterschiedlich gewertet (Konfidenzintervall > 95%, $p < 0,05$).

Die graphische Darstellung erfolgte mit GnuPlot 5.2 Patchlevel 6a.

4 Ergebnisse

4.1 Ionenmobilitätsspektrometrie

4.1.1 Generierte Messdaten

Die Inkubatoratmosphäre von $n = 36$ Frühgeborenen wurde von uns mittels MCC/IMS gemessen. Bei jedem Kind führten wir mindestens Dreifachmessungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Tag durch. Dadurch sammelten wir 165 Einzelmessungen. Dabei stammen die Messungen von $n = 17$ Frühgeborene mit 50 Einzelmessungen aus Steinbach *et al.* [96]. Die Messungen dieser Arbeitsgruppe unserer Klinik gingen der vorliegenden Arbeit voraus und konnten aufgrund des gleichen Versuchaufbaus in unseren Datensatz integriert werden.

Zudem sammelten wir Messungen von $n = 23$ nicht belegten, gereinigten Inkubatoren. Wir führten insgesamt fünf unmittelbar aufeinanderfolgende Wiederholungsmessungen von jedem gereinigten Inkubator durch (124 Einzelmessungen). Davon stammen ebenso $n = 9$ nicht belegte Inkubatoren mit je einer vorhanden Messung aus Steinbach *et al.* [96].

Im Durchschnitt hatten die belegten Inkubatoren eine Temperatur von $31,51\text{ °C}$ ($28,5 - 37,9\text{ °C}$) und eine Luftfeuchtigkeit von $55,67\%$ ($21 - 72\%$) sowie die leeren Inkubatoren eine Temperatur von $36,06\text{ °C}$ ($32,9 - 37\text{ °C}$) und eine Luftfeuchtigkeit von $21,76\%$ ($12 - 27\%$).

Aus allen Messdaten erstellen wir die in [Tabelle 4-1](#) aufgeführten Analysesets. Die größte Signalstärke konnten wir mit $577,7\text{ mV}$ bei P52 in einem Inkubator feststellen, in welchem zum Messzeitpunkt ein in SSW 32+3 frühgeborener Säugling behandelt wurde.

Tabelle 4-1 Übersicht gebildeter Sets

Setnummer	Set	Anzahl der Messungen	Anzahl der Klassen
1	Inkubator leer vs. Inkubator mit Neugeborenen	46	2
2	Messzeitpunkt	95	5
3	Datensatz Operator 1 vs. Operator 2	16	2
4	Datensatz Operator 2 vs. Operator 3; 1. Messung	22	2
5	Datensatz Operator 2 vs. Operator 3; 3. Messung	20	2
6	Inkubatorotyp Giraffe vs. Standard	12	2
7	Inkubatoreinstellungen Temperatur	40	2
8	Inkubatoreinstellungen Luftfeuchtigkeit	40	2
9	Zwilling	20	2
10	Drilling	12	3
11	Vierling	33	4
12	Bilirubin	42	2
13	Glucose	42	2

4.1.2 Einfluss des Messzeitpunkts

Es wurden Proben von $n = 19$ verschiedenen leeren Inkubatoren gesammelt. Jede Messung eines leeren Inkubators wiederholten wir fünfmal in unmittelbarer Folge. Um festzustellen, ob hierbei reproduzierbare Schwankungen entstehen, verglichen wir die Wiederholungsmessungen untereinander. Dazu teilten wir die Messungen in fünf Klassen („1. Messung“, „2. Messung“, „3. Messung“, „4. Messung“ und „5. Messung“) ein. Für jeden Inkubator ist ein Messzeitraum von 2 Stunden anzunehmen (fünfmal Messungs- und Reinigungssequenz von jeweils 12 Minuten). Luftfeuchtigkeit und Temperatur waren durch das Pflegepersonal auf Station voreingestellt und blieben während des Messzeitraums unverändert.

Tendenziell unterschiedliche *Peaks* fanden wir nur in der Vergleichsgruppe erste Messung gegen jeweils zweite, dritte, vierte und fünfte Messung. Dabei zeigten sich im Vergleich der ersten Messungen und zweiten Messungen 14 *Peaks*, im Vergleich der ersten Messungen und dritten Messungen 22 *Peaks*, im Vergleich der ersten Messungen und vierten Messungen 20 *Peaks* sowie im Vergleich der erste Messungen und fünften Messungen 13 *Peaks* mit unterschiedlicher Konzentration zwischen den Klassen. Nach Bonferroni-Korrektur war die Intensität von *Peak* L16 in der Klasse erste Messung ($14,7 \pm 3,8$ mV) signifikant höher ($p <$

0,05) verglichen mit der vierten Messung ($5,6 \pm 0,5$ mV). In den Vergleichen der zweiten, dritten, vierten und fünften Messungen stellten wir keine signifikanten Unterschiede fest.

Die Auflistung der ermittelten *Peaks* mit unterschiedlicher Intensität zwischen den Klassen und den zugehörigen statistischen Maßen zeigen [Tabelle 4-2](#), [Tabelle 4-3](#), [Tabelle 4-4](#), [Tabelle 4-5](#).

Tabelle 4-2 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 2. Messung (2.M)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L16	1. M > 2. M	0,947	0,526	0,667	0,909	0,737	< 0.01	n.s
P103	1. M > 2. M	0,842	0,684	0,727	0,813	0,763	< 0.01	n.s.
P34	1. M > 2. M	0,684	0,895	0,867	0,739	0,789	< 0.01	n.s.
L29	1. M > 2. M	0,895	0,632	0,708	0,857	0,763	< 0.05	n.s.
L3	1. M > 2. M	0,684	0,789	0,765	0,714	0,737	< 0.05	n.s.
L7	1. M > 2. M	0,579	0,789	0,733	0,652	0,684	< 0.05	n.s.
L8	1. M > 2. M	0,579	0,895	0,846	0,680	0,737	< 0.05	n.s.
P108	1. M > 2. M	0,526	0,842	0,769	0,640	0,684	< 0.05	n.s.
P118	1. M > 2. M	0,579	0,842	0,786	0,667	0,711	< 0.05	n.s.
P129	1. M > 2. M	0,526	0,895	0,833	0,654	0,711	< 0.05	n.s.
P142	1. M > 2. M	0,474	0,947	0,900	0,643	0,711	< 0.05	n.s.
P143	1. M > 2. M	0,474	1,000	1,000	0,655	0,737	< 0.05	n.s.
P33	1. M > 2. M	0,368	1,000	1,000	0,613	0,684	< 0.05	n.s.
P82	1. M > 2. M	0,526	1,000	1,000	0,679	0,763	< 0.05	n.s.

Tabelle 4-3 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 3. Messung (3.M)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L16	1. M > 3. M	0,947	0,667	0,750	0,923	0,811	< 0.01	n.s.
P129	1. M > 3. M	0,684	0,722	0,722	0,684	0,703	< 0.01	n.s.
P142	1. M > 3. M	0,737	0,722	0,737	0,722	0,730	< 0.01	n.s.
P143	1. M > 3. M	0,789	0,667	0,714	0,750	0,730	< 0.01	n.s.
P34	1. M > 3. M	0,737	0,833	0,824	0,750	0,784	< 0.01	n.s.
L20	1. M > 3. M	0,684	0,778	0,765	0,700	0,730	< 0.05	n.s.
L31	1. M > 3. M	0,526	0,889	0,833	0,640	0,703	< 0.05	n.s.
L34	1. M > 3. M	0,579	0,778	0,733	0,636	0,676	< 0.05	n.s.
L7	1. M > 3. M	0,632	0,833	0,800	0,682	0,730	< 0.05	n.s.
L8	1. M > 3. M	0,579	1,000	1,000	0,692	0,784	< 0.05	n.s.
P103	1. M > 3. M	0,737	0,722	0,737	0,722	0,730	< 0.05	n.s.
P108	1. M > 3. M	0,526	0,944	0,909	0,654	0,730	< 0.05	n.s.
P118	1. M > 3. M	0,579	1,000	1,000	0,692	0,784	< 0.05	n.s.
P156	1. M > 3. M	0,579	0,833	0,786	0,652	0,703	< 0.05	n.s.
P157	1. M > 3. M	0,895	0,444	0,630	0,800	0,676	< 0.05	n.s.
P21	1. M > 3. M	0,684	0,722	0,722	0,684	0,703	< 0.05	n.s.
P22	1. M > 3. M	0,632	0,833	0,800	0,682	0,730	< 0.05	n.s.
P23	1. M > 3. M	0,474	0,944	0,900	0,630	0,703	< 0.05	n.s.
P31	1. M > 3. M	0,632	0,722	0,706	0,650	0,676	< 0.05	n.s.
P33	1. M > 3. M	0,842	0,500	0,640	0,750	0,676	< 0.05	n.s.
P53	1. M > 3. M	0,579	0,833	0,786	0,652	0,703	< 0.05	n.s.
P82	1. M > 3. M	0,579	0,889	0,846	0,667	0,730	< 0.05	n.s.

Tabelle 4-4 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 4. Messung (4. M)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L16	1. M > 4. M	0,947	0,684	0,750	0,929	0,816	< 0.001	< 0.05
BENZALDEHYDE	1. M > 4. M	0,842	0,632	0,696	0,800	0,737	< 0.05	n.s.
L34	1. M > 4. M	0,789	0,526	0,625	0,714	0,658	< 0.05	n.s.
L8	1. M > 4. M	0,579	0,947	0,917	0,692	0,763	< 0.01	n.s.
P101	1. M > 4. M	0,947	0,368	0,600	0,875	0,658	< 0.05	n.s.
P103	1. M > 4. M	0,737	0,842	0,824	0,762	0,789	< 0.01	n.s.
P108	1. M > 4. M	0,526	0,947	0,909	0,667	0,737	< 0.01	n.s.
P118	1. M > 4. M	0,579	0,947	0,917	0,692	0,763	< 0.01	n.s.
P129	1. M > 4. M	0,684	0,842	0,813	0,727	0,763	< 0.01	n.s.
P142	1. M > 4. M	0,684	0,789	0,765	0,714	0,737	< 0.01	n.s.
P143	1. M > 4. M	0,474	1,000	1,000	0,655	0,737	< 0.01	n.s.
P156	1. M > 4. M	0,579	0,842	0,786	0,667	0,711	< 0.05	n.s.
P157	1. M > 4. M	0,684	0,684	0,684	0,684	0,684	< 0.05	n.s.
P21	1. M > 4. M	0,737	0,632	0,667	0,706	0,684	< 0.05	n.s.
P23	1. M > 4. M	0,737	0,632	0,667	0,706	0,684	< 0.05	n.s.
P31	1. M > 4. M	0,895	0,526	0,654	0,833	0,711	< 0.05	n.s.
P32	1. M > 4. M	0,842	0,526	0,640	0,769	0,684	< 0.05	n.s.
P33	1. M > 4. M	0,737	0,684	0,700	0,722	0,711	< 0.05	n.s.
P34	1. M > 4. M	0,684	0,789	0,765	0,714	0,737	< 0.01	n.s.
P82	1. M > 4. M	0,579	0,895	0,846	0,680	0,737	< 0.05	n.s.

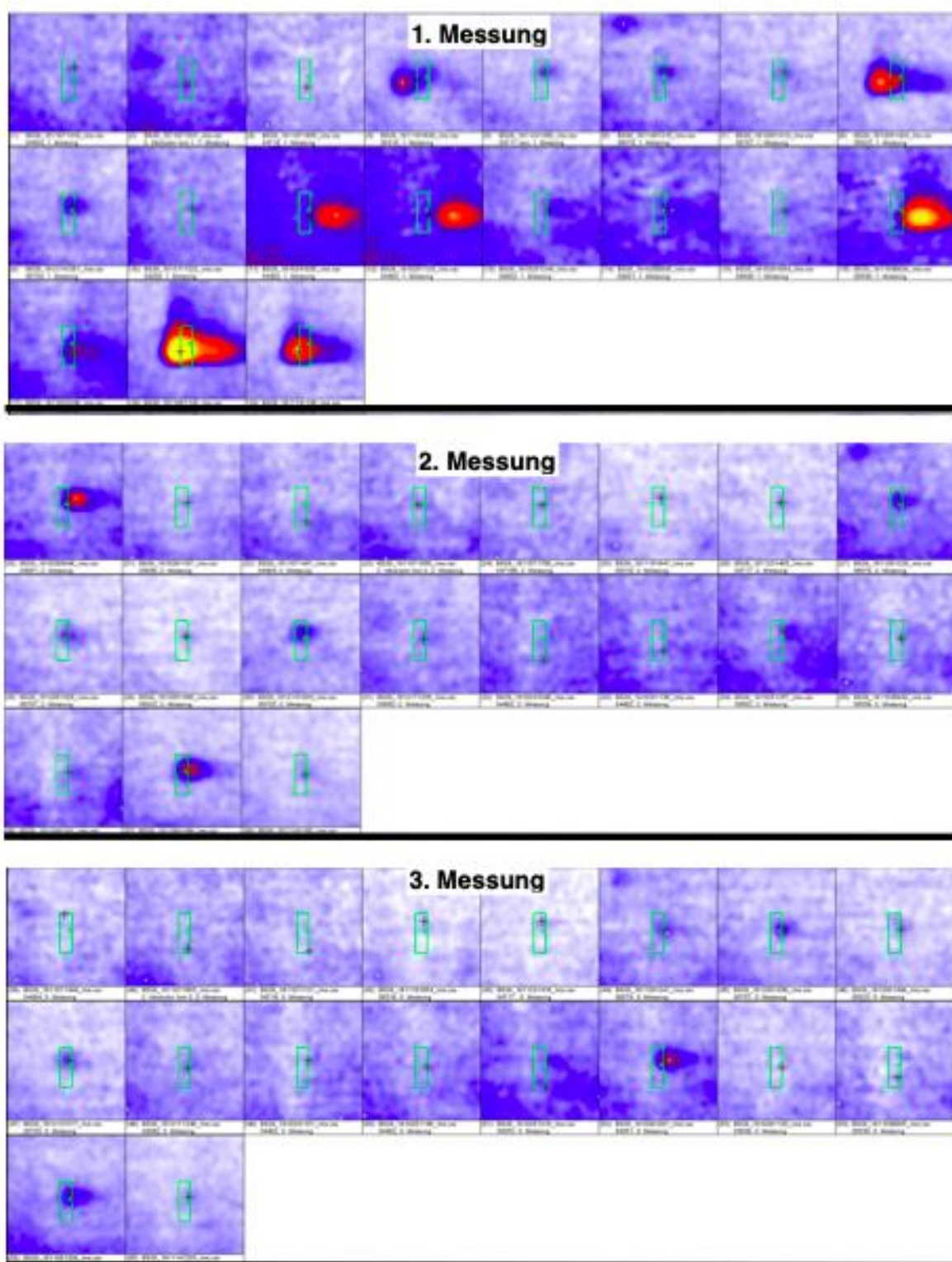
Tabelle 4-5 Vergleich 1. Messung (1. M) gegen 5. Messung (5.M)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L16	1. M > 5. M	0,737	0,833	0,824	0,750	0,784	< 0.001	n.s.
P129	1. M > 5. M	0,684	0,833	0,813	0,714	0,757	< 0.01	n.s.
P142	1. M > 5. M	0,684	0,833	0,813	0,714	0,757	< 0.01	n.s.
P143	1. M > 5. M	0,632	0,889	0,857	0,696	0,757	< 0.01	n.s.
P34	1. M > 5. M	0,579	0,889	0,846	0,667	0,730	< 0.01	n.s.
L8	1. M > 5. M	0,579	1,000	1,000	0,692	0,784	< 0.05	n.s.
P103	1. M > 5. M	0,947	0,611	0,720	0,917	0,784	< 0.05	n.s.
P108	1. M > 5. M	0,526	0,944	0,909	0,654	0,730	< 0.05	n.s.
P118	1. M > 5. M	0,579	1,000	1,000	0,692	0,784	< 0.05	n.s.
P157	1. M > 5. M	0,895	0,500	0,654	0,818	0,703	< 0.05	n.s.
P21	1. M > 5. M	0,737	0,722	0,737	0,722	0,730	< 0.05	n.s.
P33	1. M > 5. M	0,737	0,611	0,667	0,688	0,676	< 0.05	n.s.
P82	1. M > 5. M	0,526	1,000	1,000	0,667	0,757	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peak* höher war.

Alle *Peaks*, die tendenziell oder signifikant nach Bonferroni-Korrektur unterschiedlich waren, zeigten in den ersten Messungen eine stärkere Intensität. Den *Peak* L16 ($14,7 \pm 3,9$ mV (1. Messung) vs. $7,2 \pm 0,9$ mV (2. Messung) vs. $6,1 \pm 0,7$ mV (3. Messung) vs. $5,6 \pm 0,5$ mV (4. Messung) vs. $5,7 \pm 0,5$ mV (5. Messung)) verdeutlichen wir aufgrund seiner statistischen Stärke

nach der Bonferroni Korrektur im Folgenden anhand seiner Darstellung in der *heatmap* (Abbildung 4-1) und im *box-and-whisker Plot with crosses* (Abbildung 4-2).



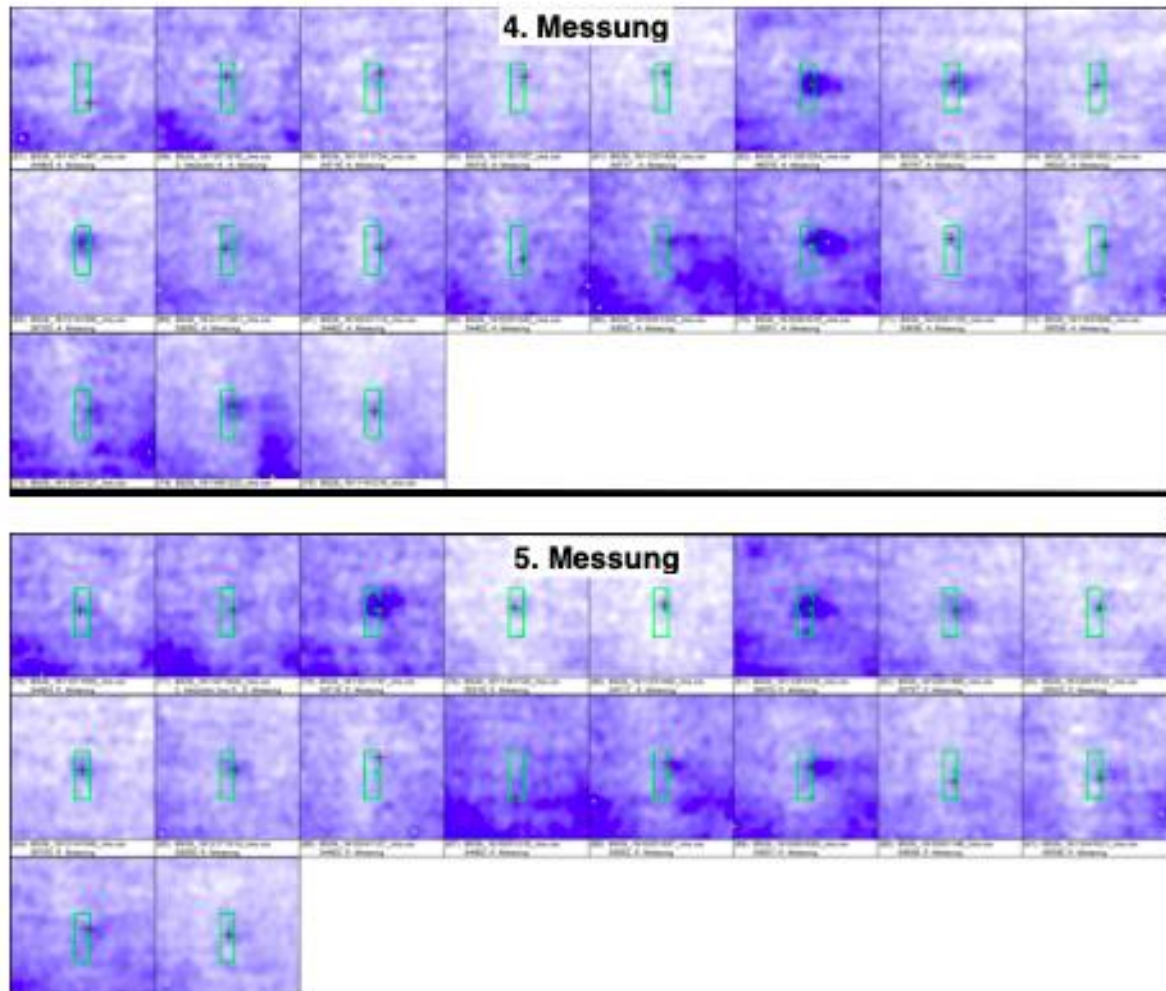


Abbildung 4-1 *Heatmap*-Darstellung des *Peakareals* von L16 im leeren Inkubator direkt aufeinanderfolgender Messungen

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

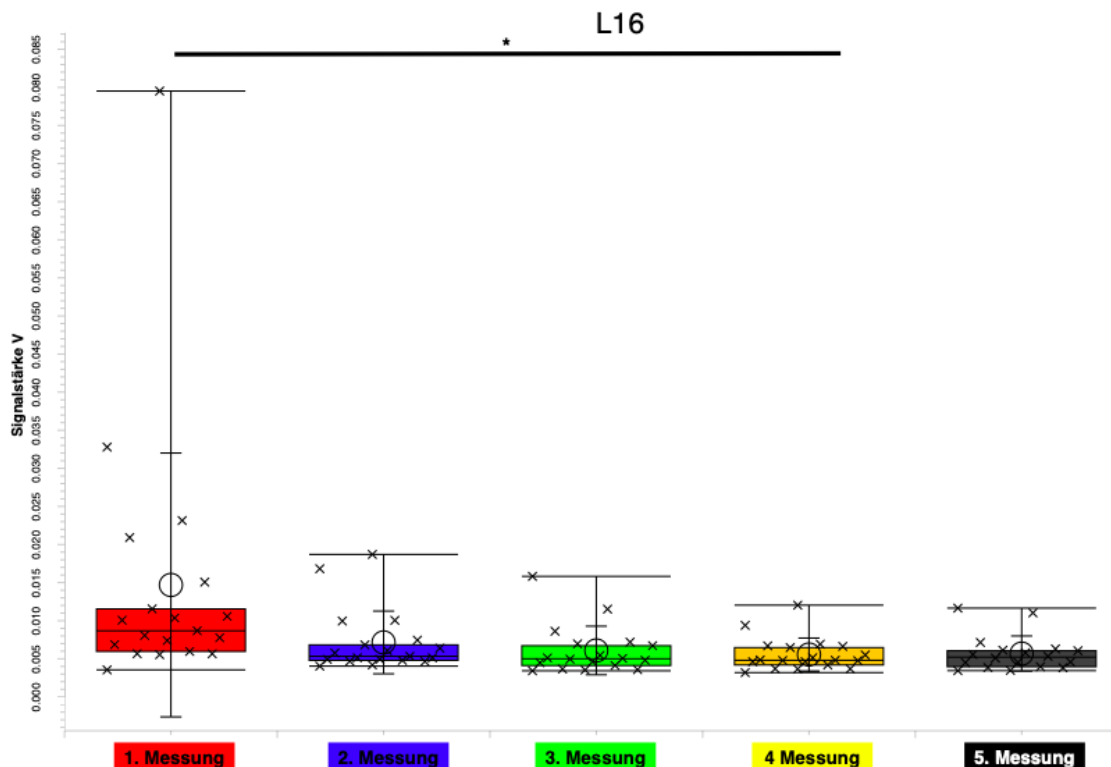


Abbildung 4-2 Darstellung von L16 im *Box-and-Whisker Plot* im leeren Inkubator direkt aufeinanderfolgender Messungen.

Kreuze stellen einzelne Messungen dar. Die Klassenbildung erfolgte anhand der Reihung in einer fünffach aufeinanderfolgenden Messsequenz. Die Signalstärke von *Peak L16* war nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant höher in der Klasse 1. Messung gegenüber der Klasse 4. Messung (dargestellt als *).

4.1.3 Einfluss des Operators

VOC-Analysen der Inkubator-Atmosphärenluft mittels MCC/IMS wurden in unserer Arbeitsgruppe von drei verschiedenen Personen durchgeführt. Die von Frau Julia Steinbach im Frühjahr 2018 durchgeführten Messungen wurden in *Steinbach et al.* [96] veröffentlicht und im Tandem von Frau Annika Scheuerle und mir ab der zweiten Jahreshälfte 2018 fortgesetzt und erweitert.

Die von mir durchgeführten Messungen am leeren Inkubator (eigene Messungen, Operator 2) verglichen wir mit denen von jeweils Frau Steinbach (Operator 1) und gemeinsamen Messungen von Frau Scheuerle und mir (Operator 3). Überprüft werden sollte, ob der Operator durch seine Anwesenheit bzw. Abwesenheit während der Messung zu einer messbaren Veränderung der VOC-Zusammensetzung führt (der Operator war meist nur bei Start der ersten Messung anwesend).

4.1.3.1 Vergleich Operator 1 und Operator 2

Der Vergleich Frau Steinbach (Op 1) gegen Eigene Messungen (Op 2) enthält jeweils acht Messungen pro Klasse. Die Messungen von Operator 1 wurden vor allem im Frühsommer gesammelt, während meine eigenen Messungen hauptsächlich im Winter durchgeführt wurden. Alle untersuchten Inkubatoren waren vom Typ *Thermocare Vita* (WY2404).

Wie in [Tabelle 4-6](#) veranschaulicht, stellten wir 57 *Peaks* mit unterschiedlicher Intensität zwischen den Klassen fest. Bei einer Klassengröße von $n = 8$ Messungen war kein *Peak* nach Bonferroni Korrektur signifikant. Der größere Anteil der *Peaks* hatte eine höhere Median-Intensität in den Messungen von Operator 1 gegenüber Operator 2.

Tabelle 4-6 Vergleich Frau Steinbach (Op 1) gegen Eigene (Op 2)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P112	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P121	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P128	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P25	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P27	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P33	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P40	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
P43	Op 1 > Op 2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.001	n.s.
L10	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
L4	Op 1 < Op 2	0,750	1,000	1,000	0,800	0,875	< 0.01	n.s.
L5	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
L6	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
L9	Op 1 < Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P1	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.01	n.s.
P101	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
P104	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.01	n.s.
P108	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P129	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P130	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P137	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P141	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P142	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
P143	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.01	n.s.
P154	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P155	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P156	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.01	n.s.
P17	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P20	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P21	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P23	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P28	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P34	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P36	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.01	n.s.

Ergebnisse

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P38	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P4	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P52	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P58	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
P59	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P6	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P63	Op 1 > Op 2	1,000	0,875	0,889	1,000	0,938	< 0.01	n.s.
P74	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P82	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P88	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
P89	Op 1 > Op 2	0,875	1,000	1,000	0,889	0,938	< 0.01	n.s.
BENZALDEHYDE	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.05	n.s.
L11	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
L18	Op 1 > Op 2	1,000	0,625	0,727	1,000	0,813	< 0.05	n.s.
L31	Op 1 > Op 2	1,000	0,625	0,727	1,000	0,813	< 0.05	n.s.
L7	Op 1 > Op 2	1,000	0,625	0,727	1,000	0,813	< 0.05	n.s.
P107	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
P113	Op 1 > Op 2	0,750	0,875	0,857	0,778	0,813	< 0.05	n.s.
P120	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
P31	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
P32	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
P53	Op 1 > Op 2	1,000	0,625	0,727	1,000	0,813	< 0.05	n.s.
P7	Op 1 > Op 2	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	< 0.05	n.s.
P72	Op 1 > Op 2	1,000	0,750	0,800	1,000	0,875	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines Peaks. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des Peaks höher war.

Wir zeigen die *heatmap* (Abbildung 4-3) und der *box-and-whisker Plot with crosses* (Abbildung 4-4) von Peak P27 ($40,3 \pm 4,2\text{mV}$ (Op 1) vs. $7,9 \pm 2,4 \text{ mV}$ (Op 2).

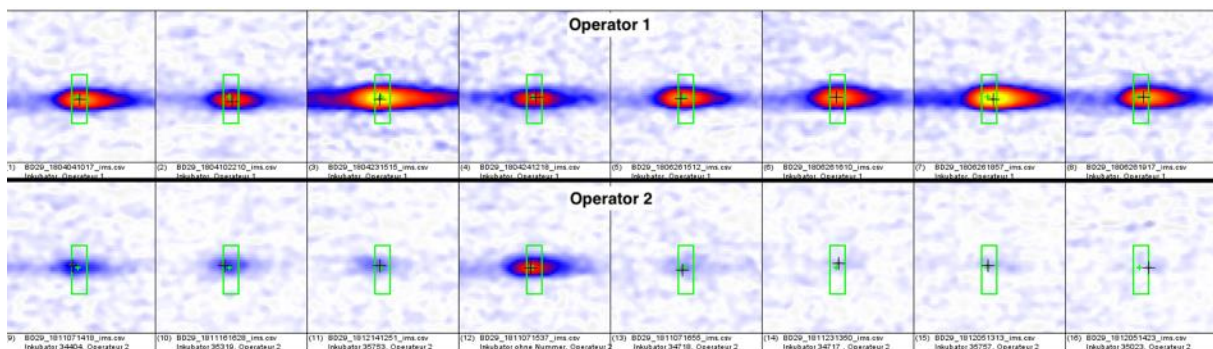


Abbildung 4-3 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P27 im leeren Inkubator durchgeführt von Operator 1 im Vergleich zu Operator 2

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

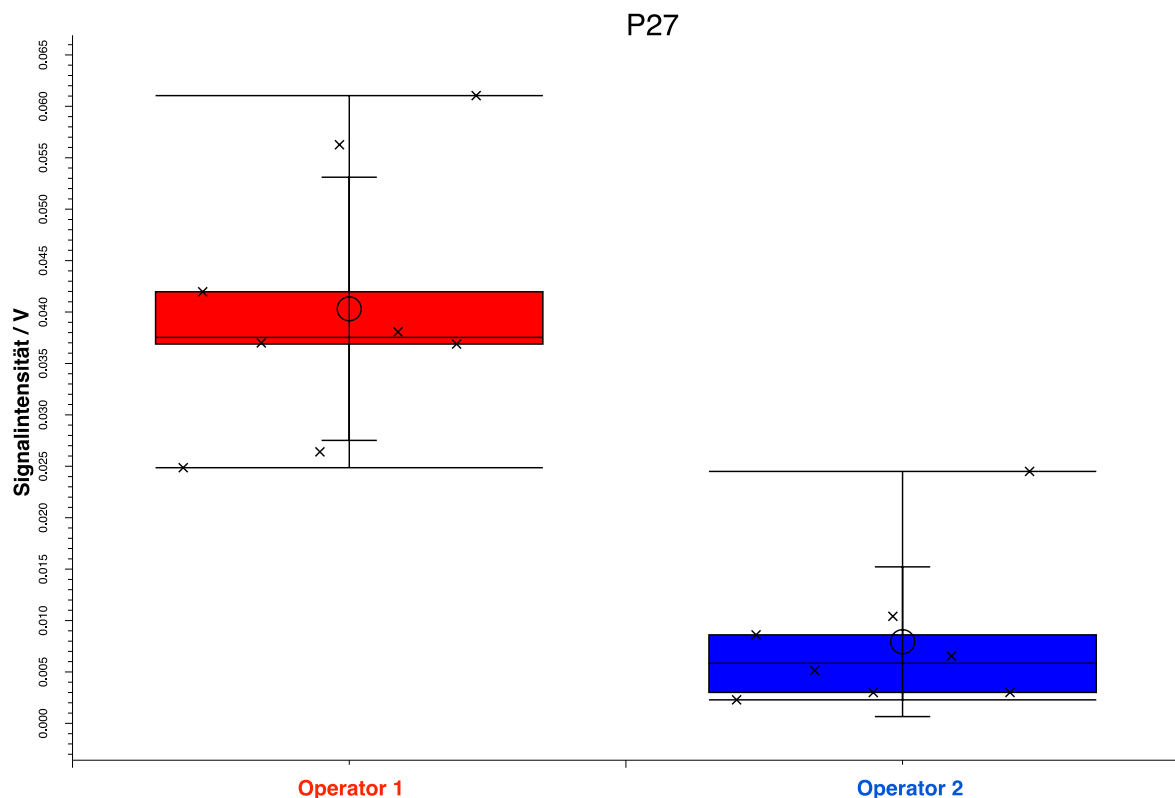


Abbildung 4-4 Darstellung von P27 im Box-and-Whisker Plot der Messungen durchgeführt von Operator 1 im Vergleich zu Operator 2

Kreuze stellen einzelne Messungen dar

4.1.3.2 Vergleich Operator 2 und Operator 3

In dem Vergleich zwischen gemeinsamen Messungen vom Tandem Scheuerle-Grosskreutz (Operator 3) gegenüber meinen Messungen (Operator 2) nahmen wir eine weitere Unterklassifizierung vor, in dem wir gesondert die erste Messung der Wiederholungsmessungen am leeren Inkubator verglichen. Die beiden Klassen beinhalten zehn erste Messungen von Operator 3 und 12 von Operator 2. Gleiches Verfahren gilt für die dritte Wiederholungsmessung mit neun Messungen von Operator 3 und zehn Messungen von Operator 2.

Im Vergleich der beiden Klassen fanden wir 18 tendenziell unterschiedliche *Peaks*. Davon waren zwei nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant. Es zeigten sich mehr *Peaks* mit höherer Median-Intensität bei Operator 2 (eigene Messungen). [Tabelle 4-7](#) führt die gefundenen *Peaks* mit unterschiedlicher Intensität auf.

Tabelle 4-7 Vergleich 1. Messung Operator 3 gegen 1. Messung Operator 2

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P142	Op 2 > Op 3	1,000	0,800	0,857	1,000	0,909	< 0.001	< 0.05
P34	Op 2 > Op 3	0,917	1,000	1,000	0,909	0,955	< 0.001	< 0.05
L5	Op 2 > Op 3	1,000	0,800	0,857	1,000	0,909	< 0.001	n.s.
P121	Op 2 > Op 3	0,750	1,000	1,000	0,769	0,864	< 0.001	n.s.
P143	Op 2 > Op 3	0,917	0,900	0,917	0,900	0,909	< 0.001	n.s.
L11	Op 2 > Op 3	0,750	0,900	0,900	0,750	0,818	< 0.01	n.s.
L9	Op 2 < Op 3	0,917	0,900	0,917	0,900	0,909	< 0.01	n.s.
P122	Op 2 > Op 3	1,000	0,700	0,800	1,000	0,864	< 0.01	n.s.
L16	Op 2 > Op 3	0,750	0,900	0,900	0,750	0,818	< 0.05	n.s.
L19	Op 2 < Op 3	0,833	0,800	0,833	0,800	0,818	< 0.05	n.s.
L4	Op 2 < Op 3	0,583	0,900	0,875	0,643	0,727	< 0.05	n.s.
L6	Op 2 > Op 3	0,833	0,700	0,769	0,778	0,773	< 0.05	n.s.
L7	Op 2 > Op 3	0,833	0,700	0,769	0,778	0,773	< 0.05	n.s.
P17	Op 2 > Op 3	0,667	0,900	0,889	0,692	0,773	< 0.05	n.s.
P21	Op 2 > Op 3	0,833	0,600	0,714	0,750	0,727	< 0.05	n.s.
P28	Op 2 > Op 3	0,833	0,800	0,833	0,800	0,818	< 0.05	n.s.
P52	Op 2 > Op 3	0,917	0,500	0,688	0,833	0,727	< 0.05	n.s.
P82	Op 2 > Op 3	0,917	0,600	0,733	0,857	0,773	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Den *Peak* P142 ($19,5 \pm 3,6$ mV (Op 2) vs. $5,8 \pm 0,6$ mV (Op 3) verdeutlichen wir aufgrund seiner statistischen Stärke nach Bonferroni Korrektur im Folgenden anhand seiner Darstellung in der *heatmap* (Abbildung 4-5) und im *box-and-whisker Plot with crosses* (Abbildung 4-6).

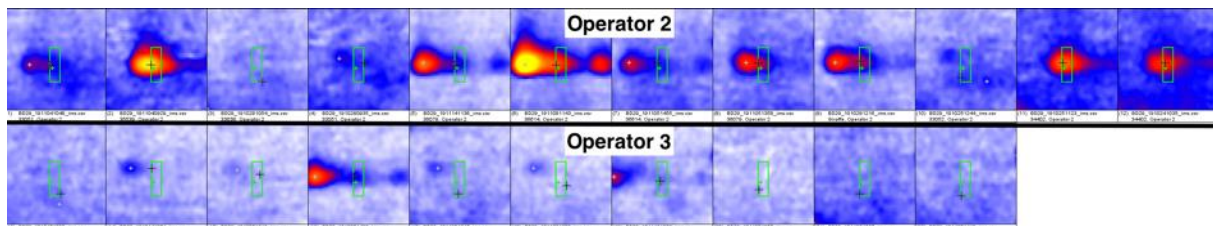


Abbildung 4-5 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P142 im leeren Inkubator durchgeführt von Operator 3 im Vergleich zu Operator 2

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

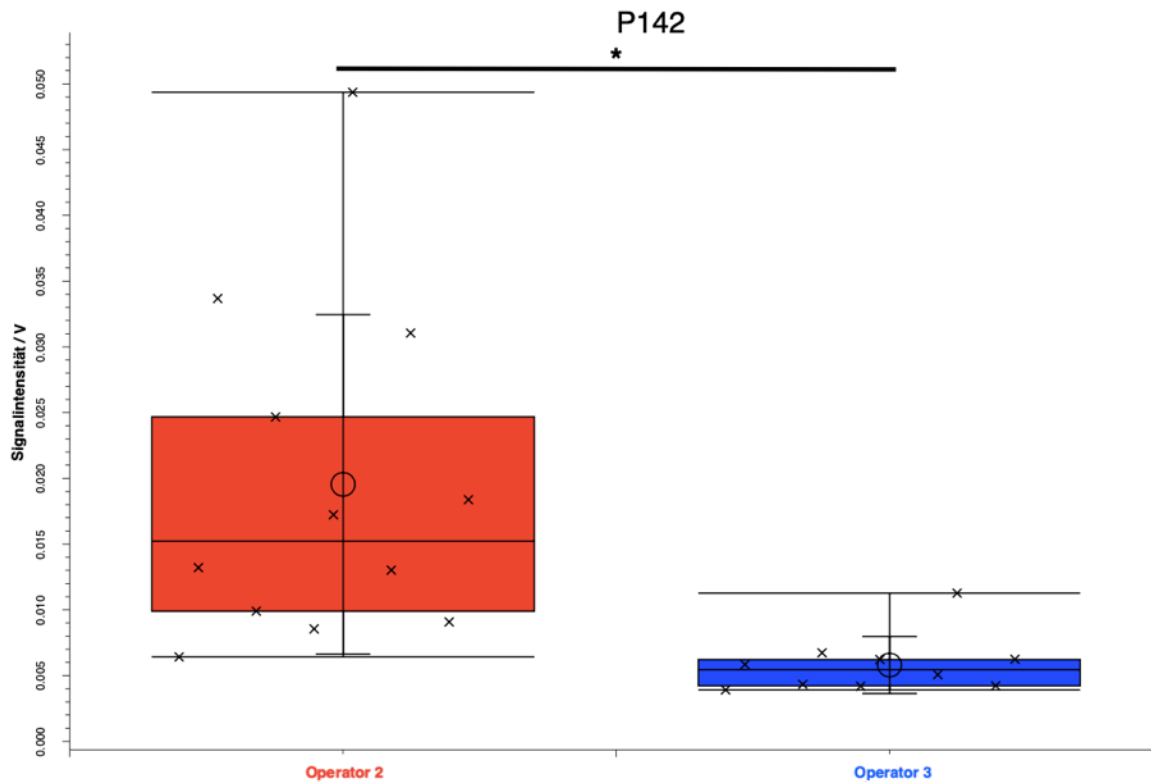


Abbildung 4-6 Darstellung von P142 im *box-and-whisker Plot* der Messungen durchgeführt Operator 3 im Vergleich zu Operator 2

Kreuze stellen einzelne Messungen dar. Die Signalstärke von *Peak* P142 war nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant höher (dargestellt als *) in der Klasse „Operator 2“ als in der Klasse „Operator 3“.

Bei Betrachten der dritten Messung fanden wir 16 *Peaks* mit unterschiedlicher Intensität, davon ebenfalls zwei nach Bonferroni Korrektur signifikant ($p < 0,05$) (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8 Vergleich 3. Messung Operator 3 gegen 3. Messung Operator 2

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L5	Op 2 > Op 3	1,000	0,900	0,900	1,000	0,947	< 0.001	< 0.05
L9	Op 2 < Op 3	1,000	0,900	0,900	1,000	0,947	< 0.001	< 0.05
L7	Op 2 > Op 3	0,889	0,700	0,727	0,875	0,789	< 0.01	n.s.
P121	Op 2 > Op 3	0,778	0,900	0,875	0,818	0,842	< 0.01	n.s.
P72	Op 2 < Op 3	0,556	1,000	1,000	0,714	0,789	< 0.01	n.s.
L11	Op 2 > Op 3	0,889	0,700	0,727	0,875	0,789	< 0.05	n.s.
L12	Op 2 > Op 3	0,667	0,900	0,857	0,750	0,789	< 0.05	n.s.
L18	Op 2 > Op 3	0,778	0,800	0,778	0,800	0,789	< 0.05	n.s.
L20	Op 2 > Op 3	0,778	0,900	0,875	0,818	0,842	< 0.05	n.s.
L31	Op 2 > Op 3	1,000	0,600	0,692	1,000	0,789	< 0.05	n.s.
L6	Op 2 > Op 3	0,889	0,700	0,727	0,875	0,789	< 0.05	n.s.
P17	Op 2 > Op 3	0,889	0,900	0,889	0,900	0,895	< 0.05	n.s.
P32	Op 2 > Op 3	1,000	0,600	0,692	1,000	0,789	< 0.05	n.s.
P36	Op 2 > Op 3	0,778	0,800	0,778	0,800	0,789	< 0.05	n.s.
P52	Op 2 > Op 3	0,889	0,800	0,800	0,889	0,842	< 0.05	n.s.
P53	Op 2 > Op 3	0,778	0,900	0,875	0,818	0,842	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

4.1.4 Einfluss des verwendeten Inkubators

Zur Detektion potenzieller Störfaktoren, die durch die Verwendung unterschiedlicher Inkubatoren entstehen, verglichen wir zwei verschiedene Geräte. Eine Klasse enthielt Messungen der Inkubatoratmosphäre des Inkubators *Thermocare Vita* (WY2404) („Standard“) und die zweite Klasse beinhaltete Messungen des vorwiegend für ELBW Frühgeborene genutzten Inkubators *Giraffe Omnibed Carestation* („Giraffe“). Für jede Klasse sammelten wir jeweils sechs Messungen. Diese führten wir im Tandem Scheuerle – Grosskreutz (Operator 3) durch. Die voreingestellte Temperatur betrug durchschnittlich 36,2 Grad (33 – 37 Grad) im Standardtyp und 35,5 Grad (32,9 – 37,1 Grad) in der Giraffe. Die Luftfeuchtigkeit war 21,6 % (15 – 27 %) im Standardtyp, in der Giraffe wurde die Luftfeuchtigkeit nicht voreingestellt (keine Angabe auf der Anzeige).

Im Vergleich der beiden Inkubatoren ermittelten wir 21 tendenziell unterschiedliche *Peaks*. Die Klassengröße von $n = 6$ Messungen ergab keine Signifikanz nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$). Alle bis auf drei *Peaks* hatten eine höhere Median-Intensität in der Klasse des Inkubators *Thermocare Vita* („Standard“) (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9 Vergleich des Inkubators *Thermocare Vita* „Standard“ (Std) gegen *Giraffe Omnibed Carestation* „Giraffe“ (Gif)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L8	Gif < Std	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.01	n.s.
P118	Gif < Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.01	n.s.
P155	Gif < Std	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.01	n.s.
P17	Gif < Std	0,833	1,000	1,000	0,857	0,917	< 0.01	n.s.
P24	Gif > Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.01	n.s.
P26	Gif < Std	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.01	n.s.
A1	Gif < Std	0,833	1,000	1,000	0,857	0,917	< 0.05	n.s.
L11	Gif < Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.05	n.s.
L12	Gif < Std	0,833	0,833	0,833	0,833	0,833	< 0.05	n.s.
L18	Gif < Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.05	n.s.
L4	Gif > Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.05	n.s.
L5	Gif < Std	0,833	1,000	1,000	0,857	0,917	< 0.05	n.s.
L6	Gif < Std	0,667	1,000	1,000	0,750	0,833	< 0.05	n.s.
L7	Gif < Std	0,667	1,000	1,000	0,750	0,833	< 0.05	n.s.
L9	Gif > Std	1,000	0,667	0,750	1,000	0,833	< 0.05	n.s.
P101	Gif < Std	0,833	0,833	0,833	0,833	0,833	< 0.05	n.s.
P121	Gif < Std	1,000	0,833	0,857	1,000	0,917	< 0.05	n.s.
P27	Gif < Std	0,833	0,833	0,833	0,833	0,833	< 0.05	n.s.
P28	Gif < Std	0,667	1,000	1,000	0,750	0,833	< 0.05	n.s.
P31	Gif < Std	0,833	1,000	1,000	0,857	0,917	< 0.05	n.s.
P38	Gif < Std	0,833	0,833	0,833	0,833	0,833	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Peak P27 verdeutlicht die höhere Signalintensität im Standardmodell (vgl. *heatmap* (Abbildung 4-7) und *box-and-whisker-Plot with crosses* ($12,7 \pm 2,6$ mV (Standard) vs. $5,1 \pm 1,2$ mV (Giraffe)) (Abbildung 4-8)).

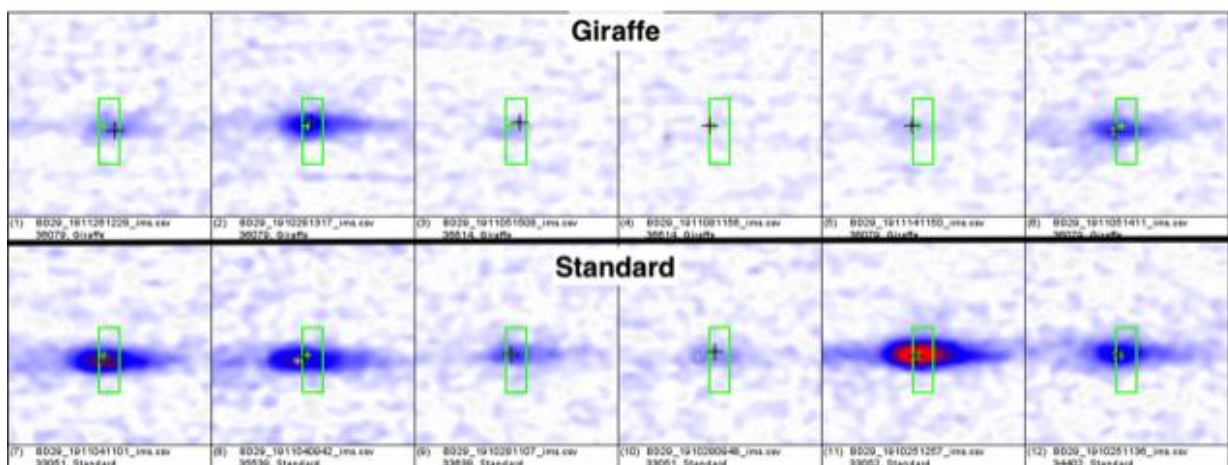


Abbildung 4-7 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P27 im Standardinkubator im Vergleich zur Giraffe

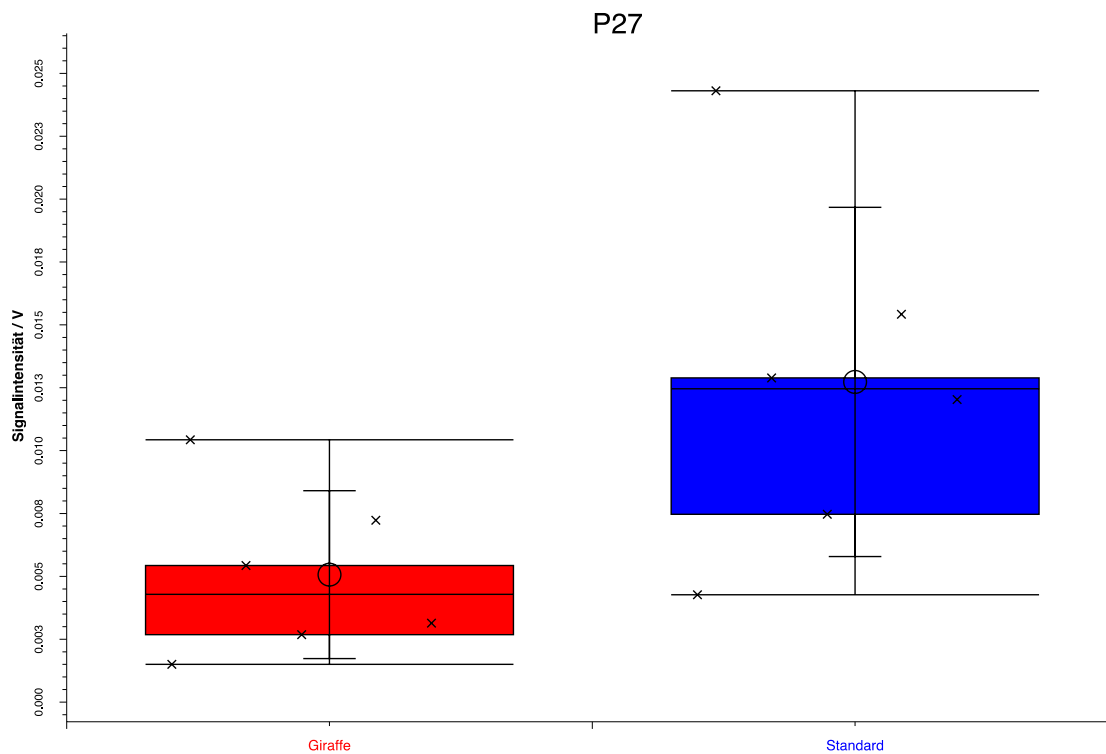


Abbildung 4-8 Darstellung von P27 im *box-and-whisker Plot* der im Standardinkubator durchgeführten Messungen im Vergleich zur Giraffe

Kreuze stellen einzelne Messungen dar

4.1.5 Einfluss der Inkubatoreinstellungen

Die Überprüfung des Einflusses der Geräteeinstellungen erfolgte anhand der Temperatur- und Luftfeuchtigkeit im Inkubator. Diese lasen wir bei jedem belegten und leeren Inkubator zum Messzeitpunkt am Boardcomputer ab.

Dazu wählten wir die Messungen mit den 20 höchsten Temperaturwerten ($34,86 \pm 0,33$ °C) und den 20 niedrigsten Werten ($29,25 \pm 0,13$ °C) aus, wodurch jede Klasse 20 Messungen enthielt. Das Set der Luftfeuchtigkeit beinhaltet nach gleichem Verfahren ebenso 20 Messungen mit hoher Luftfeuchtigkeit ($70,4 \pm 1,24$ %) und 20 mit niedriger Luftfeuchtigkeit ($46,45 \pm 0,86$ %).

Der Vergleich zwischen beiden Klassen zeigte hinsichtlich der Temperatur sechs tendenziell unterschiedliche *Peaks*, davon war keiner nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant. Vier der sechs *Peaks* hatten eine höhere Median-Intensität in der Klasse mit den niedrigen Temperaturwerten (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10 Vergleich der 20 höchsten Temperaturwerte im Inkubator „Temp hoch“ gegen die 20 niedrigsten Werte „Temp niedrig“

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P113	Temp niedrig > Temp hoch	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	< 0.001	n.s.
L4	Temp niedrig > Temp hoch	0,850	0,600	0,680	0,800	0,725	< 0.01	n.s.
P1	Temp niedrig < Temp hoch	0,750	0,800	0,789	0,762	0,775	< 0.01	n.s.
P20	Temp niedrig > Temp hoch	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800	< 0.01	n.s.
P24	Temp niedrig < Temp hoch	0,800	0,700	0,727	0,778	0,750	< 0.01	n.s.
L9	Temp niedrig > Temp hoch	0,750	0,750	0,750	0,750	0,750	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Im Set Luftfeuchtigkeit waren ebenfalls sechs *Peaks* tendenziell unterschiedlich, davon war einer nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant. Die Hälfte der *Peaks* hatte eine höhere Intensität in der Klasse mit den niedrigen Temperaturwerten (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11 Vergleich der 20 höchsten Luftfeuchtigkeitswerte im Inkubator „LF hoch“ gegen die 20 niedrigsten Werte „LF niedrig“

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L9	LF niedrig > LF hoch	0,950	0,600	0,704	0,923	0,775	< 0.001	< 0.05
P1	LF niedrig < LF hoch	0,950	0,500	0,655	0,909	0,725	< 0.01	n.s.
L4	LF niedrig > LF hoch	0,950	0,550	0,679	0,917	0,750	< 0.01	n.s.
P24	LF niedrig < LF hoch	0,600	0,900	0,857	0,692	0,750	< 0.01	n.s.
P157	LF niedrig < LF hoch	0,650	0,850	0,813	0,708	0,750	< 0.01	n.s.
P154	LF niedrig > LF hoch	0,900	0,500	0,643	0,833	0,700	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Die Abbildungen [Abbildung 4-9](#) und [Abbildung 4-10](#) zeigen die *heatmap* und die *box-and-whisker Plots with crosses* der *Peakareale* von *Peak P24* aus dem Set Temperatur. Der Vergleich der Luftfeuchtigkeit beinhaltet ebenfalls P24, weshalb wir die *heatmap* und die *box-and-whisker Plots with crosses* gleichermaßen aufgezeigt haben ([Abbildung 4-11](#), [Abbildung 4-12](#)).

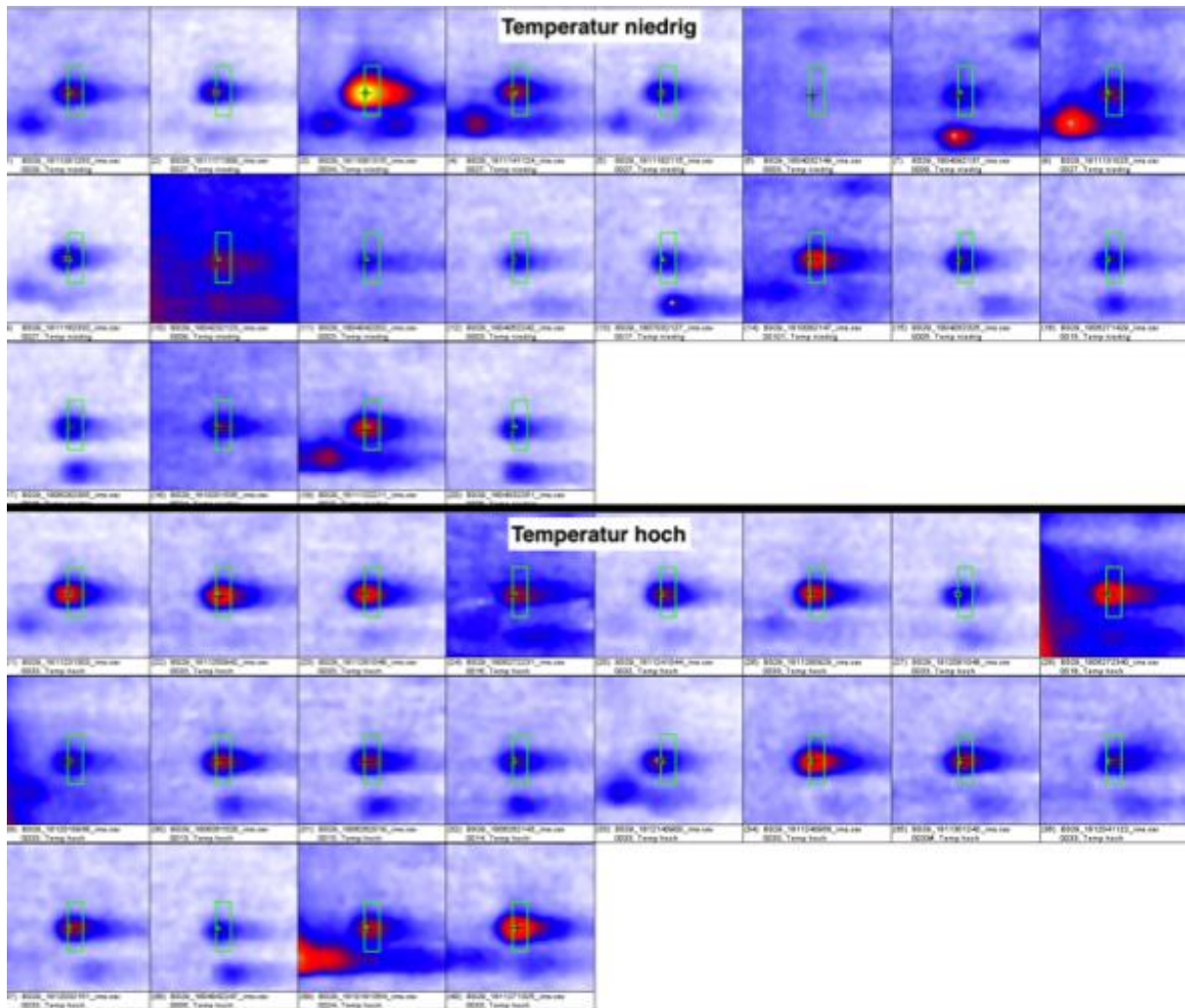


Abbildung 4-9 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P24 der 20 höchsten Temperaturwerte (Temperatur hoch) im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten (Temperatur niedrig)

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

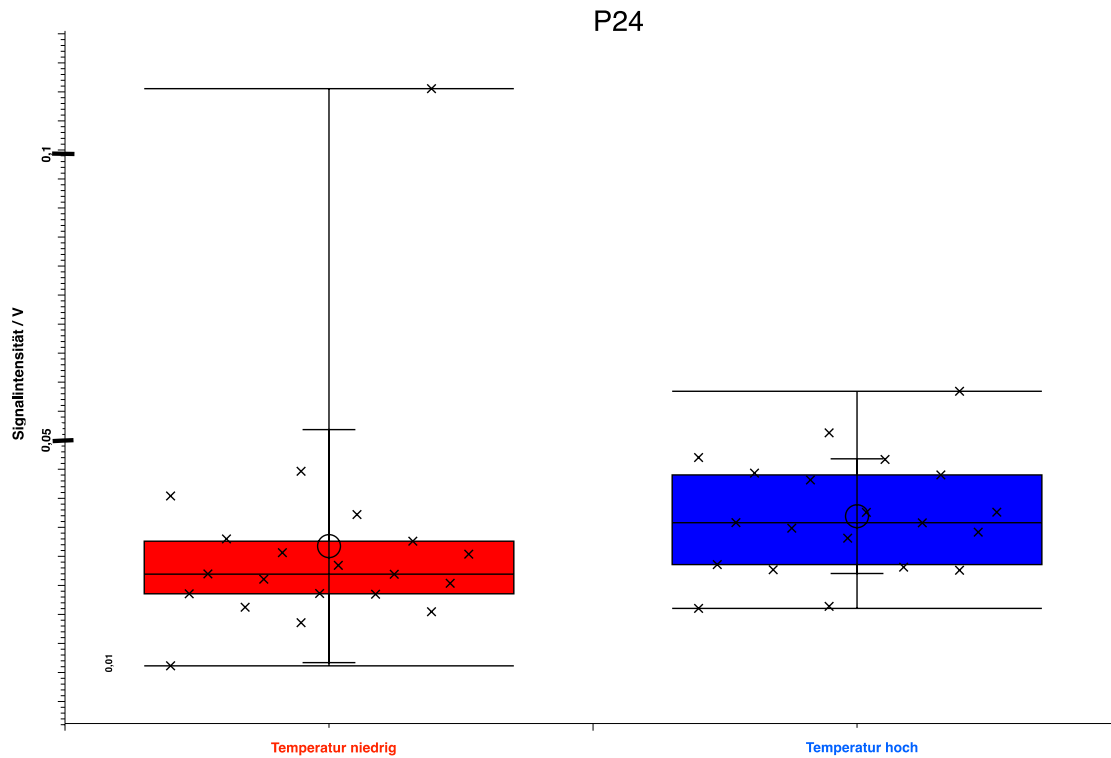


Abbildung 4-10 Darstellung von P24 im *box-and-whisker Plot* der der 20 höchsten Temperaturwerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten als *heatmap*

Kreuze stellen einzelne Messungen dar

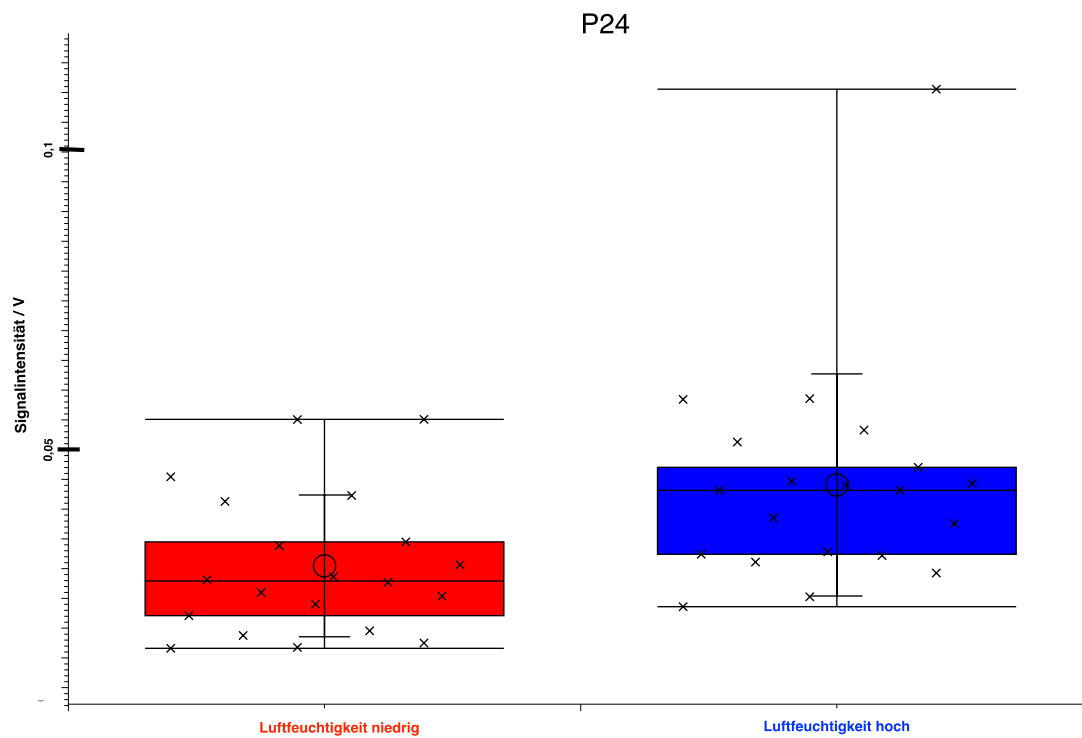


Abbildung 4-11 Darstellung von P24 im *box-and-whisker Plot* der 20 höchsten Luftfeuchtigkeitswerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten

Kreuze stellen einzelne Messungen dar

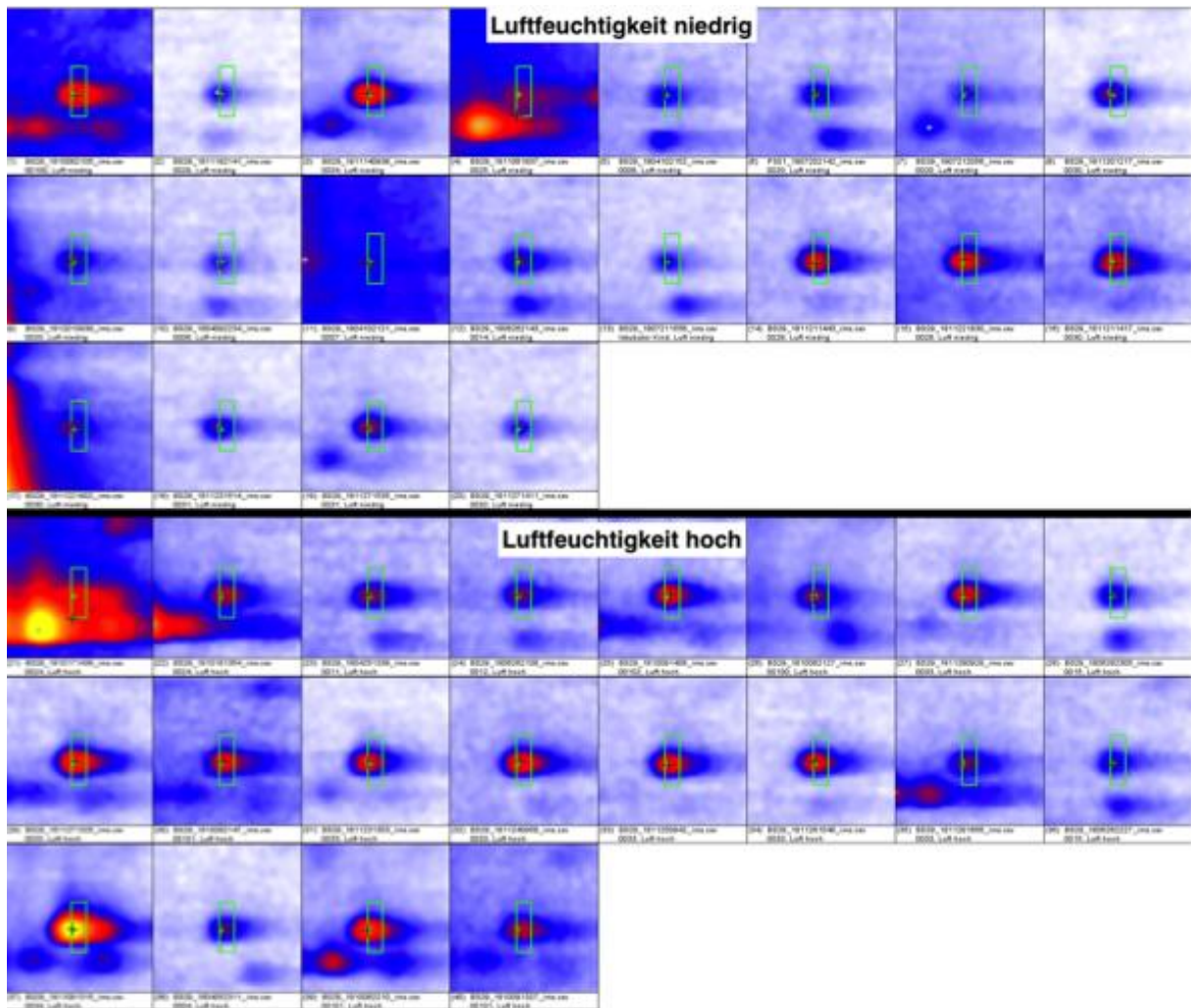


Abbildung 4-12 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P24 der 20 höchsten Luftfeuchtigkeitswerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels VisualNow untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

4.1.6 Erstellung eines Störlayers

Durch Zusammentragen der tendenziell unterschiedlichen *Peaks* aus den beschriebenen Sets 4.1.1 bis 4.1.5 wurden potenzielle Störfaktoren identifiziert (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12 Störfaktorlayer bestehend aus sich unterscheidenden *Peaks* aus den Vergleichen 4.1.1 bis 4.1.5.

TEND. UNTERSCHIEDLICH	MESSEIT-PUNKT	OPERATOR 1 VS. OP 2	OPERATOR 3 VS. OP 2, 1. M	OPERATOR 3 VS. OP 2, 3. M	INKUBATOR TYP	TEMPERATUR	LUFT FEUCHTE
A1					X		
BENZALDEHYD E	X	X					
L10		X					
L11		X	X	X	X		
L12				X	X		
L16	X*		X				
L18		X		X	X		
L19			X				
L20	X			X			
L29	X						
L3	X						
L31	X	X		X			
L34	X						
L4		X	X		X	X	X
L5		X	X	X*	X		
L6		X	X		X		
L7	X	X	X	X	X		
L8	X				X		
L9		X	X	X*	X	X	X*
P1		X				X	X
P101	X	X			X		
P103	X						
P104		X					
P107		X					
P108	X	X					
P112		X					
P113		X				X	
P118	X				X		
P120		X					
P121		X	X	X	X		
P122			X				
P128		X					
P129	X	X					
P130		X					
P137		X					
P141		X					
P142	X	X	X*				
P143	X	X	X				
P154		X					X

Ergebnisse

TEND. UNTERSCHIEDLICH	MESSZEIT-PUNKT	OPERATOR 1 VS. OP 2	OPERATOR 3 VS. OP 2, 1. M	OPERATOR 3 VS. OP 2, 3. M	INKUBATOR TYP	TEMPERATUR	LUFT FEUCHTE
P155		X			X		
P156	X	X					
P157	X						X
P17		X	X	X	X		
P20		X				X	
P21	X	X	X	X			
P22	X						
P23	X	X					
P24					X	X	X
P25		X					
P26					X		
P27		X			X		
P28		X	X		X		
P31	X	X			X		
P32	X	X		X			
P33	X	X					
P34	X	X	X*				
P36		X		X			
P38		X			X		
P4		X					
P40		X					
P43		X					
P52		X	X	X			
P53	X	X		X			
P58		X					
P59		X					
P6		X					
P63		X					
P7		X					
P72		X		X			
P74		X					
P82	X	X	X				
P88		X					
P89		X					

Die mit **X*** markierten *Peaks* waren signifikant unterschiedlich nach Bonferroni Korrektur im genannten Vergleich

4.1.7 Vergleich leerer und belegter Inkubator

Zur Beantwortung der Frage, ob sich das VOC-Profil der Inkubatoratmosphäre eines leeren Inkubators gegenüber eines mit Neugeborenen belegten Inkubator unterscheidet, unterteilten wir gesammelten Messungen in die Klasse „Inkubator + Kind“ (n = 23 Messungen) und in die Klasse „Inkubator leer“ (n = 23 Messungen).

43 der untersuchten *Peaks* im gebildeten Set waren tendenziell unterschiedlich. Wir fanden acht nach Bonferroni Korrektur signifikante *Peaks* (P1, P113, P20 mit $p < 0,001$; P103, P137, P21, P38, P89 mit $p < 0,05$). Von diesen acht *Peaks* hatten P1 und P137 die höchste Sensitivität (91,3 %) und P1 und P120 die höchste Spezifität (99,9 %).

Die Median-Intensität zeigte sich bei allen *Peaks* in der Klasse der belegten Inkubatoren höher (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13 Vergleich von Inkubatoren mit Neugeborenem (Ink + Kind) gegen leeren Inkubator (Ink leer)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUGIKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P1	Ink + Kind > Ink leer	0,913	0,957	0,955	0,917	0,935	< 0.001	< 0.001
P113	Ink + Kind > Ink leer	0,826	0,957	0,950	0,846	0,891	< 0.001	< 0.001
P20	Ink + Kind > Ink leer	0,826	1,000	1,000	0,852	0,913	< 0.001	< 0.001
P103	Ink + Kind > Ink leer	0,739	0,870	0,850	0,769	0,804	< 0.001	< 0.05
P137	Ink + Kind > Ink leer	0,913	0,652	0,724	0,882	0,783	< 0.001	< 0.05
P21	Ink + Kind > Ink leer	0,652	0,826	0,789	0,704	0,739	< 0.001	< 0.05
P38	Ink + Kind > Ink leer	0,783	0,826	0,818	0,792	0,804	< 0.001	< 0.05
P89	Ink + Kind > Ink leer	0,826	0,652	0,704	0,789	0,739	< 0.001	< 0.05
BENZALDEHYDE	Ink + Kind > Ink leer	0,870	0,652	0,714	0,833	0,761	< 0.001	n.s.
L4	Ink + Kind < Ink leer	0,957	0,609	0,710	0,933	0,783	< 0.001	n.s.
P108	Ink + Kind > Ink leer	0,522	1,000	1,000	0,676	0,761	< 0.001	n.s.
P4	Ink + Kind > Ink leer	0,870	0,696	0,741	0,842	0,783	< 0.001	n.s.
L19	Ink + Kind < Ink leer	0,609	0,870	0,824	0,690	0,739	< 0.01	n.s.
L8	Ink + Kind < Ink leer	0,652	0,870	0,833	0,714	0,761	< 0.01	n.s.
P101	Ink + Kind > Ink leer	0,565	0,913	0,867	0,677	0,739	< 0.01	n.s.
P104	Ink + Kind > Ink leer	0,565	0,870	0,813	0,667	0,717	< 0.01	n.s.
P118	Ink + Kind < Ink leer	0,696	0,783	0,762	0,720	0,739	< 0.01	n.s.
P22	Ink + Kind > Ink leer	0,783	0,652	0,692	0,750	0,717	< 0.01	n.s.
P58	Ink + Kind > Ink leer	0,522	0,913	0,857	0,656	0,717	< 0.01	n.s.
P6	Ink + Kind > Ink leer	0,652	0,870	0,833	0,714	0,761	< 0.01	n.s.
P67	Ink + Kind < Ink leer	0,565	0,826	0,765	0,655	0,696	< 0.01	n.s.
P72	Ink + Kind > Ink leer	0,652	0,739	0,714	0,680	0,696	< 0.01	n.s.
P88	Ink + Kind > Ink leer	0,826	0,565	0,655	0,765	0,696	< 0.01	n.s.
L16	Ink + Kind > Ink leer	0,783	0,609	0,667	0,737	0,696	< 0.05	n.s.
L18	Ink + Kind < Ink leer	0,522	0,826	0,750	0,633	0,674	< 0.05	n.s.
L3	Ink + Kind < Ink leer	0,609	0,826	0,778	0,679	0,717	< 0.05	n.s.
L35	Ink + Kind > Ink leer	0,652	0,739	0,714	0,680	0,696	< 0.05	n.s.
L9	Ink + Kind < Ink leer	0,391	1,000	1,000	0,622	0,696	< 0.05	n.s.
P107	Ink + Kind > Ink leer	0,739	0,652	0,680	0,714	0,696	< 0.05	n.s.
P112	Ink + Kind > Ink leer	1,000	0,348	0,605	1,000	0,674	< 0.05	n.s.
P118	Ink + Kind > Ink leer	0,478	0,913	0,846	0,636	0,696	< 0.05	n.s.
P122	Ink + Kind > Ink leer	0,913	0,435	0,618	0,833	0,674	< 0.05	n.s.
P128	Ink + Kind > Ink leer	0,913	0,435	0,618	0,833	0,674	< 0.05	n.s.
P141	Ink + Kind > Ink leer	0,565	0,870	0,813	0,667	0,717	< 0.05	n.s.
P142	Ink + Kind > Ink leer	0,783	0,522	0,621	0,706	0,652	< 0.05	n.s.
P155	Ink + Kind > Ink leer	0,957	0,348	0,595	0,889	0,652	< 0.05	n.s.
P23	Ink + Kind > Ink leer	0,435	1,000	1,000	0,639	0,717	< 0.05	n.s.
P26	Ink + Kind < Ink leer	0,870	0,565	0,667	0,813	0,717	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P34	Ink + Kind > Ink leer	0,783	0,565	0,643	0,722	0,674	< 0.05	n.s.
P40	Ink + Kind > Ink leer	0,609	0,739	0,700	0,654	0,674	< 0.05	n.s.
P41	Ink + Kind > Ink leer	0,652	0,826	0,789	0,704	0,739	< 0.05	n.s.
P74	Ink + Kind > Ink leer	0,435	0,957	0,909	0,629	0,696	< 0.05	n.s.
P82	Ink + Kind > Ink leer	0,565	0,870	0,813	0,667	0,717	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

In den Abbildungen [Abbildung 4-13](#) und [Abbildung 4-14](#) verdeutlicht die *heatmap* und die *box-and-whisker Plots with crosses* des *Peaks* P20 ($47,6 \pm 8,3$ mV (Ink + Kind) vs. $12,7 \pm 0,7$ mV (Ink leer)) die höhere Intensität im belegten Inkubator.

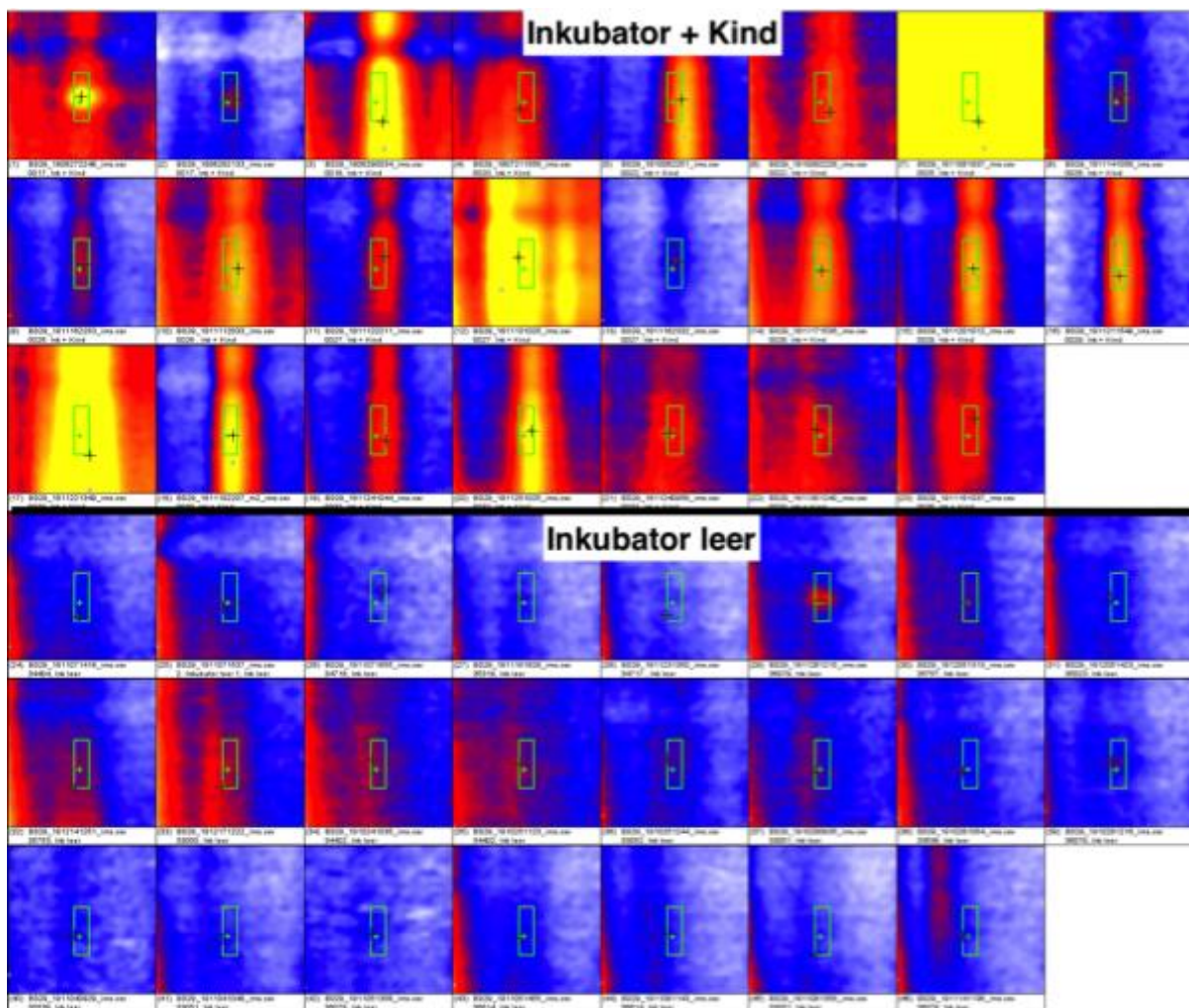


Abbildung 4-13 *Heatmap*-Darstellung des *Peakareals* von P20 der Messungen der belegten Inkubatoren (Ink + Kind) im Vergleich zu leeren Inkubatoren (Ink leer)

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

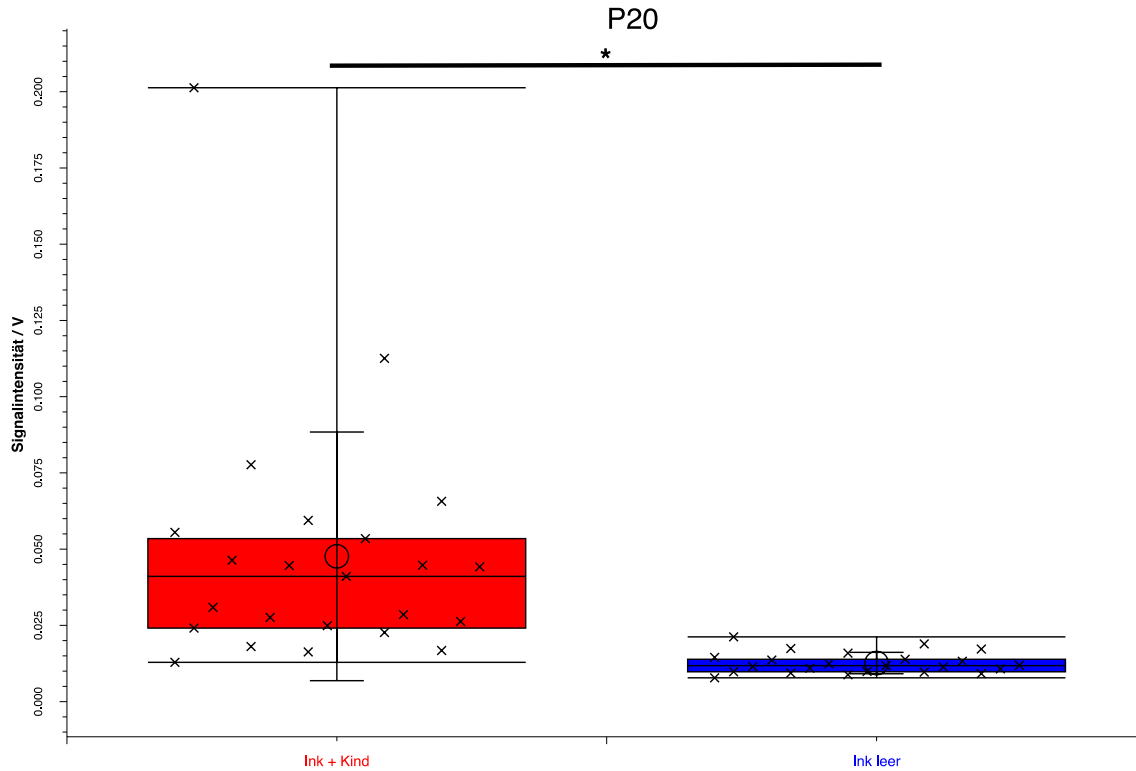


Abbildung 4-14 Darstellung von P20 im Box-and-whisker Plot der Messungen der belegten Inkubatoren (Ink + Kind) im Vergleich zu leeren gereinigten Inkubatoren (Ink leer)

Kreuze stellen einzelne Messungen dar. Die Signalstärke von *Peak* P 20 war nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant höher (dargestellt durch *) in der Klasse „Ink + Kind“ als in der Klasse „Ink leer“.

Mithilfe eines Entscheidungsbaums gelang uns durch kombinierte Betrachtung von zwei *Peaks* (P20, A5) eine Unterscheidung der leeren von belegten Inkubatoren (Abbildung 4-15) mit einer Sensitivität von 96,65 %, einer Spezifität von 99,9 %, einem positiv prädiktivem Wert von 99,9 % und einem negativ prädiktivem Wert von 95,83 %.

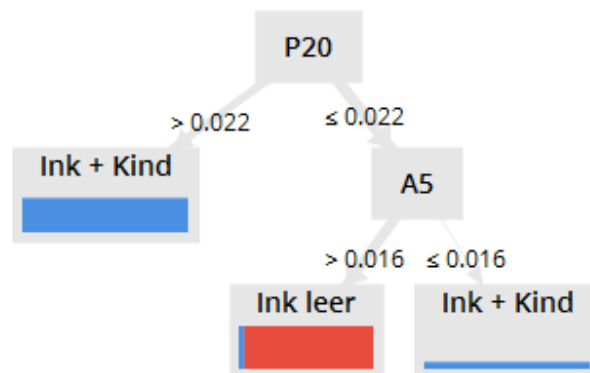


Abbildung 4-15 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von belegten Inkubatoren (Ink + Kind) und leeren gereinigten Inkubatoren (Ink leer)

4.1.8 Vergleich von Mehrlingsgeburten

In die Arbeit konnten wir Mehrlingsgeburten einschließen. Zur Überprüfung von interindividuellen Unterschieden der VOC-Profile von Mehrlingen, verglichen wir die Neugeborenen einer Geburt untereinander („Mehrling I“, „Mehrling II“, „Mehrling III“, „Mehrling IV“). Die Klassengröße betrug jeweils zehn Messungen für jeden Zwilling des Zwillingspaares, vier Messungen für jeden Drilling der Drillingsgeburt und sieben, zehn, sechs und zehn für Vierling I, II, III und IV der Vierlingsgeburt.

Im Vergleich der Neugeborenen innerhalb der Zwillingsgeburt fanden sich drei tendenziell unterschiedliche *Peaks* (Tabelle 4-14). Davon war keiner nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.

Tabelle 4-14 Vergleich der Messungen von Zwilling I (Z I) gegen Zwilling II (Z II)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
BENZALDEHYDE	Z I < Z II	0,800	0,900	0,889	0,818	0,850	< 0.01	n.s.
P4	Z I < Z II	0,800	0,900	0,889	0,818	0,850	< 0.01	n.s.
L19	Z I > Z II	0,700	0,800	0,778	0,727	0,750	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Mithilfe eines Entscheidungsbaums gelang durch kombinierte Betrachtung von zwei *Peaks* (Benzaldehyd, L2) eine Unterscheidung der Zwillinge (Abbildung 4-16). Die statistische Stärke betrug 99,9 % Sensitivität, 90 % Spezifität, 90,91 % positiv prädiktiver Wert und 99,9 % negativ prädiktiver Wert.

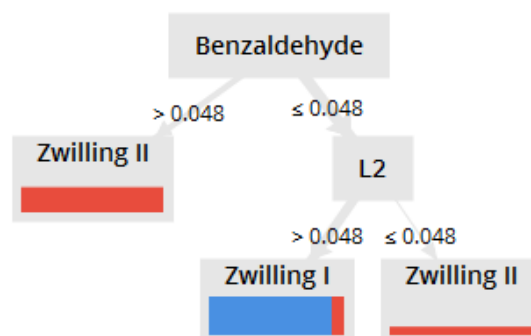


Abbildung 4-16 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von Mehrlingsgeburten Zwilling I und Zwilling II

Bei der Drillingsgeburt fanden wir im Vergleich der VOCs zwischen Drilling I und III einen tendenziell unterschiedlichen *Peak*, zwischen II und III sieben unterschiedliche *Peaks* sowie zwischen I und II keinen abweichenden *Peak* (vgl. Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15 Vergleich der Messungen von Drilling I (D I) gegen Drilling III (D III) sowie Drilling II (D II) gegen Drilling III (D III)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L2	D I < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.
A5	D II < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.
L1	D II < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.
L2	D II < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.
P118	D II < D III	0,750	1,000	1,000	0,800	0,875	< 0.05	n.s.
P26	D II < D III	0,750	1,000	1,000	0,800	0,875	< 0.05	n.s.
P43	D II < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.
P59	D II < D III	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Mithilfe eines Entscheidungsbaums gelang durch kombinierte Betrachtung von zwei *Peaks* (Benzaldehyde, L2) eine Unterscheidung der Mehrlinge ([Abbildung 4-17](#)). Lediglich eine Messung aus der Inkubatoratmosphäre des Drillings I wurde fälschlich als Drilling II klassifiziert.

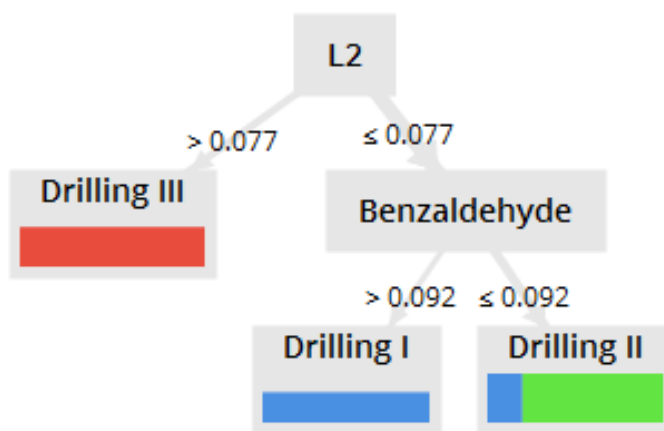


Abbildung 4-17 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von Mehrlingsgeburten Drilling I (D I), Drilling II (D II) und Drilling (D III)

Der Vergleich der Vierlingskinder untereinander ergab 6 tendenziell unterschiedliche *Peaks* zwischen den Klassen Vierling I und II, 5 unterschiedliche *Peaks* zwischen Vierling I und IV, einen unterschiedlichen *Peak* zwischen Vierling II und III, einen unterschiedlichen *Peaks* zwischen Vierling II und Vierling IV, einen unterschiedlichen *Peak* zwischen Vierling III und Vierling IV und keinen unterschiedlichen *Peak* zwischen I und III ([Tabelle 4-16](#)).

Tabelle 4-16 Vergleich der Messungen von Vierling I (V I) gegen Vierling II (V II), Vierling I (V I) gegen Vierling IV (V IV), Vierling II (V II) gegen Vierling II (V II) gegen Vierling III (V III), Vierling II (V II) gegen Vierling IV (V IV) sowie Vierling III (V III) gegen Vierling IV (V IV)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P59	V I > V II	0,857	0,800	0,750	0,889	0,824	< 0.01	n.s.
P101	V I > V II	0,857	0,800	0,750	0,889	0,824	< 0.05	n.s.
P120	V I > V II	0,714	0,800	0,714	0,800	0,765	< 0.05	n.s.
P155	V I > V II	1,000	0,700	0,700	1,000	0,824	< 0.05	n.s.
P156	V I > V II	0,857	0,700	0,667	0,875	0,765	< 0.05	n.s.
P22	V I > V II	0,571	1,000	1,000	0,769	0,824	< 0.05	n.s.
P101	V I > V IV	0,714	0,900	0,833	0,818	0,824	< 0.05	n.s.
P104	V I > V IV	0,857	0,800	0,750	0,889	0,824	< 0.05	n.s.
P22	V I > V IV	0,571	0,900	0,800	0,750	0,765	< 0.05	n.s.
P155	V I > V IV	1,000	0,800	0,778	1,000	0,882	< 0.01	n.s.
P59	V I > V IV	1,000	0,800	0,778	1,000	0,882	< 0.01	n.s.
P156	V II < V III	0,900	0,667	0,818	0,800	0,813	< 0.05	n.s.
P24	V II < V IV	0,700	0,900	0,875	0,750	0,800	< 0.05	n.s.
P59	V III > V IV	1,000	0,600	0,600	1,000	0,750	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

4.1.9 Einfluss von Laborparametern

Als *Proof of Principle* Experiment wendeten wir das MCC/IMS in der Diagnostik von Laborwerten an. Aufgrund der klinischen Relevanz und der häufigen Bestimmung in der Blutgasanalyse wählten wir Bilirubin und Glucose aus.

Messungen von Kindern mit hohen Bilirubinwerten verglichen wir mit jenen mit niedrigen Bilirubinwerten zum Messzeitpunkt. Dazu wählten wir die Messungen mit den 20 höchsten Werten ($9,35 \pm 0,27 \mu\text{mol/l}$) und den 20 niedrigsten Werten ($1,21 \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$) aus. Durch doppeltes Vorkommen eines Wertes in der Klasse „Bilirubin hoch“ beinhaltet die Klasse 21 Messungen. Die Klasse „Bilirubin niedrig“ bestand aus 20 Messungen.

Im Set Glucose ordneten wir gleichermaßen die Messungen der Kinder mit den 20 höchsten Werten zur Klasse „Glucose hoch“ ($157,95 \pm 9,99 \text{ mg/dl}$) zu. Die Klasse „Glucose niedrig“ ($71,5 \pm 1,75 \text{ mg/dl}$) enthält durch Dopplung 22 Messungen.

56 der untersuchten *Peaks* im Set Bilirubin waren tendenziell unterschiedlich, davon vier nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant. Alle vier signifikant unterschiedlichen *Peaks* hatten eine höhere Median-Intensität bei den Kindern mit niedrigen Bilirubinwerten. Gleiches gilt bis auf einen für die 52 tendenziell unterschiedlichen *Peaks* (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17 Vergleich der Messungen der Kinder mit den 20 höchsten Bilirubinwerten (Bil hoch) gegen Messungen mit den 20 niedrigsten Werten (Bil niedrig)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L21	Bil hoch < Bil niedrig	0,810	0,700	0,739	0,778	0,756	< 0.001	< 0.05
L35	Bil hoch < Bil niedrig	0,857	0,700	0,750	0,824	0,780	< 0.001	< 0.05
P142	Bil hoch < Bil niedrig	0,667	1,000	1,000	0,741	0,829	< 0.001	< 0.05
P34	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,950	0,938	0,760	0,829	< 0.001	< 0.05
L12	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,650	0,731	0,867	0,780	< 0.001	n.s.
L7	Bil hoch < Bil niedrig	0,619	0,950	0,929	0,704	0,780	< 0.001	n.s.
P100	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,650	0,731	0,867	0,780	< 0.001	n.s.
P121	Bil hoch < Bil niedrig	0,810	0,800	0,810	0,800	0,805	< 0.001	n.s.
P129	Bil hoch < Bil niedrig	0,952	0,550	0,690	0,917	0,756	< 0.001	n.s.
L11	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,850	0,833	0,739	0,780	< 0.01	n.s.
L22	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,750	0,750	0,714	0,732	< 0.01	n.s.
L31	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,900	0,857	0,667	0,732	< 0.01	n.s.
L34	Bil hoch < Bil niedrig	0,667	0,800	0,778	0,696	0,732	< 0.01	n.s.
L6	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,900	0,882	0,750	0,805	< 0.01	n.s.
P140	Bil hoch < Bil niedrig	0,857	0,700	0,750	0,824	0,780	< 0.01	n.s.
P141	Bil hoch < Bil niedrig	0,619	0,950	0,929	0,704	0,780	< 0.01	n.s.
P143	Bil hoch < Bil niedrig	0,857	0,650	0,720	0,813	0,756	< 0.01	n.s.
P146	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,550	0,679	0,846	0,732	< 0.01	n.s.
P17	Bil hoch < Bil niedrig	0,476	0,950	0,909	0,633	0,707	< 0.01	n.s.
P22	Bil hoch < Bil niedrig	0,952	0,600	0,714	0,923	0,780	< 0.01	n.s.
P33	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,850	0,833	0,739	0,780	< 0.01	n.s.
P36	Bil hoch < Bil niedrig	0,762	0,750	0,762	0,750	0,756	< 0.01	n.s.
P63	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,900	0,857	0,667	0,732	< 0.01	n.s.
P74	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,900	0,857	0,667	0,732	< 0.01	n.s.
P82	Bil hoch < Bil niedrig	0,619	0,950	0,929	0,704	0,780	< 0.01	n.s.
A1	Bil hoch < Bil niedrig	0,429	0,900	0,818	0,600	0,659	< 0.05	n.s.
L18	Bil hoch < Bil niedrig	0,429	0,950	0,900	0,613	0,683	< 0.05	n.s.
L19	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,650	0,682	0,684	0,683	< 0.05	n.s.
L20	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,500	0,655	0,833	0,707	< 0.05	n.s.
L24	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,950	0,923	0,679	0,756	< 0.05	n.s.
L8	Bil hoch < Bil niedrig	0,667	0,750	0,737	0,682	0,707	< 0.05	n.s.
L9	Bil hoch > Bil niedrig	0,619	0,750	0,722	0,652	0,683	< 0.05	n.s.
P103	Bil hoch < Bil niedrig	0,762	0,600	0,667	0,706	0,683	< 0.05	n.s.
P104	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,750	0,706	0,625	0,659	< 0.05	n.s.
P108	Bil hoch < Bil niedrig	0,857	0,500	0,643	0,769	0,683	< 0.05	n.s.
P112	Bil hoch < Bil niedrig	0,714	0,750	0,750	0,714	0,732	< 0.05	n.s.
P118	Bil hoch < Bil niedrig	0,762	0,700	0,727	0,737	0,732	< 0.05	n.s.
P118	Bil hoch < Bil niedrig	0,810	0,650	0,708	0,765	0,732	< 0.05	n.s.
P120	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,850	0,800	0,654	0,707	< 0.05	n.s.
P122	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,500	0,655	0,833	0,707	< 0.05	n.s.
P130	Bil hoch < Bil niedrig	0,810	0,700	0,739	0,778	0,756	< 0.05	n.s.
P137	Bil hoch < Bil niedrig	0,524	0,900	0,846	0,643	0,707	< 0.05	n.s.
P138	Bil hoch < Bil niedrig	0,524	0,850	0,786	0,630	0,683	< 0.05	n.s.
P156	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,850	0,800	0,654	0,707	< 0.05	n.s.
P157	Bil hoch < Bil niedrig	0,429	0,950	0,900	0,613	0,683	< 0.05	n.s.
P21	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,850	0,800	0,654	0,707	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
P23	Bil hoch < Bil niedrig	0,476	0,950	0,909	0,633	0,707	< 0.05	n.s.
P25	Bil hoch < Bil niedrig	0,762	0,700	0,727	0,737	0,732	< 0.05	n.s.
P31	Bil hoch < Bil niedrig	0,381	1,000	1,000	0,606	0,683	< 0.05	n.s.
P32	Bil hoch < Bil niedrig	0,905	0,450	0,633	0,818	0,683	< 0.05	n.s.
P38	Bil hoch < Bil niedrig	0,429	0,950	0,900	0,613	0,683	< 0.05	n.s.
P39	Bil hoch < Bil niedrig	0,619	0,750	0,722	0,652	0,683	< 0.05	n.s.
P52	Bil hoch < Bil niedrig	0,810	0,550	0,654	0,733	0,683	< 0.05	n.s.
P53	Bil hoch < Bil niedrig	0,571	0,800	0,750	0,640	0,683	< 0.05	n.s.
P88	Bil hoch < Bil niedrig	0,952	0,450	0,645	0,900	0,707	< 0.05	n.s.
P89	Bil hoch < Bil niedrig	0,429	0,950	0,900	0,613	0,683	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Der *Peak* P142 ($14,2 \pm 3,2$ mV (Bilirubin hoch) vs. $37,7 \pm 7,2$ mV (Bilirubin niedrig)) soll aufgrund seiner statistischen Stärke nach Bonferroni Korrektur im Folgenden anhand seiner Darstellung in der *heatmap* (Abbildung 4-18) und im *box-and-whisker Plot* (Abbildung 4-19) verdeutlicht werden.

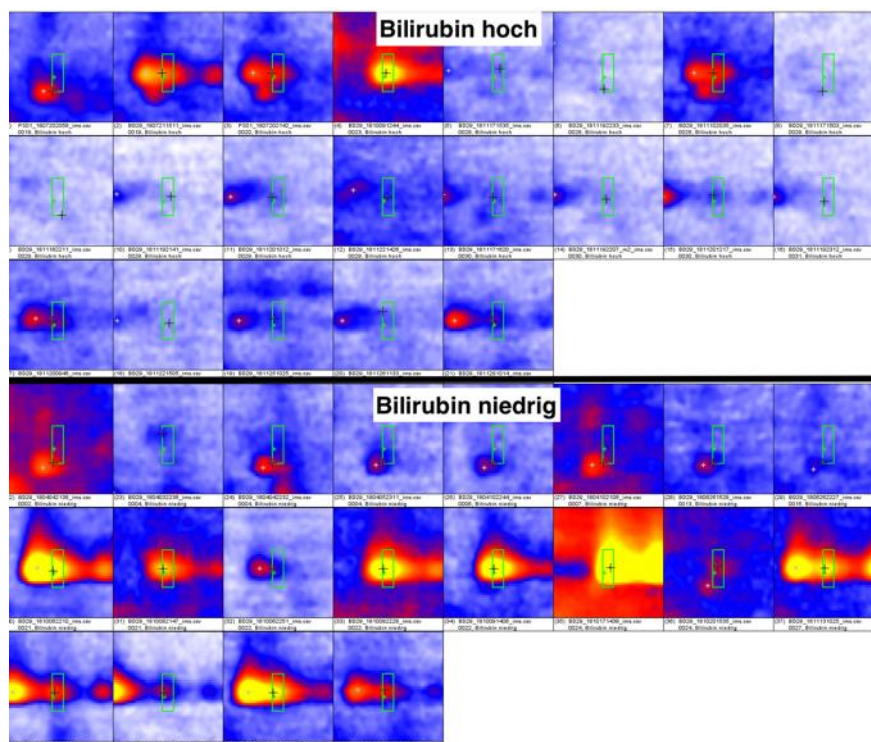


Abbildung 4-18 Heatmap-Darstellung des Peakareals von P142 der Messungen mit hohen (Bilirubin hoch) und niedrigen Bilirubinwerten (Bilirubin niedrig)

Die Intensität des Signals ist in farblicher Abstufung dargestellt. Der grüne Kasten markiert das mittels *VisualNow* untersuchte gleiche Areal in jeder Einzelmessung mit der darin enthaltenen höchsten Signalintensität (schwarzes Kreuz).

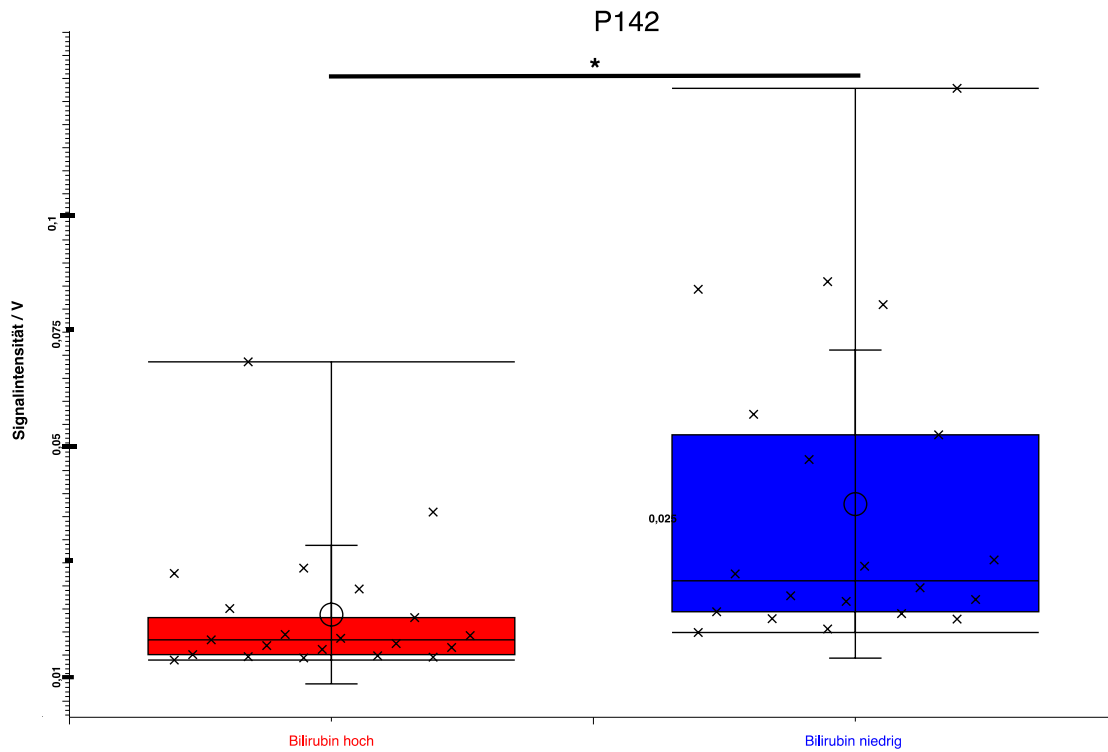


Abbildung 4-19 Darstellung von P142 im *box-and-whisker Plot* der Messungen der Kinder mit hohen (Bilirubin hoch) und niedrigen Bilirubinwerten (Bilirubin niedrig)

Kreuze stellen einzelne Messungen dar. Die Signalstärke von *Peak* P142 war nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant höher (dargestellt als *) in der Klasse „Bilirubin hoch“ als in der Klasse „Bilirubin niedrig“.

Mithilfe eines Entscheidungsbaums erreichten wir durch kombinierte Betrachtung von zwei Peaks (P142 und P27) eine Unterscheidung der Messungen von Frühgeborenen mit hohen Bilirubinwerten von niedrigen Bilirubinwerten (Abbildung 4-20). Dies gelang mit einer Sensitivität von 80,95 %, einer Spezifität von 99,9 %, einem positiv prädiktiven Wert von 99,9 % und einem negativ prädiktiven Wert von 83,33 %.

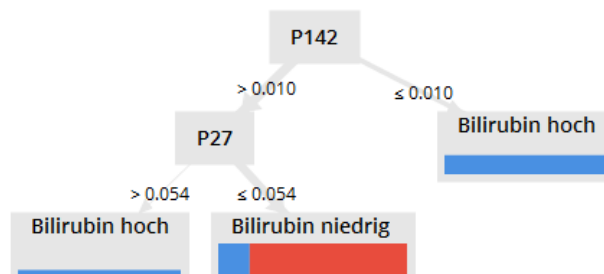


Abbildung 4-20 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung der Kinder mit hohen Bilirubinwerten von denen mit niedrigen Bilirubinwerten

Im Set Glucose haben wir sieben tendenziell unterschiedliche *Peaks* zwischen Kinder mit hohen und niedrigen Glucosewerten nachgewiesen. Es war keiner nach Bonferroni Korrektur ($p < 0,05$) signifikant (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18 Vergleich der Messungen der Kindern mit den 20 höchsten Glucosewerten (G hoch) gegen Messungen mit den 20 niedrigsten Werten (G niedrig)

	MED INT	SENS	SPEZ	PPV	NPV	GENAUIGKEIT	SIGNIFIKANZ U	BONFERRONI
L9	G hoch < G niedrig	0,800	0,727	0,727	0,800	0,762	< 0.001	n.s.
P157	G hoch > G niedrig	0,850	0,636	0,680	0,824	0,738	< 0.01	n.s.
P24	G hoch > G niedrig	0,850	0,636	0,680	0,824	0,738	< 0.01	n.s.
L4	G hoch < G niedrig	0,350	1,000	1,000	0,629	0,690	< 0.05	n.s.
P1	G hoch > G niedrig	0,550	0,909	0,846	0,690	0,738	< 0.05	n.s.
P154	G hoch < G niedrig	0,450	0,909	0,818	0,645	0,690	< 0.05	n.s.
P72	G hoch < G niedrig	0,650	0,682	0,650	0,682	0,667	< 0.05	n.s.

Dargestellte statistische Maße sind Median-Intensität (Med Int), Sensitivität (sens), Spezifität (spez), positiver prädiktiver Wert (ppv), negativer prädiktiver Wert (npv), Genauigkeit, Signifikanz und Signifikanz nach Bonferroni Korrektur eines *Peaks*. Die Median-Intensität stellt dar, in welcher Klasse die Voltzahl des *Peaks* höher war.

Mithilfe eines Entscheidungsbaums gelang durch kombinierte Betrachtung von sechs *Peaks* eine Unterscheidung der Messungen von Frühgeborenen mit hohen Glucosewerten von niedrigen Glucosewerten (Abbildung 4-21) mit einer Sicherheit von 99,9 % Sensitivität, 99,9 % Spezifität, 99,9 % positiv prädiktivem Wert und 99,9 % negativ prädiktivem Wert von 99,9 %.

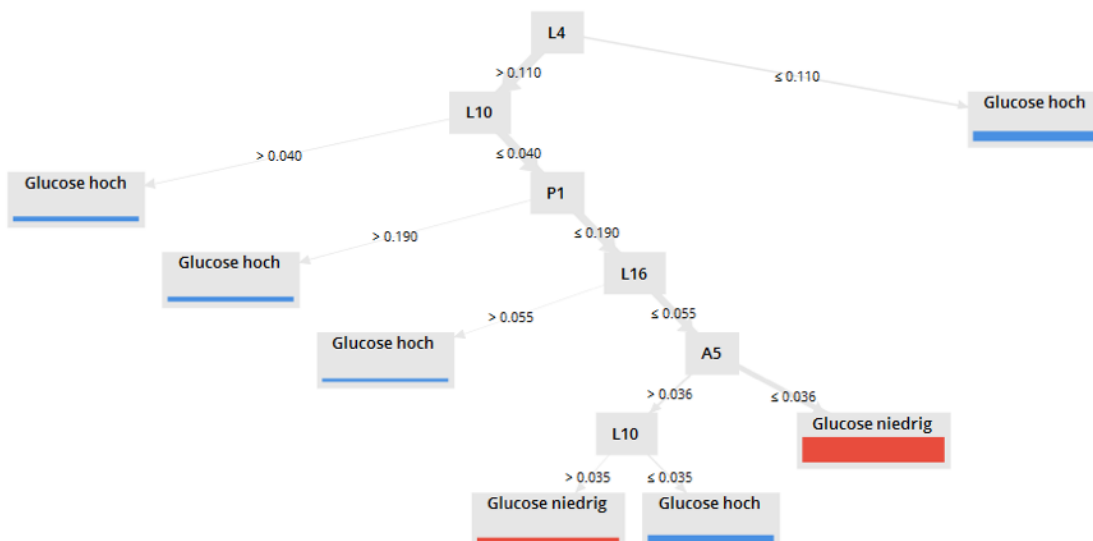


Abbildung 4-21 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung der Kindern mit hohen von niedrigen Glucosewerten

4.2 Elektrische Nase *Cyranose 320*

4.2.1 Generierte Messdaten

In dieser Arbeit sammelten wir Messungen der Inkubatoratmosphäre von elf Frühgeborenen. Die Inkubatoren hatten im Durchschnitt eine Temperatur von 31,38 °C (28,1 – 34,9 °C) und eine Luftfeuchtigkeit von 53,4 % (47 – 73 %).

Zum Vergleich haben wir das VOC-Profil von acht leeren Inkubatoren gemessen. Das Inkubatormodell bestand in drei von acht Fällen in einer *Giraffe Omnibed Carestation* (Fritz Stephan GmbH, Deutschland) und ansonsten handelte es sich um den *Thermocare Vita* (Weyer GmbH, Deutschland). Diese hatten eine Temperatur von 37 °C und eine durchschnittliche Luftfeuchtigkeit von 20,15 % (14 – 26 %).

4.2.2 Vergleich leerer und belegter Inkubator

Die *smellprints* der Inkubatoren mit Neugeborenem unterschieden sich signifikant von denen der nicht belegten Inkubatoren mit einer Mahalanobis-Distanz (MD) von 1,991 und einem Kreuzvalidierungswert von 99,19 % (Abbildung 4-22).

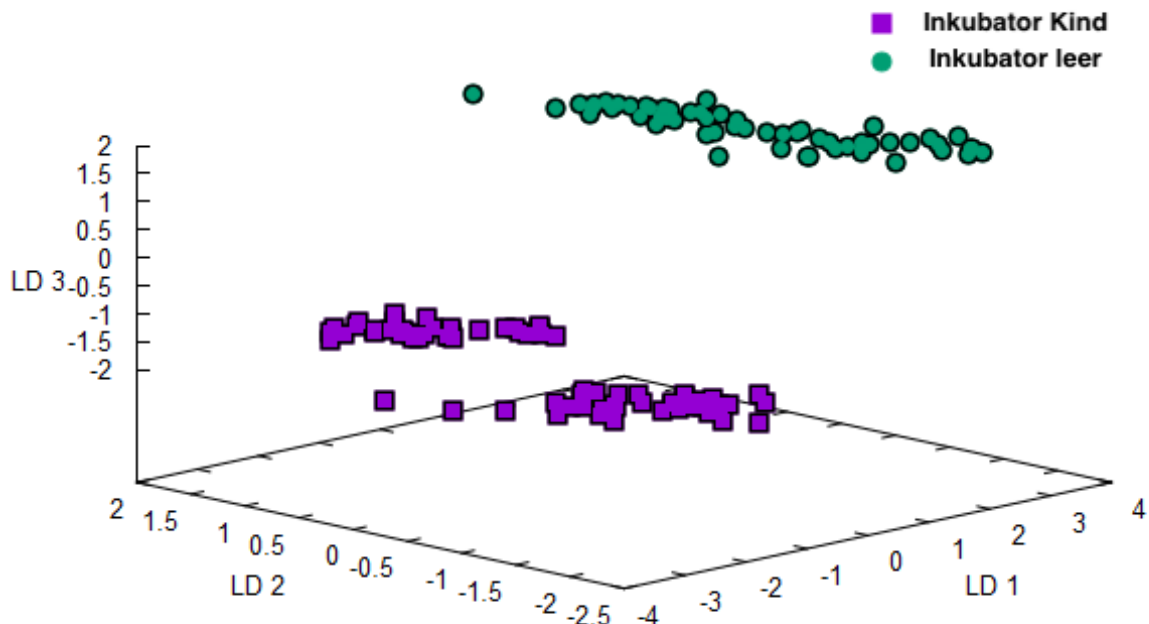


Abbildung 4-22 Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse (LD) der *smellprints* von Inkubatoren.

Messungen mittels *Cyranose 320*. Die Punktwolken der Messungen von belegten Inkubatoren (Inkubator Kind, violett) sind unterscheidbar von den Messungen der leeren Inkubatoren (Inkubator leer, grün),

5 Diskussion

5.1 Kritische Betrachtung der Methodik

Bisherige Arbeiten durchgeführt mit dem MCC/IMS und elektrischen Nasen [19,29,89,96] beleuchten den diagnostischen Nutzen von VOCs im klinischen Setting. Die Nutzung am Patientenbett und die minutenschnelle Auswertung sprechen für eine regelmäßige Nutzung beider Geräte. Bei Neugeborenen fördert die nicht-invasive Diagnostik das Outcome, weshalb Forschungsbedarf nach alternativen Methoden besteht. Eine Methode stellt folglich die Diagnostik mit artifiziellem Geruchssinn dar.

Zukünftig können die gesammelten Daten als Grundlage für weitere Arbeiten in der Forschungsgruppe eingesetzt werden.

5.1.1 Ionenmobilitätsspektrometrie MCC/IMS

Die Ionenmobilitätsspektrometrie gekoppelt mit einer Multikapillarsäule wählten wir aufgrund folgender Vorteile aus: Das Verfahren verbraucht vergleichsweise wenig Energie (Betrieb mit haushaltsüblicher Netzspannung). Es ist in der Lage, Probemengen im Nano- und Picogramm-Bereich zu erfassen und einen hohen Informationsgehalt aus einer Messung zu gewinnen. Durch vergleichbar kleine Größe (40 x 52 x 16,5 cm) und Gewicht (20 kg) ist das Gerät portabel, wodurch schnelle Analysen vor Ort möglich sind. Dadurch ist eine Anwendung im Klinikalltag möglich. Das MCC/IMS kann an verschiedene Probematerialien angepasst werden und ist breit in klinischen Bereichen einsetzbar [8,55].

Zur definitiven Identifikation der VOCs muss die Methode auf eine Datenbank zurückgreifen, die die analytspezifischen Retentionszeiten und Driftzeiten beinhaltet [14]. Bei hohen Konzentrationen kommt es vermehrt zu Dimerbildung, was die Auswertung der erhobenen Spektren erschwert. Zudem können aus der Umgebung stammende VOCs mit ähnlichen Retentionszeiten diagnostisch relevante VOCs überlagern und deren Analyse behindern. Durch die Probenaufnahme und Vorseparierung des Analyts mit der MCC können Kontaminationen und Materialverlust nicht ausgeschlossen werden [8].

Das Auffinden von tatsächlichen, von VOCs stammenden *Peaks* erfordert deren Unterscheidung von einfachem Hintergrundrauschen. In den in dieser Arbeit erhobenen Messungen wurde dies anhand eines Schwellenwert durchgeführt (*Signal to Noise Ratio*). In unserer Arbeit lag der Schwellenwert bei 8 mV. Damit haben wir bei vorgefiltertem Datensatz

und im Sinne eines Screenings auf besonders starke *Peaks* das Hintergrundrauschen großzügig unterdrückt. Zukünftig kann zur Identifikation von Biomarkern für detaillierte diagnostische Fragestellungen (z.B. Quantifizierung von Glucose) das Hintergrundrauschen weniger oder gar nicht ausgeblendet und nach *Peaks* mit geringer Signalstärke gesucht werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass spezifisch von VOCs stammende *Peaks* mit schwachen Signalstärken unterhalb des Schwellenwertes dadurch nicht als *Peak* erkannt wurden. Ein relevanter Marker kann unter Umständen sehr niedrig konzentriert bzw. die Methodik für den Nachweis grenzwertig sensitiv sein.

5.1.2 *Cyranose 320*

Das Messverfahren mittels elektrischer Nasen wie der *Cyranose 320* basiert auf einer Musterwiedererkennung der VOCs. Ein Vorteil dieser Methode ist die handliche Größe (10 x 22 x 5 cm) und Gewichts (0,9 kg) des Geräts, wodurch es unter unwegsamen Bedingungen angewendet werden kann. Das Gas kann ohne Vorseparierung direkt in das Messsystem eingeführt werden. Es können Substanzen in einer Konzentrationsmenge von 100 ppb und 100 ppm unterschieden werden. Durch die Trainingssequenz der *Cyranose 320* kann die Methode für das benötigte Probenmaterial sensibilisiert werden, sodass die Trennschärfe der Ergebnisse erhöht wird. Die Datenbank der VOC-Profile, auf die die *Cyranose 320* bei der Messung zurückgreift, wird durch jede Messung vergrößert [4].

Das Funktionsprinzip der Musterwiedererkennung stellt gleichzeitig eine Limitierung der Methodik dar. Das Gerät identifiziert die VOCs durch Vergleich mit bereits bekannten Geruchsprofilen. Deshalb bedeuten biologischen Proben mit großer Variabilität und instabiler Umgebung eine Herausforderung für die Methodik.

Jedoch zeigte eine 2019 durchgeführte Metaanalyse von Farraia *et al.* [40] ein gutes Ergebnis der klinischen Anwendung von elektronischen Nasen bei mehr als der Hälfte der ausgewählten Literatur (48 Artikel, 21 *Reviews* seit 2000). Der Großteil der klinischen Anwendung fand im Bereich der obstruktiven Atemwegserkrankungen statt (beispielsweise [92]).

5.2 Kritische Betrachtung der gewonnenen Messdaten

Die Messungen von belegten Inkubatoren sammelten wir zu einem großen Anteil zwischen Juni und Dezember 2018 ($n = 25$ Frühgeborene), davon 13 Frühgeborene im Zeitraum Oktober bis Dezember 2018 im Tandem Scheuerle-Grosskreutz sowie 12 Frühgeborene im Zeitraum Juni – Juli 2018 von Frau Steinbach. Zu Beginn führten wir durch die große Zahl an Probanden

mindestens drei Wiederholungsmessungen an drei verschiedenen Tagen durch. Im Verlauf der Arbeit steigerten wir die Anzahl auf bis zu zehn Reihenmessungen pro Säugling. Somit erstellten wir einen breit gestreuten Basis-Datensatz.

In einer anknüpfenden Arbeit könnten die Frühgeborenen nach einer spezifischen Zielsetzung selektiert (z.B. nach Einnahme eines Medikaments oder bei Vorliegen einer Blutstrominfektion) und über einen längeren Zeitraum begleitet werden. Durch Messreihen in kurzem Zeitintervall könnte der Zeitpunkt, ab dem Erkrankungen mittels MCC/IMS bzw. *Cyranose 320* diagnostizierbar sind, bestimmt werden.

Hinsichtlich der Anwendung der Geräte in der Diagnostik müssen weitere Störfaktoren berücksichtigt werden: Eine Arbeit in Frankreich bezifferte das Geruchsumfeld der Neugeborenen auf einer Intensivstation auf 76 unterschiedliche Substanzen, die zu neun Produktgruppen gehören. Die häufigsten Substanzen werden nach der Händedesinfektion mit wässrigen alkoholischen Lösungen freigesetzt [57]. Die Ethanolkonzentration im Inkubator fällt erst nach 30 Minuten unter eine Konzentration von < 5 ppm [52]. Die freigesetzten VOCs von Ethanol und anderen Reinigungsprodukten stellen einen Störfaktor für andere relevante VOCs dar. Fink *et al.* [43] ermittelten 3-Pentanon und Aceton im Rattenmodell als signifikant zur Unterscheidung zwischen an Sepsis erkrankten Tieren und einer gesunden Kontrollgruppe. Beide Stoffe (3-Pentanon $1/K_0 = 0,547$ Vs/cm²; Retentionszeit = 7,4 s und Aceton $1/K_0 = 0,544$ Vs/cm²; RT = 2,4 s) befinden sich in einem ähnlichen Detektionsbereich wie Ethanol ($1/K_0 = 0,510$ Vs/cm², RT = 0,0s) und können durch hohe Ethanolkonzentrationen überlagert werden. Unsere Forschungsgruppe [96] bestätigt genannte Problematik. Sie identifizierten dominante *Peaks* wie der genannte Ethanolpeak als mögliches Überlagerungssignal, wodurch benachbarte *Peaks* entsprechend eingeschnürt werden [96]. Die Dokumentation durchgeführter Reinigungsmaßnahmen und die Benutzung nicht-alkoholischer Desinfektionsmittel sind Verbesserungsvorschläge.

Ein Störfaktor ist vermutlich ebenso die Fütterung der Säuglinge. Sie beeinflusst die VOCs der Faeces von Frühgeborenen [37].

5.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse bei MCC/IMS

5.3.1 Einfluss des Messzeitpunkts

Bei Betrachtung des Messzeitpunkts im Set der aufeinanderfolgenden Wiederholungsmessungen war L16 zwischen der Klasse erste und vierte Messung nach

Bonferroni Korrektur signifikant ($p < 0,05$). Durch Abgleich mit der Substanzdatenbank konnten wir L16 keiner Substanz zuordnen.

Die hohe Median-Intensität der *Peaks* in der ersten Messung im Gegensatz zu nicht nachweisbaren abweichenden *Peaks* zwischen der zweiten, dritten, vierten und fünften Wiederholungsmessung sprechen für VOCs aus der Umgebung in der ersten Messung. Der Inhalt des Inkubators sowie voreingestellte Temperatur und Luftfeuchtigkeit blieben während der Messreihe unverändert. Als mögliche Ursache sehen wir die Anwesenheit des Operators beim Start der Messreihe an. Die darauffolgenden Messungen wurden durch eine automatisierte Wiederholungssequenz (nach zehn Sekunden Pause startete sich die nächste Messung selbstständig) ohne Operator ausgeführt, sodass er nur zum Start der ersten Messung (circa fünf Minuten) anwesend war. Beim Start der Messung führte der Operator eine hygienische Händedesinfektion durch und trug dabei Einmalhandschuhe. Wir können nicht ausschließen, dass sich anfangs VOCs aus den Reinigungsprodukten oder verbliebene Raumluft in der Pipette mit der Probe vermischt haben.

VOCs der Ausatemluft derselben Person können sich unter gleichbleibender räumlicher Umgebung individuell verändern, was Messreihen über längere Zeiträume (ein Jahr bei Bunkowski *et al.* [20]) zeigen. Auch wenn unser Datensatz einen kleineren Zeitraum umfasst, nehmen wir eine variable Raumluft durch den Betrieb des Stationsalltag (leere Inkubatoren wurden auf Station gemessen) an. Westhoff *et al.* [106] zeigten, dass die Probenzusammensetzung der Inkubatorluft von der Raumluft verändert wird (es wurden Vergleiche von Messungen von Ausatemluft bei offenen oder geschlossenen Türen bzw. Fenstern durchgeführt).

Zukünftig führt ein Verwerfen der ersten Messung mutmaßlich zu einer stabileren Umgebung und zur Verbesserung der Ergebnisqualität.

5.3.2 Einfluss des Operators

VOC-Messungen der Inkubator-Atmosphärenluft führten wir in zwei Arbeitsgruppen (Frau Steinbach und das Tandem Scheuerle – Grosskreutz) durch. Wir strebten einen Vergleich zwischen Frau Steinbach (Operator 1) und meinen Messungen (Operator 2) sowie zwischen meinen eigenen Messungen (Operator 2) und gemeinsamen Messungen Scheuerle-Grosskreutz (Operator 3) an (ausschließlich von Frau Scheuerle durchgeführte Messungen sind nicht mehr nachvollziehbar).

Alle Inkubatoren waren der *Thermocare Vita*. Deshalb sehen wir den individuellen Geruchscharakter eines Menschen sowie seine vorherigen Aufenthaltsorte als einflussnehmende Unbekannte auf die VOCs im Inkubator bestätigt. Durch diese Varianz erschwert sich die Interpretation von VOCs hinsichtlich ihrer Herkunft (kindsspezifisch oder extern) [63,107]. Zudem können wir interindividuelle Unterschiede zwischen den Operatoren nicht auszuschließen.

Eine weitere Ursache stellt die Diskrepanz der Tages- und Jahreszeit zwischen Operator 1 und 2/3 dar [20].

5.3.3 Einfluss des verwendeten Inkubators

Insgesamt scheint der Inkubatortyp einen geringgradigen Einfluss auf das VOC-Profil der Inkubatoratmosphäre zu nehmen. Auftretende unterschiedliche *Peaks* können bei einer Probennahme im belegten Inkubator durch das Verwenden der Leermessung des entsprechenden Inkubatortyps erkannt und entfernt werden.

Künftig erachten wir die Messung weiterer Inkubatortypen mit einer höheren Anzahl an Messungen pro Klasse als sinnvoll, um die Teststärke zu verbessern.

5.3.4 Einfluss der Inkubatoreinstellungen

Die gebildeten Sets Temperatur- ($\Delta T = 5,6^\circ\text{C}$) und Luftfeuchtwerte ($\Delta \Phi = 23,95\%$) im belegten Inkubator ergaben eine geringe Anzahl an tendenziell unterschiedlichen *Peaks* (sechs pro Set).

Diese Ergebnisse sprechen für eine geringgradige Beeinflussung der Methode MCC/IMS durch die Parameter Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Diese Aussage bestätigt sich in anderen Arbeiten, die zeigen, dass die *reduced ion mobility* K_0 durch Normierung nach Standard Einstellungen (273 Kelvin) unabhängig der Temperatur konstant bleibt. Betroffen ist jedoch die Driftzeit, sodass eine Temperaturkorrektur nützlich ist [99]. Eine schwankende Luftfeuchtigkeit im Inkubator kann durch Clusterbildung der Wassermoleküle mit Molekülen der Probe problematisch sein. Die *Peak*-Positionen der Ionen werden zu höheren Driftzeiten verschoben, je höher die Luftfeuchtigkeit der Probe ist [53]. Durch eine Vorseparierung des Analyts mit der MCC wird dieser Effekt weitestgehend reduziert.

Die Sets erstellten wir aus Messdaten belegter Inkubatoren, da unbelegte Inkubatoren auf einheitliche Standardwerte zum möglichst unmittelbaren Einsatz auf Station eingestellt sind.

Zukünftig könnten wir in gereinigten, leeren Inkubatoren Schwankungen von Temperatur und Luftfeuchtigkeit simulieren und weitere Daten gewinnen.

5.3.5 Erstellung eines Störlayers

Für eine künftige Anwendung des MCC/IMS in der Diagnostik müssen die VOCs der Umgebung von kindsspezifischen VOCs unterscheidbar sein. Durch die beschriebenen Vergleiche (5.3.1 bis 5.3.3) untersuchten wir die Faktoren Messzeitpunkt, die Messung vornehmende Person, Inkubatormodell und die Inkubatoreinstellungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit). Die gefundenen VOCs stammen vermutlich aus der Umgebung. Alle abweichenden *Peaks* haben wir als Störlayer in [Tabelle 4-12](#) zusammengetragen. Fünf *Peaks* waren nach Bonferroni Korrektur signifikant.

Durch Abgleich des erstellten Layers mit der Substanzdatenbank identifizierten wir *Peak L3* (Set Messzeitpunkt) als 2-Hexanon und L4 (Set Operator 1 vs. Operator 2, Set Operator 2 vs. Operator 3 in der ersten Messung, Set Inkubatormodell, Set Geräteeinstellungen Temperatur und Luftfeuchtigkeit) als 2-Methylpentan.

2-Methylpentan wurde in China in Fahrzeugabgasen gefunden [65]. Zudem wird der Stoff in Klebstoffen und Lösungsmitteln verwendet. Es finden sich höhere Konzentrationen im europäischen als im asiatischem Raum, da hier in großen Gebäudekomplexen vor allem Bausubstanzen mit 2-Methylpentan verwendet werden [110]. Deshalb handelt es sich bei *Peak L3* vermutlich um einen aus der Umgebungsluft stammenden VOC.

2-Hexanon gehört zu den von Mikroorganismen hergestellten VOCs. Der Stoff tritt vor allem im Zusammenhang mit Pilzen auf und wurde bereits in Innenräumen gefunden [76]. Zusätzlich kann er Bestandteil von Lösungsmitteln sein [48]. *Peak L4* scheint folglich ebenfalls der Umgebungsluft zu entspringen.

Prazard *et al.* [84] stellten mittels GC/MS eine Anreicherung von 2-Heptanon und n-Butylacetat bei Erhöhung von Temperatur und Luftfeuchtigkeit im Inkubator in der Inkubatoratmosphäre fest. Es handelte sich um ein abweichendes Inkubatormodell (*Care Plus Access 4000 Incubator*, Ohmeda Medical, Lairel, USA). Ob diese Substanzen sich auch unter den von uns gefundenen *Peaks* befinden, konnten wir nicht ermitteln.

5.3.6 Vergleich leerer und belegter Inkubator

Zur Identifikation der von Neugeborenen ausgestoßenen VOCs sammelte unsere Arbeitsgruppe bereits Daten zur Unterscheidung von belegten, unbelegten Inkubatoren und Raumluft [96]. In der vorliegenden Arbeit führten wir den Datensatz weiter.

Die biochemische Identifikation der VOCs, die für die gefundenen *Peaks* verantwortlich sind, ergab nach Abgleich mit der Datenbank keinen Treffer. Für den Entscheidungsbaum zwischen belegten und leeren Inkubatoren wurden in beiden Arbeiten unterschiedliche *Peaks* genutzt: P20 und A5 in der vorliegenden Arbeit sowie P26 und P113 in Steinbach *et al.* [96]). P20 und P113 finden sich in beiden Datensätzen wieder. P113 war eines von acht nach Bonferroni Korrektur signifikanten Signalen ($p < 0,001$). Wir stellen daher fest, dass P20 und P113 vermutlich vom Neugeborenen stammen. Eine Identifikation dieser *Peaks* könnte durch weitere Datenerhebung gelingen.

5.3.7 Vergleich von Mehrlingsgeburten

Durch die Einbeziehung von Mehrlingen untersuchten wir die Trennschärfe bei genetisch vergleichbaren Neugeborenen.

Die Resultate sprechen für geringe interindividuelle Variation der VOC-Profile der Frühgeborenen. Daher treten Änderungen des Gesundheitszustands möglicherweise klarer hervor. Durch die Erstellung eines Entscheidungsbaums ließen sich dennoch Benzaldehyd und L2 zur Unterscheidung von Zwillingen und Drillingen nutzen. Der Stoff, der für das VOC-Profil von L2 verantwortlich ist, konnten wir nicht identifizieren.

Inwiefern die gefundenen *Peaks* auf Geruchsunterschiede zwischen Mehrlingen hindeuten oder aus der Umgebung stammen, können wir zu diesem Zeitpunkt nicht feststellen. Möglicherweise liegen Geruchsunterschiede zwischen eineiigen Mehrling vor: Menschliche Probanden konnten mithilfe ihres Geruchssinns Zwillingspärchen durch eine auf Wahrscheinlichkeit basierende Vorhersage besser einordnen als durch Zufall [86].

5.3.8 Einfluss von Laborparametern

Die Laborparameter Bilirubin und Glucose wählten wir zur ersten Annäherung an klinische Fragestellungen aus. Das kontinuierliches Monitoring von Bilirubin- und Glucosewerten bei Frühgeborenen ist klinisch relevant, um lebensgefährliche Hypoglykämien [94] und die Bilirubin-Enzephalopathie [70] zu vermeiden. Wir überprüften, ob sich Kinder mit hohen und niedrigen Bilirubin- bzw. Glucosewerten im VOC-Profil unterscheiden.

Im Set Bilirubin erreichten wir eine eindeutige signifikante Unterscheidung der beiden Gruppen durch Kombination von zwei *Peaks*, davon einer nach Bonferroni Korrektur signifikant. Bei Proben mit hohen versus niedrigen Glucosewerten fanden wir keine Signifikanz nach Bonferroni Korrektur. Zudem gelang eine signifikante Trennschärfe anhand des Entscheidungsbaums erst durch Kombination von sechs *Peaks*. Dies deutet dennoch darauf hin, dass bei höherer Messanzahl Abweichungen des Glucosespiegels mittels MCC/IMS messbar sein werden.

Tendenziell scheinen daher die Höhe der Laborparameter Bilirubin und Glucose das gemessene VOC-Profil zu verändern. Ob diese Veränderung durch die Substanz Bilirubin bzw. Glucose, einer seiner Metabolite oder durch den medizinischen Zustand des Neugeborenen bzw. seine Therapie (beispielsweise UV-Lampe) bedingt ist, können wir an diesem Punkt nicht nachweisen. Ein Blick in die Literatur zeigt keine Veränderung der emittierten VOCs vor und nach UV-Exposition. Möglicherweise hat die Fototherapie als therapeutische Option bei Hyperbilirubinämie keinen Einfluss auf das VOC-Profil in Inkubatoren [38]. In unserem Datensatz lässt sich nicht nachverfolgen, ob eine Therapie mit einer Photolampe zum Messzeitpunkt bereits erfolgt war.

Kohlenstoffmonoxid könnte unter den VOCs in der Klasse mit hohen Bilirubinwerten sein. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der körpereigenen Bilirubinproduktion und der gemessenen Kohlenstoffmonoxidkonzentration in der Ausatemluft der Neugeborenen nachgewiesen werden [13]. Wir konnten Kohlenstoffmonoxid durch einen Abgleich mit der Datenbank nicht nachweisen.

In dieser Arbeit wählten wir neben Bilirubin und Glucose keine weiteren Laborparameter aus, da für andere Parameter nicht genügend Messungen vorlagen oder die Höhe der gemessenen Laborwerte zu dicht beieinander lagen. Zukünftig könnte eine gezielte Datenerhebung mit Fokus auf die Laborwerte angestrebt werden.

Eine 2021 veröffentlichte Metaanalyse belegt den diagnostischen Nutzen von VOCs bei Frühgeborenen anhand von aktueller Literatur und zeigt, dass mithilfe der VOC-Analyse die nekrotisierende Enterkolitis bis zu vier Tage, die LOS bis zu drei Tagen und die BDP bis zu zwei Wochen vor der klinischen Diagnose festgestellt werden konnten [61]. VOCs in der Diagnostik sollten daher zukünftig Gegenstand der Forschung sein.

5.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse der *Cyranose 320*

Die gleichen elf Inkubatoren mit Frühgeborenen und acht unbelegte Inkubatoren vermaßen wir sowohl mit dem MCC/IMS und der *Cyranose 320*.

Die gefundenen Ergebnisse stellen erste Annäherungen an den Einsatz der *Cyranose 320* in der Diagnostik dar. Die *smellprints* von belegten Inkubatoren mit Frühgeborenen und unbelegten Inkubatoren unterschieden sich mit einer statistischen Stärke von $p < 0,05$. Eine Anwendung der Methode in klinischen Fragestellungen sollte daher geprüft werden.

Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse von Forschungsarbeiten mit elektrischen Nasen in der klinischen Diagnostik im Zeitraum 2000 bis 2019 zeigte in über der Hälfte der ausgewählten Literatur eine gute *Performance* der elektrischen Nasen. Das am meisten genutzte Gerät war die *Cyranose 320*. Die Methode wurde vor allem für fünf Bereiche genutzt: Atemwegobstruktionen, Erkrankungen der Atemwege, entzündliche Erkrankungen, Krebserkrankungen und andere nicht näher spezifizierte Erkrankungen. Die meisten Veröffentlichungen gab es bei den Atemwegobstruktionen [41]. Im Bereich der Neonatologie konnten Rogosch *et al.* [88] das Trachealaspirat von Frühgeborenen mit oder ohne Blutstrominfektionen sowie mit oder ohne BDP mit der *Cyranose 320* unterscheiden.

5.5 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Die Luft, die ein Frühgeborenes im Inkubator umgibt, ist durch nicht-invasive Gewinnung eine gut zugängliche Probe für das Patienten-Monitoring und in der Diagnostik. Durch Variation des Versuchsaufbaus (Inkubatormodell, Inkubatoreinstellungen, durchführender Operator, Messzeitpunkt) erstellten wir eine Übersicht mit VOCS, die vermutlich aus der Umgebung stammen. Künftig soll das Layer die Beurteilung von VOCs in der Inkubatoratmosphäre erleichtern. Beide Geräte (MCC/IMS und der *Cyranose 320*) unterschieden Messungen von Inkubatoren mit Neugeborenen und leeren Inkubatoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$). Gefundene *Peaks* mit hoher Median-Intensität in belegten Inkubatoren sollten als kindsspezifische VOCs weiterführend untersucht werden. Die Durchführung von Mehrlingsvergleichen ergab geringgradige Schwankungen im VOC-Profil von Kindern mit vergleichbarer Genetik. Daher werden gesundheitliche Schwankungen der Frühgeborenen vermutlich leichter messbar sein. Der Einsatz des MCC/IMS in der Diagnostik überprüften wir anhand erster Versuche mit den Laborparametern Bilirubin und Glucose. Wir wiesen abweichende VOC-Profile der Inkubatoratmosphäre von Kindern mit hohen und niedrigen Laborwerten nach. Möglicherweise kann die Höhe der Laborwerten mit VOC-Analysen

gemessen werden. Der Ursprung dieser teils signifikant unterschiedlichen *Peaks* soll Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

Der Einsatz von MCC/IMS und *Cyranose 320* in der Diagnostik scheint aussichtsreich: Die VOC-Analyse ist innerhalb von Minuten auswertbar und am Patientenbett benutzbar. Die laufenden Kosten sind gering. Die nicht-invasive Probengewinnung ist vorteilhaft für den Einsatz in der Pädiatrie. Zukünftig könnte die Zusammensetzung der gefundenen VOCs sowie ihr zeitliches Auftreten in Bezug auf Pathogenitäten in der Diagnostik sowie zur Untersuchung der Pathophysiologie von Erkrankungen eingesetzt werden.

Folglich reiht sich die vorliegende Arbeit in verschiedene Studien im Bereich der VOC-Analyse ein. Durch die erhobenen Messungen mit anschließender Fehleranalyse trägt sie zur Verbesserung der Ergebnisqualität zukünftiger Untersuchungen bei. Den diagnostischen Nutzen beider Geräte in der Klinik haben wir mit ersten Versuchen überprüft. Der gewonnene Datensatz kann künftig als Basis für andere Fragestellungen genutzt und erweitert werden.

Die Messung von VOCs stellt einen zukunftsorientierten Forschungsbereich dar und besitzt in der Pädiatrie das Potenzial als nicht-invasives Diagnostikum.

6 Literaturverzeichnis

1. Ahlborn V, Bohnhorst B, Peter C, Poets C (2007) False alarms in very low birthweight infants: comparison between three intensive care monitoring systems. *Acta Paediatr* 89:571–576
2. Albrecht FW, Maurer F, Müller-Wirtz LM, Schwaiblmair MH, Hüppe T, Wolf B, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Fink T (2020) Exhaled Volatile Organic Compounds during Inflammation Induced by TNF- α in Ventilated Rats. *Metabolites* 10:245
3. Alonso A, Marsal S, Juli \tilde{A} A (2015) Analytical Methods in Untargeted Metabolomics: State of the Art in 2015. *Front Bioeng Biotechnol* 3:
4. Antonio Cellini, Sonia Blasioli, Enrico Biondi, Assunta Bertaccini, Ilaria Braschi, Francesco Spinelli (2017) Potential Applications and Limitations of Electronic Nose Devices for Plant Disease Diagnosis. *Sensors* 17:2596
5. Bartmann P, Gortner L, Berner R, Roos R (2018) Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/2277827#/ebook_2277827_SL85805221, Zugang 21.04.2020
6. Batty CA, Cauchi M, Lourenço C, Hunter JO, Turner C (2015) Use of the Analysis of the Volatile Faecal Metabolome in Screening for Colorectal Cancer. *PLOS ONE* 10:e0130301
7. Baumbach JI, Eiceman GA (1999) Ion Mobility Spectrometry: Arriving on Site and Moving beyond a Low Profile. *Appl Spectrosc* 53:338A-355A
8. Baumbach JI (2006) Process analysis using ion mobility spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 384:1059–1070
9. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2017) *Physiologie*. 3. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
10. Berkhout DJC, van Keulen BJ, Niemarkt HJ, Bessem JR, de Boode WP, Cossey V, Hoogenes N, Hulzebos CV, Klaver E, Andriessen P, van Kaam AH, Kramer BW, van Lingen RA, Schouten A, van Goudoever JB, Vijlbrief DC, van Weissenbruch MM, Wicaksono AN, Covington JA, Benninga MA, de Boer NKH, de Meij TGJ (2018) Late-onset Sepsis in Preterm Infants Can Be Detected Preclinically by Fecal Volatile Organic Compound Analysis: A

Prospective, Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*

11. Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Benninga MA, Budding AE, van Kaam AH, Kramer BW, Pantophlet CM, van Weissenbruch MM, de Boer NKH, de Meij TGJ (2018) Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds. *Pediatr Res* 83:412–419
12. Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Buijck M, van Weissenbruch MM, Brinkman P, Benninga MA, van Kaam AH, Kramer BW, Andriessen P Detection of sepsis in preterm infants by fecal volatile organic compounds analysis: a proof of principle study. 18
13. Bhutani VK, Johnson LH (2001) Jaundice Technologies: Prediction of Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Newborns. *J Perinatol* 21:S76–S82
14. Bödeker B, Vautz W, Baumbach JI (2008) Peak comparison in MCC/IMS-data—searching for potential biomarkers in human breath data. *Int J Ion Mobil Spectrom* 11:89–93
15. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ (2013) Volatile Metabolites of Pathogens: A Systematic Review. *PLoS Pathog* 9:e1003311
16. Broadhurst DI, Kell DB (2007) Statistical strategies for avoiding false discoveries in metabolomics and related experiments. *Metabolomics* 2:171–196
17. Broza YY, Vishinkin R, Barash O, Nakhleh MK, Haick H (2018) Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical evaluation. *Chem Soc Rev* 47:4781–4859
18. Buchinger H, Kreuer S, Hellbrück R, Wolf A, Fink T, Volk Th, Bödeker B, Maddula S, Baumbach JI (2013) Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 16:185–190
19. Bunkowski A, Bödeker B, Bader S, Westhoff M, Litterst P, Baumbach JI (2009) Signals in human breath related to Sarcoidosis. — Results of a feasibility study using MCC/IMS. *Int J Ion Mobil Spectrom* 12:73–79
20. Bunkowski A, Maddula S, Davies AN, Westhoff M, Litterst P, Bödeker B, Baumbach JI (2010) One-year time series of investigations of analytes within human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom* 13:141–148
21. Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A (2014) Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370–1372

22. Chiu H-Y, Chu S-M, Lin H-Y, Tsai M-L, Chen Y-T, Lin H-C (2020) Evidence base multi-discipline critical strategies toward better tomorrow for very preterm infants. *Pediatr Neonatol* S187595722030005X
23. Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, Fitzsimons M, McGrath JM, Henderson WA (2017) The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Hum Dev* 108:9–16
24. Courtois E, Droutman S, Magny J-F, Merchaoui Z, Durrmeyer X, Roussel C, Biran V, Eleni S, Vottier G, Renolleau S, Desfrere L, Castela F, Boimond N, Mellah D, Bolot P, Coursol A, Brault D, Chappuy H, Cimerman P, Anand KJS, Carbajal R (2016) Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 59:79–88
25. Cox AN, Jennings AA *Electronic Nose Technology Applied to Air*. 23
26. 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
27. 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
28. Dag M, Terje LR, Trond M (2008) Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med* 12
29. de Meij TGJ, van der Schee MPC, Berkhout DJC, van de Velde ME, Jansen AE, Kramer BW, van Weissenbruch MM, van Kaam AH, Andriessen P, van Goudoever JB, Niemarkt HJ, de Boer NKH (2015) Early Detection of Necrotizing Enterocolitis by Fecal Volatile Organic Compounds Analysis. *J Pediatr* 167:562-567.e1
30. Dix LML, van Bel F, Lemmers PMA (2017) Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr* 5:
31. Donadieu J (2006) Cumulative Effective Doses Delivered by Radiographs to Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit. *PEDIATRICS* 117:882–888
32. Dosa DM (2007) A Day in the Life of Oscar the Cat. *N Engl J Med* 357:328–329
33. Dragonieri S, Schot R, Mertens BJA, Le Cessie S, Gauw SA, Spanevello A, Resta O, Willard NP, Vink TJ, Rabe KF, Bel EH, Sterk PJ (2007) An electronic nose in the

discrimination of patients with asthma and controls. *J Allergy Clin Immunol* 120:856–862

34. Dragonieri S, Annema JT, Schot R, van der Schee MPC, Spanevello A, Carratú P, Resta O, Rabe KF, Sterk PJ (2009) An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer* 64:166–170

35. Dreschfeld J (1886) The Bradshawe Lecture on Diabetic Coma. *Br Med J* 2:358–363

36. Dutta R, Hines EL, Gardner JW, Boilot P (2002) Bacteria classification using Cyranose 320 electronic nose. *Biomed Eng OnLine* 7

37. el Manouni el Hassani S, Niemarkt H, Said H, Berkhout D, van Kaam A, van Lingen R, Benninga M, de Boer N, de Meij T (2018) Fecal Volatile Organic Compounds in Preterm Infants Are Influenced by Enteral Feeding Composition. *Sensors* 18:3037

38. Eppler M, Donovan R, Schweig L, Cortes DR, Prazad P, Gulati A, Puppala B (2012) Effect of phototherapy on airborne concentrations of volatile organic compounds found in neonatal incubators. *J Neonatal-Perinat Med* 5:221–227

39. Fanos V, Van den Anker J, Noto A, Mussap M, Atzori L (2013) Metabolomics in neonatology: Fact or fiction? *Semin Fetal Neonatal Med* 18:3–12

40. Farraia MV, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Mendes F, Delgado L, Moreira A (2019) The electronic nose technology in clinical diagnosis: A systematic review. *Porto Biomed J* 4:e42

41. Farraia MV, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Mendes F, Delgado L, Moreira A (2019) The electronic nose technology in clinical diagnosis: A systematic review. *Porto Biomed J* 4:e42

42. Finamore P, Pedone C, Scarlata S, Di Paolo A, Grasso S, Santonico M, Pennazza G, Antonelli Incalzi R (2018) Validation of exhaled volatile organic compounds analysis using electronic nose as index of COPD severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* Volume 13:1441–1448

43. Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JJ, Volk T, Sessler DI, Kreuer S (2015) Volatile Organic Compounds during Inflammation and Sepsis in Rats: A Potential Breath Test Using Ion-mobility Spectrometry. *Anesthesiology* 122:117–126

44. Gardner JW, Bartlett PN (1994) A brief history of electronic noses. *Sens Actuators B*

Chem 18:210–211

45. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, Bernhard-Stirnemann S, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Donas A, Leone A, Hasters P, Relly C, Riedel T, Kuehni C, Aebi C, Berger C, Schlapbach LJ (2018) Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 201:106-114.e4
46. GmbH DMS Invasiv. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Invasiv>, Zugang 10.11.2020
47. Goedicke-Fritz S, Härtel C, Krasteva-Christ G, Kopp MV, Meyer S, Zemlin M (2017) Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases. *Front Immunol* 8:1266
48. Gu C-H, Li H, Gandhi RB, Raghavan K (2004) Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening. *Int J Pharm* 283:117–125
49. Handa H, Usuba A, Maddula S, Baumbach JI, Mineshita M, Miyazawa T (2014) Exhaled Breath Analysis for Lung Cancer Detection Using Ion Mobility Spectrometry. *PLoS ONE* 9:e114555
50. Hauschild A-C, Baumbach JI, Baumbach J (2012) Integrated statistical learning of metabolic ion mobility spectrometry profiles for pulmonary disease identification. *Genet Mol Res* 11:2733–2744
51. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Herausgeber (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
52. Hsieh S, Sapkota A, Wood R, Bearer C, Kapoor S (2018) Neonatal ethanol exposure from ethanol-based hand sanitisers in isolettes. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 103:F55–F58
53. Izadi Z, Tabrizchi M, Borsdorf H, Farrokhpour H (2019) Humidity Effect on the Drift Times of the Reactant Ions in Ion Mobility Spectrometry. *Anal Chem* 91:15932–15940
54. Jakacka N, Snarski E, Mekuria S (2016) Prevention of Iatrogenic Anemia in Critical and Neonatal Care. *Adv Clin Exp Med* 25:191–197
55. Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI (2010) Peak assignment in multi-capillary column–ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography–mass

spectrometry for VOC analysis. *Anal Bioanal Chem* 396:471–482

56. Kraaijenga JV, Hutten GJ, de Jongh FH, van Kaam AH (2015) Transcutaneous electromyography of the diaphragm: A cardio-respiratory monitor for preterm infants: dEMG Monitoring in Preterm Infants. *Pediatr Pulmonol* 50:889–895

57. Kuhn P (2011) Exploring the olfactory environment of premature newborns: a French survey of health care and cleaning products used in neonatal units. 6

58. Kunze N, Göpel J, Kuhns M, Jünger M, Quintel M, Perl T (2013) Detection and validation of volatile metabolic patterns over different strains of two human pathogenic bacteria during their growth in a complex medium using multi-capillary column-ion mobility spectrometry (MCC-IMS). *Appl Microbiol Biotechnol* 97:3665–3676

59. Kunze N, Weigel C, Vautz W, Schwerdtfeger K, Jünger M, Quintel M, Perl T (2015) Multi-capillary column-ion mobility spectrometry (MCC-IMS) as a new method for the quantification of occupational exposure to sevoflurane in anaesthesia workplaces: an observational feasibility study. *J Occup Med Toxicol* 10:12

60. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, Kipnis P, Escobar GJ (2017) A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr* 171:365

61. Lacey L, Daulton E, Wicaksono A, Covington JA, Quenby S (2020) Volatile organic compound analysis, a new tool in the quest for preterm birth prediction—an observational cohort study. *Sci Rep* 10:12153

62. Lal CV, Ambalavanan N (2015) Biomarkers, Early Diagnosis, and Clinical Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* 42:739–754

63. Ligor T, Ligor M, Amann A, Ager C, Bachler M, Dzien A, Buszewski B (2008) The analysis of healthy volunteers' exhaled breath by the use of solid-phase microextraction and GC-MS. *J Breath Res* 2:046006

64. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 388:3027–3035

65. Liu Y, Shao M, Fu L, Lu S, Zeng L, Tang D (2008) Source profiles of volatile organic compounds (VOCs) measured in China: Part I. *Atmos Environ* 42:6247–6260

66. Lu Y, Partridge C, Meyyappan M, Li J (2006) A carbon nanotube sensor array for sensitive gas discrimination using principal component analysis. *J Electroanal Chem* 593:105–110
67. Maddula S, Blank LM, Schmid A, Baumbach JI (2009) Detection of volatile metabolites of *Escherichia coli* by multi capillary column coupled ion mobility spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 394:791–800
68. Maddula S, Rabis T, Sommerwerck U, Anhenn O, Darwiche K, Freitag L, Teschler H, Baumbach JI (2011) Correlation analysis on data sets to detect infectious agents in the airways by ion mobility spectrometry of exhaled breath. *Int J Ion Mobil Spectrom* 14:197–206
69. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F (2000) Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 60:125–132
70. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK (2012) An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 32:660–664
71. Martin HJ, Turner MA, Bandelow S, Edwards L, Riazanskaia S, Thomas CLP (2016) Volatile organic compound markers of psychological stress in skin: a pilot study. *J Breath Res* 10:046012
72. Maule AL, Proctor SP, Blount BC, Chambers DM, McClean MD (2016) Volatile Organic Compounds in Blood as Biomarkers of Exposure to JP-8 Jet Fuel Among US Air Force Personnel. *J Occup Environ Med* 58:24–29
73. Monteiro M, Moreira N, Pinto J, Pires-Luís AS, Henrique R, Jerónimo C, Bastos M de L, Gil AM, Carvalho M, Guedes de Pinho P (2017) GC-MS metabolomics-based approach for the identification of a potential VOC-biomarker panel in the urine of renal cell carcinoma patients. *J Cell Mol Med* 21:2092–2105
74. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR (2012) Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet* 379:445–452
75. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M (2013) Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *PEDIATRICS* 132:871–881
76. Nakajima D, Ishii R, Kageyama S, Onji Y, Mineki S, Morooka N, Takatori K, Goto S (2006) Genotoxicity of Microbial Volatile Organic Compounds. *J Health Sci* 52:148–153

77. Niemarkt HJ, de Meij TGJ, van de Velde ME, van der Schee MP, van Goudoever JB, Kramer BW, Andriessen P, de Boer NKH (2015) Necrotizing Enterocolitis: A Clinical Review on Diagnostic Biomarkers and the Role of the Intestinal Microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 21:436–444
78. Olbertz DM (2019) *Punktionen von Körperhöhlen und Organen*. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_9034135#/ebook_cs_9034135_cs9031, Zugang 28.04.2020
79. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, Almqvist C (2014) Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 349:g6979–g6979
80. Paananen R, Husa A-K, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M (2009) Blood Cytokines during the Perinatal Period in Very Preterm Infants: Relationship of Inflammatory Response and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 154:39-43.e3
81. Platt MJ (2014) Outcomes in preterm infants. *Public Health* 128:399–403
82. Poets C (2019) *Nicht invasives Monitoring*. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_9034135#/ebook_cs_9034135__Ref514766811, Zugang 23.04.2020
83. Poets C (2019) *Bildgebende Diagnostik*. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_9034135#/ebook_cs_9034135_cs8316, Zugang 28.04.2020
84. Prazad P, Cortes DR, Puppala BL, Donovan R, Kumar S, Gulati A (2008) Airborne concentrations of volatile organic compounds in neonatal incubators. *J Perinatol* 28:534–540
85. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C (2017) Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol* 41:387–391
86. Roberts SC, Gosling LM, Spector TD, Miller P, Penn DJ, Petrie M (2005) Body Odor Similarity in Noncohabiting Twins. *Chem Senses* 30:651–656
87. Rogosch T, Herrmann N, Maier RF, Domann E, Hattesoehl A, Koczulla AR, Zemlin M (2014) Detection of Bloodstream Infections and Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates with an Electronic Nose. *J Pediatr* 165:622–624
88. Rogosch T, Herrmann N, Maier RF, Domann E, Hattesoehl A, Koczulla AR, Zemlin M (2014) Detection of Bloodstream Infections and Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in

Preterm Neonates with an Electronic Nose. *J Pediatr* 165:622–624

89. Rogosch T, Herrmann N, Maier RF, Domann E, Hattesoehl A, Koczulla AR, Zemlin M (2014) Detection of Bloodstream Infections and Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates with an Electronic Nose. *J Pediatr* 165:622–624

90. Rüdiger M (2019) Hypoxie und Asphyxie. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_9034135#/ebook_cs_9034135__Ref514743704, Zugang 23.04.2020

91. Ruzsanyi V, Baumbach JI, Sielemann S, Litterst P, Westhoff M, Freitag L (2005) Detection of human metabolites using multi-capillary columns coupled to ion mobility spectrometers. *J Chromatogr A* 1084:145–151

92. Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Santangelo S, Rossi Bartoli I, Rivera C, Vernile C, De Vincentis A, Antonelli Incalzi R (2017) Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Electronic-Nose Analysis of Volatile Organic Compounds. *Sci Rep* 7:11938

93. Shamdeen A (2018) Blutentnahme. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/2277827#/ebook_2277827_SL85801831, Zugang 28.04.2020

94. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS (2017) Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr* 6:335–348

95. Sharma AA, Jen R, Butler A, Lavoie PM (2012) The developing human preterm neonatal immune system: A case for more research in this area. *Clin Immunol* 145:61–68

96. Steinbach J, Goedicke-Fritz S, Tutdibi E, Stutz R, Kaiser E, Meyer S, Baumbach JI, Zemlin M (2019) Bedside Measurement of Volatile Organic Compounds in the Atmosphere of Neonatal Incubators Using Ion Mobility Spectrometry. *Front Pediatr* 7:248

97. Straub J, Paula H, Mayr M, Kasper D, Assadian O, Berger A, Rittenschober-Böhm J (2017) Diagnostic accuracy of the ROCHE Septifast PCR system for the rapid detection of blood pathogens in neonatal sepsis—A prospective clinical trial. *PLOS ONE* 12:e0187688

98. Sullivan BA, Fairchild KD (2015) Predictive monitoring for sepsis and necrotizing enterocolitis to prevent shock. *Semin Fetal Neonatal Med* 20:255–261

99. Tabrizchi M (2001) Temperature Corrections for Ion Mobility Spectrometry. *Appl Spectrosc* 55:1653–1659

100. Tarnoki DL, Bikov A, Tarnoki AD, Lazar Z, Szilagyi BK, Korosi BZ, Horvath T,

Littvay L, Losonczy G, Horvath I (2014) Lack of heritability of exhaled volatile compound pattern: an electronic nose twin study. *J Breath Res* 8:016001

101. the ISAAC Phase Three Study Group, Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA (2014) Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes* 38:1115–1119

102. van der Schee MP, Paff T, Brinkman P, van Aalderen WMC, Haarman EG, Sterk PJ (2015) Breathomics in Lung Disease. *Chest* 147:224–231

103. van Vliet EOG, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM (2013) Perinatal Infections and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: A Meta-Analysis. *JAMA Pediatr* 167:662

104. Wachman EM, Lahav A (2011) The effects of noise on preterm infants in the NICU. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 96:F305–F309

105. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach J-I (2009) Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. *Thorax* 64:744–748

106. Westhoff M, Rickermann M, Franieck E, Litterst P, Baumbach JI (2019) Time series of indoor analytes and influence of exogeneous factors on interpretation of breath analysis using ion mobility spectrometry (MCC/IMS). *Int J Ion Mobil Spectrom* 22:39–49

107. Westhoff M, Rickermann M, Litterst P, Baumbach JI (2019) Exogenous factors of influence on exhaled breath analysis by ion-mobility spectrometry (MCC/IMS). *Int J Ion Mobil Spectrom* 22:59–69

108. 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. *J Breath Res* 8:016006

109. Zemlin M, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. 27

110. Zuraimi MS, Wong NH, Lee KH (2006) A comparative study of VOCs in Singapore and European office buildings. *Build Environ* 14

111. Sensigent. URL: <http://sensigent.net/products/cyranose.html>, Zugang 22.08.2021

7 Abbildungs-, Tabellen- und Abkürzungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Versuchsaufbau des IMS auf Station.....	21
Abbildung 3-2 Probenentnahme am Inkubator mittels IMS	22
Abbildung 3-3 Aufbau eines MCC/IMS: Schema (A) einer Multi-Kapillar-Säule verbunden mit (B) einem Ionen-Mobilitäts-Spektrometer (modifiziert nach [56])	25
Abbildung 3-4 Schema eines dreidimensionalen IMS – Chromatogramms: x-Achse mit Driftzeit (1/K0), y-Achse mit Retentionszeit (s) und z–Achse mit Intensität (V)	27
Abbildung 3-5 Messaufbau der <i>Cyranose</i> 320 auf Station	31
Abbildung 3-6 Aufbau der <i>Cyranose</i> 320 (modifiziert nach [113])	33
Abbildung 3-7 Aufbau eines Biosensors der <i>Cyranose</i> (modifiziert nach [113]).....	33
Abbildung 3-8 Chip der <i>Cyranose</i> 320 mit Messantwort (modifiziert nach [113]).....	34
Abbildung 4-1 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von L16 im leeren Inkubator direkt aufeinanderfolgender Messungen	40
Abbildung 4-2 Darstellung von L16 im <i>Box-and-Whisker Plot</i> im leeren Inkubator direkt aufeinanderfolgender Messungen.	41
Abbildung 4-3 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P27 im leeren Inkubator durchgeführt von Frau Steinbach (Operator 1) im Vergleich zu eigenen Messungen (Operator 2).....	43
Abbildung 4-4 Darstellung von P27 im <i>Box-and-Whisker Plot</i> der Messungen durchgeführt von Frau Steinbach (Operator 1) im Vergleich zu den eigenen Messungen (Operator 2).....	44
Abbildung 4-5 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P142 im leeren Inkubator durchgeführt von Frau Scheuerle (Operator 1) im Vergleich zu eigenen Messungen (Operator 2).....	45
Abbildung 4-6 Darstellung von P142 im <i>box-and-whisker Plot</i> der Messungen durchgeführt von Frau Scheuerle (Operator 1) im Vergleich zu den eigenen Messungen (Operator 2).....	46
Abbildung 4-7 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P27 im Inkubatormodell <i>Thermocare Vita</i> (Standard) im Vergleich zu <i>Giraffe Omnibed Carestation</i> (Giraffe)	48

Abbildung 4-8 Darstellung von P27 im <i>box-and-whisker Plot</i> der in Inkubatormodell <i>Thermocare Vita</i> (Standard) durchgeführten Messungen im Vergleich <i>Giraffe Omnibed Carestation</i> (Giraffe).....	49
Abbildung 4-9 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P24 der 20 höchsten Temperaturwerte (Temperatur hoch) im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten (Temperatur niedrig)	51
Abbildung 4-10 Darstellung von P24 im <i>box-and-whisker Plot</i> der der 20 höchsten Temperaturwerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten als <i>heatmap</i>	52
Abbildung 4-11 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P24 der 20 höchsten Luftfeuchtwerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten	53
Abbildung 4-12 Darstellung von P24 im <i>box-and-whisker Plot</i> der 20 höchsten Luftfeuchtwerte im Vergleich zu den 20 niedrigsten Werten	53
Abbildung 4-13 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P20 der Messungen der belegten Inkubatoren (Ink + Kind) im Vergleich zu leeren Inkubatoren (Ink leer)	57
Abbildung 4-14 Darstellung von P20 im <i>Box-and-whisker Plot</i> der Messungen der belegten Inkubatoren (Ink + Kind) im Vergleich zu leeren gereinigten Inkubatoren (Ink leer)	58
Abbildung 4-15 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von belegten Inkubatoren (Ink + Kind) und leeren gereinigten Inkubatoren (Ink leer).....	58
Abbildung 4-16 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von Mehrlingsgeburten Zwilling I und Zwilling II	59
Abbildung 4-17 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung von Mehrlingsgeburten Drilling I (D I), Drilling II (D II) und Drilling (D III)	60
Abbildung 4-18 <i>Heatmap</i> -Darstellung des <i>Peakareals</i> von P142 der Messungen mit den 20 höchsten (Bilirubin hoch) und niedrigsten 20 Bilirubin Werten (Bilirubin niedrig)	63
Abbildung 4-19 Darstellung von P142 im <i>box-and-whisker Plot</i> der Messungen mit den höchsten (Bilirubin hoch) und niedrigsten 20 Bilirubinwerten (Bilirubin niedrig)	64
Abbildung 4-20 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung der 20 höchsten Bilirubinwerte von den 20 niedrigsten Bilirubinwerten	64
Abbildung 4-21 Entscheidungsbaum zur Unterscheidung der 20 höchsten Glucosewerte von den 20 niedrigsten Glucosewerten	65

Abbildung 4-22 Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse (LD) der <i>smellprints</i> von Inkubatoren.....	66
Abbildung 10-1 Patientenfragebogen.....	99
Tabelle 3-1 Verwendete Messequenz für Messungen der belegten Inkubatoren	23
Tabelle 3-2 Verwendete Messequenz für Messungen der leeren, gereinigten Inkubatoren	24
Tabelle 3-3 Geräteeinstellungen des MCC/IMS	24
Tabelle 3-4 Übersicht gebildeter Sets	29
Tabelle 4-1 Übersicht gebildeter Sets	36
Tabelle 4-2 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 2. Messung (2.M).....	37
Tabelle 4-3 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 3. Messung (3.M).....	37
Tabelle 4-4 Vergleich 1. Messung (1.M) gegen 4. Messung (4. M).....	38
Tabelle 4-5 Vergleich 1. Messung (1. M) gegen 5. Messung (5.M).....	38
Tabelle 4-6 Vergleich Frau Steinbach (Op 1) gegen Eigene (Op 2).....	42
Tabelle 4-7 Vergleich 1. Messung Frau Scheuerle (Op 1) gegen 1. Messung Eigene (Op 2) .	45
Tabelle 4-8 Vergleich 3. Messung Frau Scheuerle (Op 1) gegen 3. Messung Eigene (Op 2) .	47
Tabelle 4-9 Vergleich des Inkubators Modell <i>Thermocare Vita</i> „Standard“ (Std) gegen <i>Giraffe Omnibed Carestation</i> „Giraffe“ (Gif)	48
Tabelle 4-10 Vergleich der höchsten 20 Temperaturwerte im Inkubator „Temp hoch“ gegen die 20 niedrigsten Werte „Temp niedrig“	50
Tabelle 4-11 Vergleich der höchsten 20 Luftfeuchtigkeitswerte im Inkubator „LF hoch“ gegen die 20 niedrigsten Werte „LF niedrig“	50
Tabelle 4-12 Störfaktorlayer bestehend aus sich unterscheidenden Signalen aus den Vergleichen 4.1.1 bis 4.1.5.....	54
Tabelle 4-13 Vergleich von Inkubatoren mit Neugeborenem (Ink + Kind) gegen leeren sterilisierten Inkubator (Ink leer).....	56
Tabelle 4-14 Vergleich der Messungen von Zwilling I (Z I) gegen Zwilling II (Z II)	59

Tabelle 4-15 Vergleich der Messungen von Drilling I (D I) gegen Drilling III (D III) sowie Drilling II (D II) gegen Drilling III (D III).....	60
Tabelle 4-16 Vergleich der Messungen von Vierling I (V I) gegen Vierling II (V II), Vierling I (V I) gegen Vierling IV (V IV), Vierling II (V II) gegen Vierling II (V II) gegen Vierling III (V III), Vierling II (V II) gegen Vierling IV (V IV) sowie Vierling III (V III) gegen Vierling IV (V IV)	61
Tabelle 4-17 Vergleich der Messungen mit den höchsten 20 Bilirubinwerten (Bil hoch) gegen Messungen mit den niedrigsten 20 Werten (Bil niedrig)	62
Tabelle 4-18 Vergleich der Messungen mit den höchsten 20 Glucose Werten (G hoch) gegen Messungen mit den niedrigsten 20 Werten (G niedrig)	65
Tabelle 10-1 Verwendetes <i>Layer</i>	96

ANV	Akutes Nierenversagen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	C – reaktives Protein
CT	Computertomographie
dEMG	<i>Transcutaneous electromyography of the diaphragm</i>
DTIMS	<i>Drift time mobility spectrometer</i>
EKG	Elektrokardiographie
ELBW	<i>Extremely low birth weight infant</i>
EOS	<i>Early – onset Sepsis</i>
FAIMS	<i>Field asymmetric waveform ion mobility spectrometer</i>
FEP	Perfluorethylenpropylen
GS	Gaschromatographie
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
IL	Interleukin
IMS	Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie
LC	<i>Liquid chromatography</i>
LOS	<i>Late – onset Sepsis</i>
MCC	<i>Multi-capillary column</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
NEC	<i>Necrotizing Enterocolitis</i>
NIRS	<i>Near-infrared spectroscopy</i>

NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PTFE	Polytetrafluorethylen
RDS	<i>Respiratory distress syndrome</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
TcB	<i>Transcutaneous bilirubin</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
VLBW	<i>Very low birth weight infant</i>
VOC	<i>Volatile organic compound</i>

8 Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Zemlin entstanden. Hiermit möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Entstehung und Verwirklichung der Promotionsarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Zemlin, der mir die Bereitstellung des Studienthemas ermöglicht hat und bei dessen Umsetzung fordernd und konstruktiv zur Seite stand.

Ebenso bedanken möchte ich bei den Mitarbeiter:innen des Forschungslabors der Kinderklinik, namentlich Dr. Sybelle Goedicke-Fritz, Dr. Elisabeth Kaiser, Ellen Maurer und Dr. Regine Stutz. Sie haben mich bei der Durchführung der Arbeit jederzeit unterstützt und standen zuverlässig mit Rat und Tat zur Verfügung. Die Betreuung und Zusammenarbeit habe ich als besonders wertvoll und menschlich überaus angenehm empfunden. Vor allem Dr. Kaiser hat mich unermüdlich bei allen Korrekturen und Rückfragen unterstützt.

Darüber hinaus danke ich Dr. Erol Tutdibi und seinem Team für die Aufklärung und Rekrutierung der Teilnehmenden für diese Studie.

Nicht zuletzt möchte ich bei meiner Kommilitonin und geschätzten Freundin Annika Scheuerle bedanken. Im Team war es uns möglich die Proben der Teilnehmenden in genannter Frequenz zu sammeln und uns gegenseitige Hilfestellung zu leisten.

9 Lebenslauf

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

10 Anhang

Tabelle 10-1 Verwendetes *Layer*

Name	1/K0	RT	1/K0 radius	RT radius
P1	0,493	4,7	0,004	1,2
P4	0,566	12,5	0,005	1,5
Benzaldehyde	0,563	16,5	0,007	2,0
P6	0,578	23,2	0,008	2,2
P7	0,623	11,8	0,007	1,2
P17	0,713	12,3	0,007	1,8
P20	0,549	46,5	0,007	2,0
P21	0,585	39,8	0,006	2,3
P22	0,605	45,3	0,008	2,2
P23	0,608	33,5	0,005	2,0
P24	0,698	32,7	0,008	1,7
P25	0,700	24,8	0,007	1,7
P26	0,829	27,5	0,007	2,0
P27	0,950	56,0	0,007	2,0
P28	0,741	56,7	0,005	2,2
P31	0,616	19,0	0,005	1,0
P32	0,633	17,6	0,007	1,5
P33	0,685	21,5	0,005	1,5
P34	0,647	22,2	0,006	1,7
P36	0,666	20,5	0,005	2,5
P38	0,578	51,4	0,006	2,7
P39	0,605	84,8	0,005	2,8
P40	0,766	135,5	0,011	5,5
P41	0,887	111,1	0,003	7,4
P42	0,923	111,3	0,007	3,8
P43	0,690	98,0	0,007	3,5
P44	0,757	98,2	0,003	4,3
P53	0,670	11,3	0,005	1,8
P58	0,645	51,7	0,006	1,7
P59	0,773	56,0	0,003	5,2
P60	0,793	329,7	0,009	7,2
P63	0,670	56,0	0,009	3,0
P67	0,821	23,0	0,008	2,0
P72	0,720	49,0	0,005	2,5
P73	0,718	69,6	0,004	3,5
P74	0,606	73,5	0,006	2,0
P76	0,729	74,0	0,005	2,2
P77	0,805	135,4	0,009	3,3
P78	0,766	99,1	0,003	7,0
P79	0,745	85,3	0,010	3,3
P82	0,650	39,8	0,005	2,3
P88	0,624	85,1	0,003	6,4
P89	0,622	39,8	0,006	2,3
P100	0,695	42,0	0,005	2,0
P101	0,622	15,2	0,004	1,3
P103	0,563	21,5	0,005	1,5

Anhang

P104	0,578	29,3	0,005	1,8
P107	0,602	58,6	0,004	1,6
P108	0,617	33,0	0,003	2,5
P112	0,711	55,5	0,005	3,5
P118	0,754	32,5	0,006	1,5
P120	0,598	54,5	0,006	2,0
P121	0,714	25,5	0,003	2,0
P122	0,625	55,3	0,006	2,2
P128	0,801	57,0	0,008	2,0
P129	0,673	33,5	0,004	2,5
P130	0,738	24,5	0,007	1,0
P137	0,573	63,2	0,003	2,7
P138	0,741	135,8	0,005	4,3
P140	0,853	26,5	0,003	4,1
P141	0,656	45,5	0,004	2,0
P142	0,656	27,0	0,004	1,5
P143	0,680	27,0	0,004	2,0
P146	0,728	32,3	0,004	1,8
P154	0,729	57,3	0,004	4,3
P155	0,763	56,0	0,003	5,2
P156	0,598	19,0	0,005	1,5
P157	0,711	32,5	0,004	1,5
P52	0,659	14,8	0,004	1,8
P118 clone	0,733	12,1	0,005	1,5
P113	0,551	33,5	0,005	8,5
L1	0,609	7,0	0,007	2,5
L2	0,554	6,8	0,006	1,7
L3	0,579	6,8	0,009	1,7
L4	0,510	6,5	0,003	3,3
L5	0,453	4,0	0,005	2,0
L6	0,689	3,3	0,005	1,3
L7	0,661	7,0	0,005	1,5
L8	0,730	8,3	0,007	1,8
L9	0,554	1,2	0,004	0,7
L10	0,628	3,3	0,006	1,3
L11	0,712	4,3	0,005	1,2
L12	0,655	3,8	0,006	1,2
L13	0,600	117,0	0,007	5,5
L16	0,638	28,1	0,014	3,1
L17	0,605	258,1	0,003	13,3
L18	0,756	7,8	0,008	1,3
L19	0,510	1,0	0,008	1,0
L20	0,641	11,0	0,006	1,5
L21	0,783	27,5	0,003	4,1
L22	0,872	27	0,005	1,7
L23	0,596	479,3	0,008	12,8
L24	0,859	43,0	0,008	2,5
L25	0,595	241,3	0,004	7,7
L26	0,974	562,0	0,007	19,5
L28	0,897	43,8	0,010	3,7
L29	0,541	19,0	0,009	3,0
L31	0,700	7,7	0,010	1,7
L32	0,937	150,1	0,010	6,8
L33	0,862	132,0	0,006	4,2

Anhang

L34	0,767	11,5	0,007	1,5
L35	0,776	26,0	0,005	1,5
L36	0,656	133,8	0,004	8,0
A1	0,737	3,1	0,003	3,1
A2	0,633	462,2	0,003	21,5
A3	0,597	194,8	0,008	8,3
A4	0,888	147,3	0,003	11,0
A5	0,610	3,0	0,009	1,0

Abbildung 10-1 Patientenfragebogen

Deckblatt

Probanden-ID	_____
Name	_____
Vorname	_____
Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
Einverständnis liegt unterschrieben vor	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Messreihe begonnen am	_____._____._____
Messreihe	<input type="checkbox"/> A (3 Tage, 3-4x tgl.) <input type="checkbox"/> B (14 Tage, 1xtgl.)
Geplante Uhrzeiten der Messung:	_____
Messreihe abgeschlossen am	_____._____._____
Proband ausgeschieden durch	<input type="checkbox"/> Ende Inkubatortherapie <input type="checkbox"/> Tod <input type="checkbox"/> Einwilligung widerrufen <input type="checkbox"/> Sonstiges _____
Details zur Geburt	
Geburtsdatum, Uhrzeit	_____._____._____
Geburtsgewicht	_____ g
Geburtsmodus	<input type="checkbox"/> vaginal <input type="checkbox"/> Sectio caesarea <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> eingeleitet
Mehrlingsnummer	_____
Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt	_____ a
Gravida	_____ Para _____
Gestationsalter	_____+_____
Nabelschnur-pH _____, _____	APGAR 1/5/10 _____/_____/_____
Vitalparameter	HF _____ 1/min RR syst _____ mmHg RR diast _ AF _____ 1/min SpO2 _____ %

Probenbegleit-BogenID Serie

Datum und Uhrzeit der Probennahme		_____	
Art der Probennahme	<input type="checkbox"/> MCC-IMS	<input type="checkbox"/> Thenaxröhrchen	<input type="checkbox"/> eNose
Inkubator-Inventarnummer	_____		Leermessung
	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein
Temperatur	_____ °C	Luftfeuchtigkeit	_____
Vitalparameter	HF _____ 1/min	SpO2 _____ %	AF _____ 1/min
	Temp rec _____, _____ °C		
	RR syst _____ mmHg	RR diast _____ mmHg	
Beatmung	FiO2 _____ %	O2-Fluss _____ l/min	
	CPAP _____ mmH2O	PEEP _____ mmH2O	
	<input type="checkbox"/> Nasenbrille	<input type="checkbox"/> Optiflow	<input type="checkbox"/> Tubus <input type="checkbox"/> Maske
BGA:	pH _____	pCO2 mmHg	pO2 _____ mmHg
Datum: _____	ctHb _____ g/dl	sO2 _____ %	
	FO ₂ Hb _____ %		
Uhrzeit: _____:_____	FCOHb _____ %	FHHb _____ %	
	FMetHb _____ %		
<input type="checkbox"/> gem.-venös	<input type="checkbox"/> per.-venös	<input type="checkbox"/> arteriell	<input type="checkbox"/> kapillär
FHbF _____ %	tO2 _____ Vol%		
Kalium _____ mmol/l	Natrium _____ mmol/l	Laktat _____ mmol/l	
Calcium _____ mmol/l	Chlorid _____ mmol/l	Glucose _____ mg/dl	
ctBilirubin _____ mg/dl	ctO2 _____ Vol%	p50c _____ mmHg	
cBase (Ecf) _____ mmol/l	cHcO ₃ ⁻ _____ mmol/l		

Infusionen:

- Jonosteril Dosierung: _____ml
- Glucose Dosierung: _____ml
- Prim. Dosierung: _____ml
- Ca²⁺ Dosierung: _____ml
- NaCL Dosierung: _____mval
- KCL Dosierung: _____mval
- Mg²⁺ Dosierung: _____ml
- NaPh Dosierung: _____ml
- Heparin Dosierung: _____IE
- SEL Dosierung: _____ml
- Salvilipid Dosierung: _____ml
- Fett Dosierung: _____
- Ringer Dosierung: _____
- _____ Fluss ml/h: _____ Dosierung: _____

Enterale Ernährung

Produkt: _____

Menge: _____

Produkt: _____ Menge: _____

Medikamente:

- | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> Theophyllin | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |
| <input type="checkbox"/> Vigantolette | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |
| <input type="checkbox"/> Vit A | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |
| <input type="checkbox"/> Coffein | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |
| <input type="checkbox"/> Medikament 6 | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |
| <input type="checkbox"/> Medikament 7 | _____ | _____ | <input type="checkbox"/> i.v. | <input type="checkbox"/> |
| oral | | | | |

Pflege	<input type="checkbox"/> gewaschen/geölt		
	<input type="checkbox"/> Nabelpflege		
	<input type="checkbox"/> Augenpflege		
	<input type="checkbox"/> gebettet		
	<input type="checkbox"/> Nasenpflege		
	<input type="checkbox"/> Mund/Zahnpflege		
Maßnahmen	<input type="checkbox"/> ZVK	<input type="checkbox"/> NVK	<input type="checkbox"/> ZVEK
	<input type="checkbox"/> art. Zugang	<input type="checkbox"/> NAK	<input type="checkbox"/> PVK
	<input type="checkbox"/> Blasenkatheter	<input type="checkbox"/> GI-Sonde	<input type="checkbox"/> Drainage
Inhalt Inkubator	<input type="checkbox"/> Kuscheltier	<input type="checkbox"/> Stethoskop	<input type="checkbox"/> Windel
	<input type="checkbox"/> Stoffwindel	<input type="checkbox"/> Beatmungsbeutel	<input type="checkbox"/> Decke
	<input type="checkbox"/> sonstiges _____		

Labor Datum: ____ . ____ . _____		
Kreatinin ____ mg/dl	Harnsäure ____ mg/dl	Eiweiß ____ g/l
ASAT(GOT) ____ U/l	ALAT (GPT) ____ U/l	gamma-GT ____ U/l
Alk. Phosphatase ____ U/l	Lipase ____ U/l	CRP ____ mg/l
PCT ____ ng/ml	IL-8 ____ pg/ml	
Leukozyten ____ $10^9/l$	Thrombozyten ____ $10^9/l$	Lymphozyten ____ $10^{12}/l$
Eosinophile ____ %	Stabkernige ____ %	