Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg

EINFLUSS DES ATEMANHALTENS AUF DIE KONZENTRATION FLÜCHTIGER ORGANISCHER VERBINDUNGEN IN DER MENSCHLICHEN AUSATEMLUFT

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Sebastian Stengel aus Leipzig,
geboren am 03. Januar 1976 in Pasewalk.

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0052-5

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter 1: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Jochen Schubert, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Rostock

Gutachter 2: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin, Universität Rostock

Gutachter 3: Prof. em. Dr. med. Derk Olthoff, Berlin

Tag der Einreichung: 12.08.2009

Tag der Verteidigung: 31.03.2010

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

1 Einleitung 7

1.1 Geschichte und Entwicklung der Atemgasanalytik 8

1.2 Kohlendioxid und Volatile Organische Verbindungen in der Atemluft 11

1.3 Die alveoläre Elimination von Substanzen 14

1.3.1 Ventilations-Perfusions-Verhältnisse 14

1.3.2 Einfluss von physiologischen Parametern auf die alveoläre Elimination 14

1.4 Zusammenfassung der aktuellen Probleme der Atemgasanalytik 15

1.5 Aufgabenstellung 17

2 Material und Methoden 18

2.1 Probanden 18

2.2 Gewinnung der Atemgasproben 18

2.2.1 Ort der Messungen 18

2.2.2 Aufbau der Entnahmeapparatur 19

2.2.3 Abnahmetechnik 21

2.3 Analyse der Atemgasproben 21

2.3.1 Präkonzentration 21

2.3.2 Desorption, Trennung, Identifizierung und Quantifizierung der Substanzen 22

2.3.3 Korrektur auf einen internen Standard 22

2.4 Statistische Methoden 23

2.4.1 Deskriptive Statistik 23

2.4.2 Statistische Tests 23

3 Ergebnisse 24

3.1 Reproduzierbarkeit 24

3.2 Inspiratorische Konzentrationen 24

3.3 Kohlendioxid (CO_2) 25

3.3.1 Endtidale CO_2-Partialdrücke 25

3.3.2 Vergleich der CO_2-Partialdrücke zu den unterschiedlichen Abnahmezeiten 26
3.3.3 Vergleich Raucher vs. Nichtraucher ... 27
3.3.4 Vergleich männliche Probanden vs. weibliche Probanden ... 27
3.4 Aceton ... 28
3.4.1 Alveoläre Acetonkonzentrationen ... 28
3.4.2 Normierung der Daten ... 30
3.4.3 Statistischer Vergleich ... 33
3.5 Isopren ... 34
3.5.1 Alveoläre Isoprenkonzentrationen ... 34
3.5.2 Normierung der Daten ... 35
3.5.3 Statistischer Vergleich ... 39

4 Diskussion ... 41
4.1 Zusammenfassende Beschreibung der Untersuchung ... 41
4.2 Einfluss des Atemanhaltens auf die Ergebnisse ... 41
4.2.1 Kohlendioxid ... 42
4.2.2 Aceton ... 44
4.2.3 Isopren ... 46
4.3 Die Eignung von CO_2 als Referenzparameter ... 47
4.4 Beurteilung des Abnahmeverfahrens ... 49
4.5 Methodenkritik ... 51
4.6 Diagnostische Bedeutung der Atemgasanalytik ... 52

5 Zusammenfassung ... 54

6 Thesen ... 55

Literaturverzeichnis
Anhang

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
ALI	Akute Lungeninsuffizienz (engl.: *Acute lung injury*)
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (engl.: *Acute Respiratory Distress Syndrome*)
BMI	Körper-Massen-Index (engl.: *Body Mass Index*)
CO	Kohlenmonoxid
CO_2	Kohlendioxid
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DMS	Dimethylsulfid
engl.	englisch
HZV	Herzzeitvolumen
ITS	Intensivtherapiestation
Jh.	Jahrhundert
ppbv	10^{-9} (Volumenverhältnis): engl.: *parts per billion by volume*
ppm	10^{-6} (Verhältnisgröße): engl.: *parts per million*
pptv	10^{-12} (Volumenverhältnis): engl. *parts per trillion by volume*
PVC	Polyvinylchlorid
SPME	Festphasenmikroextraktion (engl.: *solid phase micro-extraction*)
Tab.	Tabelle
v.u.Z.	vor unserer Zeitrechnung
VOC	volatile organische Verbindungen (engl.: *volatile organic compounds*)
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: *World Health Organization*)
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

		Seite
Abb. 1	Kapnogramm	10
Abb. 2	Strukturformel von Kohlendioxid	11
Abb. 3 a, b	Strukturformeln von Aceton und Isopren	12
Abb. 4	Entnahmeapparatur	20
Abb. 5	Box-Plot der endtidalen CO_2-Partialdrücke	26
Abb. 6	Box-Plot der Acetonkonzentrationen (C_x)	29
Abb. 7	Box-Plot der Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})	31
Abb. 8	Box-Plot der Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2	33
Abb. 9	Box-Plot der Isoprenkonzentrationen (C_x)	35
Abb. 10	Box-Plot der Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})	37
Abb. 11	Box-Plot der Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2	39
Tab. 1	Demografische Daten der untersuchten Probanden	19
Tab. 2	Variationskoeffizienten für die untersuchten Substanzen	24
Tab. 3	Raumluftkonzentrationen	24
Tab. 4	Endtidale CO_2-Partialdrücke	25
Tab. 5	Alveoläre Acetonkonzentrationen C_x	28
Tab. 6	Normierte Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})	30
Tab. 7	Normierte Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2	32
Tab. 8	Alveoläre Isoprenkonzentrationen C_x	34
Tab. 9	Normierte Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})	36
Tab. 10	Normierte Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2	38
Tab. A1	Kohlendioxidwerte zur Ermittlung des Variationskoeffizenten	Anhang
Tab. A2	Acetonwerte zur Ermittlung des Variationskoeffizenten	Anhang
Tab. A3	Isoprenwerte zur Ermittlung des Variationskoeffizenten	Anhang
Tab. A4	Testergebnisse auf Signifikanz für CO_2	Anhang
Tab. A5	Signifikanztestung Aceton C_x	Anhang
Tab. A6	Signifikanztestung Aceton C_x/C_{05}	Anhang
Tab. A7	Signifikanztestung Aceton (C_x/C_{05})/CO_2	Anhang
Tab. A8	Ergebnisse des FRIEDMAN-Tests für Isopren	Anhang
Tab. A9	Signifikanztestung Isopren C_x/C_{05}	Anhang

1 Einleitung

Bereits seit Jahrhunderten werden in der Medizin Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen wie Blut, Urin und Stuhl untersucht. Konzentrationsbestimmungen der in den Körperflüssigkeiten vorhandenen Substanzen ermöglichen Rückschlüsse auf Erkrankungsbilder und Krankheitsverläufe. Die Laboratoriumsdiagnostik stellt einen im klinischen Alltag unentbehrlichen Bestandteil medizinischer Diagnostik dar.

Auch die menschliche Ausatemluft wurde seit frühester Zeit als Untersuchungsmedium wahrgenommen: Der obstig-faulige Geruch des Acetons beim entgleisten Glukosestoffwechsel (Diabetes mellitus) und der typische Geruch nach Ammoniak bei renalen Erkrankungen (Urämie) [1] sind lange bekannt.

Die Analyse von Substanzen in der Ausatemluft im Konzentrationsbereich von Prozent bis ppm stellt ein etabliertes Verfahren dar. So können zum Beispiel exogen zugeführte Substanzen detektiert werden wie bei der Schadstoffbestimmung in der Arbeitsmedizin (z.B. CO, Benzol, Styrol) [2, 3], bei der Bestimmung des Alkoholgehaltes oder der Konzentration volatiler Anästhetika im Blut [4]. Aber auch im Körper produzierte Substanzen können gemessen werden, was man sich bei der H_2-Bestimmung zur Laktoseintoleranzdiagnostik, beim ^{13}C-Harnstoff-Test zur Helicobacterdiagnostik oder der Kapnometrie zunutze macht.

Probleme bei der Probennahme und deren Aufbereitung, Schwierigkeiten bei der Auftrennung, Identifizierung und Quantifizierung der Substanzen und fehlendes Verständnis der biochemischen Entstehungswege und der Abatmungskinetiken verhinderten jedoch bisher, dass sich die Atemgasanalyse in niedrigen Konzentrationsbereichen in der klinischen Routine etablieren konnte.

Die Vorteile der Atemgasanalyse gegenüber Blut- und Urinuntersuchungen liegen vor allem in der Nichtinvasivität. Proben können ohne Gefährdung oder Belastung für Patienten und medizinisches Personal beliebig oft gewonnen werden. Atemtests besitzen daher bei Untersuchten und Untersuchern eine hohe Akzeptanz. Durch die Möglichkeit der schnellen und wiederholten Probennahme können auch Konzentrationsverläufe von Substanzen mit schneller Eliminationskinetik erfasst werden [5, 6].

1.1 Geschichte und Entwicklung der Atemgasanalytik

Bereits im 4. Jh. v.u.Z. berichtete Hippokrates, dass Erkrankungen unter anderem an dem „Geruch aus dem Munde“ zu erkennen sind. Ein Krankheitsbild, die „Blutdarmgicht“, wird beschrieben, welches mit einem solchen „Geruch“ verbunden ist, „als wenn Jemand Radischen gegessen hätt“ [7]. Der Franzose LAVOISIER beschrieb im 18. Jh. die Zusammensetzung der Luft und erkannte, dass die Atmung Veränderungen in dieser hervorruft, weil in einem luftdichten Behälter eingeschlossene Tiere „sterben, wenn sie den größten Teil, des zum Athmen tauglichen Anteils der Luft, eingesogen“ haben und die ausgeatmete Luft, die „Stickluft“, nicht mehr zum Atmen geeignet ist [8]. Rund einhundert Jahre später untersuchte ANSTIE die Ausscheidung von Alkohol über den Atem beim Menschen [9]. Dass größere Mengen aufgenommenen Alkohols unter anderem über die Lungen abgeatmet werden, ist hinlänglich bekannt und wird beim WIDMARK-Verfahren zur Alkoholbestimmung genutzt, bei dem die reduzierende Eigenschaft des Alkohols eine Verfärbung des Indikators (Kaliumdichromat) hervorruft [10].

Im 20. Jahrhundert wurden die Abnahme- und Analysemethoden für Atemgase systematisch erforscht und verbessert. Meilensteine der Entwicklung waren die Vorstellung eines Alveolargas-Sammelverfahrens 1905 durch HALDANE und PRIESTLEY [11], der Nachweis von Merkaptanen und Dimethylsulfid (DMS) im Atem von leberzirrhotischen Patienten 1969 durch CHEN und ZIEVE [12] und die, wenn auch zufällige, Entdeckung des Isoprens als Bestandteil der menschlichen Ausatemluft 1977 [13]. Einen Qualitätssprung stellte die Weiterentwicklung der Gaschromatografie dar. Dadurch konnten nun auch geringste Spuren von Substanzen nachgewiesen werden. Seitdem sind über 1000 verschiedene volatile organische Verbindungen (VOC) entdeckt und untersucht worden, denen teilweise physiologische und pathologische Vorgänge im Organismus zugeordnet werden konnten. Das Spektrum reicht von einfach aufgebauten Alkanen (Ethan, Propan, Pentan), Alkoholen (Ethanol, Propanol), Aldehyden (Acetaldehyd, Hexanal) bis zu ungesättigten (Isopren) und aromatischen Verbindungen (Benzol- und Phenylderivate). Die Konzentrationen dieser Substanzen liegen in extrem niedrigen Bereichen zwischen 10^{-9} und 10^{-12} mol/l und benötigen daher spezielle Analysetechniken zur Quantifizierung.

Das zunehmende Interesse an der Atemgasanalytik brachte viele verschiedene Abnahme-, Anreicherungs- und Auswertungsmethoden hervor. Das zu untersuchende Gas

wurde in Atembeuteln [14], Glaspipetten [15, 16, 17, 18, 19] oder speziell beschichteten Kanistern [20, 21, 22, 23] gesammelt. Um eine objektive Analyse der ausgeatmeten Stoffe zu ermöglichen, ließen einige Autoren ihre Probanden ein künstlich hergestelltes Luftgemisch [22, 23] oder Luft durch einen Filter [24] einatmen. Zum Gewinnen von Atemgasproben von künstlich beatmeten Patienten wurden bisher nur wenige Möglichkeiten beschrieben. Ein fundierter Ansatz dazu wurde von SCHUBERT und MÜLLER entwickelt [25, 26]. Aufgrund der niedrigen Konzentrationen ist in vielen Fällen vor der Auftrennung und Analyse eine Anreicherung der in der Atemluft befindlichen Substanzen erforderlich. Für die Präkonzentration wurden Adsorptionsmaterialien wie Aktivkohle [27, 28, 29], Tenax [5] oder graphitisierte Kohle [3] eingesetzt. Mitunter fand die Adsorption unter aktiver Kühlung statt [22]. Eine moderne Weiterentwicklung der Probenanreicherung ist die Technik der Festphasenmikroextraktion (*solid phase micro-extraction*, SPME). Die Desorption der gebundenen Stoffe von ihren Adsorbentien erfolgt hierbei thermisch durch programmierte Erwärmung [3, 30] oder Mikrowellenenergie [5, 31].

Während sich die Abnahme- und Sammelmethoden auch heute noch erheblich unterscheiden, fanden in der Analytik bereits Vereinheitlichungen statt. Die Auftrennung und Analyse der Stoffe mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie ist heutzutage Standard in der Atemgasanalytik [32, 33]. Bei der Gaschromatografie wird das zu untersuchende Gasgemisch zusammen mit einem definierten Gas, der so genannten *mobilen Phase* (meistens Stickstoff, Argon oder Helium), durch eine Glassäule geleitet, die mit Polyethylen, Glykol oder Silikonöl beschichtet ist und die *feste Phase* bildet. Abhängig von ihren Löslichkeiten in beiden Phasen durchströmen die Komponenten des Gasgemisches die Säule unterschiedlich schnell. Ein Detektor am Ausgang der Säule erfasst das Erscheinen der verschiedenen Komponenten. Anhand bekannter Retentionszeiten erfolgt die Erkennung der Substanzen. Die Identifizierung der Komponenten kann über die Massenspektrometrie vorgenommen werden. Dabei werden die Moleküle des Gasgemisches durch Elektronenbeschuss zu geladenen Ionen. Die Ablenkung der Ionen in einem Magnetfeld ist abhängig von deren Masse. Die Betrachtung der nach Massen geordneten Molekülbruchstücke ermöglicht die Identifizierung der Substanzen. Die Quantifizierung erfolgt über den Abgleich charakteristischer Fragmente mit Eichmessungen.

Die Ausatemluft setzt sich aus Totraumluft, reiner Alveolarluft und endtidalem Gas zusammen. Bei der Sammlung von *gemischt-exspiratorischem Atemgas*, welches aus einem Gemisch von Totraumluft und Alveolargas besteht und vorrangig in der qualitativen Analytik eingesetzt wird, werden oftmals mehrere Liter Atemgas abgegeben, um eine Durchschnittskonzentration der Atemgase zu ermitteln [27, 34]. Die dazu verwendeten Sammelbehälter bestehen aus unterschiedlichen Materialien mit variierenden Beschichtungen [20, 21, 22, 23]. Vorteil dieser Sammelmethode ist die Gewinnung von großen Volumina in kurzer Zeit, wodurch viele verschiedene Messungen aus demselben Untersuchungsmaterial ermöglicht werden. Nachteilig ist die Verdünnung der endogenen Substanzen durch Totraumgas, außerdem kann sich der Verlust von Material durch Kondensation an der Behälterwand negativ auswirken [31].

Die nachzuweisenden Stoffe sind oftmals jedoch in so geringen Konzentrationen vorhanden, dass eine Vermischung der Alveolarluft mit Totraumluft und damit eine weitere Erniedrigung der Konzentration unerwünscht ist. Daher geht man vor allem bei quantitativen Analysen zur Bestimmung aus *Alveolar-* bzw. *endtidalem Gas* über. Dazu wurden Versuche mit einer Zeitschaltung [29] und temperaturkontrollierter Abnahme [30] gemacht. Eine kostengünstige und einfach zu handhabende Methode ist der Abgleich mit der *Kapnografie*.

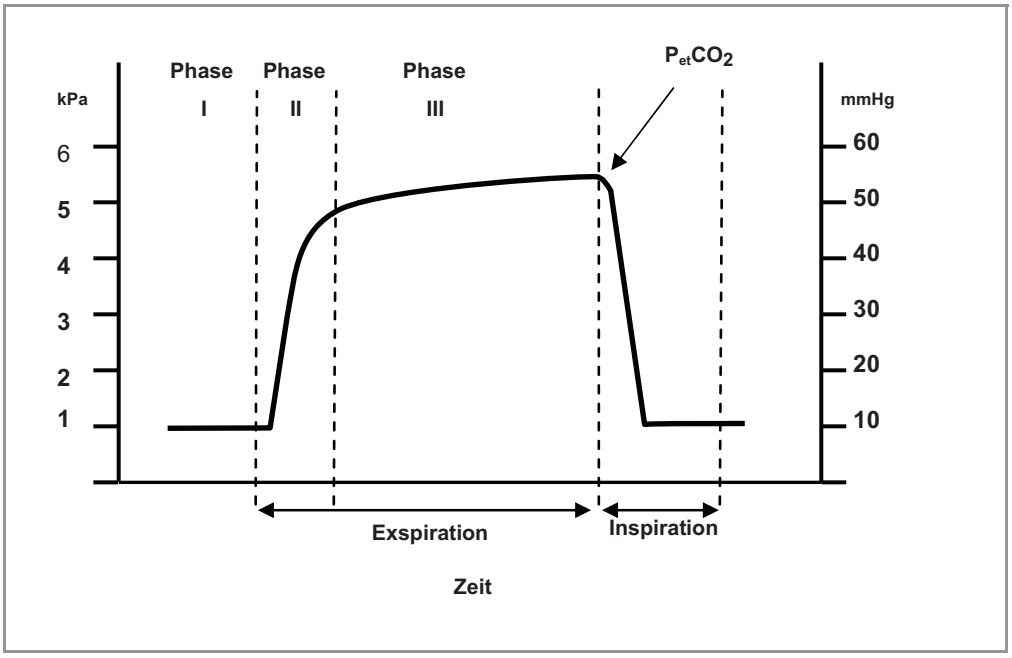

Abb. 1: Kapnogramm. $P_{et}CO_2$= höchste gemessene Konzentration an CO_2 in der Exspirationsphase. Weitere Erläuterungen im Text.

Die über die Zeit aufgetragene Konzentration des ausgeatmeten Kohlendioxids ergibt einen Graphen, anhand charakteristischer Punkte im *Kapnogramm* unterteilt man dabei 3 Phasen (Abb. 1): Phase I umfasst die Zeit zwischen zwei Ausatmungsvorgängen. Phase II beginnt mit dem ersten registrierten CO_2-Anstieg. Das zu Beginn dieser Phase abgegebene Atemgemisch repräsentiert den anatomischen und funktionellen Totraum, mit dem Ansteigen des Graphen wird zunehmend alveoläre Luft exhaliert und die Kurve nähert sich dem *Alveolarplateau*. Dieses wird durch Phase III repräsentiert. Es zeigt sich hier jedoch kein Gleichgewicht, die Konzentration des ausgeatmeten Kohlendioxids ändert sich auch in dieser Phase noch. Die höchste abgegebene Konzentration an CO_2 wird als $P_{et}CO_2$ gemessen. In der Inspirationsphase fällt die Konzentration auf ihr Basisniveau und geht wieder in Phase I über. Die Kapnografie im Hauptstromverfahren stellt ein einfaches und zuverlässiges Verfahren dar, um den alveolären bzw. endtidalen Anteil eines ausgeatmeten Gasgemisches zu erkennen.

1.2 Kohlendioxid und Volatile Organische Verbindungen in der Atemluft

Kohlendioxid (CO_2) ist das Endprodukt des oxidativen Stoffwechsels. Pro verbrauchtem Molekül Sauerstoff entstehen in den Mitochondrien der Zelle etwa 0,8 Moleküle Kohlendioxid. Entlang seines Partialdruckgradienten diffundiert CO_2 aus der Zelle in das Kapillarblut. Im Blut wird das Kohlendioxid in seine Transportform überführt indem der allergrößte Teil (90%) chemisch gebunden wird, während nur ein kleiner Teil physikalisch gelöst wird. Nach Transport in die Lungenkapillaren diffundiert CO_2 dort aus dem Blut in die Alveolen, wiederum entlang seines Druckgradienten.

Abb. 2: Strukturformel von Kohlendioxid.

Da die Atmung der Hauptausscheidungsweg für CO_2 ist, hängt die Elimination von der Ventilation ab. Bei Hypoventilation steigt der Partialdruck im Blut entsprechend der endogenen CO_2-Produktion an, bei unveränderter Aktivität des Stoffwechsels und Atemstillstand um 3-6 mmHg/min. Entsprechend sinkt der CO_2-Partialdruck bei Hyperventilation [35]. Atemanhalten führt zum Anstieg des p_aCO_2 und zum Abfall des

p_aO_2. Nach normaler Ventilation unter Raumluftbedingungen stellt ein Anstieg des p_aCO_2 auf ca. 50 mmHg einen so großen Atemantrieb dar, dass die Luft nicht länger angehalten werden kann.

Außer den Hauptbestandteilen N_2 (73,5%), O_2 (15,8%), CO_2 (3,9%) und H_2O (5,9%) können in der Ausatemluft verschiedene volatile Verbindungen nachgewiesen werden, deren Konzentrationen im Bereich von nmol/l (ppbv) bis pmol/l (pptv) liegen. Von diesen finden sich Aceton und Isopren in den höchsten Konzentrationen in der menschlichen Ausatemluft. Daneben können auch Alkane wie Ethan und Pentan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, andere Ketone und Aldehyde (z.B. Hexanal), schwefel- und stickstoffhaltige Substanzen, aber auch anorganische Verbindungen wie NO und CO detektiert werden [36]. Auf Grund ihrer hohen Konzentration in der Ausatemluft, gehören Aceton und Isopren zu den am meisten untersuchten Substanzen.

Aceton entsteht durch Dekarboxylierung von Acetoacetat, siedet bei 56°C und ist sehr gut wasserlöslich. Aceton stellt ein Stoffwechselendprodukt dar und wird über die Lungen abgeatmet, nur geringe Anteile werden renal eliminiert [37].

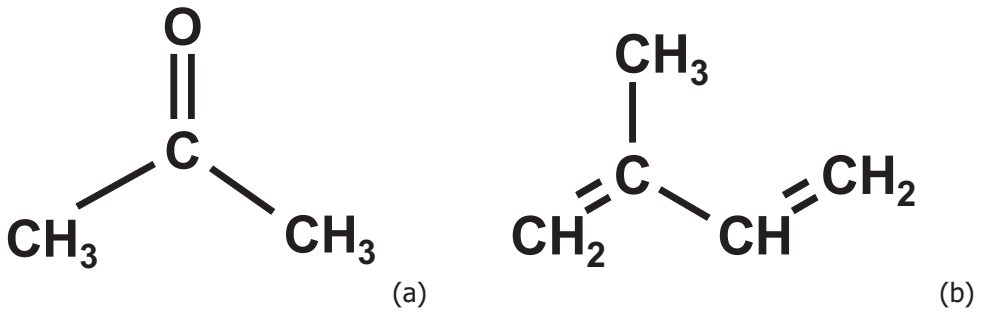

Abb. 3a, b: Strukturformeln von Aceton (a) und Isopren (b)

Normalerweise ist die Glykolyse der Hauptweg der Energiegewinnung im menschlichen Körper. Kommt es unter anaeroben Bedingungen, katabolen Zuständen oder bei Insulinmangel zu einer Störung in diesem Hauptenergiegewinnungsweg, ist der Organismus in der Lage, seine Energiegewinnung umzustellen. Dazu werden in großem Maße Proteine und vor allem Fette abgebaut. Durch β-Oxidation der Fettsäuren entsteht Acetyl-CoA. Dieses kann jedoch nicht in den Citratzyklus eintreten, da sein Reaktionspartner, das Oxalacetat, aufgrund der gestörten Glykolyse kaum vorhanden ist.

Als Ausweg kommt es in der Leber zur *Ketogenese* in dessen Folge Acetoacetat entsteht, welches entweder zu β-Hydroxybutyrat reduziert oder zu Aceton decarboxyliert werden kann. Acetoacetat und β-Hydroxybutyrat können als Energieträger über den Blutkreislauf in die Körperperipherie transportiert und dort in den Citratzyklus eingebracht werden [37].

Ein Ansteigen der Acetonkonzentration wurde außer bei diabetischer Stoffwechsellage auch bei chronischer Herzinsuffizienz [38], beim Fasten und Hungern [39, 40] und beim Auftreten eines ARDS [25] beobachtet, letzteres vermutlich durch einen gesteigerten Metabolismus [41]. Aceton kann als Marker für katabole Zustände bei langen Aufenthalten auf einer Intensivstation, nach operativen Eingriffen und bei Krebserkrankungen dienen [42].

Isopren ist eine volatile, schlecht wasserlösliche Substanz mit der chemischen Bezeichnung 2-Methyl-1,3-Butadien. Isoprenoide dienen als Grundbausteine von Cholesterin, Steroidhormonen, Vitaminen der D-Gruppe und der Gallensäuren. Sie spielen eine wesentliche Rolle im Lipidstoffwechsel des menschlichen Organismus. 1984 gelang DENERIS, STEIN und MEAD der erste Nachweis, dass Isopren aus einer nichtenzymatischen Reaktion aus Isopentenyl- oder Dimethylallylpyrophosphat entsteht und damit Bestandteil des Mevalonkreislaufs im Rahmen der Cholesterinsynthese ist [43, 44].

Demnach ist Isopren als Nebenprodukt der Cholesterinsynthese zu betrachten, das aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit und seines niedrigen Siedepunktes von 34 °C über die Lungen ausgeschieden wird. Durch die enge Verknüpfung mit dem Cholesterinkreislauf ist das ausgeatmete Isopren in hohem Maße von Nahrungs- und Essgewohnheiten abhängig [39]. Des Weiteren wird Isopren eine Rolle beim Aufrechterhalten des Schlafes zugesprochen [13, 45]. Ein Anstieg des Isoprens findet sich bei Myokardinfarkten [46], bei Ozonexposition [47] und im Rahmen der Dialyse [48, 49]. Eine Verminderung tritt beim ARDS, bei Pneumonien [25] und bei chronischer Herzinsuffizienz [50] auf. Auch maligne Veränderungen der Lunge scheinen über eine Veränderung der Isoprenkonzentration erkennbar zu sein [51].

1.3 Die alveoläre Elimination von Substanzen

In den Alveolen diffundiert der Sauerstoff entlang seines Partialdruckgradienten in die Lungenkapillaren und wird weiter mit dem Blut in die Körperperipherie transportiert. Dort gibt das Blut wieder der Partialdruckdifferenz folgend den Sauerstoff ab und sammelt hauptsächlich CO_2, aber auch andere Stoffwechselmetabolite wie z.B. Aceton und Isopren ein. Diese Stoffe werden konvektiv, d.h. durch Mitführung im Transportmedium Blut zur Lunge gebracht und dort nach Übertritt in die Alveolen abgeatmet [52].

1.3.1 Ventilations-Perfusions-Verhältnisse

Durch Beeinflussung durch den hydrostatischen Druck oder bei krankhaften Veränderungen in der Lunge kommt es zu Unterschieden in Perfusion und Ventilation in den einzelnen Lungenabschnitten. Von der *Totraumventilation*, die den anatomischen Totraum beschreibt, ist der *alveoläre Totraum* begrifflich abzugrenzen. Dieser umfasst das Volumen derjenigen Ventilation, welches in nichtdurchblutete Alveolen gelangt und somit nicht zum Gasaustausch beiträgt. Dem gegenüber steht das Blut, welches *nichtventilierte* Abschnitte der Lunge perfundiert und dadurch ebenfalls nicht am Gasaustausch teilnimmt. Dieser Anteil wird *Rechts-Links-Shunt* oder auch *venöse Beimischung* genannt. Der Umfang der *Totraumventilation* bestimmt den Anteil des CO_2, welcher abgeatmet wird. Das Ausmaß der *venösen Beimischung* bestimmt den Umfang der Oxygenierung.

1.3.2 Einfluss von physiologischen Parametern auf die alveoläre Elimination

Die Atmung und damit die Exhalation der Gase passt sich den physiologischen Gegebenheiten an. Bei körperlicher Betätigung führen ein gesteigertes HZV zu einem vermehrten Antransport in die Lunge, diese reagiert mit einer Tachypnoe um die Gase abzuatmen. Dadurch wird auch der bei Anstrengung zusätzlich benötigte Sauerstoff bereitgestellt. Atemfrequenz und Herzzeitvolumen stellen somit zwei gekoppelte Größen dar [53]. Eine singuläre Erhöhung der Atemfrequenz führt zu einer vermehrten Elimination von Gasen. Dies ist deutlich an der Hypokapnie bei Tachypnoe zu sehen. Auch die Konzentration anderer Gase sinkt unter einer Atemfrequenzerhöhung [54]. Umgekehrt hat ein vermindertes Abatmen einen Anstieg der Gase in der Alveole zur Folge. Beispielhaft dafür ist die Hyperkapnie bei schweren Lungenerkrankungen (z.B. COPD). Die Elimination der Gase hängt also in großem Maße vom Herzzeitvolumen und dem

Atemminutenvolumen ab. Spezielle Atemmuster wie Tachy- und Bradypnoe bei Störungen im Säure-Basen-Haushalt oder Krankheiten wie Schlafapnoe und CHEYNE-STOKES-Atmung beeinflussen die Eliminationsrate von Gasen. Bei künstlich beatmeten Patienten wird das Atemmuster durch die Einstellung am Ventilator bestimmt. Dabei sind Atemfrequenz, Atemzugvolumen und das Inspirations-Exspirations-Verhältnis variable Größen.

Ein besonderes Atemmuster bei Spontanatmung ist das Luftanhalten. Dabei hält der Proband das Thoraxkavum bei einem bestimmten Volumen „fest“ und verhindert damit die Ausatmung. Unterdessen geht der „Antrieb“ des Atemzentrums aber weiter, tonische Muskelkontraktionen des Zwerchfells und der Atemhilfsmuskulatur sind auch während des Luftanhaltens zu finden [55, 56]. Durch die fehlende Elimination kommt es zu einem Anstieg des pCO_2 in der Alveole. Bei unveränderter Stoffwechselaktivität steigt der Partialdruck um 3-6 mmHg je Minute. Das sich ansammelnde Kohlendioxid limitiert schließlich die Apnoe, bei untrainierten Personen setzt ab einem pCO_2 von ca. 50 mmHg die Atmung wieder ein [57]. Kommt es während des Atemanhaltens zu einer zusätzlichen Steigerung der Kohlendioxidproduktion (z.B. bei körperlicher Aktivität) steigt auch der pCO_2 in der Alveole entsprechend an [58, 59, 60, 61].

Die Abhängigkeit der Konzentration der volatilen organischen Substanzen in der Ausatemluft vom Atemanhalten ist bisher nicht systematisch untersucht worden. LÄRSTAD fand einen Anstieg von Isopren und Pentan nach 20 Sekunden Luftanhalten [62].

1.4 Zusammenfassung der aktuellen Probleme der Atemgasanalytik

Obwohl bereits geringe Konzentrationen flüchtiger Substanzen in der Ausatemluft detektiert werden können, bereitet die zuverlässige und reproduzierbare Quantifizierung noch große Probleme: Hohe Konzentrationen an Wasser und einzelnen Substanzen wie volatilen Anästhetika im Atem sind eine Ursache der Schwierigkeiten [31]. Ebenfalls schwierig ist die Interpretation von Ergebnissen, wenn die gemessenen Substanzen endogen erzeugt werden und gleichzeitig in der Umgebungsluft vorkommen. Fundierte Kenntnisse über Herkunft und Entstehung der Substanzen sind daher unerlässlich.

Gründe für die in verschiedenen Studien voneinander abweichenden Substanzkonzentrationen sind sowohl patienten- als auch methodenbedingt. Inter- und intraindividuelle Variabilitäten können durch Rauchverhalten, den Gesundheitszustand, das Arbeits- und Freizeitumfeld und durch aus der Umgebung aufgenommene Verbindungen hervorgerufen werden. Wurde die Probe gemischt-exspiratorisch gewonnen, wird ein erheblicher Teil der nicht am Gasaustausch beteiligten Luft mit gemessen. Bei rein alveolären Proben finden sich daher andere Konzentrationsverhältnisse.

Das komplexe Zusammenspiel vieler Faktoren bei der pulmonalen Elimination der Substanzen ist ursächlich für die große Schwankungsbreite der Ergebnisse. Eine Größe, welche die Abhängigkeit von diesen Faktoren erfasst und damit zur Normierung verwendet werden kann, wäre daher wünschenswert.

1.5 Aufgabenstellung

Der Einfluss des Luftanhaltens als Extrembeispiel eines physiologischen Atmungsparameters auf die Konzentration flüchtiger Substanzen in der Atemluft ist Gegenstand dieser Arbeit. Dazu sollten folgende Problemstellungen mit einem einfach zu handhabendem Abnahmeverfahren untersucht werden:

1. *Gibt es eine Abhängigkeit der Ergebnisse der Atemgasanalyse vom Atemmuster bzw. der Zeit des Luftanhaltens vor der Probenabnahme?*

2. *Hängen die CO_2-Analyseergebnisse in der gleichen Weise vom Atemmuster ab wie die der volatilen organischen Verbindungen (VOC) und kann Kohlendioxid damit als Normierungsgröße dienen?*

3. *Ist das hier vorgestellte Abnahmeverfahren einfach genug, um eine praktische klinische Handhabung zu gewährleisten und gleichzeitig genau genug, um verlässliche und richtige Ergebnisse zu liefern?*

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die Atemgasproben von freiwilligen Probanden nach verschiedenen Zeiten des Luftanhaltens aufgefangen, die Konzentrationen von Aceton und Isopren gemessen und einzeln und in Bezug auf das endexspiratorische Kohlendioxid ausgewertet. Gleichzeitig erfolgte die Bewertung bestimmter physiologischer Eigenschaften der Probanden.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 31 gesunde Probanden nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung untersucht. Zur Berücksichtigung unterschiedlicher individueller Dispositionen wurden vor der Untersuchung folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht mit Berechnung des *Body-Mass-Index* (BMI), eventuelle chronische Krankheiten und regelmäßige Medikation, Vorschädigung des Atemapparates bzw. der Luftwege, Rauchverhalten sowie die Frage nach Leistungssport.

Die Probanden waren zwischen 20 und 46 Jahren alt (27,7 ± 5,4), davon waren 13 männlichen und 20 weiblichen Geschlechts (m:w = 1:1,54). Der *Body-Mass-Index* (BMI = Körpergewicht [kg]/Körperhöhe [m]²) lag zwischen 18,9 und 27,1 (22,1 ± 2,1). Fünf Probanden gaben an, regelmäßig zu rauchen (über 10 Zigaretten je Woche), fünf weitere taten dies gelegentlich (unter 10 Zigaretten je Woche) und 20 waren Nichtraucher. Ein Proband gab Vorschäden der Lunge und der Niere an („verminderte Diffusionswerte“, Obstruktion, Systemischer Lupus Erythematodes mit Z.n. Nieren-Transplantation). Ein weiterer Proband litt unter insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Vier Probanden gaben an, in früheren Jahren Leistungssport betrieben zu haben (Schwimmen, Leichtathletik, Rugby). Die Tabelle 1 zeigt die demografischen Daten der Probanden.

2.2 Gewinnung der Atemgasproben

2.2.1 Ort der Messungen

Nach Aufklärung und Einwilligung erfolgte die Untersuchung und Abnahme der Atemproben von 31 Probanden an zwei verschiedenen Orten: 14 Probanden wurden in einem ruhigen Dachzimmer in der Klinik für Anästhesiologie gemessen, die anderen 17 in einem ebenfalls ruhigen Raum im Forschungslabor. Die Zimmertemperaturen lagen zwischen 22 und 25 °C. Um die typischen Raumbedingungen an den Abnahmeorten zu berücksichtigen, wurde ebenfalls eine Probe der Raumluft genommen. Es wurde auf eine ruhige Abnahmeatmosphäre geachtet, die Zimmer wurden gut belüftet.

Tab. 1: Demografische Daten der untersuchten Probanden. Legende: BMI= Body-Mass-Index, RV= Rauchverhalten (j= ja, g= gelegentlich (<10/Woche), n= nein), LS= Leistungssport, 1) 8 Jahre Schwimmen, 2) 6 Jahre Schwimmen, 3) 7 Jahre Leichtathletik, 4) 3 Jahre Rugby, KH= chronische Krankheiten, 5) Heuschnupfen, 6) insulinpflichtiger Diabetes mellitus, 7) verminderte Diffusionswerte in der Lunge, Z.n. Nieren-Transplantation, Systemischer Lupus Erythematodes, umfangreiche Dauermedikation, AO= Abnahmeort, 8) Abnahmeort 1: Dachzimmer in der Klinik für Anästhesiologie der Universität Rostock, 9) Abnahmeort 2: Seminarraum des Experimentellen Forschungszentrums der Universität Rostock.

Nr.	Proband	Alter	Geschl.	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI	RV	LS	KH	AO
1	SK	27	m	183	66	19,7	n	nein	keine	8)
2	GD	26	w	170	60	20,8	n	nein	keine	8)
3	DW	27	w	155	65	27,1	n	nein	keine	8)
4	CM	27	m	185	90	26,3	n	nein	keine	8)
5	CG	31	m	197	77	19,8	n	nein	keine	8)
6	CD	27	w	173	61	20,4	g	nein	keine	8)
7	SL	25	w	173	61	20,4	n	nein	keine	8)
8	JS	46	m	178	78	24,6	n	nein	5)	8)
9	SW	24	w	179	71	22,2	g	nein	keine	8)
10	JD	26	m	176	72	23,2	g	nein	keine	8)
11	SK-2	21	w	160	58	22,7	n	nein	keine	8)
12	KA	30	w	171	69	23,6	n	nein	keine	8)
13	JK	25	w	164	55	20,4	n	1)	keine	8)
14	JA	25	w	169	59	20,7	n	nein	keine	8)
15	KW	31	w	168	63	22,3	n	2)	6)	9)
16	EK	46	w	166	61	22,1	n	nein	keine	9)
17	AS	23	w	160	52	20,3	g	3)	keine	9)
18	OD	32	m	194	79	21,0	n	nein	7)	9)
19	SG	27	w	170	64	22,1	n	4)	keine	9)
20	CBP	31	w	180	65	20,1	n	nein	keine	9)
21	GK	38	w	176	64	20,7	n	nein	keine	9)
22	BF	24	w	164	64	23,8	n	nein	keine	9)
23	PM	27	m	174	73	24,1	g	nein	keine	9)
24	NW	26	w	173	62	20,7	n	nein	keine	9)
25	HS	28	m	186	85	24,6	n	nein	keine	9)
26	CBB	25	m	194	90	23,9	n	nein	keine	9)
27	JAS	26	m	189	75	21,0	j	nein	keine	9)
28	SH	23	w	166	52	18,9	j	nein	keine	9)
29	AF	20	m	175	65	21,2	j	nein	keine	9)
30	SN	26	m	190	81	22,4	j	nein	keine	9)
31	CF	24	w	161	68	26,2	j	nein	keine	9)

2.2.2 Aufbau der Entnahmeapparatur

In der Abbildung 4 ist die Entnahmeapparatur dargestellt. In der Mitte der Apparatur befand sich eine CO_2-Messzelle *(c)* mit angeschlossenem Kapnometer (CO_2-Monitor Capnogard, Firma Novametrix, Louisville, KY, USA) *(d)*. Auf der einen Seite der Messzelle war ein ungefähr 40 cm langer PVC-Schlauch angebracht *(b)*, an dessen

offenem Ende die Luft vom Probanden über ein Mundstück *(a)* eingeblasen wurde. An der anderen Seite der CO_2-Messzelle *(c)* war ein T-Stück *(e)* aus Edelstahl angebracht, an dessen Oberseite sich eine Öffnung mit Luer-Lock-Verschluss befand.

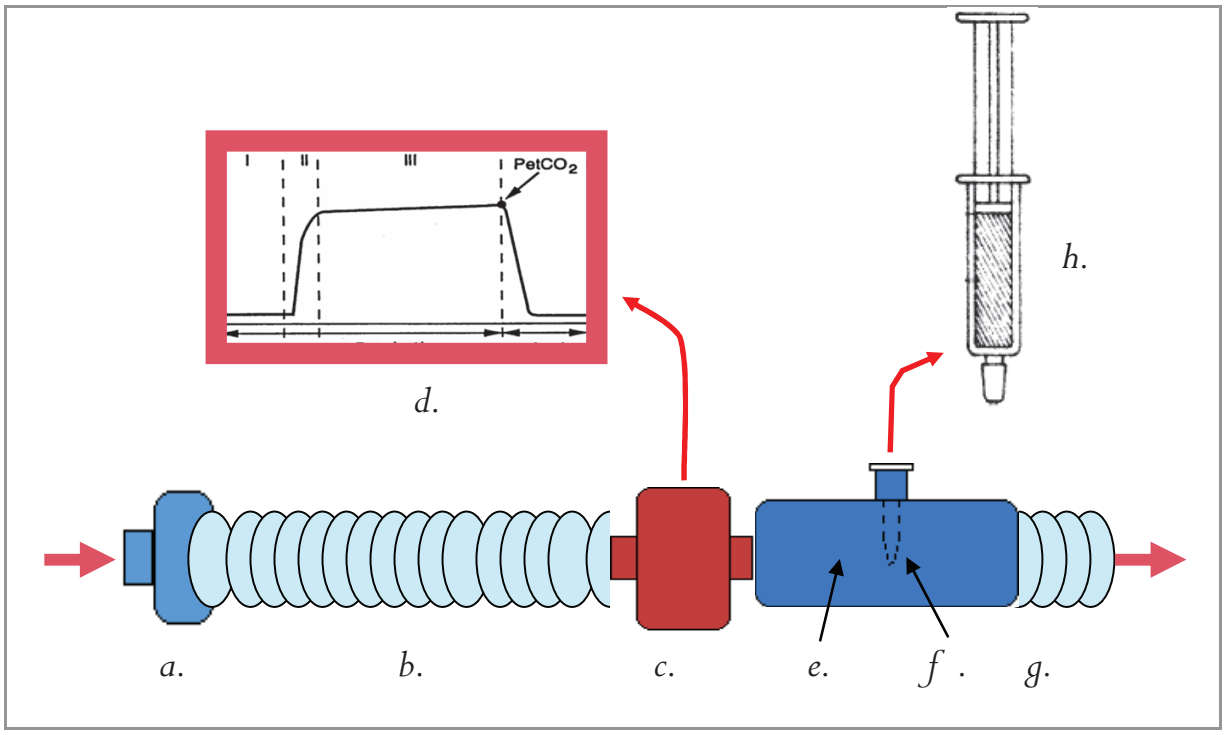

Abb. 4: Entnahmeapparatur. Nähere Beschreibung im Text.

Der Auslass des Verschlusses endete nicht direkt an der Wand des T-Stückes, sondern in der Mitte des Lumens *(f)*, sodass eine Messung aus dem Mittelstrom erfolgte (Hauptstrommessung). An das T-Stück *(e)* schloss sich ein weiterer, ca. 30 cm langer, PVC-Schlauch an *(g)*. Durch ihn sollte verhindert werden, dass bei der Aspiration der Atemprobe artifiziell Umgebungsluft angesaugt wurde.

Wurde die Ausatemluft nun in das Mundstück *(a)* eingeblasen, maß die Messzelle *(c)* über das angeschlossene Kapnometer *(d)* den CO_2-Gehalt der Luft. Technisch bedingt kam es dabei zu einer Verzögerung von ca. 100 ms zwischen Messung in der Messzelle und Darstellung auf dem Kapnometer. Bei Erreichen des Plateaus des Kapnogramms und damit des alveolären Anteils der Ausatemluft im System, wurde über eine am Luer-Lock-Verschluss des T-Stücks *(e)* angebrachte sterile Glasspritze *(h)* die Atemgasprobe entnommen. Die restliche Luft wurde an der seitlichen Öffnung des T-Stücks ausgeblasen. Als Probenbehälter fanden Glasröhrchen mit einem Teflon-Silikon-Septum Verwendung.

2.2.3 Abnahmetechnik

Der Proband saß an einem Ende der Apparatur. Nach Inspiration wurde die Luft über verschiedene Zeiten (t= 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 80 Sekunden) angehalten und danach über das Schlauchsystem abgegeben, wobei die Gasproben über das T-Stück entnommen wurden. Die Probanden wurden aufgefordert, bei tiefer, aber nicht maximaler Inspiration die Luft mit zugehaltener Nase anzuhalten. Nach abgelaufener Zeit bliesen sie die Luft langsam und gleichmäßig in das Schlauchsystem. Das Kapnometer registrierte den CO_2-Anteil der Ausatemluft. In Abbildung 1 ist ein solches exspiratorisches Kapnogramm wiedergegeben.

Um den alveolären Anteil der Ausatemluft abzunehmen und nicht artifiziell das Totraumvolumen der Atemwege oder des Schlauchsystems zu messen, wurde abgewartet bis sich das Kohlendioxid im Kapnometer auf ein Plateau eingestellt hatte. Nun wurden über das T-Stück 10 ml des Atemgases in die Glasspritze gezogen. Die so gewonnene Probe wurde unmittelbar danach mit einer auf die Spritze gesetzten Kanüle durch das Teflonseptum in die unmittelbar vorher evakuierten Glasröhrchen abgegeben. Die einzelnen Glasfläschchen wurden mit den Initialen der Probanden sowie den entsprechenden Zeiten versehen.

Zur Messung der in der Raumluft vorhandenen Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen wurde ein Sammelgefäß mehrmals im Raum geschwenkt, danach verschlossen und ebenfalls der Analyse zugeführt.

2.3 Analyse der Atemgasproben

2.3.1 Präkonzentration

Die Präkonzentration der volatilen Substanzen aus den Atemgasproben erfolgte mit Hilfe der Festphasenmikroextraktion (SPME). Die in den Probengefäßen vorhandenen Atemgasproben wurden zunächst mit einem internen Standard (2,3-Dimethylbutadien) versetzt und anschließend in einem Heizmodul (Firma Pierce, Rockford, IL, USA) 30 min lang auf 40 °C erwärmt. Ebenso wurde eine mit Carboxen und Polydimethylmethoxysilane (PDMS) beschichtete Faser im Inlay (Einlass) des Chromatographen 30 min lang bei 285 °C vorbereitet. Schließlich wurde diese Faser durch das Teflonseptum des Probengläschens geführt und dort für 5 Minuten belassen und agitiert.

2.3.2 Desorption, Trennung, Identifizierung und Quantifizierung der Substanzen

Zur Desorption der Substanzen wurde die SPME-Faser für 2 min in das auf 270 °C vorgeheizte Inlay des Gaschromatographen (CX 3400 Varian, Walnut Creek, CA, USA) überführt. Dabei wurden die während der Präkonzentration adsorbierten Substanzen im Trägergasstrom auf die Säule überführt. Initial wurde das gesamte Trägergas (Helium 0,7 bar) im so genannten *splitless*-Modus auf die GC-Säule geleitet. Nach 60 Sekunden wurde dann das durch das Inlay fließende Gas so aufgeteilt, dass 1 Teil direkt auf die Säule und 20 Teile auf den Ausgang (Split 1:20) geleitet wurden. Die Trennung der Substanzen erfolgte über eine Kapillarsäule (Poraplot Q-HT, 30 m Länge, 0,32 mm ID, Firma Chrompack, Middleburg, Holland). Die Säulentemperatur betrug initial 50 °C für 2 min und wurde dann um 10 °C je Minute auf schließlich 180 °C gesteigert. Anschließend erfolgte eine Temperatursteigerung von 8 °C je Minute auf 220 °C, welche für 2 min konstant gehalten wurde.

Im letzten Schritt wurden die aufgetrennten Substanzen mittels Massenspektrometrie (MS) identifiziert. Dazu wurde ein *Ion-trap*-Massenspektrometer (Saturn 2000, Firma Varian, Palo Alto, USA) als Detektor verwendet. Durch Elektronenstoßionisation mit 70 eV erfolgte die Ionisation. Die Substanzen wurden daraufhin anhand ihrer Massenspektren im *TIC (Total Ion Count)*-Modus identifiziert. Die Quantifizierung erfolgte über die Erkennung charakteristischer Fragmente der einzelnen Substanzen und deren Vergleich mit Eichmessungen. Durch das spezielle *Ion-trap*-Prinzip ergaben sich Verschiebungen im Ionisationsmuster im Vergleich zur konventionellen *Quadrupol*-Massenspektrometrie. Eine Substanzidentifizierung durch Vergleich von *Ion-trap*-Massenspektren mit konventionellen Datenbanken (z.B. National Institute of Standardization, NIST) war daher nur begrenzt möglich. Aus diesem Grund wurde die Identifizierung der in dieser Studie verwendeten Substanzen durch Referenzmessungen mit den Reinsubstanzen bestätigt. Die hierbei angenommenen Massenzahlen der untersuchten Substanzen betrugen 58 für Aceton und 67 für Isopren.

2.3.3 Korrektur auf einen internen Standard

Die Ergebnisse der Kohlendioxidmessung wurden vom Kapnometer abgelesen und konnten direkt weiter verwendet werden. Die Ergebnisse der Acetonmessung wurden nach Abnahme der Proben und Analyse wie in Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2 beschrieben erhalten.

Mit den Isoprenwerten wurde zunächst ebenso verfahren. Anschließend an die Analyse erfolgte die Korrektur auf einen internen Standard (2,3-Dimethylbutadien).

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung untersucht. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden das arithmetische Mittel (Mittelwert) sowie die Standardabweichung und der Standardfehler berechnet. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Median und als Streumaß die 25%- und 75%-Perzentile angegeben. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Daten wurde die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) berechnet.

2.4.2 Statistische Tests

Bei nichtnormalverteilten Daten wurden als nichtparametrische Verfahren der Test nach FRIEDMAN als Vortest, der Test nach WILCOXON bei verbundenen Daten in 2 Gruppen und der Test nach STUDENT-NEWMAN-KEULS bei verbundenen Daten in mehreren Gruppen angewendet.

Der FRIEDMAN-Test wurde als Vortest verwendet. Mehrere verbundene Stichproben von Messwerten wurden verglichen. Geprüft wurde die Nullhypothese, dass zwischen den Messwerten kein Unterschied bestehe. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ galt als statistisch signifikant. Wenn beim Friedman-Test die Nullhypothese auf dem 5%-Signifikanzniveau abgelehnt werden konnte, wurden mittels des Tests nach STUDENT-NEWMAN-KEULS die Mediane der verschiedenen Stichproben paarweise verglichen. Geprüft wurde die Nullhypothese, dass zwischen den Medianen kein Unterschied bestehe. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ galt als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit des Versuchsablaufes und der Datengewinnung zu untersuchen, wurden bei einigen Probanden die 20-Sekunden-Werte mehrmals hintereinander gemessen. Bei 4 Probanden achtmal (Proben 20-0 bis 20-7), bei 5 Probanden viermal (Proben 20-0 bis 20-3). Die zugrunde liegenden Werte sind in den Tabellen A1, A2 und A3 im Anhang aufgelistet. Die Variationskoeffizienten zeigt Tabelle 2.

Tab. 2: Variationskoeffizienten für die untersuchten Substanzen.

Substanz	Variationskoeffizient
CO_2	0,03%
Aceton	0,19%
Isopren	0,51%

3.2 Inspiratorische Konzentrationen

An beiden Abnahmeorten wurden die inspiratorischen Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen gemessen. Dazu wurde das Sammelgefäß geöffnet und mehrmals im Raum geschwenkt. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 3 aufgelistet. Am Abnahmeort 1 wurden die Probanden 1-14 gemessen, am Abnahmeort 2 die Probanden 15-31 (siehe Tabelle 1).

Tab. 3: Raumluftkonzentrationen [nmol/l] an den Abnahmeorten.

	Abnahmeort 1	Abnahmeort 2
Aceton	1,06	0,68
Isopren	0,14	0,09

3.3 Kohlendioxid (CO_2)

3.3.1 Endtidale CO_2-Partialdrücke

Die Tabelle 4 zeigt die endtidalen CO_2-Partialdrücke der gesunden Probanden. Die Probanden 1-26 sind Nichtraucher oder Gelegenheitsraucher mit weniger als 10 Zigaretten je Woche. Die Probanden 27-31 sind Raucher (regelmäßig über 10 Zigaretten je Woche).

Tab. 4: Endtidale CO_2-Partialdrücke [kPa] der einzelnen Probanden zu den angegebenen Abnahmezeitpunkten (t[s] nach Luftanhalten). Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n = Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt.

Nr.	Proband	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	4,9	4,9	5,0	5,1	5,2	5,5	5,2	5,6	5,9	5,9	6,0
2	GD	4,9	5,2	5,5	5,0	5,2	5,2	5,6	5,6	6,0	6,3	6,5
3	DW	4,2	4,2	4,4	4,4	5,1	5,1	5,0	5,3	5,5	5,6	5,6
4	CM	4,8	5,6	5,2	5,7	5,8	6,2	6,3	5,9	6,0	6,0	5,9
5	CG	4,6	5,0	5,2	5,2	5,4	5,0	5,4	5,6	5,5	5,6	5,9
6	CD	4,2	4,4	4,2	4,6	4,7	5,5	6,0	5,7	5,9	6,1	6,0
7	SL	3,9	4,6	4,6	4,2	5,1	5,0	5,5	5,5	5,8	5,2	5,8
8	JS	4,3	4,6	5,2	5,0	5,9	5,7	5,6	5,9	6,4	6,4	7,0
9	SW	5,1	5,2	5,5	5,5	5,4	5,6	5,6	5,8	4,7	5,8	6,3
10	JD	4,4	4,8	4,7	5,0	4,8	5,2	4,8	4,9	4,9	5,1	4,9
11	SK-2	4,7	5,3	5,1	5,6	5,8	5,4	6,0	6,0	6,1	5,5	k
12	KA	5,4	5,7	5,8	5,6	6,1	5,7	6,7	6,8	6,8	k	k
13	JK	5,0	5,3	5,6	5,6	5,9	6,1	5,8	6,0	6,2	6,1	k
14	JA	4,5	4,7	5,2	5,5	4,6	4,9	5,2	5,8	6,2	6,0	k
15	KW	4,4	5,0	5,4	5,9	6,2	6,3	6,2	5,9	6,1	k	k
16	EK	3,9	4,8	4,5	5,0	5,0	4,8	5,1	5,0	5,0	5,0	5,2
17	AS	4,2	4,4	4,4	4,2	4,1	4,4	4,4	4,4	4,5	4,4	4,4
18	OD	4,1	4,6	4,6	4,4	5,0	5,2	5,3	5,3	5,3	5,4	5,8
19	SG	4,5	4,4	4,1	4,4	5,4	5,5	5,6	5,8	5,7	6,0	5,8
20	CBP	3,6	3,9	4,4	4,6	4,6	4,7	4,9	5,2	5,6	5,6	5,8
21	GK	4,5	4,8	4,8	5,6	4,8	5,6	5,6	5,6	5,6	5,3	k
22	BF	4,1	4,6	4,6	4,2	4,9	4,5	4,7	4,9	5,8	6,2	k
23	PM	4,9	5,9	5,8	5,5	6,0	6,0	6,0	6,4	6,2	6,4	6,4
24	NW	3,2	3,8	3,8	4,4	5,0	5,3	5,4	5,6	5,6	6,0	6,0
25	HS	5,0	4,8	5,1	5,2	5,6	5,4	5,4	5,8	6,0	6,1	6,2
26	CBB	4,7	5,0	5,6	5,9	5,6	5,4	5,5	6,3	6,0	6,2	6,2
27	JAS	5,1	5,0	5,1	5,7	5,9	6,0	6,0	6,2	6,7	6,8	7,2
28	SH	4,8	4,4	5,0	5,2	5,0	5,0	5,0	4,8	6,1	6,0	6,6
29	AF	5,2	5,7	5,6	6,2	6,2	6,8	6,8	6,4	6,7	k	k
30	SN	4,8	5,1	5,3	5,2	5,5	5,5	5,6	5,8	5,6	5,4	6,5
31	CF	4,7	5,6	5,6	5,6	5,7	5,4	5,9	5,9	4,9	k	k
Median		4,6	4,8	5,1	5,2	5,4	5,4	5,6	5,8	5,9	6,0	6,0
25%-Perzentile		4,2	4,6	4,6	4,6	5,0	5,0	5,2	5,3	5,5	5,4	5,8
75%-Perzentile		4,9	5,2	5,5	5,6	5,8	5,7	6,0	5,9	6,1	6,1	6,4
n		31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	23

Die fehlenden 60- und 80-Sekunden-Werte bei den Probanden 11, 12, 13, 14, 19, 21, 22 und 25 sind menschlicher Ursache. Die Probanden konnten nicht so lange die Luft anhalten. Aufgetragen in einem Box-Plot zeigt Abbildung 5 die Verteilung der Medianwerte der endtidalen CO_2-Werte zu den angegebenen Abnahmezeiten.

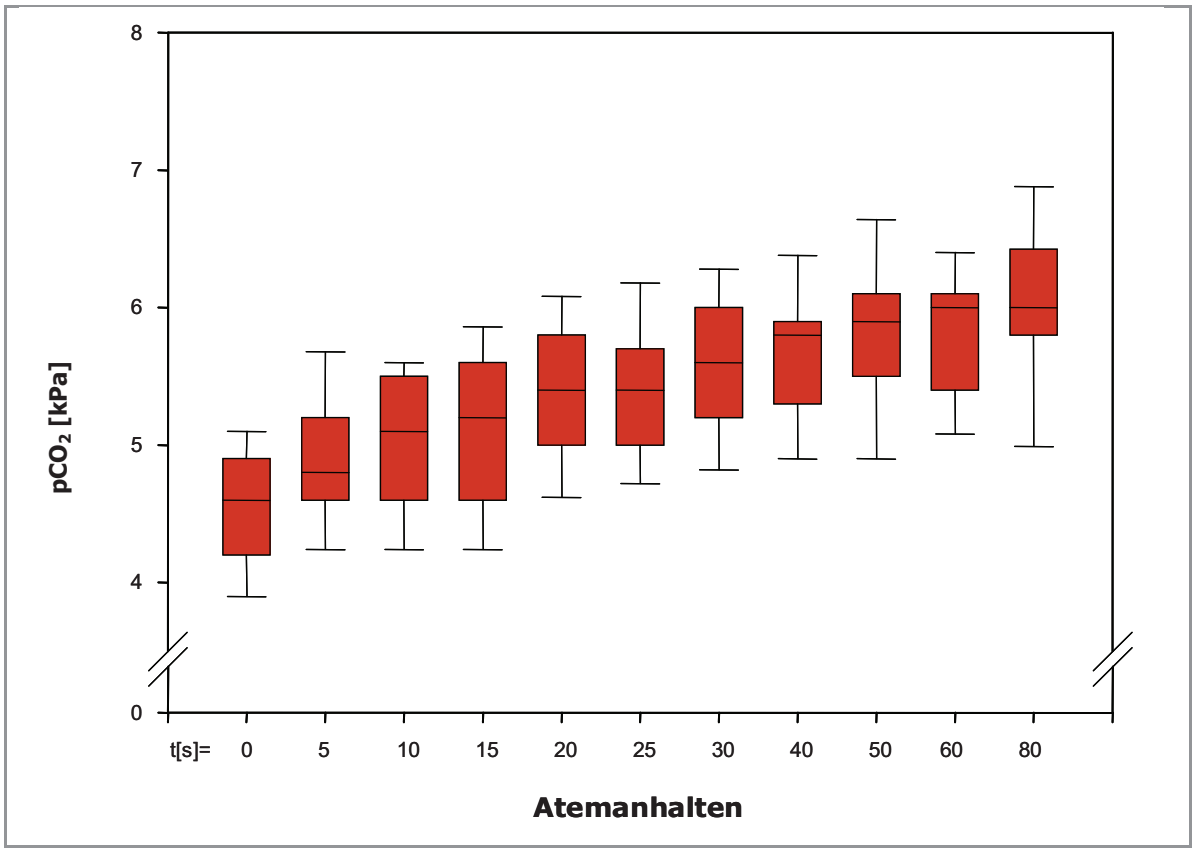

Abb. 5: Box-Plot der Mediane der endtidalen CO_2-Partialdrücke [kPa] bei Messungen an 31 Probanden zu den Abnahmezeitpunkten 0-80 Sekunden. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Partialdrücke des Kohlendioxids in kPa. Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie die 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

3.3.2 Vergleich der CO_2-Partialdrücke zu den unterschiedlichen Abnahmezeiten

Der Normalverteilungstest verlief negativ, die Werte sind nicht normalverteilt. Der FRIEDMAN-Test (Vortest) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianwerten der Partialdrücke zu den unterschiedlichen Abnahmezeiten ($p<0,0001$). Die

Ergebnisse des paarweisen Medianvergleichs der endtidalen Partialdrücke mittels des STUDENT-NEWMAN-KEULS-Tests zeigt Tabelle A4 im Anhang.

3.3.3 Vergleich Raucher vs. Nichtraucher

Der Vergleich der CO_2-Werte der Probanden 1-26 (Nichtraucher, n=26) gegenüber den Probanden 27-31 (Raucher, n=5) zu den einzelnen Abnahmezeiten ergab nach dem WILCOXON-Test keine signifikanten Unterschiede.

3.3.4 Vergleich männliche Probanden vs. weibliche Probanden

Der Vergleich der CO_2-Werte der männlichen Probanden (n=12) gegenüber den weiblichen Probanden (n=19) ergab nach dem WILCOXON-Test keine signifikanten Unterschiede.

3.4 Aceton

3.4.1 Alveoläre Acetonkonzentrationen

Die exspiratorisch ermittelten Acetonkonzentrationen zeigen teilweise deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden, sie unterscheiden sich mitunter um das Zehnfache. Tabelle 5 zeigt die absoluten Acetonkonzentrationen der Probanden.

Tab. 5: Absolute alveoläre Konzentrationen von Aceton [nmol/l] zu den in der Kopfzeile angegebenen Abnahmezeitpunkten. Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Probanden, k = kein Wert ermittelt.

Nr.	Proband	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	3,57	3,98	4,47	4,00	3,88	3,59	3,88	4,33	3,90	3,97	4,31
2	GD	4,43	k	11,00	10,53	9,90	6,76	3,71	3,74	3,69	3,72	3,83
3	DW	3,67	4,38	4,31	4,33	4,40	4,24	4,17	4,47	4,12	3,93	4,40
4	CM	4,66	4,57	4,29	4,07	4,19	4,29	4,45	3,81	4,16	4,00	4,19
5	CG	k	3,93	3,98	4,10	4,41	4,19	4,28	4,10	3,62	4,17	3,86
6	CD	3,43	3,45	3,34	2,76	2,98	3,40	3,45	3,50	3,10	3,16	3,14
7	SL	3,95	3,79	3,86	3,88	3,98	3,53	3,88	3,24	3,19	3,38	3,16
8	JS	3,17	2,91	3,03	2,83	3,12	2,98	3,00	3,16	3,10	2,98	2,88
9	SW	6,76	7,19	7,98	7,45	7,29	7,50	7,74	7,40	7,67	7,41	4,41
10	JD	14,24	17,98	18,07	17,29	19,50	18,24	18,81	18,64	17,88	19,16	17,90
11	SK-2	4,05	4,50	3,91	4,17	4,78	3,81	4,50	4,62	4,93	4,66	k
12	KA	4,52	5,12	5,88	5,90	5,66	4,79	4,48	5,90	5,40	k	k
13	JK	4,07	4,57	4,52	3,62	4,12	4,38	4,28	3,52	3,82	4,02	k
14	JA	2,93	2,97	2,67	3,31	3,09	3,31	3,17	2,79	3,38	3,40	k
15	KW	39,76	62,67	53,52	52,41	51,07	39,31	42,72	47,90	43,59	56,59	k
16	EK	8,53	7,40	6,48	4,40	5,29	7,05	5,90	6,79	3,22	2,95	3,19
17	AS	k	3,88	4,05	2,97	8,33	3,86	2,91	4,02	4,07	3,74	3,81
18	OD	2,48	2,55	2,57	2,33	2,36	2,66	4,26	2,10	1,86	1,83	2,22
19	SG	3,40	4,00	3,64	3,95	3,91	2,97	2,90	2,95	3,03	2,43	2,57
20	CBP	2,34	2,64	2,41	2,69	2,38	2,57	2,53	2,33	2,48	2,45	2,97
21	GK	3,66	2,64	2,55	2,78	3,50	3,45	2,59	3,00	2,88	2,91	k
22	BF	1,98	2,72	2,90	2,67	2,91	2,72	2,91	2,53	2,66	2,74	k
23	PM	5,86	3,78	3,62	1,07	3,43	3,50	3,34	3,33	2,98	3,07	1,57
24	NW	2,69	2,72	2,84	3,17	2,67	2,86	3,40	3,62	2,48	2,81	2,67
25	HS	2,09	2,26	2,05	1,45	1,72	1,17	1,43	1,17	1,33	1,45	1,41
26	CBB	0,50	0,52	0,47	0,48	0,53	0,57	0,43	0,48	0,55	0,45	0,60
27	JAS	3,22	1,16	k	1,21	1,16	1,03	1,28	1,22	1,31	5,22	0,97
28	SH	1,29	1,02	0,86	0,96	0,98	0,95	0,95	0,86	0,84	0,74	0,52
29	AF	1,74	0,90	3,00	1,52	1,36	1,50	1,59	1,93	1,78	k	k
30	SN	4,24	5,31	4,21	5,41	5,40	4,74	3,67	4,09	3,86	2,36	3,81
31	CF	3,05	2,67	2,95	2,88	2,53	2,81	2,38	2,48	1,31	k	k
Median		3,57	3,78	3,75	3,31	3,88	3,50	3,45	3,50	3,19	3,27	3,15
25%-Perzentile		2,69	2,65	2,86	2,68	2,60	2,77	2,74	2,51	2,48	2,67	2,31
75%-Perzentile		4,43	4,55	4,43	4,25	5,03	4,34	4,28	4,22	3,98	4,00	3,85
n		30	30	29	30	30	30	30	30	30	28	21

Aufgetragen in einem Box-Plot zeigt Abbildung 6 die Mediane der absoluten Acetonkonzentrationen aller Probanden zu den angegebenen Abnahmezeiten.

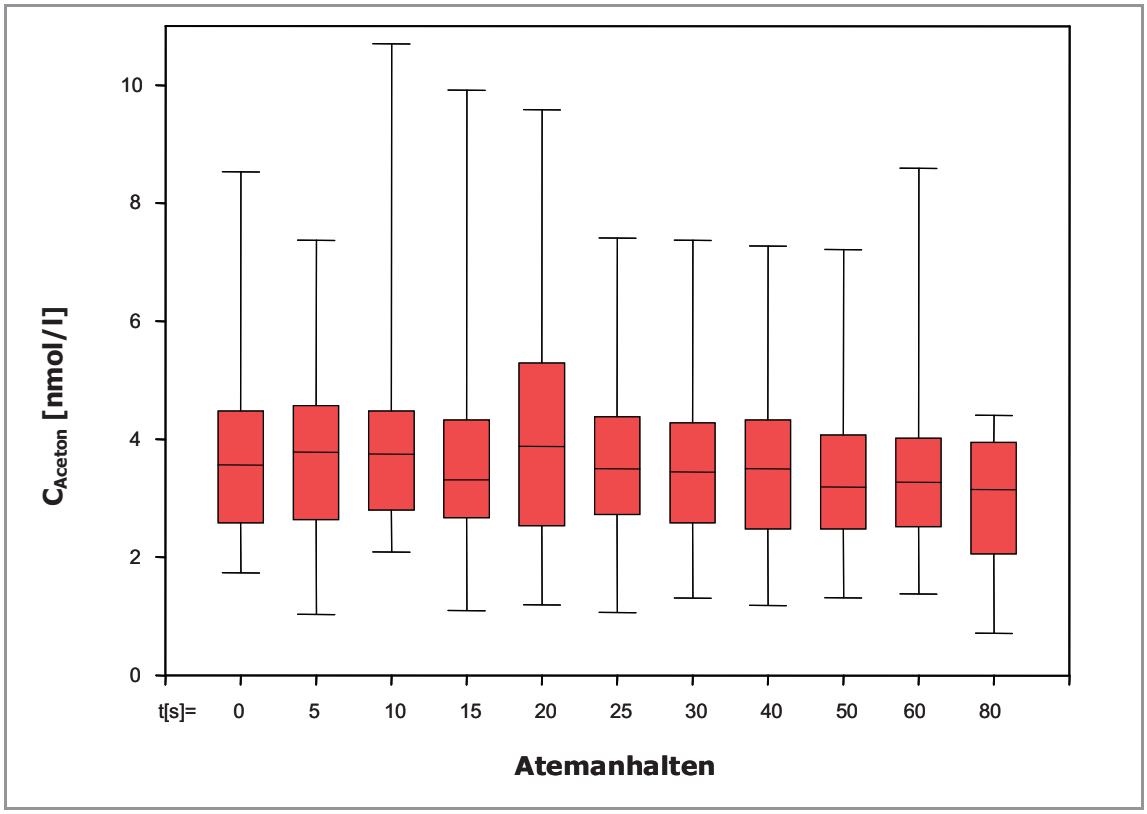

Abb. 6: Box-Plot der alveolären Acetonkonzentrationen (C_x) [nmol/l] bei Messungen an 31 Probanden zu den Abnahmezeitpunkten 0-80 Sekunden. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Konzentration des Aceton in nmol/l. Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie die 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

3.4.2 Normierung der Daten

Um die Daten interindividuell vergleichen zu können, wurden je Proband alle Werte auf den bei t= 5s ermittelten Wert normiert. Tabelle 6 zeigt die so erhaltenen Werte.

Tab. 6: Normierte Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05}). Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt. Proband 02 (GD) wurde bei dieser Normierung eliminiert, da bei ihm artifiziell kein 5-Sekunden-Wert ermittelt wurde.

Nr.	Proband	0	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	0,90	1,12	1,00	0,97	0,90	0,97	1,09	0,98	1,00	1,08
3	DW	0,84	0,98	0,99	1,00	0,97	0,95	1,02	0,94	0,90	1,00
4	CM	1,02	0,94	0,89	0,92	0,94	0,97	0,83	0,91	0,88	0,92
5	CG	k	1,01	1,04	1,12	1,07	1,09	1,04	0,92	1,06	0,98
6	CD	1,00	0,97	0,80	0,87	0,99	1,00	1,02	0,90	0,92	0,91
7	SL	1,04	1,02	1,02	1,05	0,93	1,02	0,85	0,84	0,89	0,83
8	JS	1,09	1,04	0,97	1,07	1,02	1,03	1,08	1,07	1,02	0,99
9	SW	0,94	1,11	1,04	1,01	1,04	1,08	1,03	1,07	1,03	0,61
10	JD	0,79	1,00	0,96	1,08	1,01	1,05	1,04	0,99	1,07	1,00
11	SK-2	0,90	0,87	0,93	1,06	0,85	1,00	1,03	1,10	1,03	k
12	KA	0,88	1,15	1,15	1,10	0,94	0,88	1,15	1,05	k	k
13	JK	0,89	0,99	0,79	0,90	0,96	0,94	0,77	0,84	0,88	k
14	JA	0,99	0,90	1,12	1,04	1,12	1,07	0,94	1,14	1,15	k
15	KW	0,63	0,85	0,84	0,81	0,63	0,68	0,76	0,70	0,90	k
16	EK	1,15	0,88	0,59	0,72	0,95	0,80	0,92	0,44	0,40	0,43
17	AS	k	1,04	0,76	2,15	1,00	0,75	1,04	1,05	0,96	0,98
18	OD	0,97	1,01	0,91	0,93	1,04	1,67	0,82	0,73	0,72	0,87
19	SG	0,85	0,91	0,99	0,98	0,74	0,72	0,74	0,76	0,61	0,64
20	CBP	0,89	0,92	1,02	0,90	0,97	0,96	0,88	0,94	0,93	1,12
21	GK	1,39	0,97	1,05	1,33	1,31	0,98	1,14	1,09	1,10	k
22	BF	0,73	1,06	0,98	1,07	1,00	1,07	0,93	0,97	1,01	k
23	PM	1,55	0,96	0,28	0,91	0,93	0,89	0,88	0,79	0,81	0,42
24	NW	0,99	1,04	1,16	0,98	1,05	1,25	1,33	0,91	1,03	0,98
25	HS	0,92	0,91	0,64	0,76	0,52	0,63	0,52	0,59	0,64	0,63
26	CBB	0,97	0,90	0,93	1,03	1,10	0,83	0,93	1,07	0,87	1,17
27	JAS	2,79	k	1,04	1,00	0,90	1,10	1,06	1,13	4,52	0,84
28	SH	1,27	0,85	0,93	0,97	0,93	0,93	0,85	0,83	0,73	0,51
29	AF	1,94	3,35	1,69	1,52	1,67	1,77	2,15	1,98	k	k
30	SN	0,80	0,79	1,02	1,02	0,89	0,69	0,77	0,73	0,44	0,72
31	CF	1,14	1,10	1,08	0,95	1,05	0,89	0,93	0,49	k	k
Median		0,97	0,98	0,98	1,00	0,97	0,97	0,94	0,93	0,92	0,91
25%-Perzentile		0,89	0,91	0,90	0,92	0,93	0,88	0,85	0,80	0,84	0,64
75%-Perzentile		1,10	1,04	1,04	1,07	1,04	1,06	1,04	1,06	1,03	0,99
n		28	29	30	30	30	30	30	30	27	21

Abbildung 7 zeigt in einem Box-Plot aufgetragen die Mediane der individuell auf den 5-Sekunden-Wert normierten Acetonkonzentrationen aller Probanden.

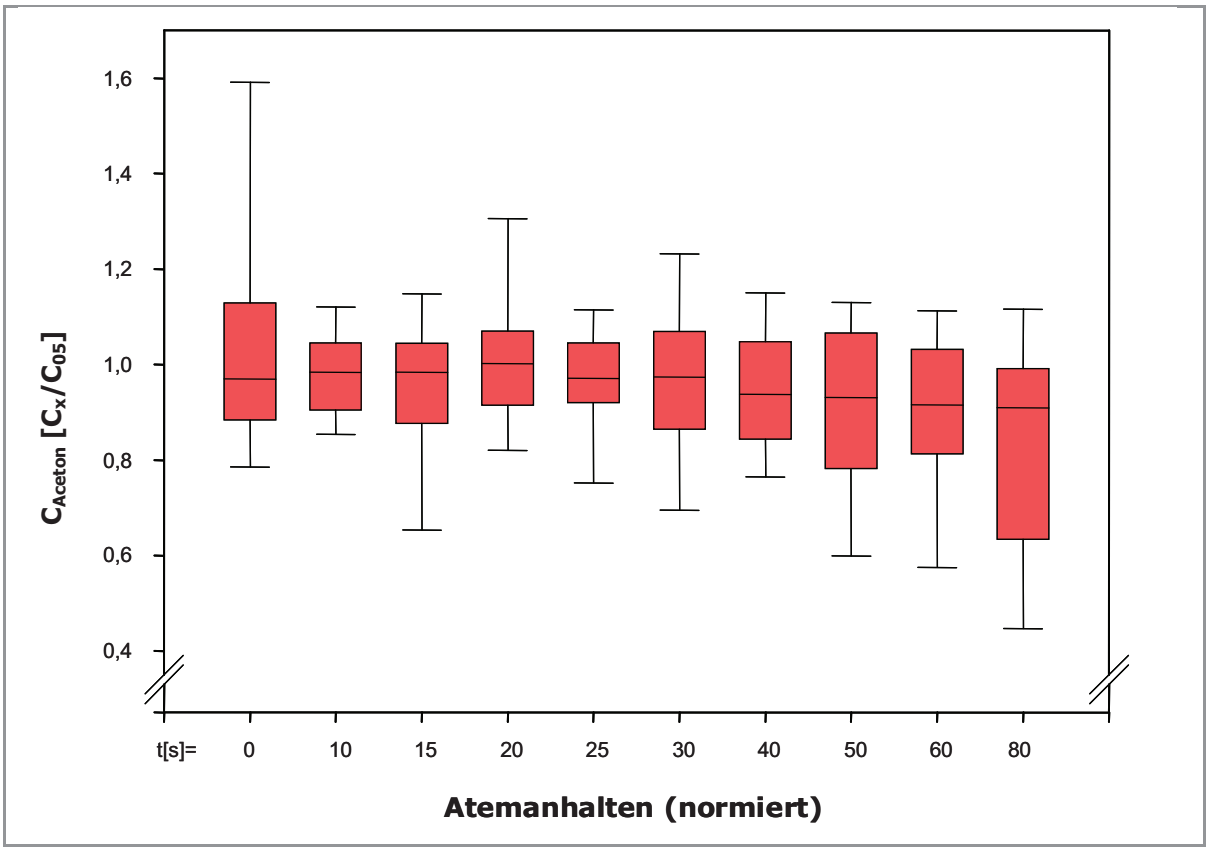

Abb. 7: Box-Plot der alveolären Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05}), individuell normiert auf den Abnahmewert bei t=5 s. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die auf den 5-Sekunden-Wert normierten Ergebnisse. Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie die 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

Anschließend wurde der auf C_{05} normierte Wert auf die Kohlendioxid-Konzentration zum jeweiligen Zeitpunkt $CO_2(t)$ bezogen. Tabelle 7 zeigt die ermittelten Konzentrationen normiert auf Aceton(t= 5s) und anschließend normiert auf $CO_2(t)$.

Tab. 7: Normierte Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2. Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt. Proband 02 (GD) wurde bei dieser Normierung ausgeschlossen, da bei ihm artifiziell kein 5-Sekunden-Wert ermittelt wurde.

Nr.	Proband	0	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	0,18	0,22	0,20	0,19	0,16	0,19	0,19	0,17	0,17	0,18
3	DW	0,20	0,22	0,22	0,20	0,19	0,19	0,19	0,17	0,16	0,18
4	CM	0,21	0,18	0,16	0,16	0,15	0,15	0,14	0,15	0,15	0,16
5	CG	k	0,19	0,20	0,21	0,21	0,20	0,19	0,17	0,19	0,17
6	CD	0,24	0,23	0,17	0,18	0,18	0,17	0,18	0,15	0,15	0,15
7	SL	0,27	0,22	0,24	0,21	0,19	0,19	0,16	0,14	0,17	0,14
8	JS	0,25	0,20	0,19	0,18	0,18	0,18	0,18	0,17	0,16	0,14
9	SW	0,18	0,20	0,19	0,19	0,19	0,19	0,18	0,23	0,18	0,10
10	JD	0,18	0,21	0,19	0,23	0,20	0,22	0,21	0,20	0,21	0,20
11	SK-2	0,19	0,17	0,17	0,18	0,16	0,17	0,17	0,18	0,19	k
12	KA	0,16	0,20	0,21	0,18	0,16	0,13	0,17	0,15	k	k
13	JK	0,18	0,18	0,14	0,15	0,16	0,16	0,13	0,14	0,14	k
14	JA	0,22	0,17	0,20	0,23	0,23	0,21	0,16	0,18	0,19	k
15	KW	0,14	0,16	0,14	0,13	0,10	0,11	0,13	0,11	0,29	0,00
16	EK	0,30	0,19	0,12	0,14	0,20	0,16	0,18	0,09	0,08	0,08
17	AS	k	0,24	0,18	0,52	0,23	0,17	0,24	0,23	0,22	0,22
18	OD	0,24	0,22	0,21	0,19	0,20	0,31	0,16	0,14	0,13	0,15
19	SG	0,19	0,22	0,22	0,18	0,13	0,13	0,13	0,13	0,10	0,11
20	CBP	0,25	0,21	0,22	0,20	0,21	0,20	0,17	0,17	0,17	0,19
21	GK	0,31	0,20	0,19	0,28	0,23	0,18	0,20	0,19	0,21	k
22	BF	0,18	0,23	0,23	0,22	0,22	0,23	0,19	0,17	0,16	k
23	PM	0,32	0,17	0,05	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,13	0,06
24	NW	0,31	0,27	0,26	0,20	0,20	0,23	0,24	0,16	0,17	0,16
25	HS	0,18	0,18	0,12	0,14	0,10	0,12	0,09	0,10	0,11	0,10
26	CBB	0,21	0,16	0,16	0,18	0,20	0,15	0,15	0,18	0,14	0,19
27	JAS	0,55	k	0,18	0,17	0,15	0,18	0,17	0,17	0,67	0,12
28	SH	0,26	0,17	0,18	0,19	0,19	0,19	0,18	0,14	0,12	0,08
29	AF	0,37	0,60	0,27	0,25	0,25	0,26	0,34	0,30	k	k
30	SN	0,17	0,15	0,20	0,18	0,16	0,12	0,13	0,13	0,08	0,11
31	CF	0,24	0,20	0,19	0,17	0,19	0,15	0,16	0,10	k	k
Median		0,22	0,20	0,19	0,18	0,19	0,18	0,17	0,16	0,16	0,15
25%-Perzentile		0,18	0,18	0,17	0,17	0,16	0,15	0,15	0,14	0,14	0,10
75%-Perzentile		0,27	0,22	0,21	0,20	0,20	0,20	0,19	0,18	0,19	0,18
n		28	29	30	30	30	30	30	30	27	22

Abbildung 8 zeigt die Mediane der interindividuell (C_x/C_{05}) und auf CO_2 normierten Acetonkonzentrationen aller Probanden zu den angegebenen Abnahmezeiten.

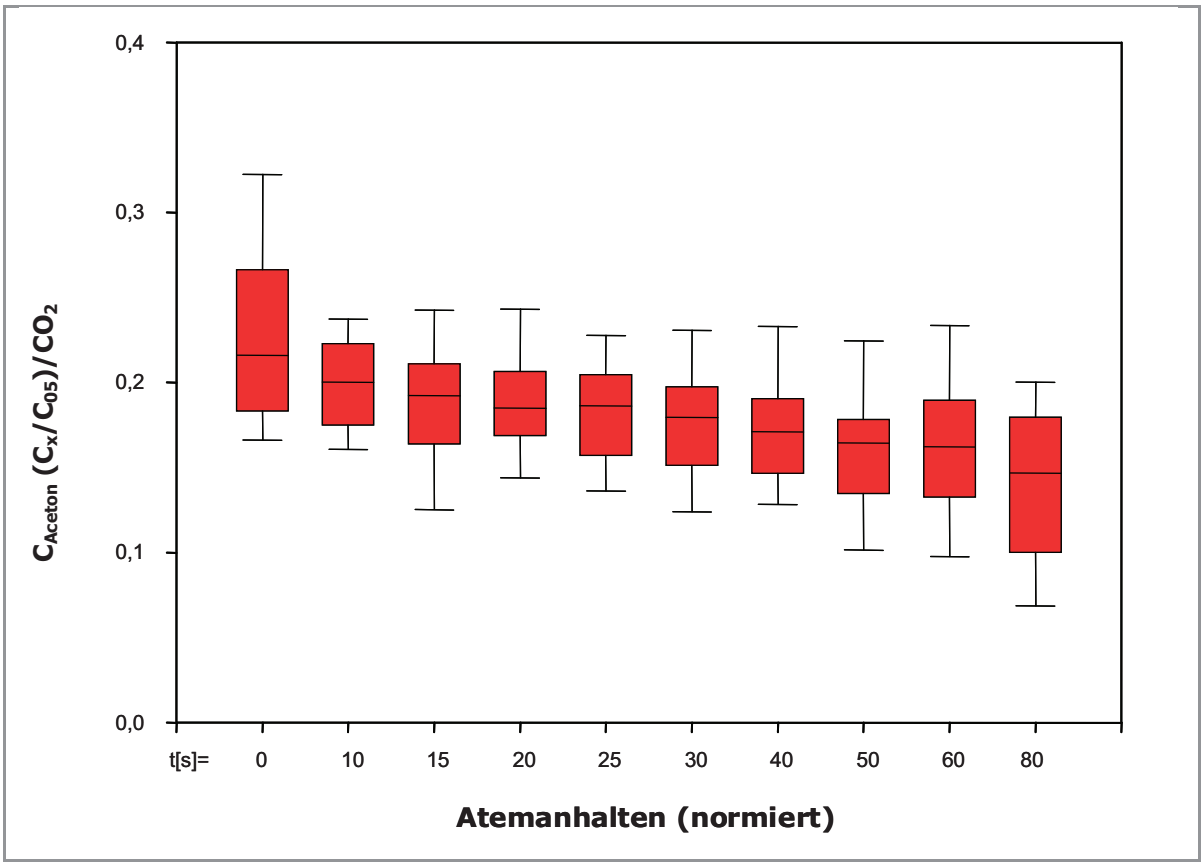

Abb. 8: Box-Plot der alveolären Acetonkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Werte der Normierung (C_x/C_{05})/CO_2(t). Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie die 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

3.4.3 Statistischer Vergleich

Der FRIEDMAN-Test, als Vortest durchgeführt, ergab jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Medianwerten (p= 0,001). Die Tabellen A5, A6 und A7 im Anhang zeigen die positiven Testergebnisse des paarweisen Vergleichs der Medianwerte nach STUDENT-NEWMAN-KEULS.

3.5 Isopren

3.5.1 Alveoläre Isoprenkonzentrationen

Die exspiratorisch ermittelten Isoprenkonzentrationen zeigen teilweise deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden. Tabelle 8 zeigt die absoluten Isoprenkonzentrationen der Probanden zu den einzelnen Abnahmezeiten.

Tab. 8: Absolute alveoläre Konzentrationen von Isopren [nmol/l] zu den in der Kopfzeile angegebenen Abnahmezeitpunkten. Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt.

Nr.	Proband	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	12,66	12,44	9,21	15,07	17,97	9,89	12,20	10,68	11,24	9,48	10,55
2	GD	11,84	k	27,93	23,49	19,80	26,17	12,14	11,08	14,51	14,43	9,37
3	DW	10,53	12,29	8,93	8,34	11,16	12,96	17,52	8,77	12,25	15,34	11,59
4	CM	12,08	10,95	18,06	17,64	16,08	19,30	18,00	15,95	16,40	22,59	17,10
5	CG	k	15,72	13,64	12,14	18,06	18,30	12,75	16,13	25,39	21,07	18,75
6	CD	18,02	18,02	27,03	22,53	27,03	27,03	18,02	18,02	18,02	22,53	18,02
7	SL	30,65	24,31	18,23	24,42	21,27	13,95	16,49	17,66	26,61	29,16	21,46
8	JS	43,50	31,07	24,86	31,07	24,86	31,07	31,07	37,28	31,07	24,86	24,86
9	SW	2,01	1,69	2,11	2,79	2,37	2,97	2,54	2,89	3,15	3,55	2,65
10	JD	1,41	1,71	1,72	1,85	1,99	2,65	1,90	1,80	1,99	2,15	1,77
11	SK-2	3,30	4,07	3,61	4,79	5,11	5,33	5,85	6,91	8,08	10,98	k
12	KA	1,48	1,78	1,39	1,51	1,65	1,70	0,42	2,60	2,80	k	k
13	JK	2,15	2,75	2,65	2,23	4,07	3,82	4,66	6,21	6,54	8,09	k
14	JA	1,36	1,46	1,63	2,33	4,07	3,82	4,66	6,21	6,54	8,09	k
15	KW	2,95	2,16	2,68	3,61	3,52	4,75	4,40	4,10	4,78	4,57	k
16	EK	1,47	3,64	3,31	1,31	3,02	2,13	2,67	2,87	0,16	0,19	0,21
17	AS	5,25	2,24	3,78	2,00	3,96	4,07	6,06	5,95	4,96	6,58	6,48
18	OD	32,26	56,57	25,09	27,14	28,06	49,37	34,29	28,06	18,70	21,82	31,17
19	SG	1,72	1,72	1,84	1,97	2,69	3,25	3,35	4,31	3,57	4,50	3,83
20	CBP	23,52	36,93	46,75	32,48	19,47	36,51	31,64	31,64	36,51	31,64	60,47
21	GK	4,61	3,64	2,10	3,30	7,65	4,21	3,54	1,77	1,03	4,52	k
22	BF	1,94	2,54	3,19	2,83	1,91	3,28	4,14	6,48	1,88	5,38	k
23	PM	2,15	2,01	k	2,94	3,41	2,97	3,17	4,90	3,69	3,96	4,11
24	NW	2,22	1,59	1,61	1,42	1,81	2,02	2,15	2,75	2,99	4,02	3,32
25	HS	1,98	2,40	2,62	3,61	4,23	3,87	3,69	4,83	5,21	5,12	6,16
26	CBB	2,96	3,13	3,53	3,84	2,98	3,62	3,61	6,64	5,40	6,49	5,69
27	JAS	22,60	8,94	k	19,11	17,60	23,45	11,94	17,85	21,66	4,04	2,02
28	SH	3,90	4,86	4,83	6,01	4,51	5,68	6,14	5,56	7,20	8,64	7,46
29	AF	3,37	3,73	9,62	9,72	10,43	10,21	10,19	9,95	9,75	k	k
30	SN	1,50	2,14	1,90	1,99	3,34	2,75	2,38	3,10	3,58	3,86	3,65
31	CF	39,39	73,25	76,30	52,10	87,60	51,31	18,94	89,78	45,78	k	k
Median		3,33	3,64	3,61	3,84	4,51	4,75	5,85	6,48	6,54	6,54	6,97
25%-Perzentile		1,99	2,15	2,11	2,28	3,00	3,11	3,26	3,60	3,44	4,03	3,69
75%-Perzentile		12,51	12,40	18,06	18,38	18,02	18,80	14,62	16,04	17,21	16,77	17,79
n		30	30	29	31	31	31	31	31	31	28	22

Aufgetragen in einem Box-Plot zeigt Abbildung 9 die Mediane der absoluten Isoprenkonzentrationen aller Probanden zu den angegebenen Zeiten.

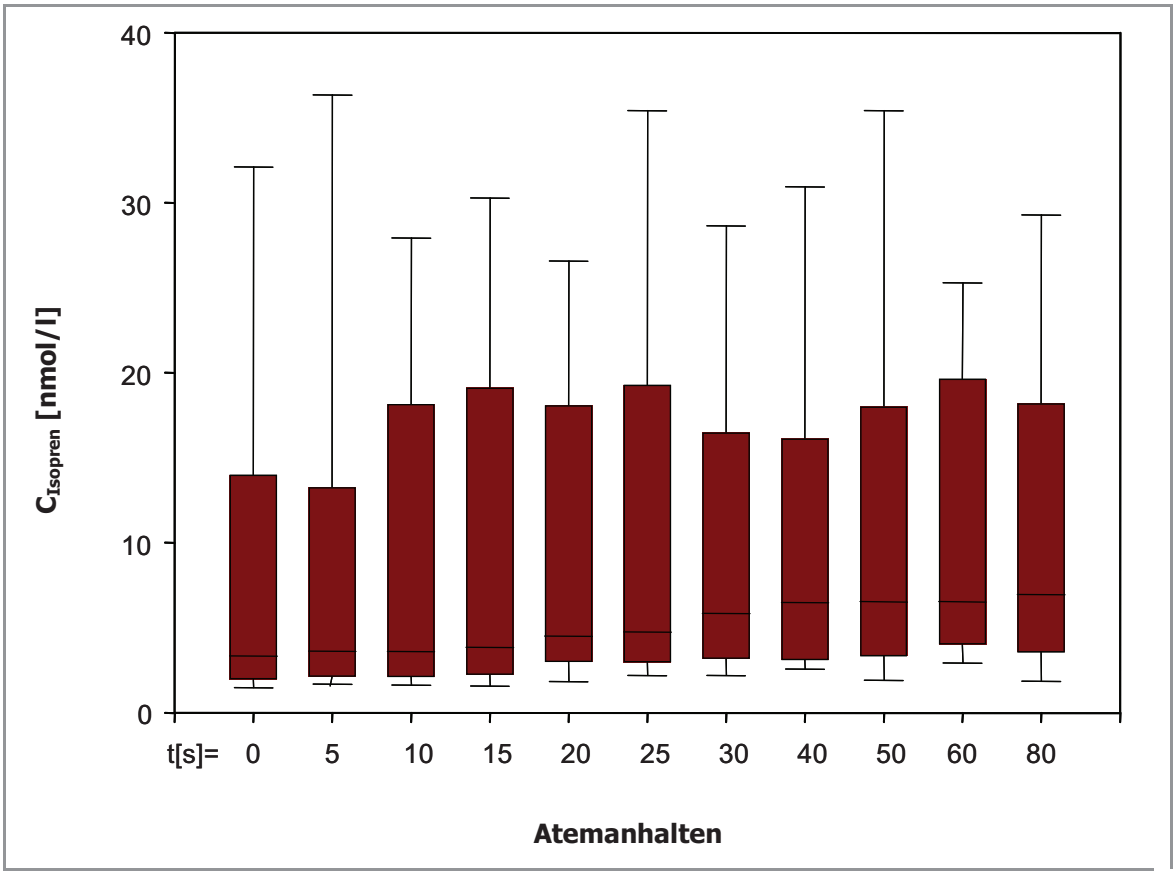

Abb. 9: Box-Plot der alveolären Isoprenkonzentrationen (C_x) [nmol/l] bei Messungen an 31 Probanden zu den Abnahmezeitpunkten 0-80 Sekunden. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Konzentrationen des Isoprens in nmol/l. Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

3.5.2 Normierung der Daten

Um die Daten interindividuell vergleichen zu können, wurden je Proband alle Werte auf den bei t= 5s ermittelten Wert normiert. Tabelle 9 zeigt die so erhaltenen Werte.

Tab. 9: Normierte Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05}). Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt. Proband 02 (GD) wurde bei dieser Normierung eliminiert, da bei ihm artifiziell kein 5-Sekunden-Wert ermittelt wurde.

Nr.	Proband	0	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	1,02	0,74	1,21	1,44	0,79	0,98	0,86	0,90	0,76	0,85
3	DW	0,86	0,73	0,68	0,91	1,05	1,43	0,71	1,00	1,25	0,94
4	CM	1,10	1,65	1,61	1,47	1,76	1,64	1,46	1,50	2,06	1,56
5	CG	k	0,87	0,77	1,15	1,16	0,81	1,03	1,62	1,34	1,19
6	CD	1,00	1,50	1,25	1,50	1,50	1,00	1,00	1,00	1,25	1,00
7	SL	1,26	0,75	1,00	0,88	0,57	0,68	0,73	1,51	1,20	0,88
8	JS	1,40	0,80	1,00	0,80	1,00	1,00	1,20	1,00	0,80	0,80
9	SW	1,19	1,25	1,65	1,40	1,76	1,50	1,71	1,86	2,10	1,57
10	JD	0,82	1,01	1,08	1,16	1,55	1,11	1,05	1,17	1,26	1,03
11	SK-2	0,81	0,89	1,18	1,25	1,31	1,44	1,70	1,99	2,70	k
12	KA	0,83	0,78	0,85	0,93	0,95	0,24	1,46	1,58	k	k
13	JK	0,78	0,96	0,81	1,48	1,39	1,70	2,26	2,38	2,94	k
14	JA	0,93	1,12	1,59	1,12	1,69	1,76	1,76	2,26	2,06	k
15	KW	1,37	1,24	1,67	1,63	2,20	2,04	1,90	2,21	2,12	k
16	EK	0,40	0,91	0,36	0,83	0,58	0,73	0,79	0,04	0,05	0,06
17	AS	2,34	1,69	0,89	1,77	1,82	2,70	2,66	2,21	2,93	2,89
18	OD	0,57	0,44	0,48	0,50	0,87	0,61	0,50	0,33	0,39	0,55
19	SG	1,00	1,07	1,15	1,57	1,89	1,95	2,51	2,08	2,62	2,23
20	CBP	0,64	1,27	0,88	0,53	0,99	0,86	0,86	0,99	0,86	1,64
21	GK	1,27	0,58	0,91	2,10	1,16	0,97	0,49	0,28	1,24	k
22	BF	0,77	1,25	1,12	0,75	1,29	1,63	2,55	0,74	2,12	k
23	PM	1,07	k	1,46	1,69	1,47	1,57	2,44	1,83	1,97	2,04
24	NW	1,39	1,01	0,89	1,13	1,27	1,35	1,73	1,88	2,52	2,09
25	HS	0,83	1,09	1,51	1,76	1,61	1,54	2,01	2,17	2,13	2,57
26	CBB	0,94	1,13	1,23	0,95	1,16	1,15	2,12	1,73	2,07	1,82
27	JAS	2,53	k	2,14	1,97	2,62	1,33	2,00	2,42	0,45	0,23
28	SH	0,70	0,89	0,93	1,56	1,28	1,11	1,45	1,67	1,80	1,70
29	AF	0,90	2,58	2,60	2,79	2,74	2,73	2,66	2,61	k	k
30	SN	0,70	0,89	0,93	1,56	1,28	1,11	1,45	1,67	1,80	1,70
31	CF	0,80	0,85	0,88	0,93	1,01	0,97	1,01	1,00	1,22	0,88
Median		0,93	1,01	1,10	1,23	1,29	1,30	1,46	1,60	1,80	1,53
25%-Perzentile		0,80	0,85	0,88	0,93	1,01	0,97	1,01	1,00	1,22	0,88
75%-Perzentile		1,19	1,24	1,41	1,57	1,67	1,62	2,01	2,06	2,12	1,82
n		29	28	30	30	30	30	30	30	27	21

Abbildung 10 zeigt in einem Box-Plot aufgetragen die Mediane der individuell auf den 5-Sekunden-Wert normierten Isoprenkonzentrationen aller Probanden.

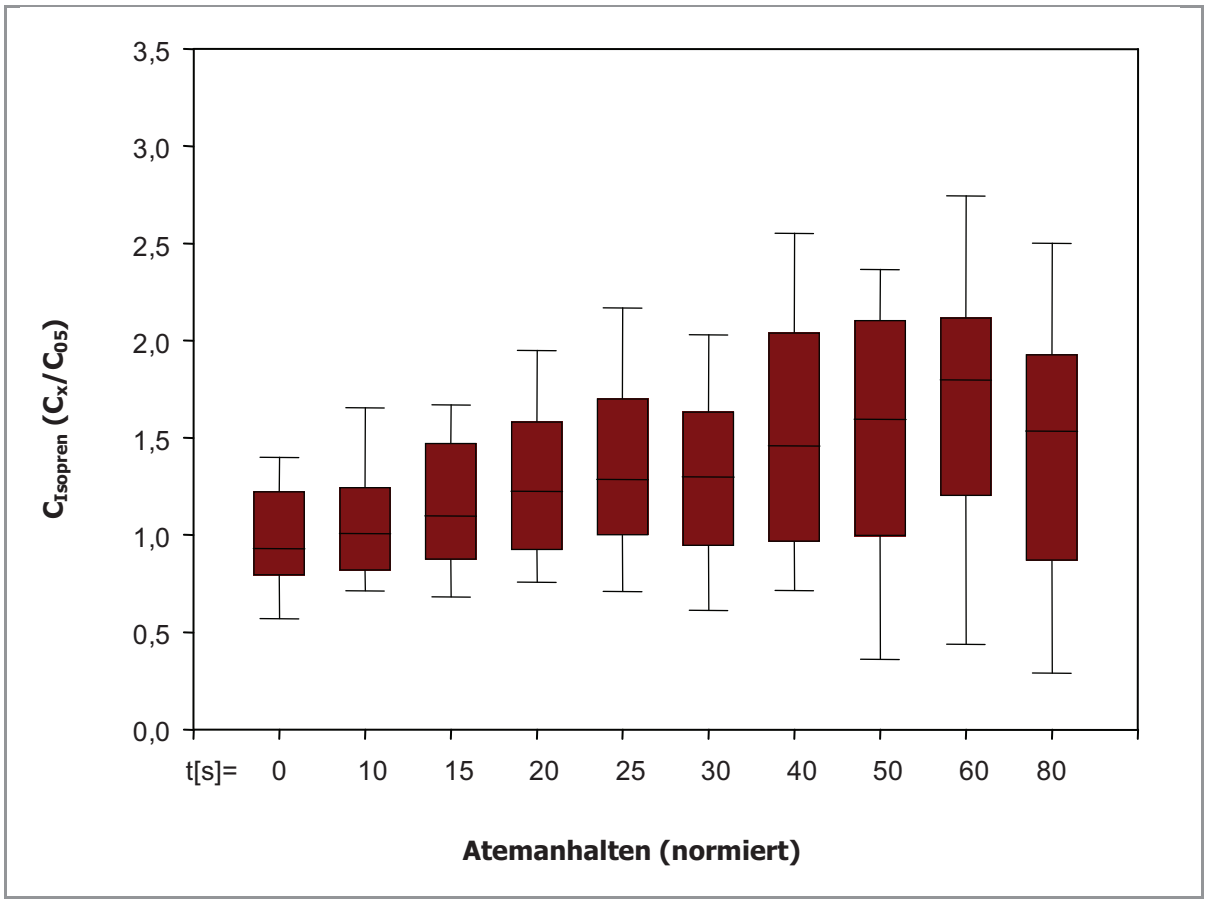

Abb. 10: Box-Plot der alveolären Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05}), individuell normiert auf den Abnahmewert bei t=5s. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Konzentrationen des Isoprens normiert auf den Wert t= 5s. Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

Nach der Normierung C_x/C_{05} wurde der Wert auf die Kohlendioxidkonzentration zum jeweiligen Zeitpunkt $CO_2(t)$ bezogen. Tabelle 10 zeigt die ermittelten Konzentrationen normiert auf Isopren(t= 5s) und anschließend normiert auf $CO_2(t)$.

Tab. 10: Alveoläre Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2. Angegeben sind der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile; Legende: n= Summe der gemessenen Proben, k= kein Wert ermittelt. Proband 02 (GD) wurde bei dieser Normierung eliminiert, da bei ihm artifiziell kein 5-Sekunden-Wert ermittelt wurde.

Nr.	Proband	0	10	15	20	25	30	40	50	60	80
1	SK	0,21	0,15	0,24	0,28	0,14	0,19	0,15	0,15	0,13	0,14
3	DW	0,20	0,17	0,15	0,18	0,21	0,29	0,13	0,18	0,22	0,17
4	CM	0,23	0,32	0,29	0,25	0,24	0,26	0,28	0,25	0,25	0,26
5	CG	k	0,17	0,15	0,21	0,23	0,15	0,18	0,29	0,24	0,20
6	CD	0,24	0,36	0,33	0,32	0,27	0,17	0,18	0,17	0,16	0,17
7	SL	0,32	0,16	0,24	0,17	0,11	0,12	0,13	0,26	0,23	0,15
8	JS	0,33	0,15	0,16	0,14	0,14	0,18	0,17	0,16	0,16	0,11
9	SW	0,23	0,23	0,30	0,26	0,31	0,27	0,29	0,40	0,36	0,25
10	JD	0,19	0,21	0,20	0,24	0,22	0,23	0,23	0,24	0,23	0,21
11	SK-2	0,17	0,17	0,21	0,22	0,24	0,24	0,28	0,33	0,49	k
12	KA	0,15	0,13	0,14	0,15	0,16	0,04	0,03	0,23	k	k
13	JK	0,16	0,17	0,15	0,25	0,23	0,29	0,38	0,38	0,48	k
14	JA	0,21	0,21	0,20	0,24	0,23	0,34	0,30	0,37	0,38	k
15	KW	0,31	0,23	0,28	0,26	0,35	0,33	0,32	0,36	0,68	k
16	EK	0,10	0,20	0,18	0,17	0,17	0,14	0,15	0,01	0,01	0,01
17	AS	0,56	0,38	0,21	0,43	0,41	0,61	0,60	0,49	0,67	0,66
18	OD	0,14	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,11	0,06	0,06	0,10
19	SG	0,22	0,26	0,26	0,29	0,34	0,35	0,43	0,37	0,44	0,38
20	CBP	0,18	0,29	0,28	0,11	0,11	0,17	0,16	0,18	0,18	0,28
21	GK	0,28	0,12	0,16	0,44	0,21	0,17	0,09	0,05	0,23	k
22	BF	0,19	0,27	0,30	0,15	0,17	0,35	0,33	0,13	0,12	k
23	PM	0,22	k	0,2	0,28	0,25	0,26	0,38	0,30	0,31	0,32
24	NW	0,44	0,27	0,23	0,23	0,21	0,25	0,24	0,34	0,31	0,35
25	HS	0,17	0,21	0,29	0,31	0,30	0,29	0,35	0,36	0,35	0,41
26	CBB	0,20	0,20	0,19	0,17	0,18	0,21	0,18	0,29	0,28	0,29
27	JAS	0,50	k	0,37	0,33	0,44	0,22	0,32	0,36	0,07	0,03
28	SH	0,17	0,20	0,19	0,19	0,19	0,25	0,26	0,24	0,25	0,23
29	AF	0,17	0,46	0,42	0,45	0,40	0,40	0,42	0,39	k	k
30	SN	0,15	0,17	0,17	0,28	0,28	0,20	0,19	0,30	0,31	0,26
31	CF	0,11	0,19	0,13	0,21	0,13	0,04	0,21	0,13	k	k
Median		0,20	0,20	0,21	0,24	0,23	0,24	0,23	0,27	0,25	0,23
25%-Perzentile		0,17	0,17	0,16	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,15
75%-Perzentile		0,24	0,26	0,28	0,28	0,28	0,29	0,32	0,36	0,36	0,29
n		29	28	30	30	30	30	30	30	27	21

Aufgetragen in einem Box-Plot zeigt Abbildung 11 die Mediane der auf Isopren (t=5s) normierten Konzentrationen, erneut normiert auf CO_2(t).

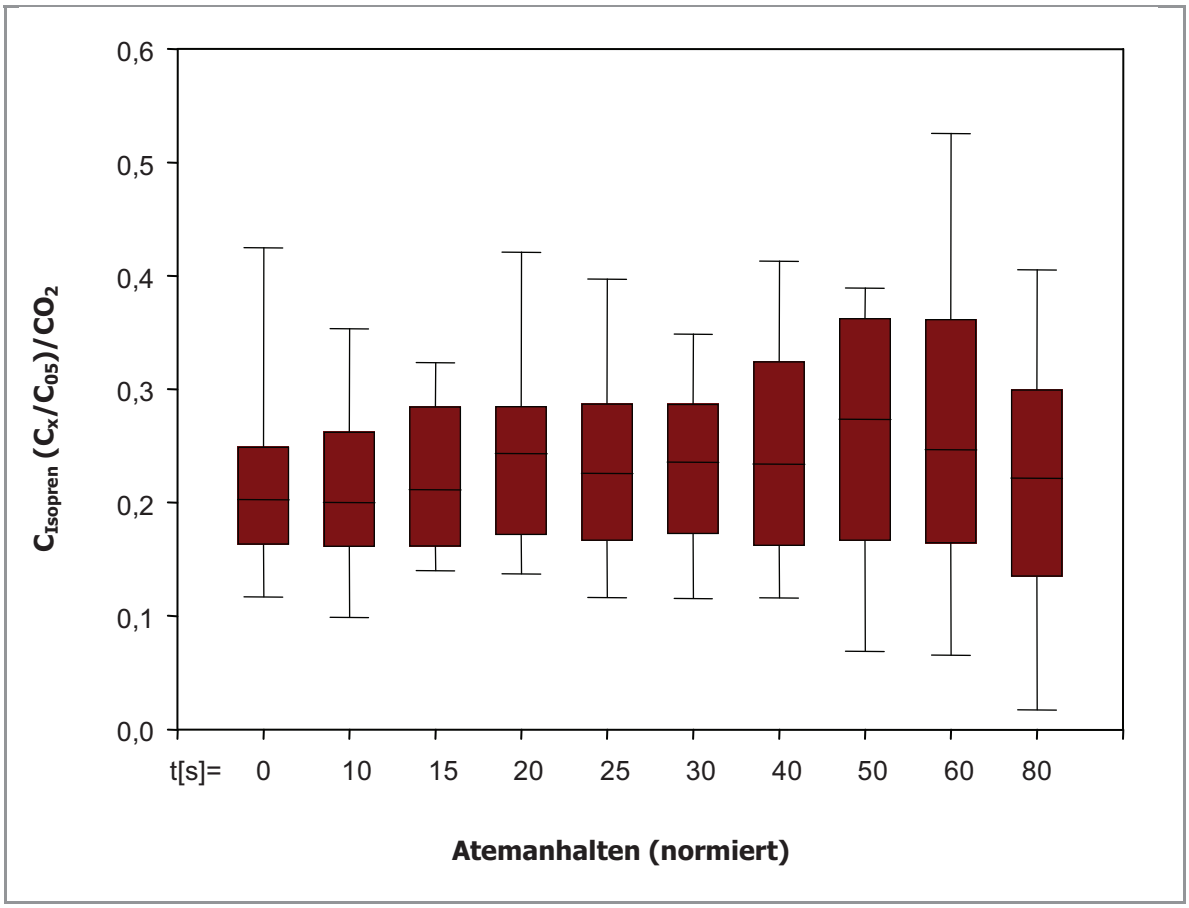

Abb. 11: Box-Plot der alveolären Isoprenkonzentrationen (C_x/C_{05})/CO_2. Die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte. Der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (unterlegte Fläche) sowie die 10%- und 90%-Perzentile sind angegeben.

Auf der x-Achse aufgetragen sind die Abnahmezeitpunkte, auf der y-Achse die Werte nach Normierung (C_x/C_{05})/CO_2(t). Dargestellt sind jeweils der Median, die 25%- und 75%-Perzentile (die unterlegte Fläche umfasst 50% der Messwerte) sowie die 10%- und 90%-Perzentile. Extremwerte sind nicht dargestellt.

3.5.3 Statistischer Vergleich

Für die absoluten Isoprenkonzentrationen (Tab. 8) ergab sich nach dem Test von FRIEDMAN kein signifikanter Unterschied. Nach der individuellen Normierung auf den 5-Sekunden-Wert (C_x/C_{05}, Tab. 9) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianen. Nach der weiteren Normierung auf CO_2(t) zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Medianen. Diese verfehlten mit p= 0,084 knapp das vorausgesetzte Signifikanzniveau. Die Testergebnisse nach FRIEDMAN und des paarweisen

Vergleichs der Mediane nach STUDENT-NEWMAN-KEULS für die Normierung C_x/C_{05} finden sich in den Tabellen A8 und A9 im Anhang.

4 Diskussion

Bei der Atemgasanalyse geht man davon aus, dass die Konzentrationen der im Blut gelösten Stoffe durch ihre Konzentrationen in der Ausatemluft annähernd repräsentiert werden [52, 63]. Dieses Gleichgewicht zwischen Blut- und Alveolarkonzentrationen wird im Wesentlichen durch den Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und die Löslichkeit des jeweiligen Stoffes bestimmt [64]. Die treibende Kraft der Diffusion der Stoffe vom Blut durch die Alveolarmembran in die Alveole ist der Partialdruckgradient [52]. Die Elimination der Stoffe hängt in großem Maße vom Atemminutenvolumen ab, die Beeinflussung des Atemmusters verändert die Ausscheidung ebenfalls. Dies trifft auch für das Luftanhalten als spezielles Atemmuster zu.

4.1 Zusammenfassende Beschreibung der Untersuchung

In dieser Arbeit wurden volatile organische Verbindungen (VOC) und Kohlendioxid auf ihre Abhängigkeit vom Atemanhalten untersucht. Dazu wurden bei 31 freiwilligen Probanden Atemproben nach unterschiedlich langer Dauer des Atemanhaltens in der Exspiration genommen. Für alle drei untersuchten Substanzen konnte eine Abhängigkeit von der Dauer des Luftanhaltens vor der Probennahme nachgewiesen werden. Die intraindividuelle Normierung der gemessenen Konzentrationen erscheint vorteilhaft. Die generelle Verwendung von CO_2 als Normierungsgröße kann nicht empfohlen werden. Das verwendete Abnahmeverfahren ist ein einfach zu handhabendes Verfahren und liefert reproduzierbare Ergebnisse.

4.2 Einfluss des Atemanhaltens auf die Ergebnisse

Als erste Frage dieser Arbeit stand, wie sich im Körper generierte und anschließend exhalierte Substanzen während des Atemanhaltens verhalten und wie die Exhalation durch das Atemanhalten beeinflusst wird. Durch die Untersuchungen konnte ein Einfluss des Atemanhaltens nachgewiesen werden: Trotz unterschiedlicher Löslichkeiten zeigen alle drei untersuchten Substanzen eine Abhängigkeit vom Atemmuster:

1. *CO_2 steigt mit zunehmender Dauer des Atemanhaltens an: Je länger die Atempause dauert, desto größer ist der exhalierte Kohlendioxidanteil.*

2. *Aceton ist ebenso wie CO_2 gut löslich, verhält sich aber gegensinnig: Bei zunehmendem Luftanhalten fällt es signifikant ab.*
3. *Isopren dagegen ist eine schlecht lösliche Substanz. Auch hier zeigt sich eine Abhängigkeit: In der individuellen Normierung auf den 5-Sekunden-Wert steigt Isopren signifikant an.*

4.2.1 Kohlendioxid

Kohlendioxid ist das Abbauprodukt des oxidativen Stoffwechsels. Das Abatmen über die Lunge ist der Haupteliminationsweg des Kohlendioxids. Es stand zu erwarten, dass das Atemanhalten zu einem vermehrten Anfall von CO_2 in den Alveolen und damit zu einem Anstieg des pCO_2 führt und infolgedessen in der abgeatmeten Luft vermehrt CO_2 zu finden ist [35]. Die in dieser Arbeit erhaltenen Daten entsprechen dieser Erwartung: Es findet sich bei den Probanden ein Anstieg des abgegebenen CO_2 mit fortschreitender Dauer des Atemanhaltens (Tab. 4).

Das Blut bringt in hauptsächlich chemisch gebundener Form (als Bikarbonat und Karbamat) aus der Körperperipherie CO_2 in die Lunge, wo es aufgrund der Partialdruckdifferenz in die Alveole diffundiert. Der alveoläre Partialdruck wird bei jedem Ausatemvorgang wieder verringert, da das vorhandene Kohlendioxid abgeatmet wird. Wird es, wie beim Luftanhalten, nicht abgeatmet, verringert sich auch der alveoläre Partialdruck nicht. Die Diffusion von CO_2 in die Alveole während eines Atemvorganges scheint das Aufnahmevermögen der Alveole aber nicht zu erschöpfen. Denn während des Luftanhaltens diffundiert auch bis zu 80 Sekunden nach Atemanhalten weiter CO_2 in die Alveole, wie durch die gemessenen höheren Konzentrationen in dieser Arbeit gezeigt wurde. Diese verändern sich jedoch nicht linear, sondern haben das Verhalten einer Sättigungskurve, sie scheinen sich einer Obergrenze anzunähern. Das Aufnahmevermögen der Alveole (die aus der Differenz der Partialdrücke resultiert) ist somit begrenzt, und infolgedessen wird auch bei längerem Luftanhalten nur noch weniger neues CO_2 in der Alveole gespeichert.

Das Annähern an eine fiktive Obergrenze scheint nahe zu legen, dass bei noch längerem Luftanhalten das CO_2 nicht weiter steigt und die Aufnahmekapazität der Alveole bei einem Partialdruck x erschöpft ist. Dies ist spätestens bei völligem Angleichen der Partialdrücke zwischen Blut und Alveole der Fall, da dann keine Differenz mehr

vorhanden ist, die den Austausch vorantreibt. Das dann mit dem Blut angelieferte Kohlendioxid würde demzufolge nicht mehr in die Alveole eliminiert werden und weiter im Blut verbleiben, was laborchemisch (z.B. in der Blutgasanalyse) als Hyperkapnie zu sehen wäre. Beim spontan atmenden Probanden begrenzt der Atemantrieb jedoch die Dauer des Luftanhaltens.

Ein weiteres Phänomen der Kohlendioxid-Abatmung ist der fortdauernde Anstieg des Alveolarplateaus auch während eines einzelnen Ausatemvorgangs. Im Kapnogramm (Abb. 1) sind die einzelnen Phasen der Ausatmung zu erkennen: Nach dem Abatmen des Totraumvolumens in Phase II, ist in Phase III das Abatmen der Alveolarluft zu sehen. Noch während des Ausatemvorganges steigt das CO_2 weiter an, sodass es am Ende des Ausatmens höher ist als zu Beginn. Die Beschreibung und Berechnung dieser als *alveolar slope* bezeichneten Steigung ist Gegenstand vieler Untersuchungen [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. MEYER macht drei Faktoren für das ansteigende Alveolarplateau verantwortlich [69]:

1. *einen während der Exspiration andauernden Gastaustausch in den tiefen Lungenanteilen,*
2. *Perfusions-Ventilations-Inhomogenitäten in „parallel" geschalteten Lungenabschnitten sowie deren sequentielle Entleerung und*
3. *einen axialen Druckgradienten durch inkomplettes Vermischen.*

Einen Einfluss auf die Steigung des Kapnogramms in Phase III scheinen auch die Größe des inspirierten Volumens [68], die Exspirationszeit [69] sowie Luftanhalten nach der Inspiration zu haben. Danach ist eine Abnahme des Anstiegs des Alveolarplateaus bei Luftanhalten von 5 [69] oder 10 [65, 68] Sekunden und bei einer verzögerten Exspiration über 6 Sekunden [69] beobachtet worden.

Luftanhalten führt also zu einer besseren Äquilibration der Partialdrücke zwischen Blut und Alveole, mit zunehmender Dauer des Luftanhaltens ist somit ein Ansteigen des bereits zu Beginn der Phase III exspirierten pCO_2 und ein Abfall der *alveolar slope* zu beobachten. Allerdings wird auch eine zwischenzeitliche Speicherung der Gase in den Wänden des Bronchialbaums diskutiert [69], die durch die sequentielle Entleerung beim Ausatmen wiederum für ein Ansteigen der *alveolar slope* führen können. Bei der Betrachtung des Exspirationsverhaltens von Kohlendioxid ist jedoch stets zu beachten, dass die Diffusion einer nicht-linearen Dissoziationskurve folgt.

Verzögerte Exspiration und Atemanhalten bzw. eine postinspiratorische Pause führen zu einer Verkleinerung des funktionellen Totraums [72] und zu einer besseren Äquilibration. Diesen Effekt nutzt man bei künstlich beatmeten ARDS- und ALI-Patienten, da das gegenwärtige Beatmungskonzept kleine Tidalvolumina und hohe Atemfrequenzen vorsieht, die oft einer suffizienten CO_2-Elimination entgegen stehen [73, 74].

4.2.2 Aceton

Als einziger der drei Ketonkörper kann Aceton alveolär eliminiert werden. Ähnlich dem Kohlendioxid diffundiert es entlang seines Partialdruckgradienten aus dem Blut in die Alveole und wird von dort abgeatmet und damit aus dem Körper eliminiert. Unter den Bedingungen des Luftanhaltens konnte ein gleichsinniges Verhalten in Bezug auf CO_2 erwartet werden, zumal Aceton ebenfalls eine gut lösliche Substanz ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit widersprechen dem jedoch: Die exhalierten Konzentrationen von Aceton zeigen keinen Anstieg bei längerem Luftanhalten sondern sinken signifikant ab. Bei der Betrachtung des Verhaltens von Aceton unter den Bedingungen des Luftanhaltens muss es neben der Löslichkeit also noch weitere Faktoren geben, die das Verhalten der Substanz erklären. Eine Ursache könnte in den polaren Eigenschaften des Acetons liegen: Die Polarität führt zur Kondensation des Ketonkörpers an den Bronchien und Bronchiolen. Während des Atemanhaltens diffundiert zwar vermehrt Aceton in die Alveole, aufgrund der guten Löslichkeit kondensiert es aber an den Wänden der Luftwege und es wird ein entsprechend geringerer Anteil in der Ausatemluft gemessen.

Zu berücksichtigen ist dabei, dass es Erkenntnisse gibt, nach denen Aceton nicht nur über die Alveolarmembran in die Alveole gelangt, sondern zu einem geringen Teil auch aktiv in der Bronchialschleimhaut sezerniert wird [75]. Jedoch ist das Atemanhalten bis zu 80 Sekunden ein spezielles Atemmuster und ein Ansteigen der Acetonkonzentration in den terminalen Bronchioli könnte das Gleichgewicht in Richtung Kondensation verändern. Möglich wäre auch, dass bei vermehrtem Anfall von Aceton, wie es beim Atemanhalten der Fall ist, der Anteil des renal eliminierten Acetons steigt und sich deshalb im Atemgas kein Anstieg finden lässt. Dies würde jedoch eine sehr schnelle Äquilibrierung zwischen Blut und Bronchialtrakt voraussetzen, da das jetzt überschüssige Aceton nun in der Niere sezerniert würde.

Andere Ursachen für eine Veränderung der Acetonkonzentration wurden bereits erwähnt: Chronische Erkrankungen des Herzens (Chronische Herzinsuffizienz) oder akute Beeinträchtigungen der Lunge (ARDS) beeinflussen die Acetonkonzentrationen, weswegen Aceton als Markersubstanz für diese Krankheitsbilder benutzt wird. Da die Probanden keine dieser Krankheiten angaben, können sie als Ursache für die Ergebnisse ausgeschlossen werden. Der kurze Untersuchungszeitrahmen von ca. 30 Minuten pro Proband schließt ebenso eine individuelle Veränderung während der Probennahme als Ursache von Konzentrationsveränderungen aus.

Für Diabetes mellitus ist beschrieben worden, dass die Krankheit erhöhte Acetonkonzentrationen hervorbringt [63]. Proband Nr. 15 gab an, an insulinpflichtigem Diabetes mellitus zu leiden. Bei der Betrachtung der absoluten Acetonkonzentrationen fällt auf, dass diese im Vergleich zu den anderen Probanden tatsächlich erhöht sind. Ein Einfluss auf die Veränderung der Konzentration während der verschiedenen Zeiten des Luftanhaltens kann aber aufgrund des bereits erwähnten kurzen Zeitrahmens der Messungen und der hier angewandten Methode der individuellen Normierung vernachlässigt werden. Auch Fasten- oder Hungerzustände verändern die Generierung von Aceton. Durch die aktivierte Lipolyse fällt vermehrt Aceton als deren Endprodukt an. Da alle erwähnten physiologischen Einflüsse bzw. Krankheiten die Konzentration von Aceton aber erhöhen, können sie nicht ursächlich für die sinkenden Werte sein.

Betrachtet man die absoluten Konzentrationen von Aceton und vergleicht sie mit den in der Literatur angegebenen Werten, liegen sie im unteren Bereich. Eine physiologische Erniedrigung der Acetonkonzentration tritt postprandial auf. Die Glukosezufuhr und damit die gesteigerte Insulinausschüttung hemmen die Energiegewinnung aus Lipozyten, womit die Acetonkonzentration als Endprodukt der Lipolyse abfällt. Die niedrigen Acetonkonzentrationen in der Ausatemluft unserer Probanden könnten daher dadurch bedingt sein, dass die Probanden ausdrücklich nicht zur Nüchternheit oder zur Nahrungskarenz aufgefordert worden sind.

Zusammengefasst wurde gezeigt, dass Aceton eine im Vergleich zum CO_2 gegensinnige deutliche Abhängigkeit vom Atemanhalten zeigt.

4.2.3 Isopren

Isopren ist eine volatile, aber schwer wasserlösliche Substanz. Die Elimination erfolgt ähnlich der anderer Gase: Isopren wird im Blut in die Lunge transportiert, dort erfolgt der Austausch entlang des Partialdruckgradienten in die Alveole und schließlich die Abatmung.

Auch beim Isopren mussten die theoretischen Überlegungen erwarten lassen, dass sich Isopren mit zunehmendem Luftanhalten in der Alveole ansammelt und in der Ausatemluft ein höherer Anteil gemessen wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen dieser Annahme: Die Isoprenkonzentrationen steigen mit zunehmender Zeit des Luftanhaltens an. Bei der Betrachtung der absoluten Konzentrationen zeigt sich zunächst nur die Tendenz. In der individuellen Normierung auf C_{05} (Tab. 9 und Abb. 10) zeigt sich jedoch eine deutliche Abhängigkeit: Mit zunehmender Dauer des Atemanhaltens steigen die Konzentrationen des ausgeatmeten Isoprens. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt deutlich unter dem gesetzten Niveau, die Ergebnisse sind somit signifikant. Auch in der Normierung auf C_{05} und CO_2 steigen die Konzentrationen tendenziell an, das vorausgesetzte Signifikanzniveau wird jedoch knapp verfehlt ($p= 0,084$).

Als metabolischer Parameter der fest mit dem Cholesterinkreislauf verbunden ist, unterliegt Isopren in erster Linie einer Abhängigkeit von den Nahrungs- und Essgewohnheiten. Weitere Ursachen für ein Ansteigen (Myokardinfarkt, Ozonexposition, Dialyse) und ein Absinken (ARDS, Pneumonie, chronische Herzinsuffizienz) sind bereits bekannt. Aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums und der Anamneseerhebung bei den Probanden können diese Einflüsse als Gründe für das Ansteigen des Isoprens ausgeschlossen werden.

Der physikalische Vorgang durch den Isopren beim Atemanhalten ansteigt, gleicht dem des Kohlendioxids. Ein Partialdruckgefälle sorgt für die Diffusion aus dem Blut in die Alveole. Von dort wird Isopren exhaliert, wodurch sich die alveoläre Konzentration wieder vermindert. Unterbleibt die Exhalation, sammelt sich Isopren in der Alveole an, und beim nächsten Ausatmen wird ein entsprechend höherer Anteil in der Ausatemluft gemessen. Bemerkenswert ist, dass Isopren als unpolare Substanz eine gleich gerichtete Abhängigkeit vom Luftanhalten zeigt, wie Kohlendioxid als polare Substanz.

Die in dieser Arbeit untersuchten Substanzen zeigten alle eine Abhängigkeit vom Atemanhalten. Substanzen mit ähnlichen chemischen Eigenschaften (gute Wasserlöslichkeit bei Kohlendioxid und Aceton) müssen nicht zwangsläufig auch eine gleich gerichtete Abhängigkeit zeigen. Ebenso können sich chemisch unterschiedliche Substanzen in der Abhängigkeit ähneln. Da das Luftanhalten als Extremform des Atemmusters betrachten werden kann, muss man davon ausgehen, dass auch andere Atemmuster wie Bradypnoe, Tachypnoe oder Beatmung mit inversem Inspirations-Exspirations-Verhältnis bei künstlich beatmeten Patienten zu den hier gezeigten Veränderungen führen können.

4.3 Die Eignung von CO_2 als Referenzparameter

Ein relevantes Problem der Atemgasanalytik besteht darin, dass die Exhalation der untersuchten Substanzen von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist. Diese Faktoren sind oft nur schwer zu beobachten und meistens nicht zu beeinflussen. So ist die Elimination volatiler Substanzen abhängig vom Herzzeitvolumen und von der Lungenfunktion der Probanden bzw. Patienten. Die Ermittlung dieser Größen ist technisch aufwendig und erfordert ein invasives Vorgehen. Erkrankungen, die mit der Beeinträchtigung von AMV und HZV einhergehen, beeinflussen die Ergebnisse daher erheblich. Aber auch metabolische Krankheitszustände, deren Stoffwechselmetabolite mit den Atemgasen interagieren, müssen berücksichtigt werden. Eine Herzinsuffizienz oder gestörte Lungenfunktion (z.B. ARDS) erhöhen die Acetonkonzentration, ein myokardiales Infarktgeschehen oder eine Ozonexposition erhöhen die Isoprenkonzentration. Weitere Abhängigkeiten gibt es von Hunger- und Fastenzuständen.

Auch bereits in der Umgebungsluft vorhandene Substanzen beeinflussen die Ergebnisse. Um davon unabhängig zu sein gibt es Versuche, ein standardisiertes Gasgemisch oder Luft über einen Filter einzuatmen. Dennoch bleiben mit Krankheiten, Stoffwechselstörungen und dem Herzzeitvolumen Größen, die nicht direkt beeinflusst werden können. Selbst bei der Untersuchung eines einzelnen Probanden kann es durch unterschiedliche Aktivitätszustände und Stoffwechselfunktionen, die einer Tagesrhythmik unterliegen, zu Beeinflussungen kommen. Isopren unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum der pulmonalen Isoprenelimination zwischen 2-6 Uhr morgens [45, 76].

Verschiedene Autoren suchten daher nach einem Parameter, der sich gleichsinnig mit Atmung (AMV) und Kreislauf (HZV) verändert und somit zur Normierung der Atemgaskonzentrationen verwendet werden kann. Beide Voraussetzungen treffen auf das Kohlendioxid zu: Der Transport vom Gewebe in die Lunge ist abhängig vom HZV und die Elimination durch Exspiration ist abhängig vom AMV [52]. COPE und WATSON haben in ihrer 2004 vorgelegten Arbeit eine Korrelation zwischen Kohlendioxid und Isopren sowie Ethan angenommen, weswegen sie CO_2 als Normierungsgröße zur Interpretation von Substanzen in der Ausatemluft empfahlen [70].

Auch in dieser Arbeit steigen CO_2 und Isopren bei Atemanhalten an. Isopren tut dies jedoch erst in der individuellen Normierung statistisch signifikant. Dagegen verhält sich das chemisch dem Kohlendioxid ähnelnde Aceton (beide sind polar) gegensinnig und fällt signifikant ab. Die sich verändernden Bedingungen beim Atemanhalten, die durch das CO_2 repräsentiert werden sollen, haben also auf Aceton einen völlig anderen Einfluss. Beide volatile Substanzen, Aceton und Isopren, scheinen also unter veränderten Atembedingungen eine von Kohlendioxid verschiedene Dynamik zu entwickeln.

Durch die einfache Normierung auf das endtidale CO_2 könnten lediglich Abnahmefehler wie z.B. Verdünnungseffekte korrigiert werden. Soll CO_2 als aussagekräftige Referenzgröße herangezogen werden, müssen enge Anforderungen an Parameter wie Herzfrequenz, AMV und HZV gestellt werden. Beeinträchtigte Lungenfunktionen wie sie bei Totraumerhöhung (COPD) oder einer Shuntventilation auftreten, werden damit nicht erfasst. Da diese jedoch die alveoläre Elimination erheblich beeinflussen, muss zur interindividuellen Vergleichbarkeit ein anderer, günstigerer Parameter herangezogen werden.

Vorteilhafter ist es daher, die Ergebnisse auf einen Wert einer Messreihe zu beziehen [77]. Bei dieser individuellen Normierung werden alle Messwerte auf einen einzelnen Messwert desselben Probanden korrigiert, jeder Proband ist somit seine eigene Kontrolle. In dieser Arbeit wurden sämtliche Werte zunächst auf den Wert nach 5 Sekunden Atemanhalten normiert (C_{05}). Sämtliche Veränderungen die die Elimination von Substanzen beeinflussen, würden auch diesen frühen Wert (C_{05}) verändern, die

Korrektur der gemessenen Werte auf C_{05} eliminiert damit diese Störgrößen. Ein weiterer Vorteil dieser individuellen Normierung ist die Unabhängigkeit von bereits in der Raumluft vorhandenen Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen. Auch diese eliminieren sich nach der Korrektur auf die Referenzgröße. Bei allen drei in dieser Arbeit untersuchten Substanzen zeigen sich nach dieser Normierung signifikante Abhängigkeiten vom Atemmuster.

Die Untersuchung des Verhaltens von Kohlendioxid, Aceton und Isopren unter den Bedingungen des Atemanhaltens zeigen, dass nicht automatisch eine Korrelation bei gleichen chemischen Eigenschaften (Wasserlöslichkeit, Polarität) gegeben ist. Der Eignung von CO_2 als Vergleichsgröße sind somit enge Grenzen gesetzt. Eine allgemeine Verwendung als Referenzgröße ohne die Berücksichtigung weiterer Parameter ist nicht nur ungenau, sondern würde die Ergebnisse sogar eklatant verfälschen. Dagegen bietet die Methode der individuellen Normierung mehrere grundlegende Vorteile, da sie unterschiedliche Perfusions- und Ventilationsverhältnisse genauso erfasst wie individuelle Faktoren der Probanden und inspiratorisch bereits vorhandene Konzentrationen.

4.4 Beurteilung des Abnahmeverfahrens

Wie bereits dargelegt, existieren eine Vielzahl verschiedener Ansätze der Probengewinnung, des Probentransports und der Analyse. Während sich Gaschromatografie (GC) und Massenspektrometrie (MS), oft in Verbindung mit der Festphasenmikroextraktionstechnik (SPME), bei den Analysemethoden durchgesetzt haben, sind die Methoden zur Abnahme einer Atemgasprobe noch sehr unterschiedlich.

In dieser Arbeit wurden als Sammelgefäße einfache Behältnisse aus Glas, die mit einem Teflon-Silikon-Septum verschlossen waren, benutzt. Es wurden bewusst einfache Behältnisse verwendet, um praktischen und ökonomischen Anforderungen zu entsprechen. In anderen Untersuchungen wurden speziell beschichtete Behältnisse oder Adsorptionsmedien benutzt, um die Gasproben zu binden. Dies geschah in der Hoffnung, dadurch eine höhere Haltbarkeit der Proben zu erreichen und den Verlust an Probenmaterial beim Transport ins Labor und Überführung in das Analysesystem gering zu halten. Nachteilig sind hierbei jedoch die komplizierte Trennung des Atemgases von

den Adsorptionsmedien bei der Analyse und die durch die Komplexität der Behältnisse bedingten höheren Anschaffungskosten.

Die Methode der Kapnometrie zur Messung des endtidalen Kohlendioxidgehaltes ist standardisiert und allgemein verbreitet und findet beim Monitoring beatmeter Patienten in der Anästhesie und Intensivmedizin vielfache Anwendung. Die für Kohlendioxid ermittelten Konzentrationen entsprechen den Angaben in den einschlägigen Lehrbüchern für gesunde und normoventilierte Probanden.

Bei aller Simplizität eines Verfahrens ist es jedoch unabdingbar, dass die Methode nicht nur einfach zu messende Ergebnisse liefert, sondern dass diese Ergebnisse auch reproduzierbar sein müssen. Die in dieser Arbeit ermittelten sehr niedrigen Variationskoeffizienten bescheinigen sowohl unserer Abnahme- und Transportmethode als auch dem Analyseverfahren eine hohe Reproduzierbarkeit. Trotz allem sind menschliche Ursachen für Ungenauigkeiten nie ganz auszuschließen und nur selten zu verhindern. Um die Varianz dadurch so klein wie möglich zu halten, sollten folgende Punkte bei der Abnahme beachtet werden:

1. *Abnahme der Probe aus dem Mittelstrom (technische Anforderung an das T-Stück: siehe Bildteil e., Abb. 4)*
2. *Abnahme der Probe aus dem alveolären Anteil der Ausatemluft (Alveolarplateau im Kapnogramm, Abb. 1)*
3. *sofortiges Injizieren der Probe in den evakuierten Probenbehälter*
4. *sicherer Verschluss des Probengefäßes*
5. *Analyse möglichst unmittelbar nach Probengewinnung*

Das angewandte Verfahren war durch die nur wenige Minuten in Anspruch nehmende Vorbereitungs- und Abnahmezeit sowie durch die Einfachheit der Verbrauchs- und Transportmaterialien ein gut anwendbares und kostengünstiges Verfahren. Ein weiterer Vorteil liegt in der Nichtinvasivität, die zu einer hohen Compliance bei Probanden und Untersuchern führt. Gleichzeitig liefert das angewandte Verfahren reproduzierbare Ergebnisse, sodass es unter Berücksichtigung einer Standardisierung des Abnahmeverfahrens als ein einfach zu handhabendes und genaues Verfahren empfohlen werden kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung des Patienten durch die

Abnahmeapparatur kann ausgeschlossen werden, wenn die verwendeten Bauteile nach jeder Benutzung gesäubert und sterilisiert werden.

4.5 Methodenkritik

Bei aller Sorgfalt und Genauigkeit können jedoch bestimmte Ungenauigkeiten nicht vermieden werden. Ein Problem stellt die Behandlung der Konzentrationen der Raumluft dar. Die untersuchten Substanzen können in zum Teil erheblichen Konzentrationen bereits in der inspirierten Luft vorhanden sein und damit die Ergebnisse verfälschen. Eine einfache Subtraktion der inspirierten von der exspirierten Konzentration ergibt aber keine zuverlässigen Ergebnisse, da einerseits rechnerisch negative Konzentrationen entstehen können und andererseits dieses Verfahren ohne Berücksichtigung der Konzentrationsverhältnisse im Blut ebenfalls ungenau ist. SCHUBERT und MIEKISCH haben bei künstlich beatmeten Patienten gezeigt, dass nur bei Substanzen deren inspirierte Konzentration <5% der exspirierten Konzentration war, die Exhalationsraten mit den Eliminationsraten aus dem Blut übereinstimmten [33].

Die in dieser Arbeit angewandte Methode der individuellen Normierung eliminiert die Einflüsse durch exogene Substanzen. Trotzdem ist es vorteilhaft die Bestandteile der inspirierten Luft zu messen und so einen Eindruck der herrschenden Konzentrationsverhältnisse zu gewinnen.

Die ermittelten Konzentrationen von Aceton liegen, verglichen mit den Angaben in der Literatur, im unteren Bereich. Da Aceton postprandial durch das ausgeschüttete Insulin absinkt, wäre die Erfassung des Zeitpunktes der letzten Nahrungsaufnahme vor Probenabgabe günstig. Weitere potentielle Ursachen für die niedrigen Acetonwerte könnten im Transfer und der Lagerung der Proben vor der Analyse liegen, da vor allem für polare Substanzen in den verwendeten Glasbehältern mögliche Wandreaktionen auftreten können. Zusätzlich kann ein Effekt der verwendeten Septen aus einem Teflon-Silikon-Gemisch durch Diffusion oder Adsorption nicht ausgeschlossen werden.

Die ermittelten Isoprenkonzentrationen waren zunächst so niedrig, dass eine sinnvolle statistische Verwendung schwierig war. Nach der Korrektur auf einen internen Standard ergaben sich verwertbare Ergebnisse. Die gleichzeitige Bestimmung eines Standards, der

das Verhalten der zu untersuchenden Substanz imitiert und damit zur Korrektur verwendet werden kann, ist ein gängiges Verfahren. Allerdings benötigt jede Substanz ihren eigenen, ihr chemisch ähnelnden Standard. Aus diesem Grund wurde 2,3-Dimethylbutadien nur zur Korrektur von Isopren verwendet. Eine Korrektur der Acetonwerte mit dieser Substanz war aufgrund der unterschiedlichen chemischen Eigenschaften nicht sinnvoll.

Die Zunahme von Ausreißern bei längerem Luftanhalten kann dadurch bedingt sein, dass es für die meisten Probanden schwierig war, so lange die Luft anzuhalten und es dadurch zu Unregelmäßigkeiten beim Einatmen, Luftanhalten und Ausatmen kam. Durch technische und finanzielle Einschränkungen war es nicht möglich, das Abnahmeverfahren über eine *Massenflussmetrie* zu optimieren. Die Probanden wurden aber angehalten, einen möglichst normalen Atemzug abzugeben.

4.6 Diagnostische Bedeutung der Atemgasanalytik

Ziel der Atemgasanalyse ist es, neben Blut, Urin, Stuhl und Liquor ein weiteres Medium zur Diagnostik von Stoffwechselprozessen und krankheitsrelevanten Veränderungen im Körper zu erschließen. Die Gewinnung von Atemgas stellt dabei ein einfach zu handhabendes und nichtinvasives Verfahren dar. Dadurch wird eine hohe Compliance beim Patienten erreicht. Außerdem können typische Komplikationen wie z.B. bei der Blutabnahme (Infektion, Hämatom) oder bei der Gewinnung von Liquor (Nervenverletzungen, Infektion, Kopfschmerzen) vermieden werden.

Für Stoffe, deren hauptsächlicher Eliminationsweg das Abatmen über die Lunge ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Konzentrationen im Atemgas die Verhältnisse im Blut diagnostisch ausreichend repräsentieren. Sowohl Aceton als auch Isopren sind als Markersubstanzen bei bestimmten Krankheiten nachgewiesen worden. Ihre Abhängigkeit von bestimmten Atemmustern ist bei der Interpretation ihrer Konzentrationen zu berücksichtigen. Mit Gaschromatografie und Massenspektrometrie stehen analytische Verfahren mit hoher Zuverlässigkeit und Sensitivität zur Verfügung. Unabdingbar für die weitere Etablierung der Atemgasanalyse als diagnostisches Verfahren ist jedoch die Standardisierung der Probennahme. Die intraindividuelle Normierung bei Serien von

Atemgasproben dient der Vergleichbarkeit zwischen mehreren Probanden bzw. Patienten und eliminiert individuelle Unterschiede und in der Raumluft vorhandene Substanzen.

Die Atemgasdiagnostik ist in jeder Hinsicht ein zukunftsträchtiges Verfahren. Die Möglichkeit der Verwendung eines schnellen und einfachen Verfahrens erlaubt den Gebrauch in der klinischen Routine und führt durch die Nichtinvasivität gleichzeitig zu einer hohen Akzeptanz durch den Patienten. Gelingt die Durchsetzung von Standards bei Abnahme und Analyse, wird sich die Atemgasdiagnostik neben den herkömmlichen diagnostischen Verfahren etablieren.

5 Zusammenfassung

Der Untersuchung von Atemgasen zur Diagnostik von Krankheiten ist in den letzten Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit gewidmet worden. Einige der flüchtigen Bestandteile der Ausatemluft konnten bereits mit bestimmten Krankheitsbildern in Beziehung gesetzt werden. Erschwert wird die Aussagekraft dieser Befunde jedoch durch die noch uneinheitliche Verwendung von Probengewinnungs- und Analyseverfahren.

In dieser Arbeit wurden volatile organische Substanzen und ihre Abhängigkeit vom Atemmuster untersucht. Dazu wurden bei 31 freiwilligen Probanden Atemproben in der Exspiration genommen. Für alle drei untersuchten Substanzen (CO_2, Aceton, Isopren) konnte eine Abhängigkeit von der Dauer des Luftanhaltens als besonderem Atemmuster nachgewiesen werden. Die individuelle Normierung der gemessenen Konzentrationen erscheint vorteilhaft. Die generelle Verwendung von CO_2 als Normierungsgröße, wie teilweise in der Literatur angewendet, kann nicht empfohlen werden.

Gleichzeitig wird in dieser Arbeit eine einfach zu handhabende Methode zur Probengewinnung vorgestellt. Die Abnahme erfolgt durch Gewinnung von 10 ml alveolärer Ausatemluft in eine Glasspritze. Der alveoläre (endtidale) Anteil der Ausatemluft wird über eine Kapnometrie bestimmt. Die Verlässlichkeit und Einfachheit prädestiniert dieses Verfahren zur weiteren Verwendung in Klinik und Forschung.

6 Thesen

1. *Das Luftanhalten als besonderes Atemmuster hat einen Einfluss auf die Exhalation volatiler organischer Komponenten.*

2. *Substanzen mit ähnlichem Löslichkeitsverhalten zeigen nicht notwendigerweise eine gleichgerichtete Abhängigkeit.*

3. *Substanzen mit unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten können eine gleich gerichtete Abhängigkeit vom Atemanhalten zeigen.*

4. *Die individuelle Normierung von Atemgasen ist vorteilhaft.*

5. *Die Normierung auf CO_2 ist nur mit großen Einschränkungen zu empfehlen.*

Literaturverzeichnis

1 Schubert JK; Geiger K. 1999. „ Bedeutung und Perspektiven der Atemgasanalytik“ *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34, S. 391-395.

2 Perbellini L; Faccini GB; Pasini F; Cazzoli F. 1988. „Environmental and occupational exposure to benzene by analysis of breath and blood“ *Brit J Industrial Med* 45, S. 345-352.

3 Phillips M; Greenberg J. 1995. „Origins of breath isoprene“ *J Clin Pathol* 48, S. 979-980.

4 Parbrook; Davis; Parbrook.1997. *Physik und Meßtechnik in der Anästhesie.* Übers. und bearb. von Ulrich Fauth. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., S. 267 ff.

5 Gordon SM. 1990. „Identification of exposure markers in smoker's breath“ *J Chrom* 511, S. 291-302.

6 Pleil JD; Lindstrom AB. 1995. „Collection of a single alveolar exhaled breath for volatile organic compound's analysis“ *Am J Industrial Med* 28, S. 109-121.

7 Hippokrates. „Über die innerlichen Krankheiten.“ *Hippocrates' Werke*. Aus dem Griechischen übersetzt und erläutert von Dr. F. F. G. Grimm, Zweiter Band, Glogau, 1838, S. 69.

8 Christ. Ehrenfr. Weigel. 1785. „Herrn Lavoisier, Mitglied der königl. Akademie der Wissenschaften zu Paris physikalisch-chemische Schriften“ Aus dem Französischen gesammelt und übersetzt, 3. Auflage, Greifswald, S. 54-55.

9 Anstie FE. 1874. „Final experiments on the elimination of alcohol from the body“ *Praticioner* 13, S. 15-28.

10 Schwerd W. 1992. *Rechtsmedizin - Lehrbuch für Mediziner und Juristen*. 5., neubearbeitete Auflage, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, S. 110-111.

11 Haldane JS; Priestley BA. 1905. „The regulation of lung ventilation“ *J Physiol* 32, S. 225-266.

12 Chen S; Zieve L; Mahadevan V. 1970. „Mercaptans and dimethyl sulphide in the breath of patients with cirrhosis of the liver“ *J Lab Clin Med* 75 (4),S. 628-635.

13 DeMaster E; Nagasawa HT. 1978. „Isoprene, an endogenous constituent of human alveolar air with a diurnal pattern of excretion“ *Life Sciences* 22 (1), S. 91-98.

14 Metz G; Gassull MA; Leeds AR; Jenkis DJA. 1976. „A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-exspiratory sampling“ *Clin Sci Mol Med* 50(1), S. 237-240.

15 Monster AC; Boersma G. 1975. „Simultaneous determination of trichloroethylene and metabolites in blood and exhaled air by gas chromatography“ *Int Arch Occup Environ Health* 35, S. 155-163.

16 Brüderlein U. 2003. *Bestimmung volatiler Biomarker beim akut instrumentierten Hausschwein.* Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock [Inaugural-Dissertation].

17 Stewart RD; Hake CL; Wu A. 1976. „Use of breath analysis to monitor methylen chloride exposure“ *Scand J Work Environ Health* 2, S. 57-70.

18 Verberk MM; Scheffers TML. 1980. „Tetrachlorethylene in exhaled air of residents near dry-cleaning shops“ *Environ Res* 21, S. 432-437.

19 Veulemans H; Masschelein R. 1982. „Experimental human exposure to toluene“ *Int Arch Occup Environ Health* 49, S. 251-263.

20 Esteban-Loos I. 1997. *Evaluierung einer neuartigen Methode zur chemischen Atemgasanalyse bei beatmeten Patienten.* Sektion für Experimentelle Anästhesie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. [Inaugural-Dissertation].

21 Jansson BO; Larsson BT. 1969. „Analysis of organic compounds in human breath by gas chromatography-mass spectrometry“ *J Lab Clin Med* 74:6, S. 961-966.

22 Krotoszynski BK; Bruenau GM; ONeill HJ. 1979. „Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the presence of endogenous effluents“ *J Analyt Toxicol* 3, S. 225-234.

23 Conkle JP; Camp BJ; Welch BE. 1975. „Trace composition of human respiratory gas“ *Arch Environ Health* 30, S. 290-295.

24 Gage JC; Lagesson V; Tunek A. 1977. „A method for the determination of low concentrations of organic vapours in air and exhaled breath“ *Ann Occup Hyg* 22, S. 127-134.

25 Schubert JK; Müller WPE; Benzing A; Geiger K. 1998. „Application of a new method for analysis of exhaled gas in critically ill patients“ *Intensive Care Med* 24, S. 415-421.

26 Scholpp J; Schubert JK; Miekisch W; Geiger K. 2002. „Breath markers and soluble lipid peroxidation markers in critically ill patients“ *Clin Chem Lab Med* 40 (6), S. 587-594.

27 Phillips M; Gleeson K; Hughes JMB; McVay WP. 1999. „Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study“ *Lancet* 353, S. 1930-1933.

28 Periago JF; Luna A; Morente A; Zambudio A. 1992. „Design and evaluation of an exhaled breath sampler for biological monitoring of organic solvents“ *J Appl Toxicol* 12 (2), S. 91-96.

29 Mutti A; Falzoi M; Lucertini S; Franchini I. 1984. „N-Hexane metabolism in occupationally exposed workers“ *Br J Ind Med* 41, S. 533-538.

30 Ljungkvist GM; Nordlinder RG. 1995. „A field method for sampling benzene in end-exhaled air“ *Am Ind Hyp Assoc J* 56, S. 693-697.

31 Mueller W; Schubert JK; Benzin A; Geiger K. 1998. „Method for analysis of exhaled air by microwave energy desorption couples with gas chromatography-flame ionization“ *J Chrom* 716 B, S. 27-38.

32 Pawliszyn J. 1995. “New directions in sample preparation for analysis of organic compounds” *Trends Analyt Chem* 14, S. 113-118.

33 Schubert JK; Miekisch W; Birken T; Geiger K; Nöldge-Schomburg GFE. 2005. „Impact of inspired substance concentrations on the resoults of breath analysis in mechanically ventilated patients“ *Biomarkers* 10, S. 138-152.

34 Risby TH; Jiang L; Stoll S; Rifkind J. 1999. „Breath ethane as a marker of reactive oxygen species during manipulation of diet and oxygen tension in rats“ *J Appl Physiol* 86:2, S. 617-622.

35 Larsen R. 1999. *Anästhesie.* 6. Auflage, vollständig neu bearbeitet und aktualisiert; München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, S. 257-260.

36 Fenske JD; Paulson SE. 1999. “Human Breath Emissions of VOCs” *J Air & Waste Manage Assoc* 49, S. 594-598.

37 Stryer L. 1996. *Biochemie.* 4. Auflage; Berlin, Heidelberg, Oxford: Spektrum, Akademischer Verlag, S. 744-746.

38 Kupari M; Lommi J; Ventilä M; Karjalainen U. 1995. „Breath acetone in congestive heart failure“ *Am J Cardiol* 76, S. 1076-1078.

39 Stone BG; Besse TJ; Duane WC; Evans CD; DeMaster EG. 1993. „Effect of regulating cholesterol biosynthesis on isoprene excretion in men“ *Lipids* 28, S. 705-708.

40 Zettinig G; Watzinger N; Eber B; Henning G; Klein W. 1997. „Überlebte Vergiftung nach Einnahme der zehnfachen Letaldosis von Aceton“ *DMW* 122, S. 1489-1492.

41 Lebovitz HE. 1995. „Diabetic ketoacidosis“ *Lancet* 345, S. 767-772.

42 Nelson N; Lagesson V; Tagesson C. 1998. „Exhaled isoprene and acetone in new born infants and in children with diabetes mellitus“ *Ped Res* 44, S. 363-367.

43 Deneris ES; Stein RA; Mead JF. 1984. „In vitro biosynthesis of isoprene from mevalonate utilizing a rat liver cytosolic fraction“ *Biochem Biophys Res Comm* 123 (2), S. 691-696.

44 Deneris ES; Stein RA; Mead JF. 1985. „Acid-catalyzed formation of isoprene from a mevalonate-derived product using a rat liver cytosolic fraction“ *J Biol Chem* 260 (3), S. 1382-1385.

45 Cailleux A; Allain P. 1989. „Isoprene and sleep“ *Life Sciences* 44, S. 1877-1880.

46 Mendis S; Sobotka PA; Euler DE. 1995. „Expired hydrocarbons in patients with acute myocardial infarction“ *Free Radic Res* 23 (2), S. 117-122.

47 Foster M; Jiang L; Stetkiewicz L; Risby T. 1996. „Breath isoprene: temporal changes in respiratory output after exposure to ozone“ *J Appl Physiol* 80 (2), S. 706-710.

48 Capodicasa E; Trovarelli G; De Medio GE; Timio M. 1999. „Volatile alkanes and in creased concentrations of isoprene in exhaled air during hemodialysis“ *Nephron* 82, S. 331-337.

49 Davies S; Spanel P; Smith D. 2001. „A new online method to measure increased exhaled isoprene in end-stage renal failure“ *Nephr Dialys Transpl* 16, S. 836-839.

50 McGrath LT; Patrick R; Silke B. 2001. „Breath isoprene in patients with heart failure“ *Eur J Heart Fail* 3, S. 423-427.

51 Miekisch W; Schubert JK; Vagts DA; Geiger K. 2001. „Analysis of volatile disease markers in blood“ *Clin Chem* 47(6), S. 1052-1060.

52 Schmidt; Thews. 2000. *Physiologie des Menschen.* 28. Auflage, korrigiert und aktualisiert; Berlin: Springer, S. 14.

53 Karl T; Prazeller P; Mayr D; Jordan A; Rieder J; Fall R; Lindinger W. 2001. „Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling“ *J Appl Physiol* 91, S. 762-770.

54 Foster M; Jiang L; Stetkiewicz L; Risby T. 1996. „Breath isoprene: temporal changes in respiratory output after exposure to ozone“ *J Appl Physiol* 80 (2), S. 706-710.

55 Parkes MJ. 2006. „Breath-holding and its breakpoint“ *Exp Physiol* 91(1), S. 1-15.

56 Whitelaw WA; McBride B; Ford GT. 1987. „Effect of lung volume on breath-holding“ *J Appl Physiol* 62 (5), S. 1962-1969.

57 Larsen R. 1999. *Anästhesie*. 6. Auflage, vollständig neu bearbeitet und aktualisiert; München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, S. 246.

58 Sasse SA; Berry RB; Nguyen TK; Light RW; Mahutte CK. 1996. „Arterial blood gas changes during breathholding from functional residual capacity“ *Chest* 110 (4), S. 958-964.

59 Coetsee MF; Terblanche SE. 1988. „The effects of breathhold on lactate accumulation, PO_2, PCO_2, and pH of blood“ *Aviat Space Environ Med* 59 (6), S. 540-543.

60 Matheson CO; McKenzie DC. 1988. „Breathholding during exercise: arterial blood gases, pH, and lactate *“ J Appl Physiol* 64 (5), S. 1947-1952.

61 Lindholm P; Lundgren CE. 2006. „Alveolar gas composition before and after maximal breathholds in competitive divers“ *Undersea Hyperb Med* 33 (6), S. 463-467.

62 Lärstad MA; Toren K; Bake B; Olin AC. 2007. „Determination of ethane, pentane and isoprene in exhaled air - effects of breath-holding, flow rate and purified air“ *Acta Physiol (Oxf)* 189 (1), S. 87-98.

63 Wilson HK. 1986. „Breath analysis: Physiological basis and sampling techniques.“ *Scand J Work Environ Health* 12, S. 174-192.

64 Schubert JK; Spittler KH; Braun G; Geiger K; Guttmann J. 2001. „CO2-controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients“ *J Appl Physiol* 90, S. 486-492.

65 Paiva M; Engel LA. 1984. „Model analysis of gas distribution within human lung acinus“ *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 56 (2), S. 418-425.

66 Gonzalez Mangado N; Peces-Barba G; Verbanck S; Paiva M. 1991. „Single-breath washout experiments in rat lungs“ *J Appl Physiol* 71(3), S. 855-862.

67 Dutrieue B; Vanholsbeeck F; Verbanck S; Paiva M. 2000. „A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateaus slopes“ *J Appl Physiol* 89, S. 1859-1867.

68 Paiva M; Verbanck S; Van Muylem A. 1988. „Diffusion-depedent contribution to the slope of the alveolar plateau“ *Respir Physiol* 72, S. 257-270.

69 Meyer M; Mohr M; Schulz H; Piiper J. 1990. „Sloping alveolar plateaus of CO_2, O_2, and intravenously infused C_2H_2 and $CHClF_2$ in the dog“ *Respir Physiol* 81, S. 137-152.

70 Cope KA; Watson MT; Foster WM; Sehnert SS; Risby TH. 2004. „Effects of ventilation on the collection of exhaled breath in humans“ *J Appl Physiol* 96, S. 1371-1379.

71 Tawhai MH; Hunter PJ. 2001. „Multibreath washout analysis: modelling the influence of conducting airway asymmetry“ *Respir Physiol* 127, S. 249-258.

72 Engel LA; Menkes H; Wood LDH; Utz G; Joubert J; Macklem PT. 1973. „Gas mixing during breath holding studied by intrapulmonary gas sampling“ *J Appl Physiol* 35, S. 9-17.

73 Devaquet J; Jonson B; Niklason L; Si Larbi AG; Uttman L; Aboab J; Brochard L. 2008. “Effects of inspiratory pause on CO2 elimination and arterial PCO2 in acute lung inury” *J Appl Physiol* 105(6), S. 1944-1949

74 Aboab J; Niklason L; Uttman L; Kouatchet A; Brochard L; Jonson B. 2007. “CO_2 elimination at varying inspiratory pause in acute lung injury” *Clin Physiol Funct Imaging* 27(1), S. 2-6.

75 Anderson JC; Lamm WJE; Hlastala MP. 2005. „Measuring airway exchange of endogenous aceton using a single-exhalation breath maneuver” *J Appl Physiol* 100, S. 880-889

76 Phillips M; Sabas M; Greenberg J. 1994. “Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia” *J Clin Path* 46, S. 861-864.

77 Pabst F; Miekisch W; Fuchs P; Kischkel S; Schubert JK. 2007. „Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study“ *J Cardiothorac Surg* 18:2 (1), S. 37.

Anhang

Tab. A1: Kohlendioxidwerte [kPa] zur Ermittlung des Variationskoeffizenten. Legende: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, VK= Variationskoeffizient, k= kein Wert ermittelt.

Proband	20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5	20-6	20-7	MW	SD	VK
PM	6,0	5,8	5,6	6,0	6,0	5,9	5,8	5,8	5,86	0,14	0,02
NW	5,0	4,8	4,8	4,9	4,7	5,0	5,1	5,0	4,91	0,14	0,03
AF	6,2	6,2	6,2	6,0	5,3	6,0	6,0	6,3	6,03	0,32	0,05
JAS	5,9	6,0	5,9	5,8	6,1	5,9	6,1	5,8	5,94	0,12	0,02
CBB	5,6	5,8	6,0	5,5	k	k	k	k	5,73	0,22	0,04
SH	5,0	5,2	5,2	5,2	k	k	k	k	5,15	0,10	0,02
HS	5,6	5,5	5,4	5,3	k	k	k	k	5,45	0,13	0,02
SN	5,5	5,0	5,2	5,5	k	k	k	k	5,30	0,24	0,05
SG	5,4	5,6	5,6	5,4	k	k	k	k	5,50	0,12	0,02
MW											0,03
SD											0,01

Tab. A2: Acetonwerte in nmol/l zur Ermittlung des Variationskoeffizenten. Legende: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, VK= Variationskoeffizient, k= kein Wert ermittelt.

Proband	20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5	20-6	20-7	MW	SD	VK
PM	3,43	4,33	2,09	2,05	2,12	1,78	1,72	1,52	2,39	0,97	0,41
NW	2,67	2,29	3,03	3,06	2,22	2,43	2,24	1,91	2,56	0,56	0,22
AF	1,36	0,81	0,78	0,90	0,88	0,76	0,66	0,79	0,87	0,21	0,25
JAS	1,16	1,48	0,81	0,74	0,76	0,84	k	0,78	0,94	0,28	0,30
CBB	0,53	0,50	0,57	0,47	k	k	k	k	0,52	0,04	0,09
SH	0,98	0,84	1,10	1,00	k	k	k	k	0,98	0,11	0,11
HS	1,72	1,36	1,26	1,57	k	k	k	k	1,48	0,21	0,14
SN	5,40	4,33	3,86	3,90	k	k	k	k	4,37	0,72	0,16
SG	3,91	3,83	3,71	3,62	k	k	k	k	3,77	0,13	0,03
MW											0,19
SD											0,12

Tab. A3: Isoprenwerte in nmol/l zur Ermittlung des Variationskoeffizenten. Legende: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, VK= Variationskoeffizient, k= kein Wert ermittelt.

Proband	**20-0**	**20-1**	**20-2**	**20-3**	**20-4**	**20-5**	**20-6**	**20-7**	**MW**	**SD**	**VK**
PM	4,30	1,58	1,54	2,17	1,76	1,52	1,46	0,62	1,87	1,07	0,57
NW	0,91	0,66	0,44	0,43	0,40	0,41	0,41	0,32	0,50	0,19	0,39
AF	0,42	0,04	0,02	0,04	0,02	0,03	0,05	0,01	0,079	0,14	1,76
JAS	0,14	0,02	0,05	0,03	0,02	0,00	k	0,03	0,04	0,05	1,11
CBB	0,18	0,25	0,25	0,19	k	k	k	k	0,22	0,04	0,17
SH	0,46	0,60	0,85	0,63	k	k	k	k	0,64	0,16	0,25
HS	0,78	0,61	0,64	0,65	k	k	k	k	0,67	0,08	0,11
SN	4,19	3,57	3,08	3,00	k	k	k	k	3,46	0,55	0,16
SG	2,09	1,97	1,95	2,13	k	k	k	k	2,04	0,09	0,04
MW											0,51
SD											0,57

Tab. A4: Testergebnisse nach Überprüfung auf signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Medianwerten (CO_2) nach dem Test von STUDENT-NEWMAN-KEULS. Legende: C*xx* = Partialdruck nach *xx* Sekunden Luftanhalten, + = signifikanter Unterschied; 5%-Signifikanzniveau ($p<0,05$).

Verglichene Mediane	Unterschied	Verglichene Mediane	Unterschied
C00 vs. C05	+	C15 vs. C20	+
C00 vs. C10	+	C15 vs. C25	+
C00 vs. C15	+	C15 vs. C30	+
C00 vs. C20	+	C15 vs. C40	+
C00 vs. C25	+	C15 vs. C50	+
C00 vs. C30	+	C15 vs. C60	+
C00 vs. C40	+	C15 vs. C80	+
C00 vs. C50	+		
C00 vs. C60	+	C20 vs. C25	+
C00 vs. C80	+	C20 vs. C30	+
		C20 vs. C40	+
C05 vs. C10	+	C20 vs. C50	+
C05 vs. C15	+	C20 vs. C60	+
C05 vs. C20	+	C20 vs. C80	+
C05 vs. C25	+		
C05 vs. C30	+	C25 vs. C30	+
C05 vs. C40	+	C25 vs. C40	+
C05 vs. C50	+	C25 vs. C50	+
C05 vs. C60	+	C25 vs. C60	+
C05 vs. C80	+	C25 vs. C80	+
		C30 vs. C40	+
C10 vs. C15	+	C30 vs. C50	+
C10 vs. C20	+	C30 vs. C60	+
C10 vs. C25	+	C30 vs. C80	+
C10 vs. C30	+	C40 vs. C50	+
C10 vs. C40	+	C40 vs. C60	+
C10 vs. C50	+	C40 vs. C80	+
C10 vs. C60	+	C50 vs. C60	+
C10 vs. C80	+	C50 vs. C80	+
		C60 vs. C80	+

Tab. A5: Positive Testergebnisse des paarweisen Vergleichs auf signifikanten Unterschied der Mediane der absoluten Konzentration von Aceton(t) nach STUDENT-NEWMAN-KEULS. Legende: C*xx* = Konzentration nach *xx* Sekunden Luftanhalten, + = signifikanter Unterschied; n= 31, p= 0,001.

Verglichene Mediane	Unterschied	Verglichene Mediane	Unterschied
C00 vs. C50	+	C20 vs. C50	+
C00 vs. C60	+	C20 vs. C60	+
C00 vs. C80	+	C20 vs. C80	+
C05 vs. C50	+	C25 vs. C50	+
C05 vs. C60	+	C25 vs. C60	+
C05 vs. C80	+	C25 vs. C80	+
C10 vs. C50	+	C30 vs. C50	+
C10 vs. C60	+	C30 vs. C60	+
C10 vs. C80	+	C30 vs. C80	+
C15 vs. C50	+	C40 vs. C50	+
C15 vs. C60	+	C40 vs. C60	+
C15 vs. C80	+	C40 vs. C80	+
		C50 vs. C60	+

Tab. A6: Positive Testergebnisse des paarweisen Vergleichs auf signifikanten Unterschied der Mediane von Aceton(t)/Aceton(t=5s) nach STUDENT-NEWMAN-KEULS. Legende: C*xx* = normierte Konzentration nach *xx* Sekunden Luftanhalten, + = signifikanter Unterschied; n= 30, p= 0,005.

Verglichene Mediane	Unterschied	Verglichene Mediane	Unterschied
C00 vs. C60	+	C25 vs. C60	+
C10 vs. C60	+	C30 vs. C60	+
C15 vs. C60	+	C40 vs. C60	+
C20 vs. C60	+	C50 vs. C60	+
		C60 vs. C80	+

Tab. A7: Testergebnisse des paarweisen Vergleichs auf signifikanten Unterschied der Mediane von Aceton(t)/Aceton(t=5s)/CO_2(t) nach STUDENT-NEWMAN-KEULS. Legende: C*xx* = normierte Konzentration nach *xx* Sekunden Luftanhalten, + = signifikanter Unterschied, - = kein signifikanter Unterschied; n= 30, p< 0,001.

Verglichene Mediane	Unterschied	Verglichene Mediane	Unterschied
C00 vs. C10	-	C20 vs. C25	+
C00 vs. C15	+	C20 vs. C30	+
C00 vs. C20	+	C20 vs. C40	+
C00 vs. C25	+	C20 vs. C50	+
C00 vs. C30	+	C20 vs. C60	+
C00 vs. C40	+	C20 vs. C80	+
C00 vs. C50	+		
C00 vs. C60	+	C25 vs. C30	-
C00 vs. C80	+	C25 vs. C40	+
		C25 vs. C50	+
C10 vs. C15	+	C25 vs. C60	+
C10 vs. C20	+	C25 vs. C80	+
C10 vs. C25	+		
C10 vs. C30	+	C30 vs. C40	+
C10 vs. C40	+	C30 vs. C50	+
C10 vs. C50	+	C30 vs. C60	+
C10 vs. C60	+	C30 vs. C80	+
C10 vs. C80	+		
		C40 vs. C50	+
C15 vs. C20	-	C40 vs. C60	+
C15 vs. C25	+	C40 vs. C80	+
C15 vs. C30	+		
C15 vs. C40	+	C50 vs. C60	-
C15 vs. C50	+	C50 vs. C80	-
C15 vs. C60	+		
C15 vs. C80	+	C60 vs. C80	-

Tab. A8: Ergebnisse des FRIEDMAN-Tests der Mediane in den angegebenen Normierungen des Isoprens.

Medianvergleich	Ergebnis nach FRIEDMAN
Isopren(t)	p= 0,756
Isopren(t)/Isopren(t=5s)	p< 0,001
(Isopren(t)/Isopren(t=5s))/CO_2(t)	p= 0,084

Tab. A9: Positive Testergebnisse des paarweisen Vergleichs auf signifikanten Unterschied der Mediane von Isopren(t)/Isopren(t=5s) nach STUDENT-NEWMAN-KEULS. Legende: C*xx* = normierte Konzentration nach *xx* Sekunden Luftanhalten, + = signifikanter Unterschied; n= 30, p= 0,005.

Verglichene Mediane	**Unterschied**
C00 vs. C25	+
C00 vs. C40	+
C00 vs. C50	+
C00 vs. C60	+
C00 vs. C80	+
C10 vs. C40	+
C10 vs. C50	+
C10 vs. C60	+
C10 vs. C80	+
C15 vs. C40	+
C15 vs. C50	+
C15 vs. C60	+
C20 cs. C60	+
C25 vs. C60	p=0,051
C30 vs. C60	+