

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

**Einfluss der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration
auf die Abatmung von Lipidperoxidationsprodukten und
systemische Inflammationsmarker**

**Eine experimentelle in vivo Studie an mechanisch beatmeten
Sprague Dawley Ratten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2024

vorgelegt von:

Joschua N. Knauf

geb. am: 28.09.1987 in Zweibrücken

Tag der Promotion: 11.02.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Tobias Fink
Prof. Dr. Dr. Robert Bals

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung	4
2.1 Toxizität von Sauerstoff.....	4
2.1.1 Oxidativer Stress.....	4
2.1.2 Hyperoxische Vasokonstriktion.....	5
2.1.3 Resorptionsatelektasen.....	6
2.1.4 Lipidperoxidation	6
2.1.5 Hyperoxie-induzierte Lungenschädigung.....	8
2.1.6 Systemische Inflammation.....	10
2.2 Inspiratorische Sauerstoffkonzentration bei intraoperativer mechanischer Beatmung.....	11
2.3 Ausatemluftanalytik mittels Ionenmobilitätsspektrometrie.....	12
2.3.1 Geschichte und Entwicklung	12
2.3.2 Funktionsprinzip	12
2.3.3 Medizinische Anwendung.....	13
2.4 Fragestellung	14
3 Material und Methodik	15
3.1 Versuchstiere	15
3.2 Verwendete Geräte, Medikamente und Materialien.....	15
3.3 Studiendesign – Gruppen	16
3.4 Versuchsdurchführung	17
3.4.1 Versuchsvorbereitung	17
3.4.2 Versuchsaufbau	18
3.5 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)	21
3.5.1 Multikapillarsäule.....	21
3.5.2 Ionenmobilitätsspektrometer	22
3.5.3 Kalibration	24
3.5.4 Auswertung der IMS-Signale.....	30
3.6 Bestimmung der Interleukinkonzentration mittels ELISA	31
3.7 Statistische Auswertung.....	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Vital- und Beatmungsparameter.....	33
4.2 Ausatemluftanalyse.....	35
4.3 Systemische Inflammation	37

5	Diskussion	39
5.1	Wertung der Methodik.....	39
5.1.1	Limitationen der Studie.....	39
5.1.2	Ausatemluftanalytik	40
5.1.3	Bestimmung der Zytokinkonzentration.....	40
5.2	Pentanal und Hexanal in der Ausatemluft	41
5.3	Serumkonzentrationen von Interleukin 6 und Interleukin 10	43
5.4	Schlussfolgerung	45
6	Literaturverzeichnis.....	46
7	Publikationen	53
8	Danksagung	54
9	Curriculum vitae	55

Abkürzungsverzeichnis

95%KI	95%-Konfidenzintervall
°C	Grad Celsius
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AF	Atemfrequenz
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BE	Base excess
bpm	Beats per minute
Ca ²⁺	Calciumion
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F _i O ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
GEE	generalized estimating equations
HALI	Hyperoxic Acute Lung Injury

h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO ₃	Hydrogencarbonat
HF	Herzfrequenz
IL	Interleukin
IQA	Interquartilsabstand
K ⁺	Kaliumion
kg	Kilogramm
l	Liter
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MCC-IMS	Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mRNA	messenger ribonucleic acid
μl	Mikroliter
Na ⁺	Natriumion
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid

NO ₂	Stickstoffdioxid
NOX	Nicotinamidadenindinukleotidphosphatoxidase
O ₂	Sauerstoff
ONOO ⁻	Peroxynitritanion
p	p-Wert
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PFA	Perfluoralkoxy
pH	Potentia hydrogenii; pH-Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
ppb _v	parts per billion by volume
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
sO ₂	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
V	Volt
VOC	volatile organic compounds
Vol.-%	Volumenprozent
vs.	versus
V _T	Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Prozess der Lipidperoxidation. (aus [5])	7
Abbildung 2: Initiale Zunahme der reaktiven Sauerstoffspezies bei Hyperoxie in Endothelzellen der Lungenkapillaren. (aus [48])	9
Abbildung 3: Sekundäre Zunahme der reaktiven Sauerstoffspezies bei Hyperoxie und Einleitung des Zelltods. (aus [48]).....	10
Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines Ionenmobilitätsspektrometers nach [17].....	12
Abbildung 5: Schemazeichnung des Versuchsaufbaus	18
Abbildung 6: IMS-Arbeitsplatz	18
Abbildung 7: Monitor zur Überwachung mit LabChart-Aufzeichnung	20
Abbildung 8: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule nach [7].	21
Abbildung 9: IMS vom Typ "Breath Discovery" Vorderseite	22
Abbildung 10: IMS vom Typ "Breath Discovery" Rückseite.....	22
Abbildung 11: Schematische Darstellung des IMS, nach [17].	23
Abbildung 12: Messaufbau Kalibration	25
Abbildung 13: Messaufbau Kalibration	25
Abbildung 14: Ergebnis der Berechnung der Konzentrationen für die Pentanalstammlösung (in Microsoft Excel)	26
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Verdünnungsreihe	27
Abbildung 16: Kalibrationskurven für Pentanal für beide verwendete MCC-IMS.....	29
Abbildung 17: Darstellung der Peaks des Monomers und Dimers von Pentanal.....	30
Abbildung 18: Schematische Darstellung der Funktionsweise eines ELISA.....	32
Abbildung 19: Vitalparameter. Die oberen Graphen geben die Herzfrequenz an, die unteren Graphen den mittleren arteriellen Druck. Die Darstellung erfolgt als Median. (aus [62])	33
Abbildung 20: Arterieller Sauerstoffpartialdruck. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62])	34
Abbildung 21: Pentanal in der Ausatemluft über 12h mechanische Beatmung. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. Messungen erfolgten in einem Intervall von 15 Minuten, jeder dritte Wert ist dargestellt. (aus [62]).....	36
Abbildung 22: Hexanal in der Ausatemluft über 12h mechanische Beatmung. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. Messungen erfolgten in einem Intervall von 15 Minuten, jeder dritte Wert ist dargestellt. (aus [62]).....	37
Abbildung 23: Serumkonzentrationen von IL-6 nach 12h mechanischer Beatmung. IL-6 lag nach 1h bei allen Tieren bei 0. Angaben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62]); *IL-6: $p = 0,002$	38
Abbildung 24: Serumkonzentrationen von IL-10 nach 1h und 12h mechanischer Beatmung. Angaben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62]); IL-10: $p = 0,035$	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Geräte.....	15
Tabelle 2: Verwendete Medikamente	16
Tabelle 3: Verwendete Materialien	16
Tabelle 4: Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV-5.....	21
Tabelle 5: Betriebsparameter des IMS „Breath Discovery“	24
Tabelle 6: Verdünnungsreihe der Pentanalkalibration.....	28
Tabelle 7: Messeinstellung der MCC-IMS für die Kalibration	30
Tabelle 8: Ergebnisse der Blutgasanalysen. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62]).....	34
Tabelle 9: Pentanal in der Ausatemluft. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. ...	35
Tabelle 10: Einfluss der F_{iO_2} und der mechanischen Beatmung auf die Abatmung von Pentanal und Hexanal (aus [62]).....	36

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Die Aldehyde Pentanal und Hexanal sind potentielle Biomarker, die in der Ausatemluft auf pulmonale Pathologien wie Lungenkarzinome und beatmungsinduzierte Lungenschädigungen hinweisen können. Beide sind Produkte der Lipidperoxidation – dementsprechend könnte ihre Konzentration durch eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion beeinflusst werden. Dieser Einfluss wurde bisher nicht untersucht, ist aber entscheidend, um die nachgewiesenen Konzentrationen dieser potentiellen Biomarker interpretieren zu können.

Darüber hinaus könnten hohe inspiratorische Sauerstofffraktionen eine systemische Inflammation induzieren. Die bisherige Datenlage zeichnet diesbezüglich kein einheitliches Bild.

Wir führten bei 30 Sprague Dawley Ratten eine Allgemeinanästhesie durch und beatmeten diese mechanisch über zwölf Stunden – jeweils zehn Tiere wurden mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 30%, 60% oder 93% beatmet. Wir analysierten die Ausatemluft mittels Ionenmobilitätsspektrometrie und bestimmten die Konzentrationen von Pentanal und Hexanal. Darüber hinaus maßen wir die Interleukinkonzentrationen im Serum nach einer und zwölf Stunden mechanischer Beatmung.

Die Abatmung von Pentanal unterschied sich nicht zwischen den drei Gruppen. Über die Untersuchungsperiode stieg es aber um 0,4 (95%KI: 0,3; 0,5) ppb pro Stunde an. Die Konzentration verdoppelte sich nahezu im Zeitraum von zwölf Stunden.

Die Konzentration von Hexanal in der Ausatemluft war in der Gruppe mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 93% leicht höher als bei 30%. Der Unterschied lag bei 0,09 (95%KI: 0,002; 0,172) ppb.

Die Serumkonzentration von Interleukin 6 und Interleukin 10 stieg in allen Gruppen über den Untersuchungszeitraum an. Bei Interleukin 6 konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen inspiratorischen Sauerstofffraktionen nachgewiesen werden. Interleukin 10 hatte bei 60% und 93% Sauerstoff eine höhere Konzentration als bei 30%.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine mechanische Beatmung mit hohen inspiratorischen Sauerstofffraktionen eine Lipidperoxidation in der Lunge und eine systemische Inflammation induzieren. Die Abatmung von Pentanal und Hexanal unterscheidet sich in dem Sinne, dass Pentanal durch mechanische Beatmung erhöht wird, die Konzentration von Hexanal aber auch durch hohe Sauerstoffkonzentrationen steigt. Pentanal

als potentieller Biomarker kann somit unabhängig von der inspiratorischen Sauerstofffraktion interpretiert werden.

1.2 Summary

The aldehydes pentanal and hexanal are potential biomarkers of pulmonary pathologies such as lung cancer and ventilator-induced lung injury that can be detected in exhaled air. Both are products of lipid peroxidation – accordingly, their concentration could be influenced by a high inspiratory oxygen fraction. This influence has not yet been investigated, but is crucial for interpreting the detected concentrations of these potential biomarkers.

In addition, high inspiratory oxygen fractions could induce systemic inflammation. The data available to date is not consistent in this regard.

We performed general anesthesia in 30 Sprague Dawley rats and mechanically ventilated them for twelve hours – ten animals each with an inspiratory oxygen fraction of 30%, 60% or 93%. We analyzed the exhaled air by ion mobility spectrometry and determined the concentrations of pentanal and hexanal. In addition, we measured the interleukin concentrations in serum after one and twelve hours of mechanical ventilation.

The exhalation of pentanal did not differ between the three groups. However, it increased by 0.4 (95%CI: 0.3; 0.5) ppb per hour over the study period. The concentration almost doubled over the twelve-hour period.

The concentration of hexanal in exhaled air was slightly higher in the group with an inspiratory oxygen fraction of 93% than at 30%. The difference was 0.09 (95%CI: 0.002; 0.172) ppb.

The serum concentration of interleukin 6 and interleukin 10 increased in all groups over the study period. For interleukin 6, no difference could be detected between the different inspiratory oxygen fractions. Interleukin 10 had a higher concentration at 60% and 93% oxygen than at 30%.

The results indicate that mechanical ventilation with high inspiratory oxygen fractions induce pulmonary lipid peroxidation and systemic inflammation. The exhalation of pentanal and hexanal differs in the sense that pentanal is increased by mechanical ventilation, but the concentration of hexanal also increases by high oxygen concentrations. Pentanal as a potential biomarker can therefore be interpreted independently of the inspiratory oxygen fraction.

2 Einleitung

2.1 Toxizität von Sauerstoff

Die Atmosphäre und Ozeane der jungen Erde waren charakterisiert durch niedrige Sauerstoffpartialdrücke [70]. Vor circa 2,3-2,5 Milliarden Jahren kam es zu einem rasanten Anstieg der Sauerstoffkonzentrationen [70,93]. Dies war für viele der anaeroben Lebewesen letal und führte zu einem der größten Massensterben der Erdgeschichte [93]. Im Deutschen wird dieses Ereignis „Die große Sauerstoffkatastrophe“ genannt. Seither hat sich eine Vielzahl aerober Lebewesen entwickelt [93]. Aber auch für diese scheint Sauerstoff nicht immer nützlich, sondern bisweilen sogar schädlich zu sein.

Barber et al. untersuchten 1970 in einer prospektiven Studie den Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_iO_2) auf die Lungenfunktion [6]. Dazu beatmeten sie Patienten mit einer irreversiblen Hirnschädigung entweder mit 100% Sauerstoff oder einer F_iO_2 von 21%. Innerhalb von Tagen kam es zu einer signifikant größeren Einschränkung der Lungenfunktion bei den Patienten, die mit einer F_iO_2 von 100% beatmet wurden.

Die AVOID Studie zeigte, dass eine routinemäßige Sauerstoffgabe bei Patienten mit ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) und Normoxämie nicht nur keinen Benefit mit sich bringt, sondern möglicherweise die Myokardschädigung sogar vergrößern kann [79]. 2017 änderte die European Society of Cardiology (ESC) in der Leitlinie zur Behandlung des akuten STEMI ihre Empfehlungen zur Sauerstoffgabe dahingehend, dass sie nur noch bei hypoxämischen Patienten mit einer Sauerstoffsättigung kleiner 90% indiziert ist [43]. Auch in der aktuellen Leitlinie der ESC zum Management des akuten Koronarsyndroms (ACS) aus 2023 wird an diesem Grenzwert festgehalten [13].

Die wesentlichen Mechanismen, auf denen die Toxizität von Sauerstoff beruht, soll im Folgenden erläutert werden.

2.1.1 Oxidativer Stress

Wird molekularer Sauerstoff reduziert, entsteht das Hyperoxidanion ($O_2^{\cdot-}$) [11], das in der englischsprachigen Literatur häufig als „superoxide radical“ bezeichnet wird. Dieses Radikal zählt zu den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). ROS sind hochreaktive Moleküle, die Lipide, Proteine und Desoxyribonukleinsäure (DNA) schädigen können [21]. Das Hyperoxidanion ist oft an der Entstehung anderer ROS beteiligt, sodass es zu Kettenreaktionen kommen kann. Selbst unter niedrigen Sauerstoffkonzentrationen können diese Radikale entstehen – teilweise sind sie an physiologischen Prozessen beteiligt [21]. Um sich vor der potentiell schädigenden Wirkung der Radikale zu schützen, gibt es verschiedene antioxidative Mechanismen – zum Beispiel über Glutathion [21]. Glutathion ist ein Tripeptid aus Glutamat, Cystein und Glycin,

das durch die Thiolgruppe des Cysteins in der Lage ist, Sauerstoffradikale zu reduzieren – sowohl enzymunabhängig, als auch über Reaktionen mit Gluthationperoxidasen [21,66]. Oxidativer Stress ist ubiquitär. Kommt es jedoch zu einem Missverhältnis zwischen entstehenden reaktiven Sauerstoffspezies und antioxidativen Mechanismen, entstehen Schäden an Zellstrukturen wie DNA oder Zellmembran [37,91].

2.1.2 Hyperoxische Vasokonstriktion

Kety et al. beschrieben schon 1948 bei jungen, gesunden, spontanatmenden Probanden eine Abnahme des mittleren cerebralen Blutflusses um 13% unter einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_{iO_2}) von 85-100% [50]. In einer kleinen Studie von Gao et al. führte eine Hyperoxämie bei gesunden Erwachsenen unter anderem zu einem Anstieg des koronaren Widerstands um mehr als 30% [30]. Dieser Effekt war nicht mehr nachweisbar, nachdem Vitamin C – ein potentes Antioxidans – infundiert wurde [30]. Smit et al. führten eine Metaanalyse durch, um die hämodynamischen Effekte einer akuten Hyperoxie zu untersuchen [78]. Bei Gesunden stieg der systemische Gefäßwiderstand um circa 12%, bei Herzinsuffizienz um circa 24%. Lediglich im Rahmen einer Sepsis konnte kein signifikanter Effekt gezeigt werden.

Hyperoxämie kann also eine Vasokonstriktion von Arteriolen bewirken, insbesondere im koronaren Gefäßbett und in den hirnversorgenden Gefäßen [44]. Dies könnte ein physiologischer Prozess sein, der dazu dient, Gewebe vor reaktiven Sauerstoffspezies zu schützen [44]. Die exakten zugrundeliegenden Mechanismen sind aktuell noch unklar – ex vivo Untersuchungen an isolierten Arteriolen konnten unter anderem enzymatische Wege zeigen [44].

Der Nachweis der hyperoxischen Vasokonstriktion führte zu der Hypothese, dass eine Hyperoxämie zu einer paradoxen Gewebshypoxie führen könnte. Diese Hypothese wird allerdings von den bisherigen Daten nicht unterstützt. Untersuchungen an Schweinen zeigten einen zur F_{iO_2} proportionalen Anstieg des cerebralen und myokardialen Gewebesauerstoffpartialdrucks [68,86]. Kemming et al. führten – ebenfalls bei Schweinen – eine Hämodilution durch, bis Ischämiezeichen im Elektrokardiogramm (EKG) nachweisbar waren [49]. Anschließend wurden die Tiere mit einer hohen F_{iO_2} beatmet. In Folge dessen konnte ein verminderter myokardialer Blutfluss im Rahmen einer Vasokonstriktion und eines konsekutiv erhöhten koronaren Gefäßwiderstands nachgewiesen werden. Dennoch konnte unter dieser Beatmung eine erhaltene myokardiale Sauerstoffversorgung nachgewiesen werden, und die EKG-Veränderungen waren regredient [49].

Beim Menschen wurde ein Großteil der vorliegenden Daten an wachen Individuen gewonnen [91]. Daher lassen sich diese nicht einfach auf eine Allgemeinanästhesie übertragen – insbesondere, weil die hämodynamischen Effekte der eingesetzten Pharmaka berücksichtigt

werden müssen [91]. Somit bleiben die Effekte der hyperoxischen Vasokonstriktion unter dem Einfluss einer Allgemeinanästhesie unklar.

2.1.3 Resorptionsatelektasen

Der Mechanismus der Entstehung von Resorptionsatelektasen beruht darauf, dass weniger Gas durch Ventilation in die Alveolen gelangt, als in der gleichen Zeiteinheit von den Alveolen ins Blut diffundiert [46]. Dies kann beispielsweise verursacht werden, indem ein Bereich der Atemwege komplett okkludiert wird. Das Gas in den Alveolen hinter der Okklusion wird weiter resorbiert bis es schließlich zum Kollaps kommt [46]. Insbesondere durch eine hohe F_iO_2 können Resorptionsatelektasen entstehen. Diese führt zu einer Auswaschung von Stickstoff – einer Denitrogenisierung – und einer Anreicherung von Sauerstoff in den Lungen [29]. Letzterer wird resorbiert, was wiederum die Ausbildung von Atelektasen begünstigt [39].

Das ist einerseits relevant, weil dadurch bei mechanischer Beatmung das Risiko eines Atelektraumas erhöht werden könnte [39]. Andererseits können Atelektasen zu einem pulmonalen Shunt führen [72]. Edmark et al. konnten bei gesunden Frauen mittels computertomographischer Bildgebung zeigen, dass bei einer F_iO_2 von 80% bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie deutlich weniger Atelektasen entstehen als bei einer F_iO_2 von 100% [18]. Die Zeit bis zur Desaturierung bei Apnoe auf eine Blutsauerstoffsättigung von unter 90% war dabei aber auch signifikant kürzer [18].

2.1.4 Lipidperoxidation

Grundsätzlich beschreibt die Lipidperoxidation einen Prozess, bei dem es zu Reaktionen zwischen Lipiden, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten, und Radikalen – wie beispielsweise reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) – kommt [5]. Die Lipidperoxidation kann in drei Phasen unterteilt werden: Die Initiations-, die Propagations- und die Terminationsphase [5]. In Abbildung 1 sind die primären Reaktionen schematisch dargestellt.

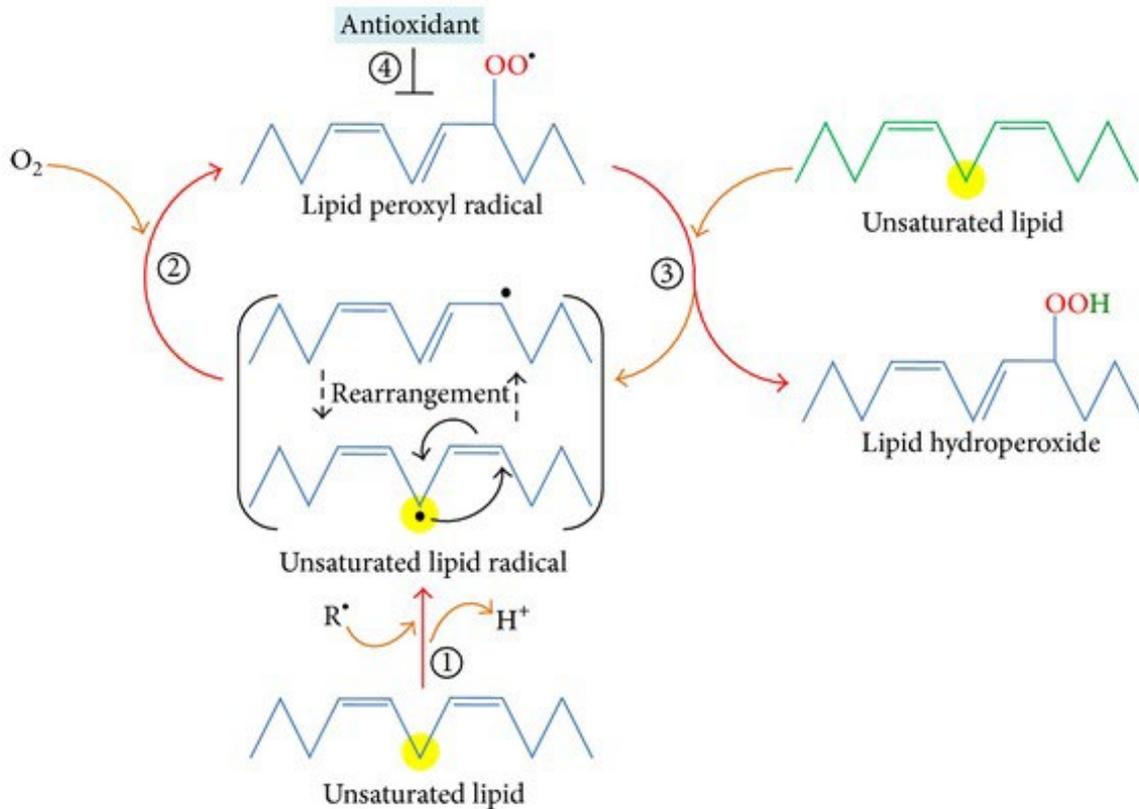


Abbildung 1: Der Prozess der Lipidperoxidation. (aus [5])

In der Initiationsphase entsteht durch die Reaktion zwischen einem Radikal und der ungesättigten Fettsäure ein Fettsäureradikal (Schritt 1). Letzteres reagiert in der Propagationsphase mit molekularem Sauerstoff. Dabei entsteht ein Lipidperoxyradikal (Schritt 2). Dieses reagiert wiederum mit einem anderen ungesättigten Lipid, wodurch ein Fettsäureradikal und ein Lipidhydroperoxid entstehen (Schritt 3). Aus Schritt 2 und Schritt 3 kann es zu einer Kettenreaktion kommen. Diese Kettenreaktion kann in der Terminationsphase durchbrochen werden, indem Antioxidantien mit dem Lipidperoxyradikal reagieren [5].

Die primären Produkte der Lipidperoxidation können verschiedenste Schädigungen verursachen. Beispielsweise werden Veränderungen an DNA und Proteinen beschrieben, die in der Genese von Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Karzinomen diskutiert werden [98].

Über weitere – sowohl enzymatische als auch nicht-enzymatische – Reaktionen können sekundäre Oxidationsprodukte entstehen. Dazu gehören beispielsweise die Aldehyde Pentanal und Hexanal [5,71,97].

Eine mechanische Beatmung kann eine Lipidperoxidation induzieren [80]. Durch unsere Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass durch ein sogenanntes Volutrauma – ein

Überdehnen der Lunge durch überhöhte Atemhubvolumina – die Abatmung von Pentanal in der Ausatemluft ansteigt [60].

2.1.5 Hyperoxie-induzierte Lungenschädigung

Die Hyperoxie-induzierte Lungenschädigung (Hyperoxic Acute Lung Injury – HALI) beschreibt die lungenspezifischen toxischen Effekte von Sauerstoff [48]. Schon im 18. und 19. Jahrhundert wurden tierexperimentelle Daten gewonnen, die zeigen, dass eine hohe F_iO_2 von 80 bis 100% zum Tod führen kann. Untersuchungen der Kadaver gaben Hinweise auf inflammatorische Prozesse [48]. 1971 veröffentlichten Clark et al. ein Review mit über 50 Studien [15]. Insgesamt waren über 1000 Tiere aus neun Spezies enthalten, die bis zum Eintritt des Todes eine F_iO_2 von 90-100% inspitierten. Die Tiere starben in der Regel an respiratorischer Insuffizienz nach drei bis sechs Tagen.

Die bisher bekannten Mechanismen des Zellschadens sind komplex und basieren auf direkter Schädigung von Zellstrukturen, sowie der Einleitung von Apoptose und Nekrose [48]. Sie sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Grundlage aller Mechanismen sind reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Zunächst kommt es zu einer Schädigung des kapillaren Endothels, im weiteren Verlauf werden alveoläre Zellen geschädigt. Grob lassen sich die Prozesse in eine initiale und eine sekundäre Zunahme der ROS einteilen.

Abbildung 2 zeigt schematisch die initialen Mechanismen am Endothel der Lungenkapillaren. Die Menge der ROS, die durch die im Folgenden beschriebenen Prozesse entstehen, ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck (Abb. 2, Punkt 1). Die Nicotinamidadenindinukleotidphosphatoxidase (NADPH-Oxidase; NOX) reduziert molekularen Sauerstoff zum Hyperoxidanion (Abb. 2, Punkt 2). Entstehende ROS schädigen die Zellmembran durch Lipidperoxidation. Dadurch werden wiederum neue ROS gebildet (Abb. 2, Punkt 3). Mit steigendem intrazellulären Sauerstoffpartialdruck werden in den Mitochondrien vermehrt ROS produziert (Abb. 2, Punkt 4). Schließlich kommt es zu einem Missverhältnis zwischen ROS-Produktion und den antioxidativen Mechanismen. Endothel ist reich an Stickstoffmonoxid (NO). Aus diesem können in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff und Hyperoxidanionen Stickstoffdioxid (NO_2) und das Peroxynitritanion ($ONOO^-$) entstehen – beides reaktive Sauerstoff-/Stickstoffspezies. Mit Kohlenstoffdioxid (CO_2) bildet das Peroxynitritanion zusätzliches NO_2 (Abb. 2, Punkt 5) [48].

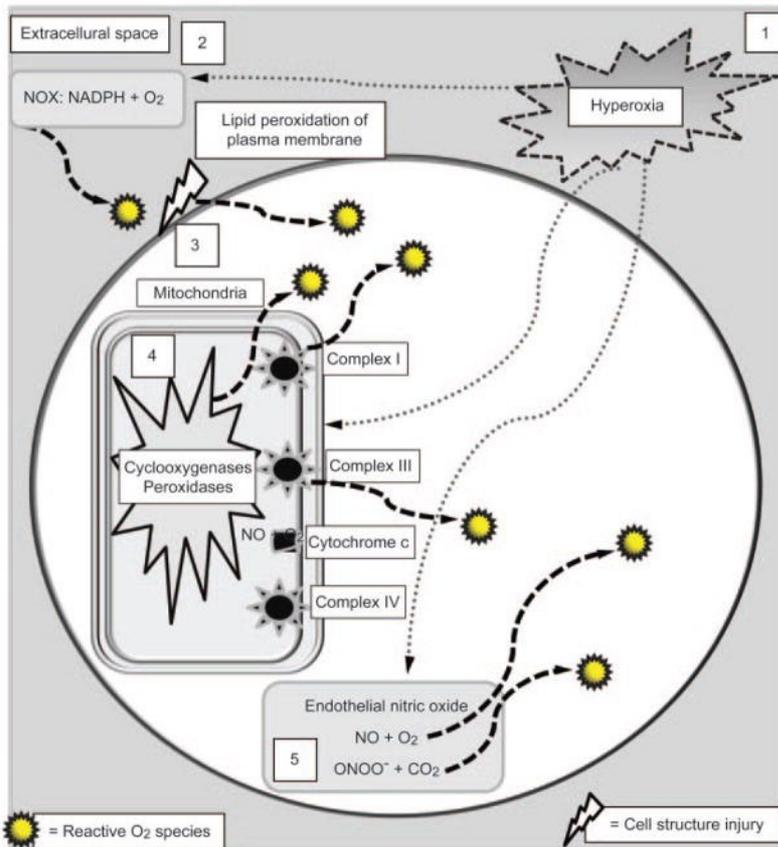


Abbildung 2: Initiale Zunahme der reaktiven Sauerstoffspezies bei Hyperoxie in Endothelzellen der Lungenkapillaren. (aus [48])

Abbildung 3 stellt die Mechanismen der sekundären Zunahme der ROS dar. Durch die Lipidperoxidation kommt es zum Verlust der Integrität der Zellmembran (Abb. 3, Punkt 1). Dies triggert die Einleitung der Apoptose (Abb. 3, Punkt A-2). Auch die mitochondriale Membran wird von ROS geschädigt (Abb. 3, Punkt 2). Schließlich gelangt Cytochrom c ins Zytoplasma, was ebenfalls zur Apoptose führt (Abb. 3, Punkt A-1). Auch der Zellkern und die DNA werden von ROS angegriffen (Abb. 3, Punkt 4). Aufgrund des zunehmenden Zellschadens werden vermehrt proinflammatorische Zytokine freigesetzt (Abb. 3, Punkt 5). Dies führt dazu, dass Thrombozyten und Immunzellen aktiviert werden, was wiederum zu einer vermehrten Freisetzung von ROS führt (Abb. 3, Punkt 6). Die schädigenden Prozesse aus Punkt 1, 2 und 4 können in Nekrose münden [48].

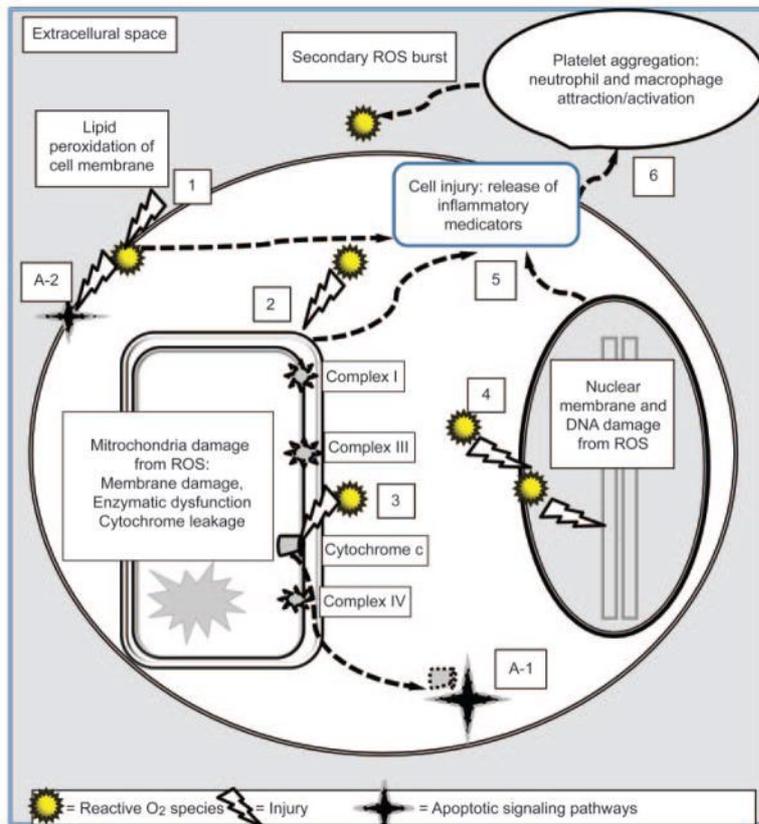


Abbildung 3: Sekundäre Zunahme der reaktiven Sauerstoffspezies bei Hyperoxie und Einleitung des Zelltods. (aus [48])

Basierend auf den bisherigen Daten ist davon auszugehen, dass der Schweregrad der durch Hyperoxie-induzierten Lungenschädigung sehr vom Sauerstoffpartialdruck und der Dauer der Exposition abhängt [48]. Darüber hinaus ergibt sich aus tierexperimentellen Daten der Hinweis, dass auch eine genetische Komponente eine Rolle spielt [48]. Aktuell scheint das Risiko einer HALI bei einer F_{iO_2} unter 60% beim Menschen niedrig zu sein, solange keine hochinvasive mechanische Beatmung notwendig ist [48].

2.1.6 Systemische Inflammation

Dass im Rahmen des Zellschadens bei durch Hyperoxie-induzierter Lungenschädigung vermehrt proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden, lässt vermuten, dass durch Hyperoxie eine systemische Inflammation ausgelöst werden könnte. Bezüglich des Zusammenhangs von Hyperoxie und systemischer Inflammation zeichnen die zur Verfügung stehenden Daten kein einheitliches Bild. In einer 2017 veröffentlichten Studie wurden unter anderem Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) in der bronchoalveolären Lavage bei Mäusen bestimmt, die zuvor über zwölf Stunden mit unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden [37]. IL-10 war bei den Tieren, die mit einer F_{iO_2} von 90% beatmet wurden, im Vergleich zu denen mit einer F_{iO_2} von 30% oder 50% erhöht. IL-6 verhielt sich gegensätzlich und zeigte eine abnehmende Tendenz [37]. Andere

Untersuchungen konnten keinen Einfluss der Sauerstoffkonzentration auf die Expression von IL-10 messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) in Lungen von Mäusen nachweisen [45,76]. Bhandari et al. zeigten eine zunehmende IL-6 mRNA in Lungengewebe nach 48 Stunden Hyperoxie [10]. Kotani et al. verglichen die Genexpression von Zytokinen in Alveolarmakrophagen bei Menschen, die intraoperativ entweder mit einer F_{iO_2} von 30% oder von 100% beatmet wurden [52]. Die Genexpression von mehreren Zytokinen – unter anderem von IL-6 – war bei hoher Sauerstoffkonzentration erhöht. IL-10 wurde in dieser Studie nicht untersucht [52]. Die Autoren werteten dies als Ausdruck einer lokalen Inflammation. Es gilt also als wahrscheinlich, dass die Exposition gegenüber hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen in der Lunge vor allem zu einer loko-regionalen jedoch auch zu einer systemischen Inflammation führt.

2.2 Inspiratorische Sauerstoffkonzentration bei intraoperativer mechanischer Beatmung

Während die in Kapitel 2.1 beschriebenen Mechanismen bei Langzeitbeatmungen sicher eine Rolle spielen, wird deren schädlicher Effekt bei kurzzeitiger mechanischer Beatmung kontrovers diskutiert [91]. Vor allem vor dem Hintergrund, dass durchaus auch nützliche Effekte einer hohen perioperativen F_{iO_2} beschrieben werden.

Für eine hohe F_{iO_2} wird zum Beispiel damit argumentiert, dass sich dadurch das Risiko für Wundinfektionen im Operationsbereich reduzieren lässt [31,41,91]. Erklärt wird der Effekt damit, dass das Gewebe von Operationswunden schlecht oxygeniert ist, und dem mit einer hohen F_{iO_2} entgegengewirkt werden kann [91]. Dieser Effekt konnte jedoch in Metaanalysen und größeren klinischen Studien nicht bestätigt werden [22,23,58,75,83,90].

Auch im Rahmen der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) konnten positive Effekte einer höher gewählten F_{iO_2} gezeigt werden – insbesondere bei der Verwendung von volatilen Anästhetika [41].

Nicht zuletzt spielt die F_{iO_2} eine Rolle in Hochrisikosituationen, wie zum Beispiel der Ein- und Ausleitung einer Allgemeinanästhesie. Bei der Präoxygenierung vor Narkoseeinleitung wird eine F_{iO_2} von 100% empfohlen [65]. Dadurch soll in Situationen, in denen weder eine Beatmung noch eine Intubation gelingt („cannot ventilate / cannot intubate“), die Zeit bis zur Desaturierung verlängert werden. Bei gesunden Erwachsenen konnte nach Präoxygenierung gezeigt werden, dass bei Apnoe bis zu acht Minuten vergehen, bis die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins auf 90% sinkt [8].

Um den oben genannten Nutzen gegenüber dem Schaden durch eine mögliche Hyperoxie-induzierte Lungenschädigung zu bewerten, ist der Effekt verschiedener F_{iO_2} auf oxidativen Stress im Bereich der Lunge und auf eine systemische Inflammation von großem Interesse.

2.3 Ausatemluftanalytik mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

2.3.1 Geschichte und Entwicklung

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) als physikalisch-chemisches Analysegerät wurde von dem französischen Physiker Paul Langevin Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelt. Eingeführt wurde es in den 1970er Jahren unter der Bezeichnung „Plasma-Chromatograph“. Sie wird verwendet, um gasförmige Proben zu analysieren, und sie ist dazu in der Lage, gleichzeitig Analyte unterschiedlicher Substanzklassen zu detektieren. Die Nachweisgrenzen liegen im unteren ppb_v- bis ppt_v-Bereich (ppb = parts per billion; ppt = parts per trillion; v = bezogen auf das Volumen) und sind damit sehr niedrig. Die Analysezeiten liegen dabei zwischen einer und 15 Minuten [7].

Die IMS wurde verwendet, um in der direkten Umgebungsluft gasförmige Kampfstoffe zu detektieren [38]. Später wurde die Methode eingesetzt, um Rauschmittel und Sprengstoffe nachzuweisen, die Raumluftqualität zu überwachen und Prozesse in der industriellen Fertigung zu kontrollieren [12]. Die Technik hielt auch Einzug in die Medizin – dies wird näher im Kapitel 2.3.3 erläutert.

2.3.2 Funktionsprinzip

Der zu untersuchende Analyt wird zunächst ionisiert – zum Beispiel mit einer Betastrahlenquelle. Die ionisierten Analyte werden dann mit Hilfe eines elektrischen Feldes durch die sogenannte Driftröhre geleitet. In dieser Röhre wird in entgegengesetzter Richtung ein standardisierter Luftstrom erzeugt. Die jeweilige Flugdauer bis zu einer Faradayplatte am Ende der Driftröhre ist für verschiedene Analytionen charakteristisch. Die Konzentration des entsprechenden Analyts wird durch die Anzahl der Ionen, die gleichzeitig an der Faradayplatte eintreffen, ermittelt. Zur Auswertung ist eine vorherige Kalibration notwendig [7,87]. Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau eines Ionenmobilitätsspektrometers.

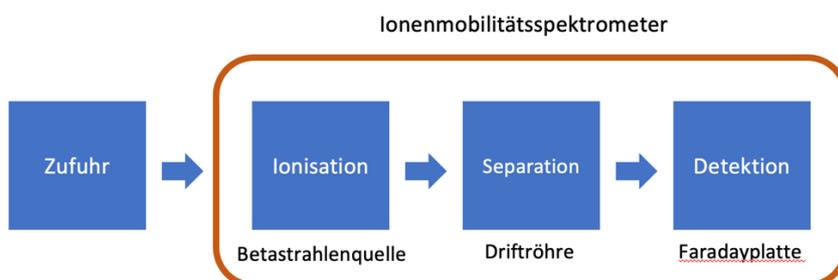


Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines Ionenmobilitätsspektrometers nach [17].

Kombiniert man die IMS zusätzlich mit einer Multikapillarsäule (MCC-IMS), erhöht man einerseits die Spezifität der Analyse durch ein zweites Messverfahren. Andererseits können

auch Gasproben mit einer hohen Feuchtigkeit analysiert werden. Die MCC-IMS eignet sich daher besonders, um Ausatemluftproben zu vermessen.

2.3.3 Medizinische Anwendung

Die Ionenmobilitätsspektrometrie findet insbesondere im Rahmen der Analyse von Ausatemluftproben Anwendung. Da die Geräte kompakt und dadurch transportabel sind, sind auch Analysen am Patientenbett möglich [82]. Zudem ist das Verfahren nicht invasiv und kann ohne Probenvorbereitung sofort Messungen durchführen.

Medikamente in der Ausatemluft nachzuweisen und zu messen, kann ermöglichen, Rückschlüsse auf Medikamentenkonzentrationen im Körper zu ziehen. Das intravenöse Hypnotikum Propofol zeigt beispielsweise in der IMS ein quantifizierbares Signal. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen der Konzentration in der Ausatemluft und im Blut eine gute Korrelation besteht. Dadurch wird ein nicht invasives kontinuierliches drug monitoring ermöglicht, das bis dahin nur für volatile Anästhetika zur Verfügung stand [40,61,67]. Für diese Zwecke wurde das Gerät „Edmon“ (Exhaled Drug Monitor, B. Braun, Melsungen, Deutschland) entwickelt, das ebenfalls auf der IMS-Technik basiert.

Volatile organische Substanzen (VOC = volatile organic compounds), die Hinweise auf pathologische Vorgänge geben, sind in der Forschung von besonderem Interesse [7]. Es gibt Daten, die zeigen, dass die IMS bei der Detektion von Lungenkarzinomen unterschiedlicher Histologie nützlich sein kann [36]. Besa et al. konnten zeigen, dass es durch den Nachweis von VOC möglich ist, Menschen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung von Gesunden zu unterscheiden [9].

Es gibt auch zunehmend Hinweise darauf, dass in der Ausatemluft potentielle Biomarker nachweisbar sein könnten, die ermöglichen, pathologische Prozesse frühzeitig zu erkennen – zum Beispiel im Rahmen der Sepsis oder anderer Organdysfunktionen wie der akuten Nierenschädigung [3,24,42]. Müller-Wirtz et al. wiesen zum einen im Tiermodell nach, dass die Konzentration des Aldehyds Pentanal – ein Produkt der Lipidperoxidation – unter mechanischer Beatmung in der Ausatemluft ansteigt. Zum anderen konnten sie zeigen, dass die Konzentrationen bei Volutrauma signifikant höher sind als unter lungenprotektiver Beatmung und nahezu linear mit dem verwendeten Tidalvolumen ansteigen. Damit ist Pentanal ein aussichtsreicher Kandidat für einen potentiellen Biomarker, mit dem sich eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung frühzeitig erkennen lässt. Auch im Zusammenhang mit Lungenkarzinomen sind Produkte der Lipidperoxidation wie Pentanal und Hexanal mögliche Biomarker, die nicht invasiv in der Ausatemluft nachgewiesen werden könnten [25,28,84].

2.4 Fragestellung

Wie einleitend erläutert ist einer der Mechanismen, durch die Sauerstoff schädigend wirken kann, die Lipidperoxidation. Bei diesem Prozess entstehen volatile Substanzen wie die Aldehyde Pentanal und Hexanal. Letztere sind auf Basis der aktuellen Datenlage potentielle Biomarker für pulmonale Pathologien, wie beispielsweise bei Lungenkarzinomen und beatmungsinduzierter Lungenschädigung. Der Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion auf Pentanal und Hexanal bei mechanischer Beatmung ist bisher unklar.

Darüber hinaus zeichnen die zur Verfügung stehenden Daten bezüglich systemischer Inflammation im Zusammenhang mit Hyperoxie kein einheitliches Bild ab.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

1. Induziert eine mechanische Beatmung mit hoher inspiratorischer Sauerstofffraktion eine systemische Inflammation?
2. Hat die inspiratorische Sauerstofffraktion unter lungenprotektiver Beatmung einen Einfluss auf die Konzentration von Pentanal und Hexanal in der Ausatemluft?
3. Kann Pentanal in der Ausatemluft als potentieller Biomarker für eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung unabhängig von der inspiratorischen Sauerstofffraktion interpretiert werden?

3 Material und Methodik

3.1 Versuchstiere

Nach Genehmigung durch die lokale Tierschutzkommission (Landesamt für Soziales, Saarland, Deutschland, Antragsnummer: 28/2018) wurden die Versuche mit 30 männlichen Sprague Dawley Ratten durchgeführt. Das Körpergewicht betrug 280-380g, das Alter lag zwischen acht und zehn Wochen. Die Tiere erhielten wir vom Charles River Laboratory International (Sulzfeld, Deutschland). Sie wurden unter kontrollierten Bedingungen gehalten (Lufttemperatur 20 ± 2 °C, relative Luftfeuchtigkeit $50 \pm 5\%$) und sie hatten freien Zugang zu Wasser und Standardlaborfutter.

3.2 Verwendete Geräte, Medikamente und Materialien

Tabelle 1: Verwendete Geräte

Verwendete Geräte	
Sauerstoffkonzentrator Compact 525	Devilbiss, New York, USA
Oxymeter GMH 3695 (Sensor: GGA370)	Greisinger, Regenstauf, Deutschland
Kleintierbeatmungsgerät VentStar	RWD Life Science, Shenzhen, China
Blutgasanalysator ABL 800 Basic	Radiometer, Willich, Deutschland
Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometer	B&S Analytik, Dortmund, Deutschland
ELISA Software	BioTEK Gen5™, Winooski, Vermont, USA
ELISA Reader	ELx800™ Absorbance Microplate Reader
Perfusor Space	BBraun, Melsungen, Deutschland
Druckabnehmer PMSET ROSE BD DTXPlus	BD, New Jersey, USA
Kalibrationsgefäß mit Rührstab	Bohlender GmbH, Grünsfeld, Deutschland
Zentrifuge Z233 MK-2	Hermle, Gosheim, Deutschland
Wärmebecken Precision GP10	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA

Tabelle 2: Verwendete Medikamente

Verwendete Medikamente	
Sevofluran	Baxter, Unterschleißheim, Deutschland
Propofol	Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland
Ketamin	Rotexmedica, Trittau, Deutschland
Rocuronium	Grünenthal, Stolberg, Deutschland

Tabelle 3: Verwendete Materialien

Verwendete Materialien	
Stickstoff	Genius, Peak Scientific, Inchinnan, Schottland
Pentanal analytical standard	Merck, Darmstadt, Deutschland
Hexanal analytical standard	Merck, Darmstadt, Deutschland
ELISA Antibodies BD OptEIA	BD Biosciences Pharmingen, San Diego, Kalifornien, USA
R 4.0.2 (packages: geepack und broom)	R Core Team, 2020 (Højsgaard, Halekoh and Yan, 2006 / v0.7.5; Robinson, Hayes and Couch, 2021)
SigmaPlot 12.5	Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland
Polyethylenkatheter Fine Bore Polyethene Tubing (ID 0,58 mm, OD 0,96 mm)	Smith Medical International Ltd., Kent, Vereinigtes Königreich
LabChart	ADInstruments, Dunedin, Neuseeland
Microsoft Excel 2010	Microsoft Corporation Redmond, Washington, USA
Auswertungssoftware Visual Now, Version 3.1	B&S Analytik, Dortmund, Deutschland
Multikapillarsäule MCC-OV-5	Multichrom Ltd., Moskau und Novosibirsk, Russland
Synthetische Luft Alphagaz™ 1 Luft	AIR LIQUIDE, Ludwigshafen, Deutschland

3.3 Studiendesign – Gruppen

Die 30 Versuchstiere wurden mittels einer computergenerierten Liste 1:1:1 in drei Gruppen randomisiert. Die Gruppen unterschieden sich durch die $F_I O_2$:

Gruppe 1: $F_I O_2$ 30 ± 1%

Gruppe 2: $F_I O_2$ 60 ± 1%

Gruppe 3: $F_I O_2$ 93 ± 3%

Begründet ist diese Einteilung einerseits dadurch, dass eine F_iO_2 von 30% in der Regel die niedrigste ist, die intraoperativ bei mechanischer Beatmung Anwendung findet. Andererseits dadurch, dass mit dem verwendeten Sauerstoffkonzentrator maximal eine F_iO_2 von 93% erreicht werden konnte. Eine Kontrollgruppe mit einer F_iO_2 von 21% wurde nicht untersucht, weil dies in vorangehenden Studien unserer Arbeitsgruppe Hypoxämie und teilweise den Tod der Versuchstiere zur Folge hatte.

Nach zwölf Stunden wurden die Tiere durch Exsanguination getötet.

3.4 Versuchsdurchführung

3.4.1 Versuchsvorbereitung

Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels Sevofluran und dem Trägergas Sauerstoff (O_2) in einer luftdicht verschlossenen Box (3,5 Vol.-% Sevofluran, 1 l/min O_2). Sobald eine ausreichende Narkosetiefe erreicht war, wurden die Tiere gewogen und in Rückenlage auf eine Wärmeplatte verbracht. Die Narkose wurde nun über eine Maske mit oben genanntem Gasgemisch aufrechterhalten. Mit der chirurgischen Präparation wurde erst begonnen, als der Zwischenzehenreflex erloschen war – ab diesem Zeitpunkt war von einer adäquaten Narkosetiefe auszugehen. Nun erfolgte ein medianer Hautschnitt zwischen Mandibula und Manubrium sterni. Anschließend wurde die Vena jugularis interna dextra stumpf freipräpariert. Die Vene wurde nach kranial ligiert, eingeschnitten und ein Polyethylenkatheter Richtung kaudal eingeführt. Dieser wurde anschließend mit Fäden fixiert. Über diesen Katheter wurde nun eine intravenöse Anästhesie mit Ketamin und Propofol etabliert. Dies erfolgte über Perfusor mit je 5 mg/ml Wirkstoff und einer Dosierung von 30 mg/kg/h. Die inhalative Anästhesie wurde schrittweise reduziert und schließlich beendet.

Anschließend wurde die Trachea freipräpariert, eingeschnitten und eine Stahlkanüle für die maschinelle Beatmung eingeführt. Auch diese wurde mit Fäden fixiert.

Schließlich erfolgte die Präparation der Arteria carotis communis sinistra. Der Nervus vagus musste zunächst vorsichtig von dieser gelöst werden. Dann wurde die Arterie kaudal geklemmt und nach kranial mit einem Faden ligiert. Nun wurde das Gefäß eingeschnitten, ein Polyethylenkatheter Richtung kaudal eingeführt und die Klemme entfernt. Der Katheter wurde mit Fäden fixiert. An den Katheter wurde ein arterielles Druckabnehmersystem zur späteren Blutdruckableitung angeschlossen.

Die gesamte Präparation erfolgte unter Spontanatmung. Im Anschluss wurden die Tiere mit einem Bolus von 10 mg/kg Rocuronium relaxiert und mechanisch beatmet.

3.4.2 Versuchsaufbau

Abbildung 5 zeigt schematisch den Versuchsaufbau.

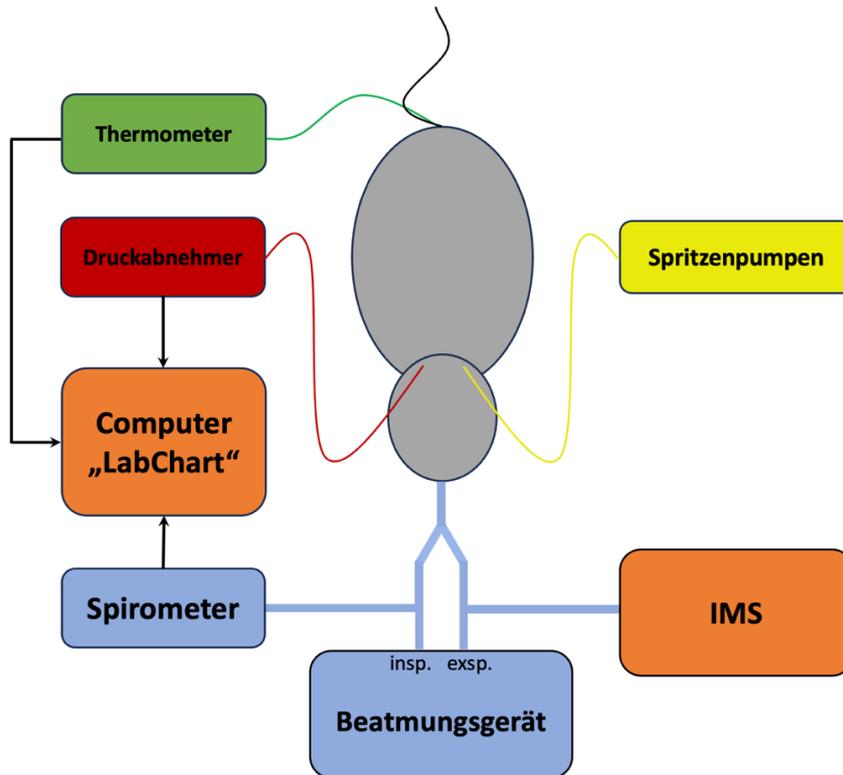


Abbildung 5: Schemazeichnung des Versuchsaufbaus

Abbildung 6 zeigt einen Arbeitsplatz der Versuchsdurchführung.

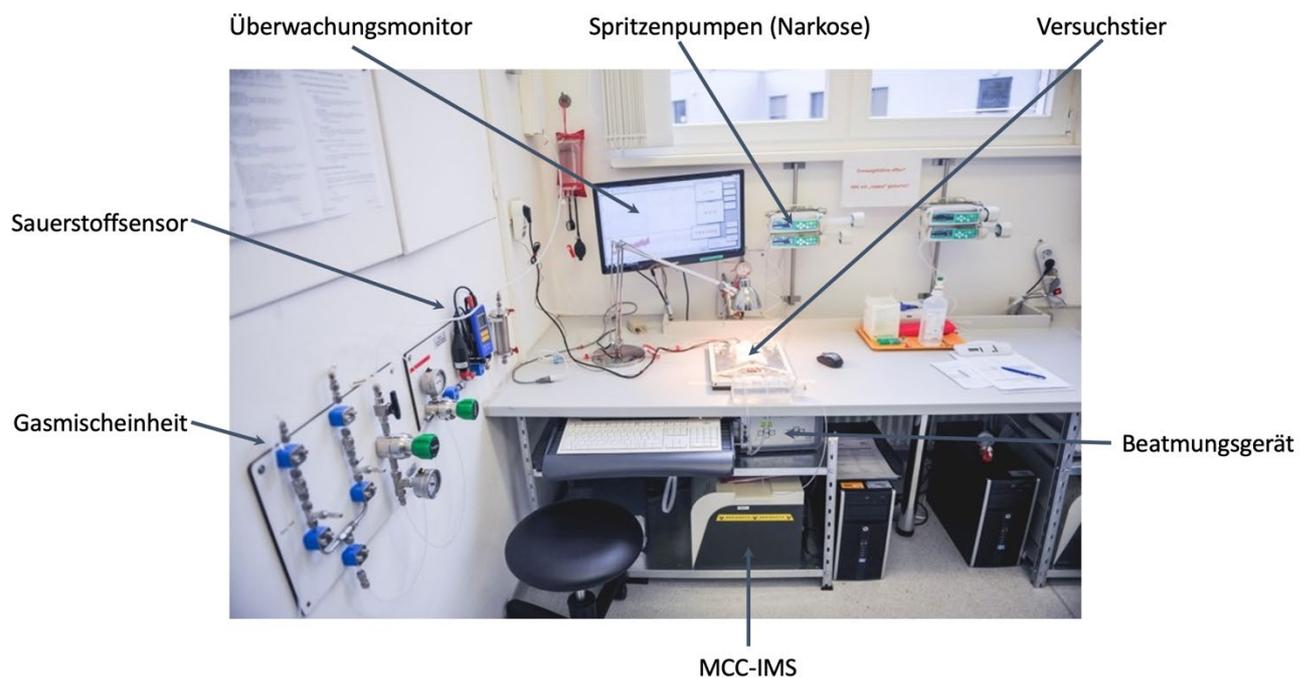


Abbildung 6: IMS-Arbeitsplatz

3.4.2.1 Anästhesie

Nach Beginn der Beatmung wurde die Anästhesie mittels Propofol, Ketamin und Rocuronium aufrechterhalten. Propofol wurde initial mit einer Dosierung von 25 mg/kg/h infundiert und stündlich um 0,5 mg/h reduziert bis eine Dosierung von 15 mg/kg/h erreicht war. Durch die Reduktion sollte eine übermäßige Akkumulation verhindert werden. Die Analgesie wurde mit 25 mg/kg/h Ketamin gewährleistet. Zur neuromuskulären Blockade erfolgte die Gabe von 25 mg/kg/h Rocuronium.

3.4.2.2 Beatmung

In allen Gruppen erfolgte eine mechanische Beatmung für zwölf Stunden mit einem Tidalvolumen (V_T) von 8 ml/kg, einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 2 cmH₂O und einer initialen Atemfrequenz (AF) von 63/min. Letztere wurde um 10% erhöht, falls der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2) über 45 mmHg lag, und bei einem pCO_2 kleiner 28 mmHg um 10% erniedrigt. Blutgasanalysen erfolgten jeweils nach einer, drei, sechs und zwölf Stunden.

3.4.2.3 Überwachung der Vitalparameter

Der mittlere arterielle Druck (MAP) und die Herzfrequenz (HF) wurden über das Druckabnehmersystem am Katheter in der Arteria carotis communis sinistra gemessen. Durch ein im inspiratorischen Beatmungsschenkel integriertes Spirometer wurde das aktuelle Tidal- und Minutenvolumen, sowie die Beatmungsdrücke bestimmt. Mittels Temperatursonde wurde dauerhaft die rektale Temperatur gemessen. Alle Parameter wurden während des gesamten Versuchs durch die Software LabChart aufgezeichnet und gespeichert. Darüber hinaus erfolgte eine Visualisierung auf einem Monitor, wodurch eine kontinuierliche Überwachung gewährleistet werden konnte. Abbildung 7 zeigt einen dieser Monitore.

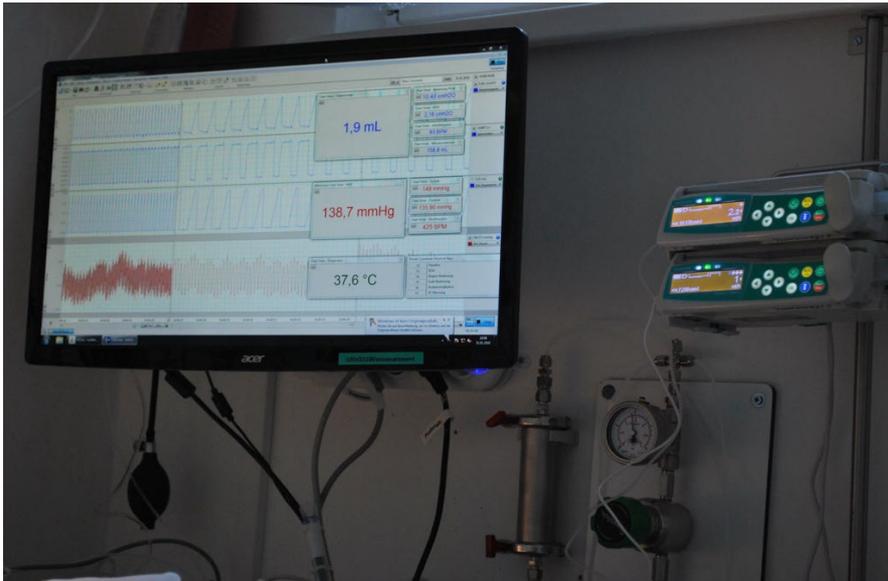


Abbildung 7: Monitor zur Überwachung mit LabChart-Aufzeichnung

3.4.2.4 Blutentnahmen

Die Entnahmezeitpunkte arterieller Blutproben, um die Serumkonzentration von Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) zu bestimmen, lagen bei einer und zwölf Stunden. 600 μ l Blut wurden mit 1,5 ml Ethylendiamintetraacetat (EDTA) durchmischt und dann für zehn Minuten bei 4 °C mit 7000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Das Plasma wurde anschließend bei -75 °C bis zur weiteren Analytik mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gelagert. Der Ablauf des ELISA wird in Kapitel 3.6 erläutert.

3.4.2.5 Ausatemluftanalytik

Um mögliche Verunreinigungen zu vermeiden, wurden die Beatmungsgeräte bereits jeweils am Tag vor den Versuchen betrieben. Darüber hinaus erfolgten kurz vor Versuchsbeginn Messungen unter Raumluft und am Beatmungsgerät, um Analyten zu identifizieren, die nicht tierspezifisch waren. Diese wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Für die Ausatemanalytik wurden während des Versuchs alle 15 Minuten Atemluftproben mit einem Volumen von 10 ml aus dem Expirationsschenkel der Beatmungseinheit entnommen. Der genaue Ablauf der Analytik wird in Kapitel 3.5 erläutert.

3.5 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)

3.5.1 Multikapillarsäule

Die in dieser Studie verwendete Multikapillarsäule (MCC) besitzt circa 1000 einzelne, parallel gebündelte Kapillaren. Sie sind zu einer Säule mit einem Gesamtdurchmesser von 3 mm kombiniert. Der Innendurchmesser einer einzelnen Kapillare beträgt circa 43 μm . Innen sind sie von einer circa 200 nm messenden stationären Phase bedeckt. Der Trägergasfluss durch die MCC kann von 5-300 ml/min eingestellt werden. Abbildung 8 zeigt einen Querschnitt durch eine MCC. Aus Tabelle 4 sind die Betriebsparameter ersichtlich, die in dieser Studie Anwendung fanden.

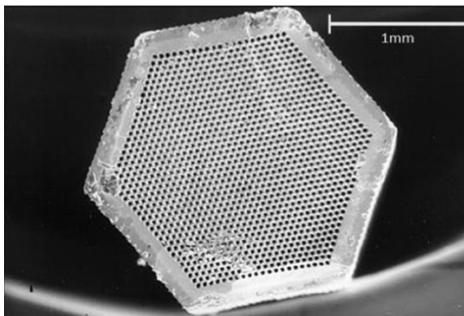


Abbildung 8: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule nach [7].

Tabelle 4: Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV-5

Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV-5	
Temperaturbereich	Max. 250 °C
Trägergasfluss	150 ml/min
Säulenlänge	Bis 100 cm
Anzahl der Kapillaren	Circa 1000
Innendurchmesser der Kapillaren	43 μm
Polarität	Unpolar/polar
Filmdicke	200 nm

Die MCC dient dazu, die Proben innerhalb von Sekunden zu separieren. Dies geschieht durch Interaktion der Analyten mit der stationären Phase. Die Zeit, die benötigt wird, um die MCC zu passieren, unterscheidet sich zwischen verschiedenen Analyten. Ein charakteristischer Parameter eines jeden Analyten ist die jeweilige spezifische Retentionszeit.

3.5.2 Ionenmobilitätsspektrometer

Abbildungen 8 und 9 zeigen das in dieser Studie verwendete Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) vom Typ „Breath Discovery“.

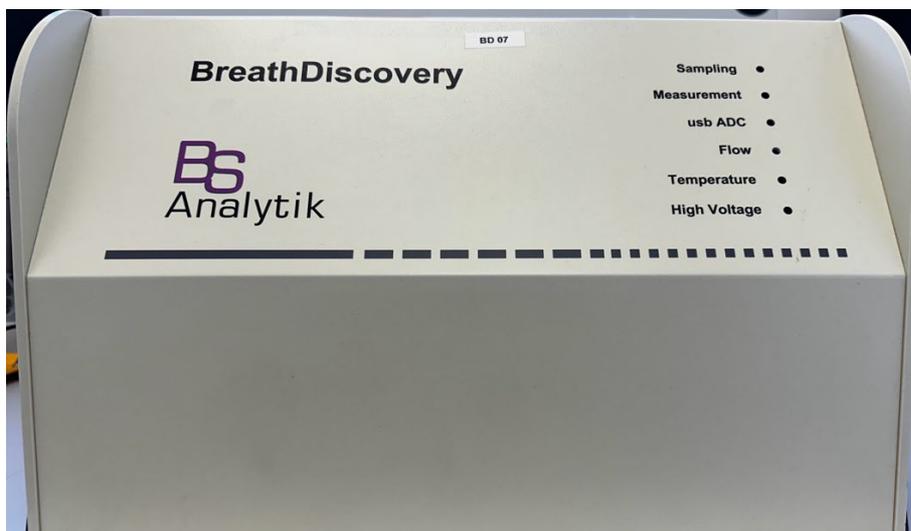


Abbildung 9: IMS vom Typ "Breath Discovery" Vorderseite



Abbildung 10: IMS vom Typ "Breath Discovery" Rückseite

Das IMS ist aus vier Komponenten aufgebaut: dem Ionisationsraum, dem Schaltgitter, der Driftkammer und der Faradayplatte. Abbildung 11 zeigt den schematischen Aufbau des IMS.

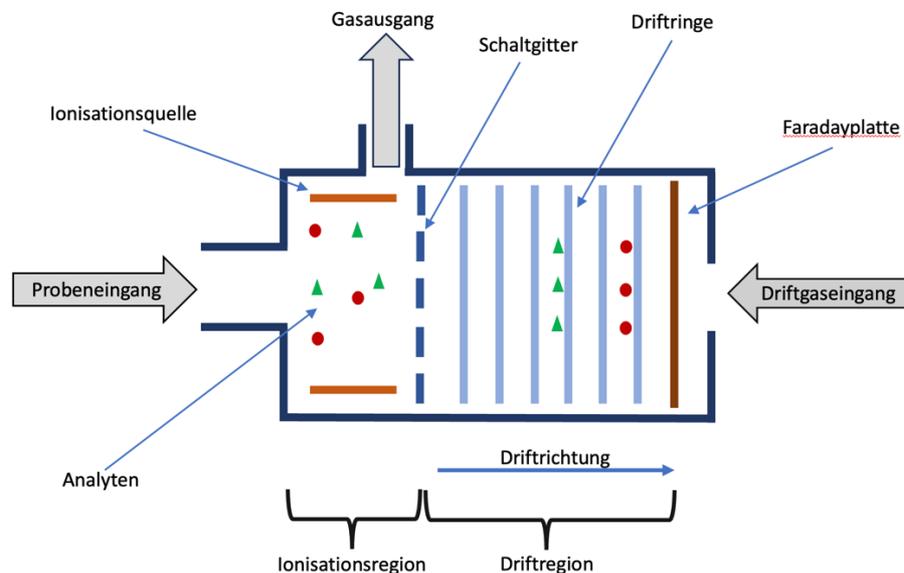


Abbildung 11: Schematische Darstellung des IMS, nach [17].

Im Ionisationsraum dient der β -Strahler Nickel-63 (^{63}Ni) als Ionisationsquelle. Die eintreffenden Analyten werden ionisiert und gelangen zum Schaltgitter. Letzteres trennt den Ionisationsraum von der Driftkammer und besteht aus zwei Einzelgittern mit jeweils parallel angeordneten Drähten. Dort wird ein elektrisches Feld erzeugt, das senkrecht zu dem elektrischen Feld der Driftkammer steht. Dadurch wird verhindert, dass Analytionen in die Driftkammer gelangen. Erst wenn das elektrische Feld des Schaltgitters reduziert wird, können Ionen in die Driftkammer vordringen. Das Schaltgitter kann somit als eine Art Ventil verstanden werden, das regelt, wann Analyten in die Driftregion gelangen können. In dieser Studie lag die periodische Öffnungszeit bei 5000 ms.

Die Driftkammer ist eine mit Teflon ausgekleidete zylindrische Röhre. Außen auf der Driftkammer angebrachte Driftringe erzeugen innerhalb der Röhre ein elektrisches Feld mit einer Feldstärke von 300 V/cm, das die Analytionen durch die Driftkammer leitet. Entgegen dieser Driftrichtung wird mit einem Driftgas ein Luftstrom mit standardisierter Flussgeschwindigkeit erzeugt. Verschiedene Analytionen besitzen dabei eine für sie charakteristische Driftgeschwindigkeit. Daraus resultiert eine ebenfalls charakteristische Driftzeit, die die Analytionen benötigen, um die Driftkammer zu passieren. Am Ende der Kammer treffen die Ionen schließlich auf die Faradayplatte, die wiederum dieses Auftreffen in ein elektrisches Signal umwandelt. Die Signalstärke ist dabei proportional zur Menge der registrierten Ionen.

Die verwendeten Betriebsparameter des IMS sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Betriebsparameter des IMS „Breath Discovery“

Betriebsparameter des IMS „Breath Discovery“	
Ionisationsquelle	Betastrahler ⁶³ Ni
Elektrische Feldstärke	300 V/cm
Driftstrecke	12 cm
Durchmesser der Driftkammer	15 mm
Öffnungszeit des Schaltgitters	5000 ms
Trägergasfluss Multikapillarsäule	150 ml/min
Driftgasfluss	100 ml/min
Betriebstemperatur	40 °C
Druck	Umgebungsdruck
Volumen der Probenschleife	10 ml
Probenfluss	50 ml/min
Messdauer	750 Sekunden
Driftgas	Synthetische Luft

3.5.3 Kalibration

Um die durch die Ionenmobilitätsspektrometrie gemessene Intensität der Analyte einer Konzentration zuzuordnen, muss jedes IMS-Gerät für die entsprechende Substanz kalibriert werden. Der Prozess wird im Folgenden anhand des Pentanals detailliert erläutert. Die Kalibration von Hexanal erfolgte nach demselben Prinzip.

Wir verdünnten die Reinsubstanz Pentanal mit hochreinem Hexan. Dadurch konnten definierte Konzentrationen in einem Kalibrationsgefäß mit der MCC-IMS vermessen werden.

Das Kalibrationsgefäß ist ein Perfluoralkoxygefäß (PFA-Gefäß). In einem Wasserbad wurde es auf 37°C erwärmt, um die Kalibration an den eigentlichen Versuchsaufbau und die Körpertemperatur von Ratten anzunähern. Um eine homogene Verteilung zu gewährleisten und eine schnelle Verdunstung des Analyts sicherzustellen, wurde eine Rührereinheit verwendet. Abbildungen 12 und 13 zeigen den Messaufbau der Kalibration.



Abbildung 12: Messaufbau Kalibration

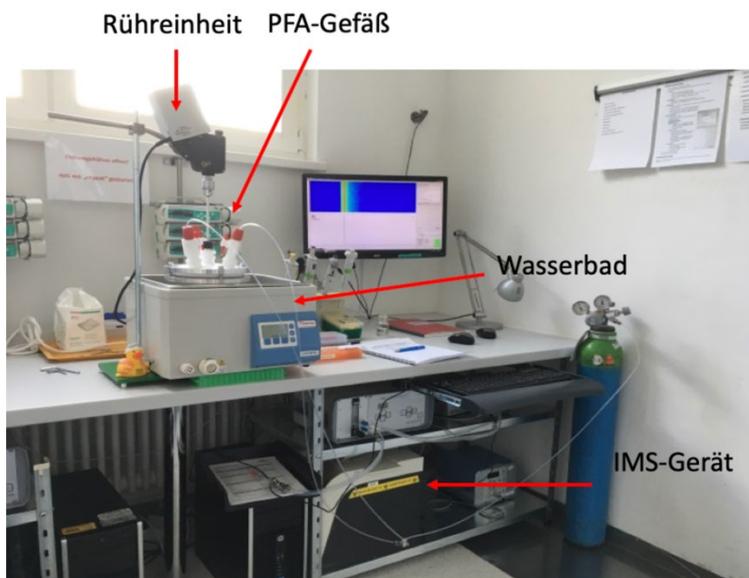


Abbildung 13: Messaufbau Kalibration

Es wurde zunächst eine Stammlösung angesetzt. Ein Mikroliter dieser Lösung sollte zu einer Konzentration von 50 ppb_v im Kalibrationsgefäß führen. Abbildung 14 zeigt den Rechenansatz für die Stammlösung. Er wird im Folgenden erläutert.

Kalibration 2.6782 Behälter			
Untersuchter Stoff:	Pentanal		
Volumen:	1	µl	
Konzentration:	98	%	
Dichte:	810	µg/µl	
Menge:	793,8	µg	
Flaschen Volumen:	2678,2	ml	
			für 37°C = 310,15 K
Startkonzentration:	87579,58	ppb (v/v)	
Verdünnen mit	87,57857888	ml Lösungsmittel, damit 1 µl = 1 ppb(v/v)	
Weitere Verdünnungen			
Hexan (ml)	Pentanal (µl)		
87,55957888	20	damit 1 µl = 20 ppb(v/v)	
87,52957888	50	damit 1 µl = 50 ppb(v/v)	
87,47957888	100	damit 1 µl = 100 ppb(v/v)	

Abbildung 14: Ergebnis der Berechnung der Konzentrationen für die Pentanalstammlösung (in Microsoft Excel)

Um das Mischverhältnis zwischen der Reinsubstanz Pentanal und Hexan zu ermitteln, berechneten wir die Konzentration, die einen Mikroliter Pentanal erzeugen würde. Dazu wird die molare Masse (M), die Masse (m) und die Stoffmenge (n) benötigt.

Die Masse m kann aus der Dichte ($\rho = 810 \text{ µg/µl}$) und der Konzentration ($c = 0,98$) in der Reinsubstanz über folgende Formel ermittelt werden:

$$m = \rho \cdot c$$

Daraus ergibt sich für einen Mikroliter der Reinsubstanz Pentanal eine Masse von $m = 793,8 \text{ µg}$.

Die molare Masse ist mit $M = 86,13 \text{ g/mol}$ angegeben. Die Stoffmenge in einem Mikroliter der Reinsubstanz Pentanal konnte über folgende Formel errechnet werden:

$$M = \frac{m}{n} \Leftrightarrow n = \frac{m}{M}$$

Daraus ergibt sich eine Stoffmenge von $n = 9,2163 \cdot 10^{-6} \text{ mol}$.

Nun galt es herauszufinden, welches Volumen dieser eine Mikroliter der Reinsubstanz in Gasform einnehmen würde. Dazu verwendeten wir die ideale Gasgleichung mit V als das Volumen in Kubikmeter, der Stoffmenge n in mol, der allgemeinen Gaskonstante R ($8,31445598 \frac{\text{J}}{\text{kg} \cdot \text{K}}$), der Temperatur T in Kelvin ($37 \text{ °C} \triangleq 310,15 \text{ K}$) und dem Druck p in Pascal (entspricht dem Atmosphärendruck 101325 Pa):

$$V = \frac{nRT}{p}$$

Daraus ergibt sich ein Volumen von $V = 0,234555628$ ml. Im Verhältnis mit dem Volumen des Kalibrationsgefäßes ergibt sich daraus eine Konzentration von $87579,58$ ppb_v.

Im letzten Schritt berechneten wir, mit wie viel Hexan ein Mikroliter Pentanal verdünnt werden müsste, um eine Konzentration von 50 ppb_v im Kalibrationsgefäß zu erhalten. Die benötigte Hexanmenge lag bei $87,52957888$ ml.

Ausgehend von der nun hergestellten Stammlösung wurde eine geometrische Verdünnungsreihe durchgeführt. Es erfolgten insgesamt zehn Verdünnungen, wobei jeder Verdünnungsschritt die Konzentration halbierte. Abbildung 15 zeigt diese Verdünnungsreihe schematisch. Tabelle 6 zeigt die jeweiligen Konzentrationen der Verdünnungsreihe.

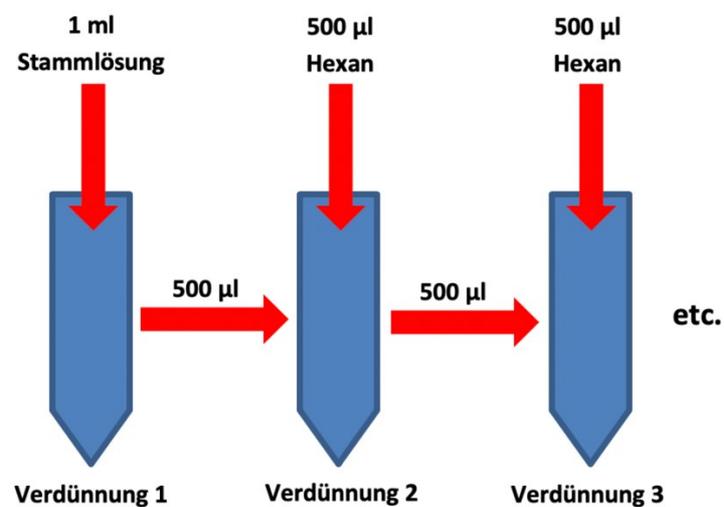


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Verdünnungsreihe

Tabelle 6: Verdünnungsreihe der Pentanalkalibration

Verdünnungsnummer	ppb_v
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,125
6	1,5625
7	0,78125
8	0,390625
9	0,1953125
10	0,09765625

Das PFA-Gefäß wurde vor jeder Kalibrationsmessung zehn Minuten mit gefiltertem Stickstoff und anschließend für zwei Minuten mit hochreiner synthetischer Luft gespült. Nach jeder Spülung wurde eine Leermessung durchgeführt, um eventuelle Rückstände feststellen zu können.

Für die Kalibrationsmessungen wurde ein Mikroliter der jeweiligen Kalibrationslösung in das Kalibrationsgefäß pipettiert. Die Pipettenspitze wurde mit abgeworfen. Anschließend wurde der Deckel umgehend geschlossen und die Lösung für zwei Minuten mit dem Rührer homogen verteilt. Dann erfolgte die Probenmessung mittels MCC-IMS. Die Intensitäten in Volt wurden mit den berechneten Konzentrationen in ppb_v graphisch aufgetragen. Dadurch entstanden Kalibrationskurven mit einem R² von 0,99. Die Kalibrationskurven sind in Abbildung 16 dargestellt.

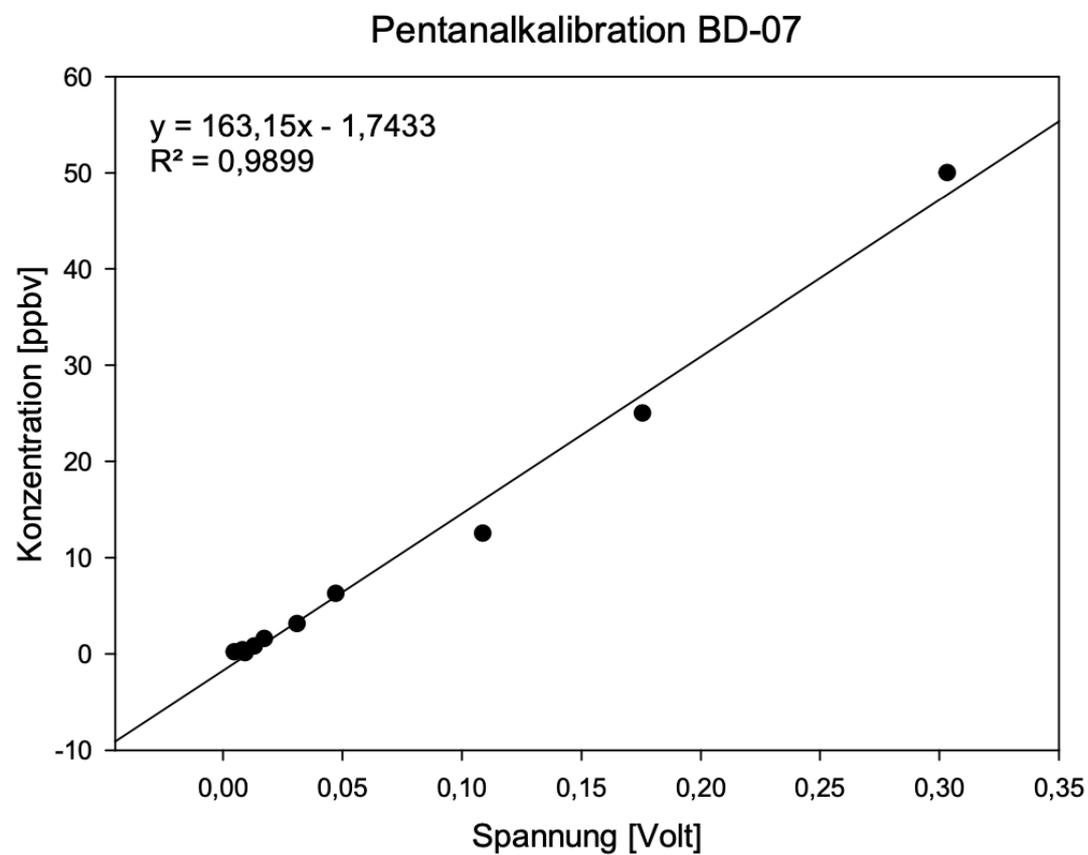
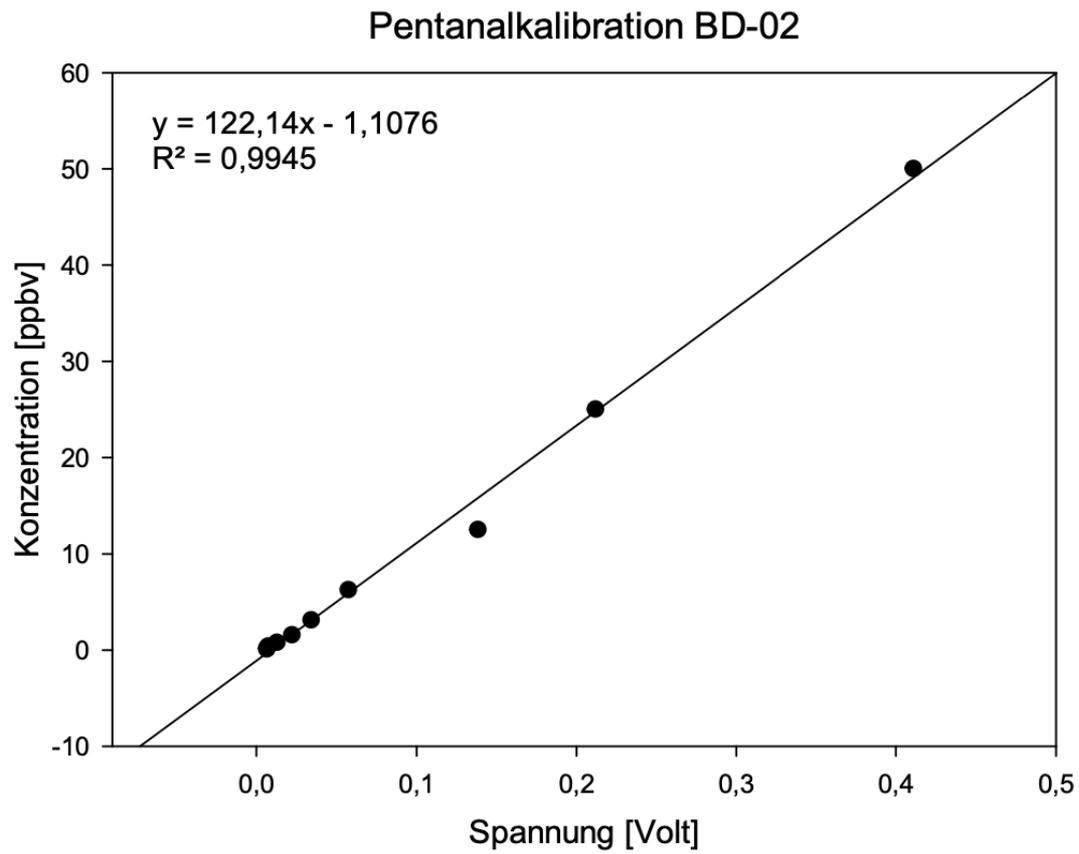


Abbildung 16: Kalibrationskurven für Pentanal für beide verwendete MCC-IMS

Die Messeinstellungen für die Kalibration unterschieden sich in Messdauer und Probenentnahmedauer von denen der Tierversuche. Tabelle 7 zeigt die entsprechenden Parameter.

Tabelle 7: Messeinstellung der MCC-IMS für die Kalibration

Betriebsparameter des MCC-IMS für die Kalibration	
IMS-Gerät	Breath-Discovery
Samplingdauer	10 s
Analysedauer	60 s
Betriebstemperatur	40 °C
Druck	Umgebungsdruck
Driftgasfluss	100 ml/min

3.5.4 Auswertung der IMS-Signale

Die durch das MCC-IMS generierten Messspektren wurden mit der Software Visual Now von B&S Analytik ausgewertet. Abbildung 17 zeigt exemplarisch an Pentanal, wie die Spektren graphisch in einem Koordinatensystem dargestellt werden. Dabei wird auf die x-Achse die Driftzeit und auf die y-Achse die Retentionszeit aufgetragen. Die Signalstärke wird farblich visualisiert, wobei gelb eine hohe Intensität, rot eine mittlere und blau eine niedrige Intensität darstellt.

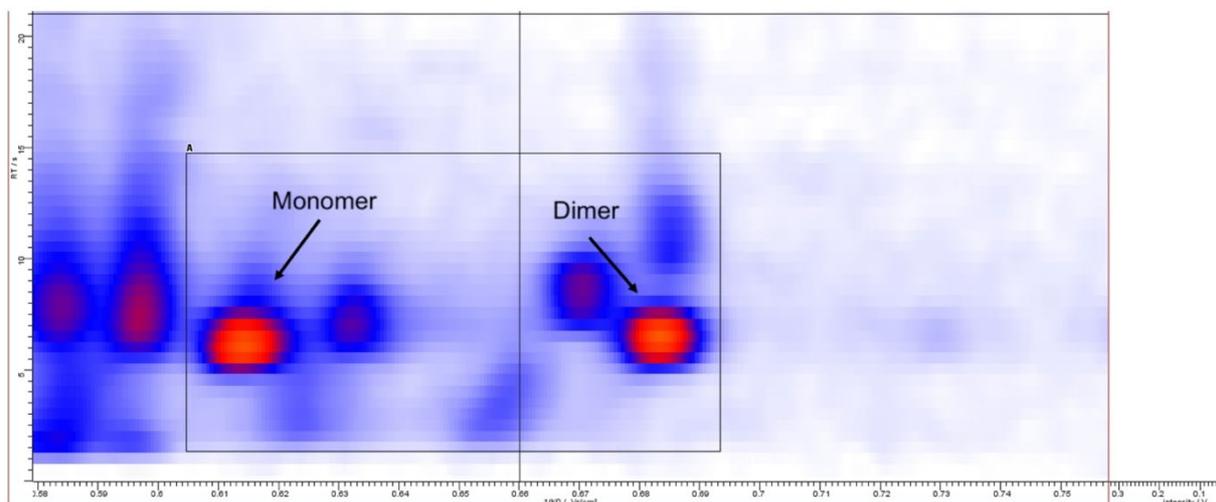


Abbildung 17: Darstellung der Peaks des Monomers und Dimers von Pentanal

Die Peaks von Pentanal und Hexanal wurden anhand der Drift- und Retentionszeit identifiziert. Anschließend konnte durch die erfolgte Kalibration (siehe Kapitel 3.5.3) aus der ermittelten Spannung in Volt die Konzentration von Pentanal und Hexanal in ppb_v ($\text{ppb} = \text{parts per billion}$; $v = \text{bezogen auf das Volumen}$) errechnet werden.

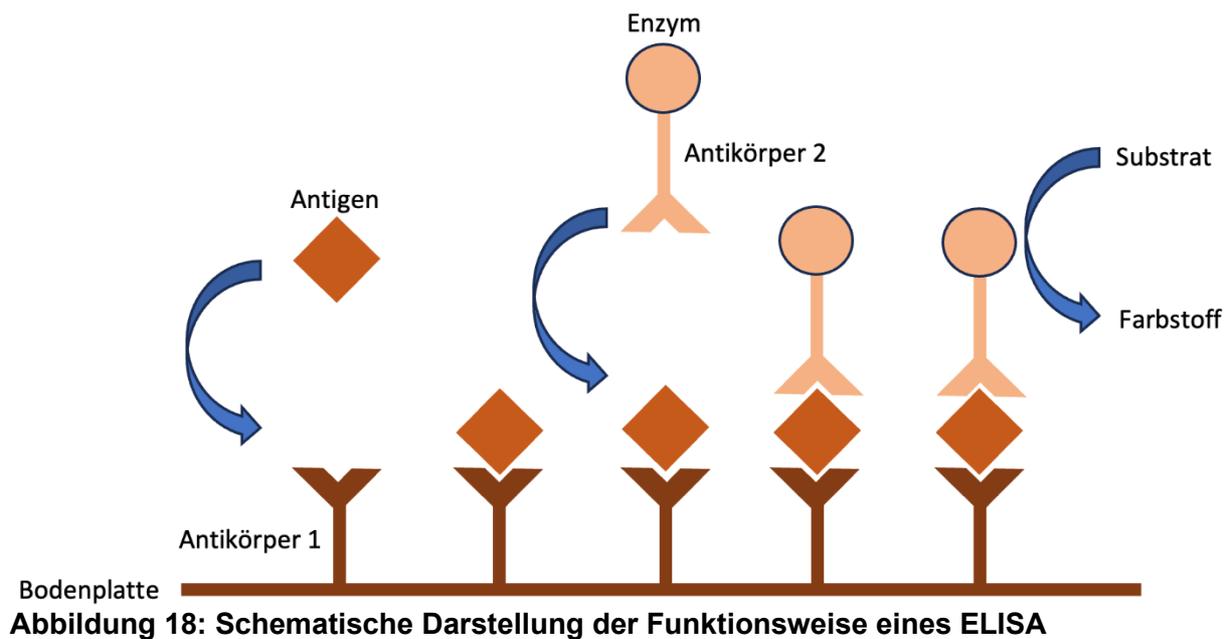
Bei hohen Analytkonzentrationen können Dimere nachgewiesen werden. Der entstehende Peak hat dabei die gleiche Retentionszeit, aber – aufgrund der größeren molekularen Beschaffenheit – eine längere Driftzeit. Diese Dimere müssen bei der Berechnung der Analytkonzentration berücksichtigt werden. Dies geschieht über folgende Formel:

$$\text{Gesamtintensität [Volt]} = \text{Monomerintensität [Volt]} + 2 \times \text{Dimerintensität [Volt]}$$

3.6 Bestimmung der Interleukinkonzentration mittels ELISA

Um die Konzentrationen von Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) zu bestimmen, wurden Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) verwendet.

Das Prinzip von ELISA beruht auf dem Nachweis eines Antigens mittels einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Dazu wird eine Probe auf eine Bodenplatte aufgebracht, auf der Antikörper für das gesuchte Antigen vorhanden sind. Diese Antikörper binden am Epitop des spezifischen Antigens. Anschließend wird durch einen Waschvorgang überschüssiges Material entfernt. Nun wird ein zweiter Antikörper hinzugegeben, der mit einem Enzym gekoppelt ist und ebenfalls am Antigen bindet. Dann wird ein Substrat hinzugefügt, das durch das Enzym umgesetzt wird. Dadurch kommt es zu einer Farbreaktion, die detektiert werden kann. Mittels ELISA-Reader und entsprechender Software kann aus diesem Farbumschlag die Konzentration des gesuchten Antigens bestimmt werden. Abbildung 18 zeigt schematisch die Funktionsweise eines ELISA.



Im Rahmen dieser Studie kamen kommerziell erhältliche ELISA-Kits der Firma BD Biosciences zur Anwendung. Die Proben wurden den Herstelleranweisungen entsprechend aufbereitet und ausgewertet.

3.7 Statistische Auswertung

Die Messdaten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel tabellarisch aufgelistet. Die statistische Analyse erfolgte mit R 4.0.2. Die Grafiken wurden mit SigmaPlot 12.5 erstellt. Die Daten wurden mit Hilfe von Histogrammen und Quantil-Quantil-Plots auf Normalverteilung überprüft. Bei den meisten Daten lag keine Normalverteilung vor. Daher werden die Daten der vorliegenden Arbeit mittels Median und Interquartilsabstand angegeben. Der Einfluss der F_{iO_2} und der Zeit der maschinellen Beatmung auf die Abatmung von Aldehyden wurde mit Hilfe von verallgemeinerten linearen Schätzgleichungen (= generalized estimating equations – GEE) berechnet. Der Einfluss der F_{iO_2} auf die Interleukinkonzentration wurde mittels GEE in Kombination mit einem Wald-Test berechnet. Die Interleukinkonzentrationen nach einer und nach zwölf Stunden wurden mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Da der zu erwartende Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion auf die Abatmung von Aldehyden unklar war, erfolgte keine a priori Fallzahlberechnung.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden 30 männliche Sprague Dawley Ratten untersucht. Alle Tiere überlebten den zwölfstündigen Untersuchungszeitraum und wurden in die Auswertung eingeschlossen. Der Median des Körpergewichts lag bei 343 (Interquartilsabstand (IQA): 336; 351) g.

4.1 Vital- und Beatmungsparameter

Abbildung 19 zeigt den Verlauf des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz über die Untersuchungsperiode. Beide Parameter nahmen über die Zeit ab, allerdings in allen Gruppen in vergleichbarem Ausmaß.

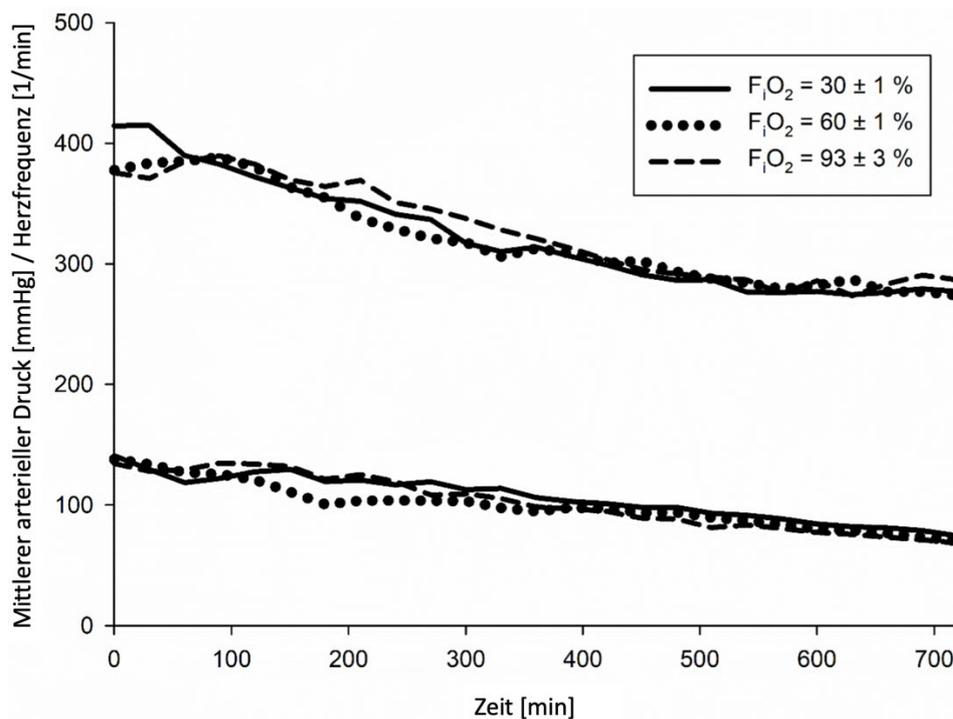


Abbildung 19: Vitalparameter. Die oberen Graphen geben die Herzfrequenz an, die unteren Graphen den mittleren arteriellen Druck. Die Darstellung erfolgt als Median. (aus [62])

Blutgase, Hämoglobin und Elektrolyte bewegten sich ebenso wie Blutglukose und Laktat im physiologischen Bereich. Tabelle 8 präsentiert die Ergebnisse der Blutgasanalysen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Blutgasanalysen. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62])

Zeit	Gruppe 1 Inspiratorische Sauerstofffraktion: 30%				Gruppe 2 Inspiratorische Sauerstofffraktion: 60%				Gruppe 3 Inspiratorische Sauerstofffraktion: 93%			
	1h	3h	6h	12h	1h	3h	6h	12h	1h	3h	6h	12h
pH	7,46 7,42-7,47	7,45 7,43-7,48	7,44 7,4-7,46	7,4 7,37-7,43	7,42 7,4-7,44	7,42 7,42-7,44	7,44 7,41-7,45	7,39 7,36-7,41	7,43 7,41-7,45	7,43 7,39-7,47	7,42 7,38-7,43	7,37 7,29-7,42
pCO ₂ [mmHG]	41 39-44	35 34-37	35 32-37	36 33-38	44 41-45	39 36-41	39 34-40	40 37-41	45 42-46	39 38-40	37 36-41	39 38-42
pO ₂ [mmHG]	147 137-162	158 150-166	161 149-170	154 123-165	276 268-282	269 227-282	262 238-280	235 214-269	402 378-413	385 371-420	393 337-432	362 285-433
Hb [g/dL]	13,2 12,6-13,8	11,6 10,7-11,9	10,8 10,1-10,9	10,2 9,2-10,6	12,9 12,1-13,8	11,8 11,5-12	10,8 10,3-11,4	9,8 9,6-10,6	12,8 12,4-13,5	11,9 11,2-12,4	10,9 10,5-11,7	9,5 9,1-10,8
sO ₂ [%]	97 97-98	98 97-98	98 97-98	98 97-98	98 98-100	99 98-100	99 98-100	99 99-100	99 99-99	99 99-99	99 99-99	99 98-99
K ⁺ [mmol/L]	4,5 4,4-4,6	3,9 3,7-4,2	3,9 3,7-4,2	4,6 4,3-4,7	4,8 4,3-4,8	4,2 3,9-4,4	4,2 3,9-4,4	4,2 3,8-4,6	4,5 4,2-4,8	4,1 3,7-4,6	4,3 3,8-4,6	4,5 4-5,2
Na ⁺ [mmol/L]	141 141-141	145 143-146	144 143-147	142 141-143	142 140-143	147 144-147	147 145-150	146 142-147	141 141-143	144 142-144	143 141-146	142 139-145
Ca ²⁺ [mmol/L]	1,1 1-1,2	1,1 1,1-1,2	1,1 1,1-1,2	1,2 1,1-1,2	1,2 1,1-1,3	1,2 1,2-1,2	1,2 1,1-1,2	1,2 1,1-1,2	1,3 1,2-1,3	1,2 1,1-1,3	1,1 1,1-1,2	1,1 1,1-1,2
Glucose [mg/dL]	136 126-145	125 121-133	120 112-124	101 96-108	130 123-140	127 116-139	124 104-129	102 98-108	141 131-143	132 124-147	123 115-128	97 95-114
Lactat [mmol/L]	0,3 0,2-0,5	0,7 0,6-1	0,7 0,5-0,9	0,5 0,2-0,5	0,5 0,4-0,6	0,9 0,5-1,3	0,9 0,6-1,3	0,6 0,5-0,6	0,3 0,1-0,4	0,7 0,5-0,8	0,7 0,5-0,9	0,4 0,3-0,5
BE [mmol/L]	4,4 3,5-6,2	1,5 (-0,6)-2,3	-1,2 (-3)-0,1	-2,6 (-4,3)-(-1,1)	3,8 3-4,6	1,1 (-0,4)-2	0,4 (-0,5)-1,8	-1,3 (-2,8)-(-0,7)	5,6 3,2-6,6	1,5 0,1-3,3	-0,6 (-2,1)-1,2	-2,7 (-5,6)-0,5
HCO ₃ [mmol/L]	28 27-29	26 24-27	24 23-25	23 21-24	27 27-28	25 24-26	25 24-26	24 22-24	29 27-30	26 25-27	24 23-26	22 20-25

Im Median lag das Tidalvolumen bei 2,8 (IQA: 2,7; 2,8) ml, das Atemminutenvolumen bei 180 (IQA: 174; 184) ml und der Spitzendruck bei 10,9 (IQA: 10,6; 11,1) cmH₂O. Wie in Abbildung 20 ersichtlich, unterschied sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck zwischen den Gruppen deutlich.

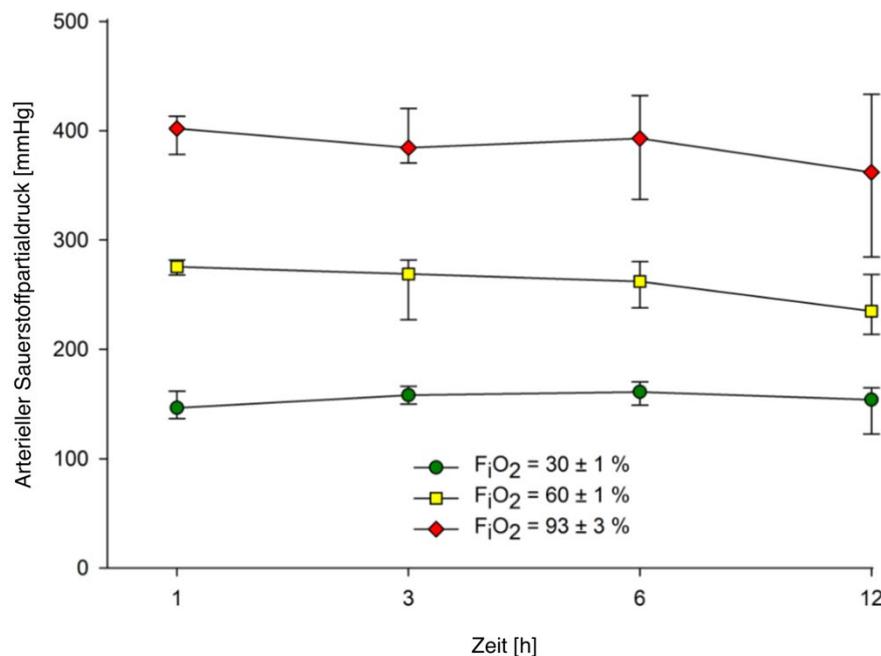


Abbildung 20: Arterieller Sauerstoffpartialdruck. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62])

4.2 Ausatemluftanalyse

Pentanal stieg in der Ausatemluft in allen Gruppen im Mittel um 0,4 (95%-Konfidenzintervall (95%KI): 0,3; 0,5) ppb pro Stunde mechanischer Beatmung an – unterschied sich aber nicht in Abhängigkeit der F_iO_2 . Die Pentanalkonzentration verdoppelte sich in der Gesamtheit aller Gruppen nahezu im Median nach zwölf Stunden mechanischer Beatmung von 3,8 (IQA: 2,8; 5,1) ppb auf 7,3 (IQA: 5,0; 10,8) ppb. Tabelle 9 gibt an, wie sich die Pentanalkonzentration in den einzelnen Gruppen darstellte.

Tabelle 9: Pentanal in der Ausatemluft. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand.

Zeit	Pentanalkonzentration [ppb]	
	15 min	720 min
Gruppe 1 (F_iO_2 30 ± 1%)	3,86 (2,73 - 5,12)	6,89 (4,42 - 10,11)
Gruppe 2 (F_iO_2 60 ± 1%)	3,44 (2,70 - 5,17)	7,11 (5,46 - 11,41)
Gruppe 3 (F_iO_2 93 ± 3%)	3,80 (3,13 - 4,68)	6,47 (4,87 - 9,23)

Das abgeatmete Hexanal stieg in allen Gruppen initial an – mit einem Maximum nach circa zwei Stunden. Anschließend nahm die Konzentration in der Ausatemluft ab und stabilisierte sich nach circa sechs Stunden maschineller Beatmung auf einem Plateau, ohne dass es im weiteren Verlauf zu einem erneuten Anstieg kam.

Insgesamt war die Hexanalkonzentration bei den Tieren, die mit einer F_iO_2 von 93% beatmet wurden, leicht höher als bei den Ratten, die eine Beatmung mit 30% Sauerstoff erfuhren – im Mittel bei 0,09 (95%KI: 0,002; 0,172).

Tabelle 10, sowie die Abbildungen 21 und 22 stellen diese Ergebnisse dar.

Tabelle 10: Einfluss der F_iO_2 und der mechanischen Beatmung auf die Abatmung von Pentanal und Hexanal (aus [62])

Pentanal			
Parameter	Regressionskoeffizient	95%- Konfidenzintervall	p
$F_iO_2 = 93\%$	0,03	-1,4 – 1,4	0,967
$F_iO_2 = 60\%$	0,67	-1,1 – 2,4	0,454
$F_iO_2 = 30\%$	0	-	-
Beatmungszeit [h]	0,4	0,3 – 0,5	<0,001
Hexanal			
Parameter	Regressionskoeffizient	95%- Konfidenzintervall	p
$F_iO_2 = 93\%$	0,09	0,002-0,172	0,046
$F_iO_2 = 60\%$	0,03	-0,06 – 0,116	0,506
$F_iO_2 = 30\%$	0	-	-
Beatmungszeit [h]	-0,01	-0,016 – (-0,007)	<0,001

Es wurde eine verallgemeinerte lineare Schätzgleichung (GEE) angewendet. Der Regressionskoeffizient der Beatmungszeit bezieht sich auf eine Stunde mechanische Beatmung.

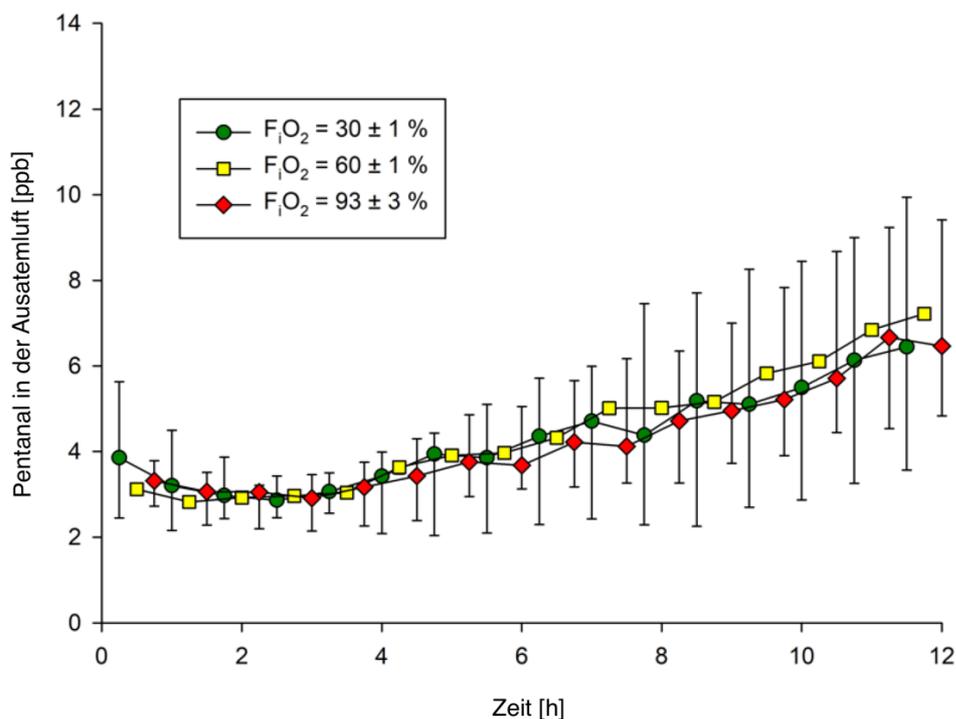


Abbildung 21: Pentanal in der Ausatemluft über 12h mechanische Beatmung. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. Messungen erfolgten in einem Intervall von 15 Minuten, jeder dritte Wert ist dargestellt. (aus [62])

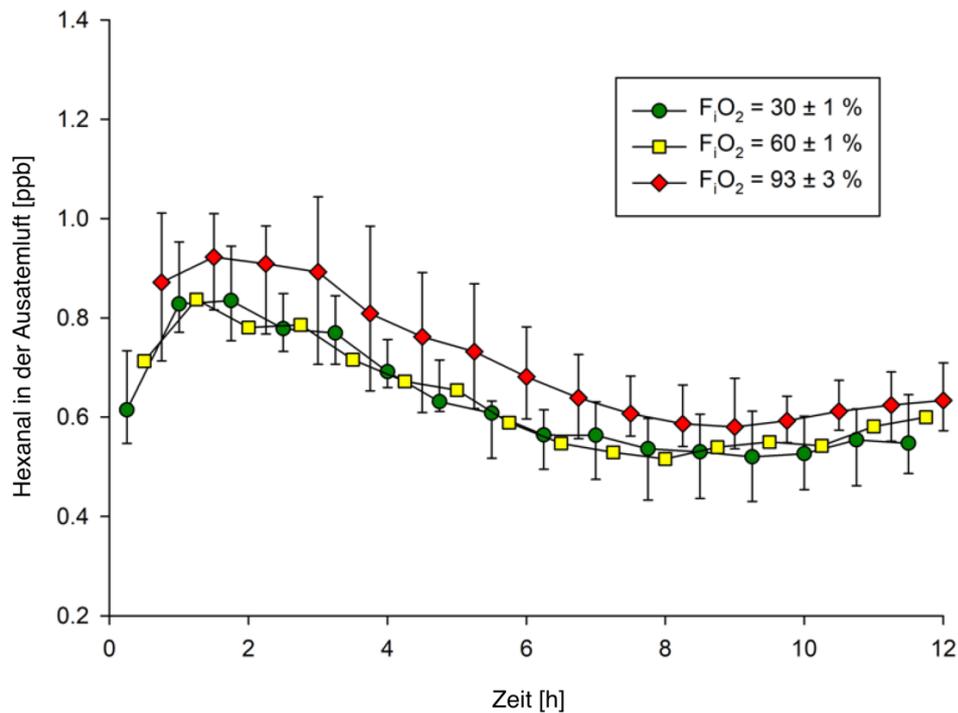


Abbildung 22: Hexanal in der Ausatemluft über 12h mechanische Beatmung. Angegeben als Median mit Interquartilsabstand. Messungen erfolgten in einem Intervall von 15 Minuten, jeder dritte Wert ist dargestellt. (aus [62])

4.3 Systemische Inflammation

Sowohl von Interleukin 6 (IL-6), als auch von Interleukin 10 (IL-10) stiegen die Serumkonzentrationen zwischen den Messungen nach einer Stunde und zwölf Stunden mechanischer Beatmung signifikant an (IL-6: $p = 0,002$; IL-10: $p = 0,035$). Bei IL-6 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,888$). Die Serumkonzentrationen von IL-10 nach zwölf Stunden Beatmung mit einer F_iO_2 von 60% und 93% waren signifikant höher im Vergleich zu den mit 30% Sauerstoff beatmeten Tieren (30% vs. 60%: $p = 0,035$; 30% vs. 93%: $p = 0,001$). Abbildung 22 visualisiert die Befunde. Da bei allen Tieren die Serumkonzentration von IL-6 nach einer Stunde bei null lag, ist diese Messung in der Abbildung nicht dargestellt.

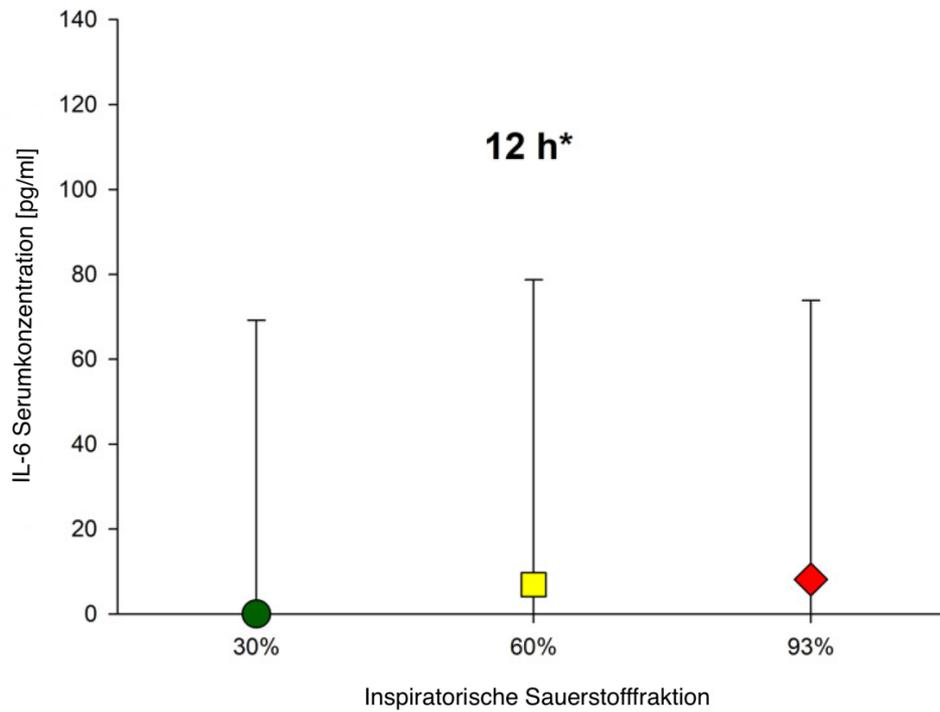


Abbildung 23: Serumkonzentrationen von IL-6 nach 12h mechanischer Beatmung. IL-6 lag nach 1h bei allen Tieren bei 0. Angaben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62]); *IL-6: $p = 0,002$

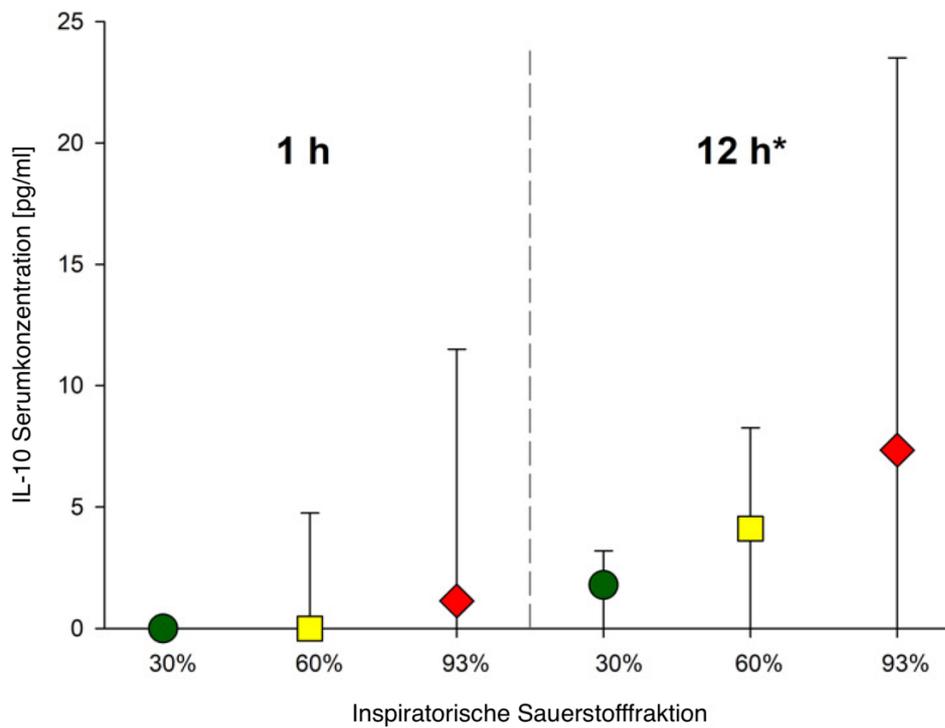


Abbildung 24: Serumkonzentrationen von IL-10 nach 1h und 12h mechanischer Beatmung. Angaben als Median mit Interquartilsabstand. (aus [62]); IL-10: $p = 0,035$

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der F_iO_2 bei mechanischer Beatmung auf die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-10, sowie auf die potentiellen Biomarker Pentanal und Hexanal in der Ausatemluft zu untersuchen. Hierzu wurden insgesamt 30 Sprague Dawley Ratten in drei Gruppen randomisiert und über zwölf Stunden mit einer F_iO_2 von 30%, 60% oder 93% beatmet.

Die Serumkonzentration von IL-6 und IL-10 stieg in allen Gruppen über den Untersuchungszeitraum an, allerdings konnte nur für IL-10 ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen nachgewiesen werden: IL-10 hatte bei einer F_iO_2 von 60% und 93% eine höhere Konzentration als bei 30%.

Die Konzentration von Hexanal in der Ausatemluft war bei einer F_iO_2 von 93% höher als bei einer F_iO_2 von 30%.

Die Abatmung von Pentanal unterschied sich nicht zwischen den drei Gruppen. Die Konzentration in der Ausatemluft verdoppelte sich aber nahezu über den Untersuchungszeitraum.

5.1 Wertung der Methodik

5.1.1 Limitationen der Studie

Der zu erwartende Einfluss der F_iO_2 auf die Abatmung von Aldehyden war unklar. Wir entschieden uns, eine tierexperimentelle Studie an gesunden, männlichen Sprague Dawley Ratten durchzuführen, da dadurch einerseits Störgrößen minimiert werden. Andererseits hat unsere Arbeitsgruppe durch vorangehende Studien eine große Expertise in Allgemeinanästhesie, mechanischer Beatmung und Ausatemluftanalytik bei Sprague Dawley Ratten. Eine a priori Fallzahlberechnung erfolgte nicht, da – wie oben bereits erwähnt – der zu erwartende Einfluss der F_iO_2 unklar war.

Da es sich um eine tierexperimentelle Arbeit handelt, lassen sich die Ergebnisse nicht einfach für andere Spezies verallgemeinern. Die Lipidperoxidation ist aber eng mit oxidativem Stress verknüpft. Daher gehen wir davon aus, dass sich die Konzentration der volatilen Aldehyde – zumindest qualitativ – beim Menschen ähnlich verhalten würde. Dies sollte in künftigen Studien untersucht werden.

Sauerstoffkonzentrationen unter 30% sind bei mechanischer Beatmung im klinischen Alltag nicht üblich. Daher war dies auch die niedrigste F_iO_2 , die in unserer Studie Anwendung fand. Ein weiterer Grund für diese Entscheidung war, dass in vorangehenden Studien unserer Arbeitsgruppe eine F_iO_2 von 21% zu Hypoxämie und teilweise sogar Tod der Versuchstiere führte. Dennoch stellt die Tatsache, dass wir keine Kontrollgruppe mit einer F_iO_2 von 21% untersucht haben, eine Limitation dieser Studie dar. Es könnte versucht werden, eine solche

Kontrollgruppe im Rahmen von Studien, die unter Spontanatmung durchgeführt werden, zu etablieren. Dadurch könnte auch die Fragestellung beantwortet werden, welchen Einfluss die F_{iO_2} auf die Abatmung von Aldehyden unter Spontanatmung hat.

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde Propofol verwendet. Für Propofol werden antioxidative Eigenschaften beschrieben und es könnte somit die Lipidperoxidation hemmen [20,47,64]. Dadurch könnten unsere Ergebnisse beeinflusst worden sein.

5.1.2 Ausatemluftanalytik

Es gibt verschiedenste Methoden, um die Ausatemluft zu analysieren. Relevante Unterschiede zwischen diesen Verfahren betreffen unter anderem die Detektionsbereiche und die Praktikabilität [14,94].

Bei der von uns durchgeführten Studie war es wichtig, volatile organische Verbindungen in äußerst niedrigen Konzentrationen nachweisen und messen zu können. Darüber hinaus sollte dies schnell und ohne einschränkenden Analyse- und Wartungsaufwand möglich sein. Die Gaschromatographie mit Massenspektrometrikopplung stellt zwar den Goldstandard der Ausatemluftanalytik dar [95], dieses Verfahren eignete sich aber nicht für den von uns vorgesehenen Versuchsaufbau. Daher entschieden wir uns dazu, die Messungen mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie durchzuführen. Dass diese Methode bei mechanisch ventilierten Ratten grundsätzlich möglich ist, konnte bereits in vorangegangenen Studien unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden [96].

Eine Limitation der exakten Messung von volatilen organischen Verbindungen stellt deren Adhäsion an Probenschläuchen dar. Dadurch verursachte fehlerhafte Konzentrationsbestimmungen konnten zum Beispiel für Propofol nachgewiesen werden [56]. Durch die vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass dieser Effekt bei Schläuchen aus Perfluoralkoxy (PFA) geringer ausgeprägt ist [56]. Daher fanden bei der vorliegenden Arbeit PFA-Schläuche Anwendung. Weil es für Pentanal und Hexanal aber noch keine vergleichbaren Studien gibt, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob, und wenn ja, in welchem Ausmaß es bei diesen volatilen organischen Verbindungen zu einer Adhäsion an PFA-Schläuchen kommt. Sollte eine relevante Adhäsion stattfinden, würde dies dazu führen, dass initial falsch niedrige Konzentrationen in der Ausatemluft gemessen werden. Im weiteren Verlauf könnte es im Rahmen eines Aufsättigungsphänomens zu falsch hoch gemessenen Konzentrationen kommen.

5.1.3 Bestimmung der Zytokinkonzentration

Die am meisten verbreiteten Methoden, um die Konzentration von Zytokinen zu bestimmen, sind Bioassays und Immunoassays [19].

Bioassays nutzen Zellreihen, um die biologisch aktive Wirkung der Zytokine zu bestimmen. Bei dieser Methode werden alle biologisch aktiven Formen des jeweiligen Zytokins erfasst. Allerdings können Kofaktoren – beispielsweise andere Zytokine – den gemessenen Effekt beeinflussen. Darüber hinaus sind die lebenden Zellkulturen für Störfaktoren anfällig [19,57]. Immunoassays nutzen rekombinante Antikörper, um die Zytokinkonzentration zu bestimmen. Diese Antikörper sind sehr spezifisch für das jeweilige Zytokin. Dies schränkt wiederum die Sensitivität der Methode ein, weil zum Beispiel Zytokine, die an Proteinen gebunden oder in Dimer- und Trimerstrukturen vorliegen, möglicherweise nicht detektiert werden. Vorteilhaft an Immunoassays ist, dass sie schnell und unkompliziert durchgeführt werden können, eine gute Vergleichbarkeit mit sich bringen und nicht zuletzt vergleichsweise kostengünstig sind. Daher entschieden wir uns dazu, den Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) anzuwenden.

5.2 Pentanal und Hexanal in der Ausatemluft

Die Tiere, die mit einer F_{iO_2} von 93% beatmet wurden, hatten eine höhere Hexanalkonzentration in der Ausatemluft – es kam insgesamt aber nicht zu einem Anstieg mit zunehmender Beatmungsdauer. Die Abatmung von Pentanal hingegen verhielt sich unabhängig von der Sauerstoffkonzentration – stieg aber über den Untersuchungszeitraum an und verdoppelte sich beinahe im Median nach zwölf Stunden mechanischer Beatmung.

Bei Hyperoxie entstehen im Lungengewebe vermehrt reaktive Sauerstoffspezies – was wiederum zu einer verstärkten Lipidperoxidation führt [26,27]. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen mit diesen Daten überein. Andere Studien wiesen eine vermehrte Abatmung von Ethan und Pentan bei Hyperoxie in unterschiedlichen Spezies nach [33,34,55,59]. Ethan und Pentan sind ebenfalls Produkte der Lipidperoxidation, wir hatten die Konzentration dieser in der Ausatemluft in unserer Studie allerdings nicht gemessen.

Die zur Verfügung stehenden Daten weisen darauf hin, dass eine hohe F_{iO_2} zu verstärkter Lipidperoxidation in der Lunge führt. Die Ausatemluftanalytik könnte also einerseits ermöglichen, einen hyperoxischen Lungenschaden frühzeitig zu erkennen. Andererseits könnte sie möglicherweise dazu genutzt werden, spezielle Verfahren zu erforschen, die den Hyperoxie-induzierten Lungenschaden reduzieren könnten. Eine Überlegung wäre beispielsweise, intelligente Beatmungsmodi zu entwickeln, die die F_{iO_2} und den PEEP unter anderem in Abhängigkeit der Konzentration des abgeatmeten Pentanals automatisch an den tatsächlichen Bedarf anpasst.

Eine Überdehnung der Lunge kann zu einer Schädigung der Lungenstruktur führen [37,73]. Tidalvolumina von 6-9 ml/kg finden üblicherweise bei Menschen [32] und Nagetieren [74,80] Anwendung. Dieser Bereich kommt ursprünglich aus der Forschung zur ARDS-Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass diese niedrigen Tidalvolumina in Kombination mit einem moderaten PEEP protektiv für die Lunge sind [1,4]. Dies beruht darauf, dass das gewählte

Tidalvolumen das Risiko eines Volutraumas reduziert und es gleichzeitig durch den PEEP zu weniger Atelektrauma kommt [2,35,51]. Die Daten stammen hauptsächlich von Patienten mit ARDS, es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Kombination von niedrigen Tidalvolumina mit mäßigem PEEP auch bei lungengesunden Patienten von Vorteil sein können [81].

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Tidalvolumen lag mit 8 ml/kg innerhalb dieses Bereichs. Dennoch schädigt eine mechanische Beatmung auch bei niedrig gewählten Tidalvolumina die Zellmembran und führt zu zellulären Reparaturmechanismen [89] – dazu gehört der Transfer von Lipiden an die Zellmembran. Dies dient dazu, die Oberfläche zu vergrößern und die Integrität der Zelle zu bewahren [88]. Bei ausreichend hoch gewählten Tidalvolumina sind diese Reparaturmechanismen nicht mehr ausreichend, und es kommt zu Membrandefekten, die schließlich in Apoptose oder Nekrose münden [89]. Bei den von uns gewählten Beatmungsparametern scheint ein Zelltod unwahrscheinlich. Dennoch könnten die zuvor beschriebenen Reparaturmechanismen aktiviert worden sein. Dadurch würde eine Lipidperoxidation von ungesättigten Fettsäuren ermöglicht, was wiederum den Anstieg der Pentanalkonzentration in der Ausatemluft über die Zeit erklären könnte. Gestützt wird diese Vermutung von in vitro Studien, die zeigen konnten, dass Pentanal das vorherrschende volatile Aldehyd ist, das im Rahmen von Oxidation von Lipidmembranen, die mechanischem Stress ausgesetzt wurden, nachgewiesen werden kann [77]. Auch bei Oxidation von isolierten mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist Pentanal das primär nachgewiesene Aldehyd [63].

Dass die Pentanalkonzentration in der Ausatemluft sukzessive mit zunehmender Beatmungsdauer anstieg, passt auch zu den Daten, die zeigen konnten, dass Pentanal hochsensitiv für ein Volutrauma ist [60]. Pentanal und Hexanal entstehen im Rahmen von ähnlichen Mechanismen [97]. Wieso Hexanal im Gegensatz zu Pentanal in der Ausatemluft nicht anstieg, bleibt offen, und sollte in künftigen Studien untersucht werden.

Die gemessene Pentanalkonzentration in der Ausatemluft war in dieser Studie unabhängig von der verwendeten Sauerstofffraktion F_{iO_2} . Im Kontext der vorliegenden Ergebnisse könnte es sein, dass eine Konzentration von 30% bereits ausreicht, um alle Lipide, aus denen Pentanal entsteht, zu oxidieren. Zu dieser Hypothese existieren allerdings zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten.

Eine F_{iO_2} kleiner als 30% findet bei mechanischer Beatmung nahezu keine Anwendung. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln also den Effekt der F_{iO_2} bei mechanischer Beatmung gut wider und liefern die wichtige Erkenntnis, dass Pentanal als potentieller Biomarker in der Ausatemluft unabhängig von der verwendeten Sauerstoffkonzentration interpretiert werden kann.

Pentanal und Hexanal werden als mögliche Biomarker maligner Erkrankungen wie Lungenkarzinomen, Mammakarzinomen und Karzinomen des Gastrointestinaltrakts beschrieben [28,53,69,84]. Karzinome der Lunge führen zu einer vermehrten Abatmung von

Pentanal und Hexanal [28,84]. Unter anderem durch Tumorwachstum, Immunantwort oder Inflammation des umgebenden Gewebes führen Karzinome zum Zelltod. Die mit dem Zelltod einhergehende Zerstörung der Zellmembran ermöglicht die Oxidation von Lipiden. Dies mag die Ursache dafür sein, dass Aldehyde vermehrt abgeatmet werden. Auch beim Akuten Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) konnten erhöhte Konzentrationen von Pentanal und Hexanal im Blut nachgewiesen werden [92].

In Summe scheinen sowohl Hexanal als auch Pentanal Marker für Schädigungen der Zellmembran zu sein [25]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass die Pentanalkonzentration in der Ausatemluft ebenfalls steigt, wenn Lungengewebe mechanischem Stress ausgesetzt wird.

5.3 Serumkonzentrationen von Interleukin 6 und Interleukin 10

Sowohl die Serumkonzentration von Interleukin 6 (IL-6) als auch Interleukin 10 (IL-10) stiegen über den Untersuchungszeitraum an. Allerdings konnten wir nur bei IL-10 signifikant höhere Werte bei den Tieren nachweisen, die auch mit einer höheren F_iO_2 beatmet wurden.

Nach aktueller Kenntnis der pathophysiologischen Prozesse der hyperoxie-induzierten Lungenschädigung kommt es zunächst zu einer Schädigung der Endothelzellen der Lungenkapillaren. Der im weiteren Verlauf zunehmende Zellschaden führt dazu, dass vermehrt proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden [48]. Wie in Kapitel 2.1.6 erläutert, zeichnen die bisher zur Verfügung stehenden experimentellen Daten bezüglich einer systemischen Inflammation im Zusammenhang mit Hyperoxie kein einheitliches Bild ab. Es ist aber davon auszugehen, dass der Schweregrad der Lungenschädigung – und damit vermutlich auch der Schweregrad der systemischen Inflammation – sehr vom Sauerstoffpartialdruck und der Expositionsdauer abhängt [48].

Die in unserem Versuchsaufbau gewählte Expositionsdauer scheint nicht zu einer massiven systemischen Inflammation geführt zu haben. Zumindest sekundäre inflammatorische Effekte der Hyperoxie auf andere Organe als die Lunge erscheinen unwahrscheinlich. Nur für IL-10 konnten nach zwölf Stunden mechanischer Beatmung signifikant höhere Werte bei höherer F_iO_2 im Blut nachgewiesen werden. Da der Fokus dieser Arbeit auf der Untersuchung der Ausatemluft lag, haben wir keine Methodiken angewendet, um lokale Inflammationsprozesse im Lungengewebe zu untersuchen. Daten anderer Gruppen zeigen jedoch klare Anzeichen einer lokalen Inflammation im Lungengewebe von Nagern nach ähnlicher Expositionsdauer wie in unserer Untersuchung [37]. In Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Daten ist davon auszugehen, dass eine hohe F_iO_2 bei mechanischer Beatmung zu einer lokalen und systemischen Inflammation führt.

Unsere vorliegende Studie kann keine Aussage zu systemischer Inflammation im Zusammenhang mit Hyperoxie beim Menschen treffen. Barber et al. konnten 1970 in einer

prospektiven Studie bei Patienten mit irreversibler Hirnschädigung zeigen, dass eine Beatmung mit 100% Sauerstoff im Vergleich zu einer F_iO_2 von 21% innerhalb von Tagen zu einer Einschränkung der Lungenfunktion führt [6]. Im Zeitalter der lungenprotektiven – oder vielleicht besser: minimalinvasiven – Beatmung scheint das Risiko einer hyperoxie-induzierten Lungenschädigung bei einer F_iO_2 unter 60% niedrig zu sein [48]. Van der Wal et al. publizierten 2022 eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien, die hohe mit niedrigen Oxygenierungszielen bei mechanisch beatmeten Patientinnen und Patienten auf Intensivstation verglichen. Bezüglich der 90-Tage-Mortalität sowie der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer gab es keinen signifikanten Unterschied [85]. Li et al. verglichen in einer 2020 veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie das Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen bei einer F_iO_2 von 30% mit einer F_iO_2 von 80% bei intraoperativer mechanischer Beatmung. Die Inzidenz dieser Komplikationen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen – wenngleich die Schwere der pulmonalen Komplikationen bei mechanischer Beatmung mit einer F_iO_2 von 30% weniger ausgeprägt war [54]. Cohen et al. verglichen sowohl postoperative pulmonale Komplikationen als auch die postoperative Sauerstoffsättigung / F_iO_2 -Ratio nach mechanischer Beatmung mit einer F_iO_2 von 30% und 80%. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied [16]. In Summe scheint der Effekt der F_iO_2 sowohl intraoperativ als auch auf der Intensivstation eine untergeordnete Rolle zu spielen, sofern eine minimalinvasive mechanische Beatmung Anwendung findet, und die F_iO_2 an den tatsächlichen Bedarf angepasst ist.

5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss der inspiratorischen Sauerstofffraktion auf die Abatmung der volatilen Aldehyde Pentanal und Hexanal, sowie auf die Serumkonzentration von Interleukin-6 und -10. Folgende Schlussfolgerungen ergeben sich aus der formulierten Fragestellung und den von uns gefundenen Ergebnissen:

1. Eine mechanische Beatmung und eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion führen zu einer Lipidperoxidation in der Lunge und induzieren sekundär eine systemische Inflammation.
2. Abgeatmetes Hexanal steigt unter einer hohen inspiratorischen Sauerstofffraktion leicht an, wohingegen die Abatmung von Pentanal durch die inspiratorische Sauerstofffraktion nicht beeinflusst wird.
3. Abgeatmetes Pentanal kann als potentieller Biomarker für eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung unabhängig von der inspiratorischen Sauerstofffraktion interpretiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
2. Albert S, Kubiak B, Nieman G (2008) *Protective Mechanical Ventilation: Lessons Learned From Alveolar Mechanics*. Springer, New York, NY
3. 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
4. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR (1998) Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354
5. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S (2014) Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014:e360438
6. Barber RE, Lee J, Hamilton WK (1970) Oxygen Toxicity in Man. *N Engl J Med* 283:1478–1484
7. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res* 3:034001
8. Benumof JL, Dagg R, Benumof R (1997) Critical Hemoglobin Desaturation Will Occur before Return to an Unparalyzed State following 1 mg/kg Intravenous Succinylcholine. *Anesthesiology* 87:979–982
9. Besa V, Teschler H, Kurth I, Khan AM, Zarogoulidis P, Baumbach JI, Sommerwerck U, Freitag L, Darwiche K (2015) Exhaled volatile organic compounds discriminate patients with chronic obstructive pulmonary disease from healthy subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:399–406
10. Bhandari V, Elias JA (2006) Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med* 41:4–18
11. Borden WT, Hoffmann R, Stuyver T, Chen B (2017) Dioxygen: What Makes This Triplet Diradical Kinetically Persistent? *J Am Chem Soc* 139:9010–9018
12. Borsdorf H, Mayer T, Zarejousheghani M, Eiceman GA (2011) Recent Developments in Ion Mobility Spectrometry. *Appl Spectrosc Rev* 46:472–521
13. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan G-A, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B, ESC Scientific Document Group (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 44:3720–3826
14. Cao W, Duan Y (2007) Current Status of Methods and Techniques for Breath Analysis. *Crit Rev Anal Chem* 37:3–13
15. Clark JM, Lambertsen CJ (1971) Pulmonary Oxygen Toxicity: A Review. *Pharmacol Rev* 23:37–133
16. Cohen B, Ruetzler K, Kurz A, Leung S, Rivas E, Ezell J, Mao G, Sessler DI, Turan A (2019) Intra-operative high inspired oxygen fraction does not increase the risk of

postoperative respiratory complications: Alternating intervention clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* EJA 36:320

17. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Review on Ion Mobility Spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst* 140:1376–1390
18. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G (2003) Optimal Oxygen Concentration during Induction of General Anesthesia. *Anesthesiology* 98:28–33
19. Elborn JS, Delamare F, Bell SC, Shale DJ (1995) Can tumor necrosis factor- α (TNF- α) be reliably measured in blood? *Pediatr Pulmonol* 19:226–230
20. Eriksson O, Pollesello P, Saris N-EL (1992) Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anaesthetic propofol. *Biochem Pharmacol* 44:391–393
21. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, Lamas S (2015) Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol* 6:183–197
22. Fasquel C, Huet O, Ozier Y, Quesnel C, Garnier M (2020) Effects of intraoperative high versus low inspiratory oxygen fraction (FiO₂) on patient's outcome: A systematic review of evidence from the last 20 years. *Anaesth Crit Care Pain Med* 39:847–858
23. Ferrando C, Aldecoa C, Unzueta C, Belda FJ, Librero J, Tusman G, Suárez-Sipmann F, Peiró S, Pozo N, Brunelli A, Garutti I, Gallego C, Rodríguez A, García JI, Díaz-Cambronero O, Balust J, Redondo FJ, Matta M de la, Gallego-Ligorit L, Hernández J, Martínez P, Pérez A, Leal S, Alday E, Monedero P, González R, Mazzirani G, Aguilar G, López-Baamonde M, Felipe M, Mugarra A, Torrente J, Valencia L, Varón V, Sánchez S, Rodríguez B, Martín A, India I, Azparren G, Molina R, Villar J, Soro M, Acosta J, Alberola MJ, Alcón A, Almajano R, Álvarez C, Anaya R, Aragón C, Argilaga M, Arocas B, Ayas B, Balandrón V, Bárcena E, Bejarano N, Belmonte L, Berges V, Bermejo MG, Cabadas R, Cabrera S, Callejas R, Carbonell J, Carrizo J, Castillo J, Charco P, Colás A, Colomina L, Cotter L, Cruz P, Cuervo J, Castillo GD, Río ED, Delgado J, Dexeus C, Díaz R, Dinu M, Duca A, Duque P, Echarri G, Fabra P, Fernández C, Florea R, Forcada P, Fuentes I, Garcés C, Valle SGD, García B, García E, García M, García M, Garrigues B, Garutti I, Gil F, González D, Gracia A, Gracia E, Granell M, Guerra Y, Gutierrez A, Hernando J, Herrero M, Ibáñez M, Imaz I, Izquierdo B, Jurado A, Lafuente N, Lascorz L, León I, López A, López-Herrera D, Lozano A, Marcos JM, Martínez G, Martínez S, Mata E, Matoses S, Mendez R, Merino M, Millaruelo A, Molina CR, Monleon B, Montenegro OM, Mugarra A, Muñoz JL, Oliver-Forniés P, Ortega M, Palencia MA, Parera A, Pastor E, Pérez M del M, Pérez S, Pestaña D, Piñol S, Puig J, Pujol R, Quesada N, Ramón A, Rego C, Reviriego L, Rodríguez R, Romero B, Romero E, Roselló M, Rovira L, Ruiz L, Sancho L, Sandín F, Serralta F, Tres E, Valls P, Vaquero L, Varela M, Vega V, Viguera L, Villazala R, Villena A, Visiedo S (2020) Effects of oxygen on post-surgical infections during an individualised perioperative open-lung ventilatory strategy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 124:110–120
24. Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JI, 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
25. Floss MA, Fink T, Maurer F, Volk T, Kreuer S, Müller-Wirtz LM (2022) Exhaled Aldehydes as Biomarkers for Lung Diseases: A Narrative Review. *Mol Basel Switz* 27:5258
26. Freeman BA, Crapo JD (1981) Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J Biol Chem* 256:10986–10992
27. Freeman BA, Topolosky MK, Crapo JD (1982) Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lung homogenates. *Arch Biochem Biophys* 216:477–484
28. Fuchs P, Loeseken C, Schubert JK, Miekisch W (2010) Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *Int J Cancer* 126:2663–2670

29. Fudickar A (2022) Präoxygenierung: Visualisierung durch ein einfaches Rechenmodell. Fudickar Wagener K Becher T Präoxygenierung Vis Durch Ein Einfaches Rechenmodell 148–154
30. Gao Z, Spilk S, Momen A, Muller MD, Leuenberger UA, Sinoway LI (2012) Vitamin C prevents hyperoxia-mediated coronary vasoconstriction and impairment of myocardial function in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 112:483–492
31. Greif R, Akça O, Horn E-P, Kurz A, Sessler DI (2000) Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection. *N Engl J Med* 342:161–167
32. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SNT, Canet J, Spieth PM, Rocco PRM, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M (2015) Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications: A Comprehensive Review of the Role of Tidal Volume, Positive End-expiratory Pressure, and Lung Recruitment Maneuvers. *Anesthesiology* 123:692–713
33. Habib MP, Eskelson C, Katz MA (1988) Ethane Production Rate in Rats Exposed to High Oxygen Concentration. *Am Rev Respir Dis* 137:341–344
34. Habib MP, Katz MA (1989) Source of ethane in expirate of rats ventilated with 100% oxygen. *J Appl Physiol* 66:1268–1272
35. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, Albert S, Lee H-M, Carney D, Nieman GF (2007) Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care* 11:R20
36. 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
37. Helmerhorst HJF, Schouten LRA, Wagenaar GTM, Juffermans NP, Roelofs JJTH, Schultz MJ, de Jonge E, van Westerloo DJ (2017) Hyperoxia provokes a time- and dose-dependent inflammatory response in mechanically ventilated mice, irrespective of tidal volumes. *Intensive Care Med Exp* 5:27
38. Hill HHJr, Siems WF, Louis RHSt, McMinn DG (1990) ION MOBILITY SPECTROMETRY. *Anal Chem* 62:1201A-1209A
39. Hol L, Nijbroek SGLH, Schultz MJ (2020) Perioperative Lung Protection: Clinical Implications. *Anesth Analg* 131:1721
40. Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J, Thiel M, Schelling G (2007) Real-time Monitoring of Propofol in Expired Air in Humans Undergoing Total Intravenous Anesthesia. *Anesthesiology* 106:665–674
41. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR (2013) Effect of Intraoperative High Inspired Oxygen Fraction on Surgical Site Infection, Postoperative Nausea and Vomiting, and Pulmonary Function: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 119:303–316
42. Hüppe T, Klasen R, Maurer F, Meiser A, Groesdonk H-V, Sessler DI, Fink T, Kreuer S (2019) Volatile Organic Compounds in Patients With Acute Kidney Injury and Changes During Dialysis*. *Crit Care Med* 47:239
43. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, ESC Scientific Document Group (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39:119–177

44. Jackson WF (2016) Arteriolar oxygen reactivity: where is the sensor and what is the mechanism of action? *J Physiol* 594:5055–5077
45. Johnston CJ, Wright TW, Reed CK, Finkelstein JN (1997) Comparison of Adult and Newborn Pulmonary Cytokine Mrna Expression After Hyperoxia. *Exp Lung Res* 23:537–552
46. Joyce CJ, Baker AB (1995) What is the Role of Absorption Atelectasis in the Genesis of Perioperative Pulmonary Collapse? *Anaesth Intensive Care* 23:691–696
47. Kahraman S, Kiliç K, Dal D, Erdem K (1997) Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 78:279–281
48. Kallet RH, Matthay MA (2013) Hyperoxic Acute Lung Injury. *Respir Care* 58:123–141
49. Kemming GI, Meisner FG, Meier J, Tillmanns J, Thein E, Eriskat J, Habler OP (2004) Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit: Effects on myocardial perfusion and function. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:951–959
50. Kety SS, Schmidt CF (1948) THE EFFECTS OF ALTERED ARTERIAL TENSIONS OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION OF NORMAL YOUNG MEN. *J Clin Invest* 27:484–492
51. Kollisch-Singule M, Satalin J, Blair SJ, Andrews PL, Gatto LA, Nieman GF, Habashi NM (2020) Mechanical Ventilation Lessons Learned From Alveolar Micromechanics. *Front Physiol* 11:
52. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Hashiba E, Kubota T, Matsuki A (2000) Supplemental Intraoperative Oxygen Augments Antimicrobial and Proinflammatory Responses of Alveolar Macrophages. *Anesthesiology* 93:15–25
53. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, Mackenzie HA, Veselkov KA, Hoare JM, Lovat LB, Španel P, Smith D, Hanna GB (2015) Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 262:981
54. Li X-F, Jiang D, Jiang Y-L, Yu H, Zhang M-Q, Jiang J-L, He L-L, Yu H (2020) Comparison of low and high inspiratory oxygen fraction added to lung-protective ventilation on postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 67:110009
55. Loiseaux-Meunier MN, Bedu M, Gentou C, Pepin D, Coudert J, Caillaud D (2001) Oxygen toxicity: simultaneous measure of pentane and malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. *Biomed Pharmacother* 55:163–169
56. Maurer F, Lorenz DJ, Pielsticker G, Volk T, Sessler DI, Baumbach JI, Kreuer S (2017) Adherence of volatile propofol to various types of plastic tubing. *J Breath Res* 11:016009
57. Meager A (2006) Measurement of cytokines by bioassays: Theory and application. *Methods* 38:237–252
58. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, Svendsen P-E, Mollerup H, Lunn TH, Simonsen I, Martinsen KR, Pulawska T, Bundgaard L, Bugge L, Hansen EG, Riber C, Gocht-Jensen P, Walker LR, Bendtsen A, Johansson G, Skovgaard N, Heltø K, Poukinski A, Korshin A, Walli A, Bulut M, Carlsson PS, Rodt SA, Lundbeck LB, Rask H, Buch N, Perdawid SK, Reza J, Jensen KV, Carlsen CG, Jensen FS, Rasmussen LS, PROXI Trial Group for the (2009) Effect of High Perioperative Oxygen Fraction on Surgical Site Infection and Pulmonary Complications After Abdominal Surgery: The PROXI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 302:1543–1550
59. Morita S, Snider MT, Inada Y (1986) Increased N-pentane Excretion in Humans: A Consequence of Pulmonary Oxygen Exposure. *Anesthesiology* 64:730–733
60. Müller-Wirtz LM, Kiefer D, Maurer F, Floss MA, Doneit J, Hüppe T, Shopova T, Wolf B, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Fink T (2021) Volutrauma Increases Exhaled Pentanal in

- Rats: A Potential Breath Biomarker for Ventilator-Induced Lung Injury. *Anesth Analg* 133:263
61. Müller-Wirtz LM, Maurer F, Brausch T, Kiefer D, Floss M, Doneit J, Volk T, Sessler DI, Fink T, Lehr T, Kreuer S (2021) Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma and Brain Tissue Concentrations in Rats. *Anesth Analg* 132:110
 62. Müller-Wirtz LM, Kiefer D, Knauf J, Floss MA, Doneit J, Wolf B, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Fink T (2021) Differential Response of Pentanal and Hexanal Exhalation to Supplemental Oxygen and Mechanical Ventilation in Rats. *Molecules* 26:2752
 63. Müller-Wirtz LM, Kiefer D, Ruffing S, Brausch T, Hüppe T, Sessler DI, Volk T, Fink T, Kreuer S, Maurer F (2021) Quantification of Volatile Aldehydes Deriving from In Vitro Lipid Peroxidation in the Breath of Ventilated Patients. *Molecules* 26:3089
 64. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG (1992) THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PROPOFOL (2,6-DIISOPROPYLPHENOL) †. *Br J Anaesth* 68:613–618
 65. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ (2017) Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. *Anesth Analg* 124:507
 66. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F (2003) Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta* 333:19–39
 67. Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009) Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 103:822–827
 68. Perry DA, Thomson LM, Pigula FA, Polizzotti BD, DiNardo JA, Nedder A, Gauvreau K, Kheir JN (2019) Changes in tissue oxygen tension, venous saturation, and Fick-based assessments of cardiac output during hyperoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 63:93–100
 69. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, Kwon CS, Tietje O, Wong C (2006) Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat* 99:19–21
 70. Planavsky NJ, Asael D, Hofmann A, Reinhard CT, Lalonde SV, Knudsen A, Wang X, Ossa Ossa F, Pecoits E, Smith AJB, Beukes NJ, Bekker A, Johnson TM, Konhauser KO, Lyons TW, Rouxel OJ (2014) Evidence for oxygenic photosynthesis half a billion years before the Great Oxidation Event. *Nat Geosci* 7:283–286
 71. Reis A, Spickett CM (2012) Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr* 1818:2374–2387
 72. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G (1995) Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet Lond Engl* 345:1387–1391
 73. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, Damasceno MCT, Schultz MJ (2012) Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. *JAMA* 308:1651–1659
 74. Setzer F, Oschatz K, Hueter L, Schmidt B, Schwarzkopf K, Schreiber T (2013) Susceptibility to ventilator induced lung injury is increased in senescent rats. *Crit Care* 17:R99
 75. Shaffer SK, Tubog TD, Kane TD, Stortroen NE (2021) Supplemental Oxygen and Surgical Site Infection in Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *AANA J* 89:245–253
 76. Shea LM, Beehler C, Schwartz M, Shenkar R, Tuder R, Abraham E (1996) Hyperoxia activates NF-kappaB and increases TNF-alpha and IFN-gamma gene expression in mouse pulmonary lymphocytes. *J Immunol Baltim Md* 157:3902–3908
 77. Shestivska V, Olšinová M, Sovová K, Kubišta J, Smith D, Cebecauer M, Španěl P

- (2018) Evaluation of lipid peroxidation by the analysis of volatile aldehydes in the headspace of synthetic membranes using selected ion flow tube mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 32:1617–1628
78. Smit B, Smulders YM, van der Wouden JC, Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME (2018) Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 22:45
79. Stub D, Smith K, Bernard S, Bray JE, Stephenson M, Cameron P, Meredith I, Kaye DM (2012) A randomized controlled trial of oxygen therapy in acute myocardial infarction Air Verses Oxygen In myocarDial infarction study (AVOID Study). *Am Heart J* 163:339-345.e1
80. Sun Z-T, Yang C-Y, Miao L-J, Zhang S-F, Han X-P, Ren S-E, Sun X-Q, Cao Y-N (2015) Effects of mechanical ventilation with different tidal volume on oxidative stress and antioxidant in lung. *J Anesth* 29:346–351
81. Sutherasan Y, Vargas M, Pelosi P (2014) Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis. *Crit Care* 18:211
82. Teepe M, Baumbach JI, Neyer A, Schmidt H, Pilzecker P (2001) Miniaturized Ion Mobility Spectrometer.
83. Togioka B, Galvagno S, Sumida S, Murphy J, Ouanes J-P, Wu C (2012) The Role of Perioperative High Inspired Oxygen Therapy in Reducing Surgical Site Infection: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 114:334
84. Ulanowska A, Kowalkowski T, Trawińska E, Buszewski B (2011) The application of statistical methods using VOCs to identify patients with lung cancer. *J Breath Res* 5:046008
85. van der Wal LI, Grim CCA, van Westerloo DJ, Schultz MJ, de Jonge E, Helmerhorst HJF (2022) Higher versus lower oxygenation strategies in the general intensive care unit population: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Crit Care* 72:154151
86. van Hulst RA, Haitsma JJ, Klein J, Lachmann B (2003) Oxygen tension under hyperbaric conditions in healthy pig brain. *Clin Physiol Funct Imaging* 23:143–148
87. Vautz W, Nolte J, Fobbe R, Baumbach JI (2009) Breath analysis—performance and potential of ion mobility spectrometry. *J Breath Res* 3:036004
88. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD (2001) Deformation-induced lipid trafficking in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol* 280:L938–L946
89. Vlahakis NE, Hubmayr RD (2005) Cellular Stress Failure in Ventilator-injured Lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1328–1342
90. Volk T, Peters J, Sessler DI (2017) The WHO recommendation for 80% perioperative oxygen is poorly justified. *Anaesthesist* 66:227–229
91. Weenink RP, de Jonge SW, van Hulst RA, Wingelaar TT, van Ooij P-JAM, Immink RV, Preckel B, Hollmann MW (2020) Perioperative Hyperoxyphobia: Justified or Not? Benefits and Harms of Hyperoxia during Surgery. *J Clin Med* 9:642
92. Weigand MA, Snyder-Ramos SA, Möllers AG, Bauer J, Hansen D, Kochen W, Martin E, Motsch J (2000) Inhaled nitric oxide does not enhance lipid peroxidation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:3429
93. West JB (2022) The strange history of atmospheric oxygen. *Physiol Rep* 10:e15214
94. 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
95. Wilson HK (1986) Breath analysis. Physiological basis and sampling techniques. *Scand J Work Environ Health* 12:174–192

96. 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
97. Yoshino K, Sano M, Fujita M, Tomita I (1991) Production of Aliphatic Aldehydes on Peroxidation of Various Types of Lipids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 39:1788–1791
98. Zielinski ZAM, Pratt DA (2017) Lipid Peroxidation: Kinetics, Mechanisms, and Products. *J Org Chem* 82:2817–2825

7 Publikationen

Müller-Wirtz LM, Kiefer D, Knauf J, Floss MA, Doneit J, Wolf B, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Fink T (2021)

Differential Response of Pentanal and Hexanal Exhalation to Supplemental Oxygen and Mechanical Ventilation in Rats.

Molecules 26:2752

Abstract

J. Knauf · L. Müller-Wirtz · F. Maurer · B. Wolf · T. Volk · S. Kreuer · T. Fink

Hyperoxie hat keinen Einfluss auf die Abatmung volatiler Produkte der Lipidperoxidation in mechanisch ventilerten Ratten

Abstract für den deutschen Anästhesiekongress DAC 2020

© Anästh Intensivmed 2020;61:S164–S265 Aktiv Druck & Verlag GmbH

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Personen, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit gelingt.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Tobias Fink und dem Leiter des CBR Herrn Prof. Dr. Sascha Kreuer danke ich für die Bereitstellung des Promotionsthemas, ihre Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Lukas Müller-Wirtz für seine herausragende Betreuung. Bei aufkommenden Fragen lieferte er in kürzester Zeit die nötigen Antworten. Seine Motivation, sein Fachwissen und nicht zuletzt seine praktischen Fertigkeiten führten zu einer tollen und lehrreichen Zeit im Labor. Ohne sein Engagement und seine Unterstützung, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Großen Dank an meine Mitdoktoranden Dr. Maximilian Floss und Dr. Jonas Doneit, sowie alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des CBR. Wir waren ein tolles Team, und jeder Einzelne hat entscheidend bei der Durchführung der Studie und Auswertung der Daten beigetragen. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Beate Wolf und Dr. Felix Maurer. Vielen Dank auch an Pia Zürn für ihr organisatorisches Talent und ihre Zuverlässigkeit, sowie an Sven Ruffing.

PD Dr. Tobias Hüppe danke ich, weil er mich bei der Idee unterstützte, eine experimentelle Arbeit zu erstellen, und mich dazu motivierte, mich im CBR zu bewerben.

Dr. Benedikt Knauf, Rachel Knauf und Dr. Julian Thomas danke ich für ihr Korrekturlesen. Vielen Dank auch an Dr. Christine Godsch und Sarah Jakob für ihre mentale Unterstützung.

Abschließend danke ich von Herzen meiner ganzen Familie für ihre Unterstützung. Insbesondere meine Frau Johanna sowie meine Kinder Yael und Naama mussten während meiner Zeit im Labor und während der Erstellung der Arbeit viele Stunden auf mich verzichten. Dennoch ließen sie nicht davon ab, mich fortwährend zu motivieren, die Arbeit abzuschließen.

9 Curriculum vitae

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