

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter

Konzentrationsprofile flüchtiger Verbindungen in der Atemluft von postoperativen Patienten mit Analgetikabedarf

INAUGURALDISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock



Vorgelegt von

Alina Grabenschröer

geb. am 17.09.1993 in Ahlen

aus Hannover

Rostock 2025

Betreuer: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Jochen K. Schubert

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Jochen K. Schubert

Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsmedizin Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Walter

Einrichtung: Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Rostock

Drittgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp

Einrichtung: Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin, Universität Greifswald

Datum der Einreichung: 01.11.2024

Datum der Verteidigung: 15.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Schmerz	8
1.1.1 Postoperativer Schmerz und Nozizeption	9
1.1.2 Schmerzdiagnostik.....	10
1.1.3 Pharmakotherapie	12
1.2 Atemluftanalyse.....	13
1.2.1 Menschlicher Atem.....	13
1.2.2 Volatile organische Substanzen	14
1.2.3 VOC-Analyse	17
1.3 Stand der Forschung.....	18
1.4 Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit.....	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Patientenkollektiv	21
2.3 Datenerfassung und Dokumentation.....	21
2.4 Anästhesie	23
2.5 Piritramid-Gabe	23
2.6 Messsysteme und Monitoring	23
2.6.1 Numerische Rating-Skala	24
2.6.2 Atemgasanalyse mittels PTR-ToF-MS	24
2.6.3 Kapnometrie	27
2.6.4 ClearSight System	27
2.6.5 Katecholaminanalysen	28
2.7 Statistik	28
3 Ergebnisse	30

3.1	Patientendemografie	30
3.2	NRS	31
3.3	VOC-Messungen	31
3.4	Kapnometrie	38
3.5	Hämodynamische Messungen.....	38
3.6	Katecholamine	41
3.7	Vergleich der NRS-Gruppen	42
3.8	Vergleich aller Parameter	42
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4	Diskussion.....	43
4.1	Diskussion der Methoden	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	45
4.2.1	Volatile organische Substanzen	45
4.2.2	Katecholamine	48
4.3	Limitationen.....	49
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	49
5	Zusammenfassung.....	52
6	Tabellenverzeichnis	53
7	Abbildungsverzeichnis	54
8	Literaturverzeichnis.....	55
9	Anhang	70
9.1	Thesen	70
9.2	Erklärung über die selbstständige Verfassung der Arbeit.....	71
9.3	Wissenschaftlicher Lebenslauf	72
9.4	Veröffentlichungen aus der Arbeit	73
9.5	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
A	Aktenzeichen
a.e.	am ehesten
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DIA	Diastolischer arterieller Druck
E	Elektrische Feldstärke
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EN	endogen
engl.	englisch
eV	Elektronenvolt
EX	exogen
GABA	γ-Aminobuttersäure
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie
H ₂	Wasserstoff
H ₂ O	Wasser
H ₃ O ⁺	Hydroniumion
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HZV	Herzzeitvolumen
IASP	Internationale Vereinigung zur Erforschung von Schmerzen
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Meter
m/z	Masse-zu-Ladungsverhältnis
ml	Milliliter
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

N	Anzahldichte eines Gases pro Kubikzentimeter
ncps	normalized counts per second
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
O ₂	Sauerstoff
PGE ₂	Prostaglandin E2
ppbv	parts per billion by volume, billion = Milliarde (10 ⁹)
pptv	parts per trillion by volume, trillion = Milliarde (10 ¹²)
PTR-ToF-MS	Protonentransferreaktions-Flugzeitmassenspektrometrie
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAS	Smiley-Analogskala
SIFT-MS	Ionenflussrohr-Massenspektrometrie (Selected Ion Flow Tube MS)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
SYS	Systolischer arterieller Druck
Td	Townsend (E/N)
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TNF- α	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
V	Volt
VAS	Visuelle Analogskala
VOC	Flüchtige organische Verbindung (Volatile Organic Vompounds)
VRS	Verbal Rating-Skala
vs	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Jedes Jahr finden mehr als 300 Millionen Operationen weltweit statt (Weiser et al. 2016). Rund 80% der Patienten klagen über postoperative Schmerzen, die einer sofortigen Linderung durch Analgetika bedürfen, um das Leiden zu verringern und den Heilungsprozess sowie die frühe Mobilität zu fördern (Pogatzki-Zahn et al. 2017; Chou et al. 2016). Obwohl in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte in der akuten Schmerztherapie erzielt wurden, bleibt das Lindern postoperativer Schmerzen mit einem Minimum an Nebenwirkungen eine große Herausforderung für Ärzte. Trotz des Einsatzes der multimodalen und kontinuierlichen Analgesie, zahlreichen neuen Medikamenten und schmerztherapeutischen Verfahren wie der Regionalanästhesie (Spofford und Hurley 2018), berichten bis zu 30-50% der operierten Patienten über eine nicht ausreichende postoperative Schmerzlinderung, chronische Schmerzen und eine dadurch negativ beeinflusste Lebensqualität. Eine unzureichende Schmerztherapie kann zu Komplikationen und einer längeren Rehabilitationszeit führen (Luo und Min 2017; Zaslansky et al. 2019).

Um postoperative Schmerzen optimal behandeln zu können, müssen sie quantifiziert werden. Die häufigsten Methoden, die zur Messung der Schmerzintensität herangezogen werden, sind die Numerische Rating-Skala (NRS), die Visuelle Analogskala (VAS) oder die Verbale Rating-Skala (VRS) (Ferreira-Valente et al. 2011). Diese Methoden beruhen auf der Selbsteinschätzung des Patienten und präsentieren das individuelle subjektive Schmerzempfinden, welches von Mensch zu Mensch variiert. Sie sind nicht geeignet, Schmerzen objektiv zu messen. Auch bei Bewusstlosigkeit oder Unvermögen, sich klar verbal auszudrücken, wie beispielsweise unter Sedierung oder endotrachealer Intubation auf der Intensivstation, können die oben genannten Methoden zur Schmerzquantifizierung nur sehr eingeschränkt von Nutzen sein. Für Kinder, welche noch nicht die Fähigkeit besitzen, zu verstehen, zu quantifizieren oder zu kommunizieren, ist die Erfassung einer Schmerzskala ebenfalls ungeeignet (Dow und Newberry 2019).

Die Analyse der Ausatemluft von Patienten kann ein wichtiges Mittel zur Diagnostik und Überwachung von physiologischen und pathologischen Prozessen im menschlichen Körper sein. Die Atemluft des Menschen enthält viele organische Substanzen in sehr geringen Konzentrationen, die das Potential besitzen, als biologische Marker für metabolische Prozesse zu dienen. Sie werden mit dem Blutstrom zu den Alveolen transportiert und diffundieren dort in die Atemwege. Somit spiegelt eine Änderung der Zusammensetzung der Atemgase auch eine Änderung der Konzentrationen dieser volatilen Verbindungen im Blut wider (Ibrahim et al. 2019). Die klinische Atemgasanalytik beruht auf der Erfassung von Konzentrationsänderungen volatiler Stoffe, die durch physiologische Prozesse im

menschlichen Körper entstehen, beispielsweise bei der Krankheitsentstehung oder Verstoffwechslung von Medikamenten, Nahrungsmitteln oder Drogen. Das Interesse an der Verwendung von flüchtigen Substanzen aus dem Atemgas als klinische Marker hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Atemluftanalysen sind nicht-invasiv und beliebig oft reproduzierbar, ohne Risiko für den Patienten. Man kann Moleküle detektieren, die als flüchtige organische Verbindungen (VOCs) bezeichnet werden. Diese bilden sich in sehr geringen Mengen endogen im menschlichen Körper und spiegeln körpereigene metabolische Prozesse wieder oder werden exogen von der Umwelt über die Atmung aufgenommen (Schubert et al. 2004; Kort et al. 2020). VOCs können auf normale physiologische Prozesse im Körper hindeuten und auch als Biomarker für bestimmte Erkrankungen dienen, wenn sie unter einem pathologischen Prozess neu oder in veränderten Konzentrationen auftreten. Auch der Vergleich von Atemgasproben vor und nach der Gabe von Medikamenten hat das Potenzial, Rückschlüsse auf den möglichen Erfolg der jeweiligen Therapie zu ermöglichen (Amann et al. 2014a).

Es stehen zahlreiche Verfahren zur Detektion volatiler organischer Substanzen zur Verfügung. Einteilen lassen sich diese in „online“- und „offline“-Verfahren. Bei den „offline“-Verfahren werden die Atemluftproben zunächst in Behältern gesammelt und in einem zweiten Schritt durch ein Messinstrument, beispielsweise einen Gaschromatographen, analysiert. Obwohl das offline-Verfahren eine höhere Genauigkeit der Probenanalyse bietet, gestaltet sich die Anwendung im klinischen Alltag aufgrund des logistischen Mehraufwands eher ungeeignet. Im Unterschied dazu werden „online“ die Atemluftproben direkt dem Messinstrument zugeführt und analysiert, wodurch die Ergebnisse in Echtzeit verfügbar sind und so eine Möglichkeit bieten, Messungen am Patientenbett durchzuführen (Ibrahim et al. 2021). Als Verfahren zur Echtzeit-Detektion von flüchtigen organischen Substanzen in der Atemluft kann die Protonentransferreaktions-Flugzeitmassenspektrometrie (PTR-ToF-MS) eingesetzt werden, welche sich durch eine sehr schnelle Ansprechzeit und besonders niedrige Nachweisgrenze im Bereich von pmol/l-nmol/l auszeichnet (Roslund et al. 2019). Die Anwendbarkeit dieses Verfahrens im klinischen Umfeld konnte bereits bei beatmeten Patienten während chirurgischen Eingriffen oder auf der Intensivstation gezeigt werden (Amann et al. 2014b).

1.1 Schmerz

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage“ (IASP-Terminologie - IASP 2020). Schmerz entsteht aus einer Gewebeschädigung oder einer Dysfunktion der Nerven, die eine unangenehme emotionale Empfindung hervorrufen. Diese Empfindung ist bezogen auf den Schaden sehr subjektiv. So kann nicht aus der Größe des Schadens

direkt auf die Intensität des Schmerzes geschlossen werden. Sie wird modifiziert durch den individuellen psychologischen und emotionalen Status. Beispielsweise haben Patienten mit ängstlicher und depressiver Grundstimmung ein höheres Schmerzlevel. Auch vergangene Schmerzergebnisse spielen eine große Rolle bei der Selbsteinschätzung des akuten Schmerzes und der Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses. So nimmt der Mensch die Intensität des Schmerzes aufgrund seiner eigenen bisherigen Erfahrungen und seines psychologischen Status individuell wahr. Aufgrund dessen sollten von Patienten angegebene Schmerzen, welche auch ohne eine offensichtliche Gewebsschädigung auftreten, dennoch als solche wahrgenommen, akzeptiert und therapiert werden (Merskey 1994; Waller und Sampson 2018a; Ho et al. 1996; Macintyre et al. 2006).

Nicht ausreichend therapierte Schmerzen beeinflussen den Heilungsverlauf negativ. Eine frühe Mobilisation wird erschwert. Dies führt wiederum zu einem erhöhten Thromboserisiko und einer höheren Inzidenz von Lungenembolien. Durch die stressinduzierte Tachykardie und Vasokonstriktion steigt das Risiko für Myokardinfarkte. Ebenso häuft sich das Auftreten von Lungenentzündungen durch die Beeinträchtigung der Lungenfunktion und die Cortisol-induzierte Immunsuppression. Auch die Wundheilung wird negativ beeinflusst. Die andauernden Schmerzen belasten die Psyche und führen zu Unzufriedenheit, Schlaflosigkeit und Demoralisierung mit dem Risiko einer verlängerten Hospitalisierungszeit, einer erhöhten Morbidität, Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität der Patienten (Nguyen 2019; Apfelbaum et al. 2003; Grond et al. 2008).

Auch können Schmerzen durch unzureichende Analgesie chronifizieren. Sie werden als chronisch bezeichnet, wenn sie über drei Monate lang anhalten oder immer wieder intermittierend auftreten. Durch sie kann der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt und das Stresslevel enorm erhöht werden. Risikofaktoren für die Entstehung chronischer Schmerzen sind unter anderem sehr starke akute Schmerzen, Angstzustände, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (Hsu et al. 2019; Treede et al. 2019).

Eine ist eine suffiziente Schmerztherapie wichtig, um die Genesung der Patienten zu fördern und das Risiko von Komplikationen und chronischen Schmerzen zu minimieren.

1.1.1 Postoperativer Schmerz und Nozizeption

Ein chirurgischer Eingriff führt durch eine Gewebsverletzung zu akuten nozizeptiven Schmerzen mit darauffolgender Stressreaktion des Körpers. Nozizeption beschreibt das erste neurologische Signal, welches aus dem Reiz der Gewebsverletzung entsteht. Die Stressreaktion des Körpers ist abhängig von

der emotionalen Verarbeitung dieser Nozizeption und wird als „Schmerz“ bezeichnet. Durch die Freisetzung von Signalmolekülen, wie beispielsweise Prostaglandinen, Bradykinin, Serotonin, Substanz P, TNF- α , extrazellulären Protonen an der Operationsstelle wird die nozizeptive Empfindlichkeit erhöht (periphere Sensibilisierung). Diese Sensibilisierung führt zu Allodynie und Hyperalgesie. Die Hyperaktivität der Nervenzellen kann initial von Vorteil sein, um als Warnsignal den verletzten Bereich vor Belastung zu schützen. Wird diese nozizeptive Erregung aber nicht durchbrochen und besteht sie längerfristig, kann der Schmerz zentral im Rückenmark und im Hirnstamm sensibilisiert und chronifiziert werden. Dieses Schmerzgedächtnis entsteht unter anderem durch die glutamaterge NMDA-Rezeptor-vermittelte Sensibilisierung, bei der die Erregbarkeit des Neurons erhöht wird. Auch eine Hemmung der inhibitorischen absteigenden GABA- und glycinergen Interneurone führt zu einer Enthemmung der nozizeptiven Fasern. Eine periphere und zentrale Sensibilisierung führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Neurone und zu einer postoperativen Schmerzüberempfindlichkeit (Luo und Min 2017; Haroutounian 2018; Kehlet 2018; Basbaum et al. 2009).

Auch Stressfaktoren spielen eine Rolle bei der Wahrnehmung und Chronifizierung von Schmerzen. Das ZNS reagiert auf den Stress durch die Stimulation der hypophysär-hypothalamischen Achse mit Ausschüttung von Signalmolekülen, hauptsächlich Katecholaminen und Cortisol. Stress kann schon präoperativ durch psychische Belastung (Depression, Angstzustände, katastrophales Denken usw.) bestehen oder postoperativ durch Immobilisation oder Schlafstörungen entstehen. Eine erhöhte Cortisolausschüttung bedingt eine Hyperalgesie und die Umwandlung von akuten in chronische Schmerzen (Pogatzki-Zahn et al. 2017; Cao et al. 2015; Gilron et al. 2019).

1.1.2 Schmerzdiagnostik

Eine objektive Messung der Schmerzintensität im klinischen Umfeld gestaltet sich schwierig. Teilweise ist sie mithilfe von Schmerzskaleten quantifizierbar. Genutzt werden im klinischen Alltag dazu am häufigsten VRS, die NRS oder die VAS (siehe Abbildung 1). Bei der VRS soll der Patient seine Schmerzen in eine von fünf Kategorien einteilen („keine Schmerzen, leichte Schmerzen, mäßige Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen“). Bei der NRS wird der Patient gebeten, die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 einzuordnen, wobei 0 für „keinen Schmerz“ und 10 für „den schlimmsten vorstellbaren Schmerz“ spricht. Die VAS besteht ähnlich aus einer Strecke, die rechts bei 0 („keine Schmerzen“) beginnt und links bei 10 („schlimmster vorstellbarer Schmerz“) endet. Die Schmerzstärke wird mithilfe eines Schiebers als Punkt auf dieser Strecke angegeben. Voraussetzung für die Nutzung dieser Skala ist die Fähigkeit zur Visualisierung. Bei Kindern wird vorrangig die Smiley-Analogskala (SAS) verwendet, bei welcher auf einen Gesichtsausdruck gezeigt werden soll, der am

besten die aktuellen Schmerzen widerspiegelt. Diese Skalen nutzen am besten der Verlaufsbeurteilung von Schmerzen, sind schnell und einfach im klinischen Alltag einsetzbar und aufgrund ihrer einfachen Handhabung praktikabel für die Patienten. Sie können zur akuten und chronischen Schmerzbeurteilung verwendet werden (Flaherty 1996; Ho et al. 1996; Wan Ahmad Jaafar Wan Yahaya und Sobihatun Nur Abdul Salam 2008).

Probleme bei der Schmerzdiagnostik entstehen, wenn Patienten nicht kommunizieren können (Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, geistig eingeschränkte oder delirante Patienten). Bei diesem besonderen Patientenkontext wird das Verhalten, die Bewegungen und die Mimik beobachtet.

Abbildung 1 zeigt die am häufigsten im klinischen Alltag verwendeten Schmerzskalen.

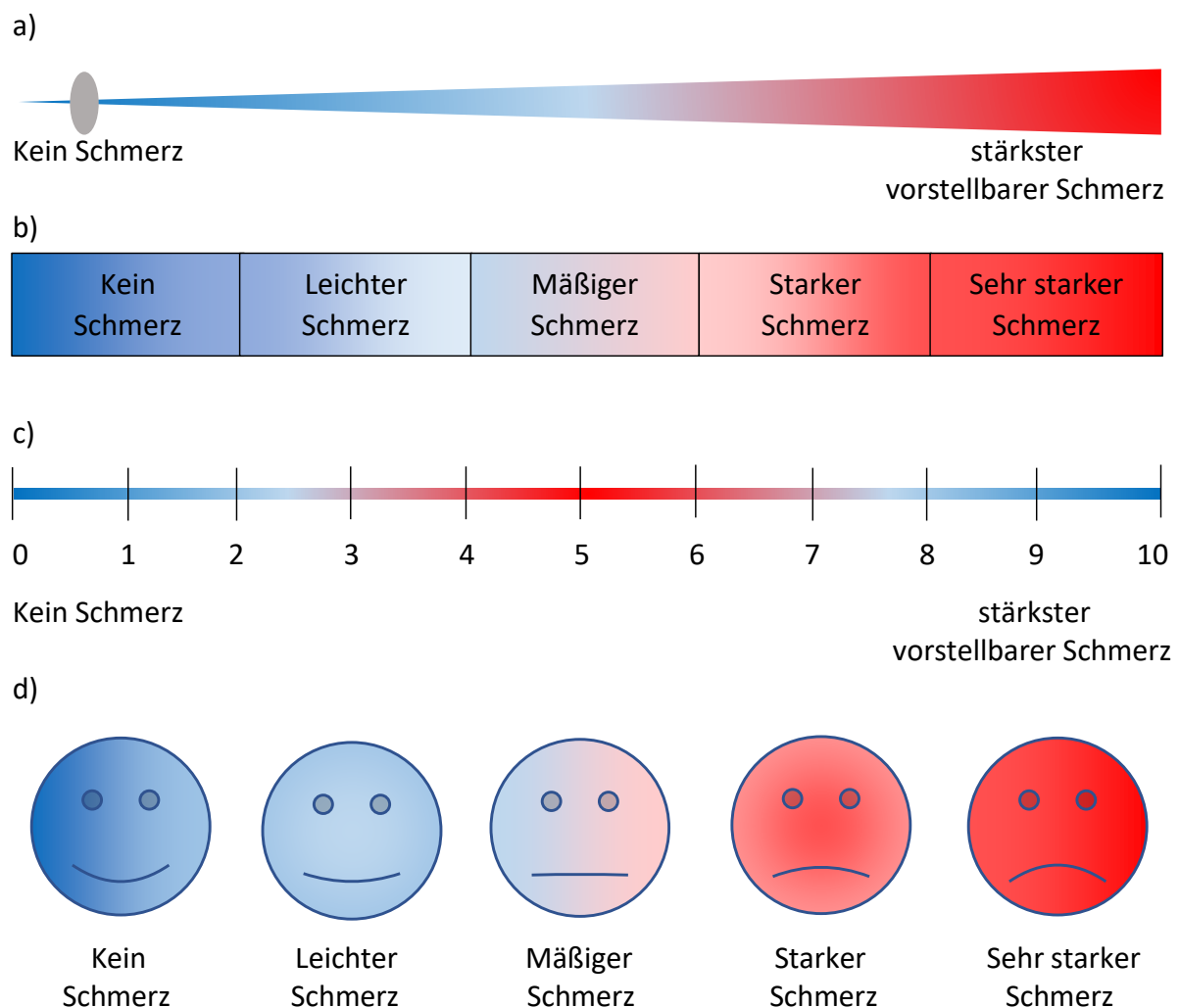


Abbildung 1: Schmerzskalen. a) Visuelle Analogskala; b) Verbale Rating-Skala; c) Numerische Rating-Skala; d) Smiley-Analogskala

1.1.3 Pharmakotherapie

Die Behandlung postoperativer Schmerzen kann auf verschiedenen Wegen (oral, subkutan, intravenös, regional) mit unterschiedlichen Wirkstoffen (Opioide, Nicht-Opioid-Analgetika, Lokalanästhetika) erfolgen. Sie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema (Barakzoy und Moss 2006; Richard D. Blondell et al. 2013). Bei leichten Schmerzen werden Nicht-Opioid-Analgetika gegeben (Stufe 1). Zu diesen gehören Paracetamol, Metamizol und NSARs, beispielsweise Ibuprofen oder Diclofenac. Durch diese Arzneimittel wird peripher die Prostaglandinsynthese gehemmt. Dies führt zu einer geringeren Sensibilisierung der Nozizeptoren an der Stelle des Gewebeschadens und die Schmerzentstehung wird direkt inhibiert. Bei mittelstarken bis starken Schmerzen werden Opioide gegeben. Diese wirken am μ -Rezeptor und beeinflussen zentral die Schmerzweiterleitung, aber nicht direkt ihre Entstehung. Bei mittelstarken Schmerzen oder wenn die Stufe 1-Medikamente nicht ausreichend analgetisch wirken, werden zusätzlich schwache Opioide, wie beispielsweise Tramadol oder Tilidin (in Kombination mit Naloxon) eingesetzt (Stufe 2). Bei anfangs starken Schmerzen oder bei unzureichender Analgesie auf Stufe 2 stehen starke Opioide zur Verfügung (Stufe 3 der Analgesie). Hier werden im klinischen Alltag häufig Piritramid, Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin oder Fentanyl verwendet. Eine Therapie mit Opioiden kann mit Risiken und Nebenwirkungen einhergehen. Häufig werden Juckreiz, Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Schwindel, Atemdepression und Toleranzentwicklung beobachtet. Regional werden lang wirksame Lokalanästhetika, wie Bupivacain oder Ropivacain zur Regionalanästhesie verwendet. Durch sie kann der Bedarf an Analgetika und deren Nebenwirkungen während und nach der Operation verringert werden. Die Entstehung einer zentralen sekundären Hyperalgesie kann durch zentral wirksame Medikamente wie Ketamin, Clonidin, Pregabalin oder Gabapentin verringert werden. Bei psychischen Stresssituationen können anxiolytische und stimmungsaufhellende Pharmaka die Schmerztherapie ergänzen. Eine multimodale opioidsparende Analgesie sollte aufgrund des Auftretens von Nebenwirkungen angestrebt werden (White 2005; Barakzoy und Moss 2006; White 2002; Power 2011; Garimella und Cellini 2013; Pogatzki-Zahn et al. 2017).

In Deutschland wird häufig Piritramid (Dipidolor®) zur Linderung postoperativer und posttraumatischer Schmerzen eingesetzt. Es wird zu den starken Opioiden gezählt, obwohl seine analgetische Potenz 0,7 im Vergleich zu Morphin beträgt. Es ist indiziert bei perioperativen und posttraumatischen mittelstarken bis starken Schmerzen. Der Wirkeintritt erfolgt nach ca. 17 Minuten, die Wirkdauer liegt zwischen 4 bis 6 Stunden. Piritramid wirkt als Agonist am μ -Rezeptor. Die Verabreichung erfolgt parenteral meist nach Bedarf des Patienten oder kontinuierlich als Analgosedierung auf der Intensivstation (Hinrichs et al. 2017).

Eine adäquate postoperative Schmerztherapie verringert das Leiden der Patienten, fördert die frühe Mobilisation und verkürzt die Verweildauer in der Klinik (Zaslansky et al. 2019; Luo und Min 2017).

1.2 Atemluftanalyse

1.2.1 Menschlicher Atem

Die Lunge erfüllt die Funktion der lebenswichtigen Sauerstoffaufnahme aus der Luft und der Abgabe von flüchtigen Stoffen aus dem Blut, welche dem menschlichen Metabolismus entspringen. Die Atmung des Menschen wird in In- und Expiration eingeteilt. Bei der Inspiration strömt die Umgebungsluft über die Atemwege (Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen) in die Alveolen. Dort findet der Austausch von Substanzen mit dem Blut statt, mit welchem die Alveolen über ein dichtes Kapillarnetz in Verbindung stehen. Metabolite (vor allem CO_2) werden vom Blut in die Alveole abgegeben, während der vom Gewebe benötigte Sauerstoff in das Blut abgegeben wird (siehe Abbildung 2). So werden auch leicht flüchtige endogene Substanzen, die vom Körper gebildet werden und als Marker für metabolische Prozesse definiert werden können, in die Ausatemluft abgegeben (Mathew et al. 2015; Waller und Sampson 2018b).

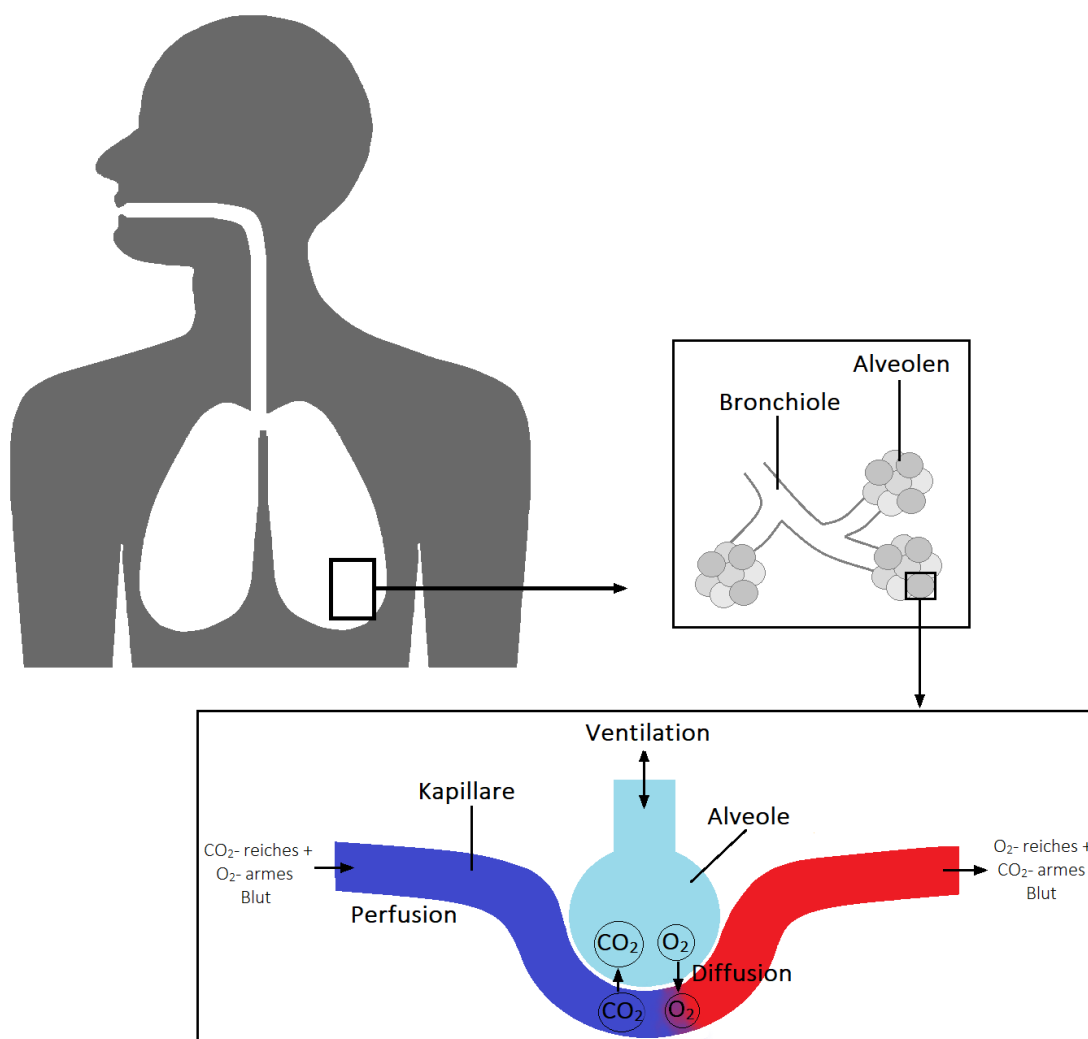


Abbildung 2: Atemphysiologie

1.2.2 Volatile organische Substanzen

Die Ausatemluft setzt sich zum größten Teil aus Stickstoff (79%), Sauerstoff (ca. 15%), Kohlenstoffdioxid (ca. 5%), Edelgasen (1%) und Wasserdampf (ca. 6%) zusammen (Lourenço und Turner 2014). Ein verbleibender kleiner Anteil (<1%) entfällt auf nicht-flüchtige Komponenten, wie beispielsweise Leukotriene, Prostaglandine und Wasserstoffperoxide, auf flüchtige anorganische Gase, wie CO, NO und Ammoniak und auf flüchtige organischen Substanzen (VOCs), in ihrer Gesamtheit auch „Volatilom“ genannt (Miekisch und Schubert 2006; Obermeier et al. 2017); (Lawal et al. 2017). Mehr als 500 dieser VOCs konnten bereits bestimmt und beschrieben werden. Für die Erfassung dieser Substanzen müssen Messungen im Ultraspurenbereich von nmol/l (auch parts per billion by volume (ppbv)) – pmol/l (auch parts per trillion by volume (pptv)) (Miekisch et al. 2004) durchgeführt werden.

Um diagnostische Aussagen beruhend auf Konzentrationsänderungen von VOCs treffen zu können, müssen verschiedene individuelle physiologische Parameter miteinbezogen werden. Der alveoläre Gasaustausch und somit auch die VOC-Mengen in der Expirationsluft werden durch die pulmonale Ventilation und Perfusion beeinflusst. Außerdem hat sich gezeigt, dass hämodynamische Parameter, wie die regionale Durchblutung oder das Herzzeitvolumen einen Effekt auf die expiratorische Konzentration der VOCs haben. Interindividuell kann sich die qualitative und quantitative Konzentration der VOCs durch die Umgebungsluft, Erkrankungen, Medikamente und Lebensgewohnheiten, wie beispielsweise Rauchen, Ernährung und Sport unterscheiden (Sukul et al. 2016). Diese beeinflussenden Faktoren müssen bei der Definition von volatilen Biomarkern beachtet werden.

Die meisten VOCs sind exogen, d.h. von der Umwelt durch die Inhalation, Hautabsorption oder die Nahrung aufgenommen. So zeigten Studien, dass die Konzentrationen von Acetonitril, Benzol, Pentan und Ethan abhängig vom Raucherstatus sind (Bajtarevic et al. 2009; Jordan et al. 1995). Acetonitril wurde auch bei Drogenmissbrauch in erhöhten Konzentrationen gemessen (Ming Li et al. 2013). Methanol findet sich in Lösungsmitteln oder Pestiziden und kann in geringen Mengen vom Körper aufgenommen und abgeatmet werden. Terpene werden in der Ausatemluft vermehrt bei Exposition gegenüber Duftstoffen und Reinigungsmitteln gemessen. Erhöhte Konzentrationen von Ethanol zeigen sich nach Aufnahme von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln und deren Abbau durch die Mund- und Darmflora. Acetaldehyd wird in der Leber beim Abbau von Ethanol gebildet und nach dem Genuss von Alkohol ebenfalls durch die Lunge abgeatmet (Lourenço und Turner 2014).

Klinisch relevant sind jedoch vielmehr die endogen im Körper gebildeten VOCs, da sie körpereigene oder durch Organismen ausgelöste Prozesse widerspiegeln. Sie können als Biomarker des Stoffwechsels oder von Krankheiten dienen (Lawal et al. 2017). Isopren, das am häufigsten vorkommende Kohlenwasserstoff in der Ausatemluft des Menschen und mit dem Cholesterinmetabolismus assoziiert, kann bei körperlicher Anstrengung oder psychischen Stress auf bis zu fünffach höhere Konzentrationen in der Ausatemluft ansteigen (Amann et al. 2014b). Auch bei Nierenversagen wurden erhöhte Isopren-Konzentrationen gemessen. Aceton, welches während der Oxidation von Fettsäuren durch die Hepatozyten in der Leber gebildet wird, ist ein Ketonkörper. Ketonkörper fallen vermehrt während des Fastens, bei Diäten, fettreicher Ernährung oder körperlicher Aktivität an. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus lässt sich eine erhöhte Ketonkörper-Konzentration aufgrund des erhöhten Blutzuckerspiegels und der Lipolyse in der Ausatemluft messen (Trefz et al. 2019; Lourenço und Turner 2014). Schwefelhaltiger Verbindungen, wie Dimethylsulfid

oder Schwefelwasserstoff, wurden vermehrt bei Leberversagen oder Transplantationsabstoßungen festgestellt (Miekisch et al. 2004). Ethan und Pentan, welche aus der Oxidation ungesättigter Fettsäuren durch reaktive Sauerstoffspezies entstehen, geben Hinweise auf oxidativen Stress des Körpers (Ratcliffe et al. 2020). Erhöhte Werte wurden bereits bei infektiösen, autoimmunologischen oder entzündlichen Vorgängen im Körper gemessen (Schubert et al. 2004). Dimethylsulfide, Ethanol, Methanol, Propanol und Methanthiol stammen aus anaeroben Bakterien des Darms und sind erhöht bei verändertem Darmmikrobiom oder dessen vermehrter Aktivität (Trefz et al. 2019; Kajsa Roslund et al. 2019). Änderungen der VOC-Profile wurden auch als potentielle Marker verschiedener Krebserkrankungen untersucht. Beispielsweise weisen Isoprene, Alkane, Aldehyde und Aceton in Lungenkrebs-Patienten eine erhöhte Konzentration in der Ausatemluft im Vergleich zu Kontrollgruppen auf (Töreyn et al. 2020; Beale et al. 2017).

Eine Auswahl flüchtiger organischer Substanzen in der menschlichen Ausatemluft, ihrer zugehörigen Ursprünge sowie eine Klassifizierung in exogener oder endogener Herkunft sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Beispiele flüchtiger organischer Substanzen in der Ausatemluft und ihre Ursprünge (Richtwert für Propan-1,2-diol (Propylenglykol) in der Innenraumluft : Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte 2017; Aronson 2009; Aylikci und Colak 2013; Dias et al. 2017; Fuchs et al. 2010; O'Hara et al. 2016; Miekisch und Schubert 2006; Miekisch et al. 2004). EN: endogen, EX: exogen.

VOC	(EX) / (EN)	Ursprung
gesättigte Kohlenwasserstoffe		
Ethan	EN	Lipidperoxidation, oxidativer Stress
Pentan	EN	Lipidperoxidation, oxidativer Stress
ungesättigte Kohlenwasserstoffe		
Isopren	EN	Cholesterinbiosynthese
Benzol	EX	Rauchen, Umwelt
Terpene	EX/EN	Duftstoffe, Reinigungsmittel, Leberzirrhose
Sauerstoffhaltige		
Aceton	EN	Glukosestoffwechsel, Diabetes
Propionsäure	EN	Mundhöhle
Acetaldehyd	EN	Ethanolmetabolismus
Ethanol	EX/EN	Bakterienstoffwechsel, Darmflora, Alkoholstoffwechsel, Desinfektionsmittel
Methanol	EN	Bakterienstoffwechsel, Darmflora
Acrolein	EX	Umwelt
Essigsäure	EN	Mundhöhle
1,2-Propandiol	EX	Duftstoffe, Lösungsmittel

Acetophenon	EN	Mundhöhle
Buttersäure	EN	Mundhöhle
Cyclohexanon	EX	Umwelt
Propanol	EX/EN	Desinfektions- und Reinigungsmittel, Aceton- und Ethanolstoffwechsel, Mundhöhle
Schwefelhaltige		
Methanthiol	EN	Proteinmetabolismus, Mundhöhle
Dimethylsulfid	EN	Methioninmetabolismus, Lebererkrankungen, Mundhöhle
Stickstoffhaltige		
Stickstoffmonoxid	EN	Lungenerkrankungen
Acetonitril	EX	Rauchen
Ammoniak	EN	Proteinmetabolismus

1.2.3 VOC-Analyse

Um eine Vielzahl volatiler Substanzen im (Ultra)spurenbereich (ppbv-pptv) aus einer komplexen Matrix nachweisen zu können, sind aufwändige analytische Verfahren erforderlich. Es existieren verschiedene Messverfahren, die für die Ausatemluftanalyse geeignet sind. Für die offline-Verfahren wird in vielen Fällen die Gaschromatographie mittels Massenspektrometrie (GC-MS) eingesetzt. Hier werden die Atemgasproben zunächst in Behältern gesammelt und anschließend analysiert. Dies eignet sich besonders zur Identifizierung verschiedener Substanzen, ist jedoch im klinischen Alltag aufgrund seiner Komplexität und der aufwendigen Analytik weniger geeignet. Obwohl die offline-Verfahren eine höhere Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität der Probenanalyse bieten, gestaltet sich die Anwendung im klinischen Alltag aufgrund des logistischen Mehraufwands eher ungeeignet (Ibrahim et al. 2021; Lourenço und Turner 2014).

Die online-Verfahren, beispielsweise die Protonentransferreaktions-Flugzeitmassenspektrometrie (PTR-ToF-MS) oder die Ionenflussrohr-Massenspektrometrie (SIFT-MS) eignen sich aufgrund ihrer Portabilität, ihrer im Vergleich simpleren Bedienung sowie der Echtzeit-Analyse ohne nötige Vorkonzentrationen für den Einsatz am Patientenbett. Einen Nachteil stellen diese Verfahren bei der Analyse von Isomeren dar, da sie Moleküle mit gleicher Masse nicht unterscheiden können (Ibrahim et al. 2021; Lourenço und Turner 2014; Beale et al. 2017).

Um die in der vorliegenden Studie zu erwartenden schnellen Änderungen in der Zusammensetzung der Atemluft zu erfassen, war ein sensitives Echtzeitmessverfahren mit hoher Zeitauflösung erforderlich. Die Messungen der volatilen organischen Substanzen in der Ausatemluft von postoperativen Patienten wurden daher mit einem PTR-ToF-MS durchgeführt. Bei diesem Verfahren

werden die VOCs chemisch ionisiert und anschließend mit einem Massenspektrometer analysiert. Bei der chemischen Ionisation werden die Substanzen weniger fragmentiert, daher wird sie auch als weiche Ionisation bezeichnet. Die PTR-ToF-MS zeichnet sich im Vergleich zu anderen Methoden besonders durch seine hohe Empfindlichkeit und niedrige Nachweisgrenzen aus. Durch seine schnelle Ansprechzeit können viele Proben in kurzer Zeit analysiert werden (Lourenço und Turner 2014; Kari et al. 2018).

Die PTR-ToF-MS hat ihren Einsatz in vielen Bereichen gefunden, wie beispielsweise in der Analyse von VOCs in der Erdatmosphäre (Müller et al. 2010) oder der Lebensmitteltechnologie (Graus et al. 2010). So wurden schon Apfelsorten anhand ihrer VOC-Emissionsprofile klassifiziert (Cappellin et al. 2011), unterschiedliche Grade einer Kaffeeröstung durch verschiedene Massenspektren dargestellt (Romano et al. 2014) und Weine verschiedener Regionen unterschieden (Campbell-Sills et al. 2016). Auch hat man feste Sprengstoffe in der Raumluft erfolgreich identifiziert (Mayhew et al. 2010).

In klinischen Studien wurde die PTR-ToF-MS genutzt, um ausgeatmete Metabolite bei verschiedenen Krankheiten zu untersuchen. Hierbei wurden unter anderem Patienten mit Zöliakie (Aprea et al. 2014), COPD (Carr et al. 09152018), Leberzirrhose (Morisco et al. 2013), Nierentransplantation (Kohl et al. 2013) oder malignen Lungentumoren (Luque de Castro und Fernández-Peralbo 2012) untersucht.

1.3 Stand der Forschung

Bereits im antiken Griechenland wurde die Geruchsanalyse des Atems genutzt, um Krankheiten festzustellen. Beispielsweise deutete ein süßlicher Acetongeruch auf einen vorliegenden Diabetes, bzw. eine bevorstehende Ketoazidose hin, ein Leberversagen wurde durch einen fischartigen Geruch in der Ausatemluft diagnostiziert und ein urinähnlicher Geruch war hinweisend auf eine Krankheit der Niere. Im 18. Jahrhundert wurde von Lavoisier die Exhalation von CO₂, als Hauptbestandteil der Atmung, erkannt (Karamanou et al. 2013; Mathew et al. 2015). Diese Entdeckung mündete in der bis heute im klinischen Alltag genutzten Kapnometrie. 1970 entdeckte Linus Pauling mehr als 200 niedermolekulare Komponenten in der Atemluft. Das erste für diese Analysen verwendete Messgerät war die Gaschromatografie. Die Identifizierung der einzelnen Komponenten gelang in den 1990er Jahren. Forschungen über die Bedeutung der einzelnen Substanzen in Bezug auf Krankheiten, Stoffwechsel oder Aufnahme aus der Umwelt laufen bis heute (Dent et al. 2013; Mathew et al. 2015; Miekisch et al. 2004; Pauling et al. 1971; Cao und Duan 2006).

Neben der O₂- und CO₂-Messung wurden weitere Atemanalyseverfahren bereits im klinischen Umfeld zur Diagnostik oder Therapiekontrolle etabliert, wie der ¹³C-Harnstofftest (Urease-Schnelltest) zum Nachweis einer bakteriellen Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori*, der H₂-Atemtest zur Erkennung einer Kohlenhydrat-Malabsorption des Dünndarms (u.a. bei Laktase- oder Fruktasemangel) oder der Stickstoffmonoxidtest zur Asthma- oder COPD-Diagnostik. Auch Ketone können bereits mit einem handlichen Messgerät in der Ausatemluft gemessen werden. Die Konzentration korreliert mit der Höhe des Blutzuckers und dem momentanen Ausmaß der Lipolyse (Cao und Duan 2006). Etabliert ist der Ethanol-Atemtest zur Bestimmung des Alkoholspiegels im Blut oder der Kohlenmonoxid-Atemtest bei Rauchern zur Bestimmung der CO-Hämoglobinkonzentration. (Pleil und Lindstrom 1997).

1.4 Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit

Die chemische Zusammensetzung der Atemluft bei Patienten mit Schmerzen wurde bisher noch nicht systematisch untersucht. Objektive Möglichkeiten, Schmerzen zu detektieren und zu quantifizieren fehlen ebenfalls. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Änderung des Schmerzempfindens durch die Gabe des Analgetikums Piritramid und der Änderung der Konzentrationen verschiedener VOCs in der Ausatemluft postoperativer Patienten mit Analgetikabedarf untersucht. Zusätzlich wurden verschiedene hämodynamische Parameter und die Katecholaminkonzentrationen im Blut bestimmt, um mögliche Korrelationen und Einflüsse auf die Atemgase und das Schmerzempfinden erfassen und bewerten zu können. Besonderes Augenmerk lag auf der Erkennung von Biomarkern, welche bereits in vergangenen Studien Hinweise auf oxidativen und metabolischen Stress gaben und deren Konzentrationsänderungen durch die Linderung der Schmerzen. Schmerzen sind eines der größten Probleme postoperativer Patienten und nachweislich verbunden mit einer höheren Komplikationsrate und längerer Rehabilitationszeit. Da es aktuell an objektiven Methoden zur Schmerzerfassung mangelt und dies sich vor allem bei Patienten, welche sich nicht adäquat ausdrücken können problematisch gestaltet (Dow und Newberry 2019; Ho et al. 1996), soll diese Arbeit bei der Erforschung von Markern zur Messung der Schmerzintensität helfen. Messungen der Reaktion des autonomen Nervensystems auf einen Schmerzreiz, beispielsweise Veränderungen der Herzfrequenz, des systemischen Gefäßwiderstandes, der Haut-Leitfähigkeit oder des Pupillenreflexes haben die objektive Erfassung des Schmerzempfindens verbessert. Weiterführende Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren (Luo und Min 2017). Da es aktuell an objektiven Methoden zur Schmerzerfassung mangelt und sich dies vor allem bei Patienten, welche sich nicht adäquat ausdrücken können, problematisch gestaltet (Dow und Newberry 2019; Ho et al. 1996), soll diese Arbeit helfen, Marker für eine Messung der Schmerzintensität zu erforschen.

Folgende konkrete Fragestellungen wurden für diese Arbeit formuliert:

Sind Messungen mit der PTR-ToF-MS im klinischen Umfeld möglich?

Hat die Linderung der Schmerzen einen Effekt auf die VOC-Konzentration in der Ausatemluft?

Sind diese Effekte substanzspezifisch?

Kommt es durch die Linderung der Schmerzen zu Veränderungen der hämodynamischen Parameter oder der Katecholaminkonzentrationen im Blut?

Korrelieren die Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen mit denen der hämodynamischen Parameter?

Wie sehen interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten aus?

Können die Änderungen genutzt werden, um Schmerzintensitäten zu überwachen?

Kann die Analyse der Atemluft in der klinischen Praxis von Nutzen sein?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese prospektive Observationsstudie wurde im Mai 2019 an der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt. Die Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern (Vorsitzender Prof. A. Büttner) hat der Studie „Konzentrationsprofile flüchtiger Verbindungen in der Atemluft bei postoperativen Patienten mit Analgetikabedarf“ am 30. Mai 2018 zugestimmt (A 2018-0097).

Die Einwilligung der Patienten in die Teilnahme der Studie erfolgte mindestens einen Tag vor dem operativen Eingriff. Nach Aufklärung der Studienpatienten über Ablauf, Ziel und Risiken der Studie, wurde das Einverständnis an der Teilnahme der Studie mit der Unterschrift auf einem Aufklärungsbogen schriftlich festgehalten. Zusätzlich bekam jeder Teilnehmer eine schriftliche Patienteninformation (siehe Anhang).

2.2 Patientenkollektiv

Nach Zustimmung wurden im Zeitraum vom 04.03.2019 bis zum 15.03.2019 an der Universitätsklinik Rostock insgesamt 20 Patienten untersucht, die sich einem operativen Eingriff mit anschließendem Schmerzmittelbedarf unterzogen. Alle Studienteilnehmer mussten älter als 18 Jahre sein und einen American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status bis maximal Klasse 3 vorweisen. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen der Eingriff in Allgemeinanästhesie geplant war. Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patienten, die eine Regionalanästhesie bekamen. Wichtig für den endgültigen Studieneinschluss war die Wahrscheinlichkeit von postoperativen Schmerzen mit Analgetikabedarf.

2.3 Datenerfassung und Dokumentation

Nach Übernahme der Studienpatienten aus dem OP in den Aufwachraum der Zentral-OPs der Universitätsmedizin Rostock erfolgte zunächst die ärztliche und pflegerische Versorgung zur Sicherung der Vitalfunktionen. Sobald die Patienten Schmerzen äußerten, wurden zum einen die hämodynamischen Messungen kontinuierlich, zum anderen die Atemgasmessungen alle 15 Minuten durchgeführt. Zusätzlich erfolgten jeweils vor und nach den oben genannten Messungen 2 Blutabnahmen, um die Katecholaminkonzentration zu bestimmen. Außerdem bewerteten die Patienten auf Nachfrage in Abständen von 15 Minuten subjektiv ihre eigene Schmerzintensität auf der

Numerischen Rating-Skala. Insgesamt beanspruchten die Messungen 35 Minuten für jeden Patienten. Das PTR-ToF-MS für die Messung der VOC-Profile und das ClearSight System zur Erfassung hämodynamischer Änderungen waren am Kopfe der Patienten positioniert, um die Patientenversorgung so wenig wie möglich zu stören. Abbildung 3 gibt einen schematischen Überblick über den Aufbau der Messungen.

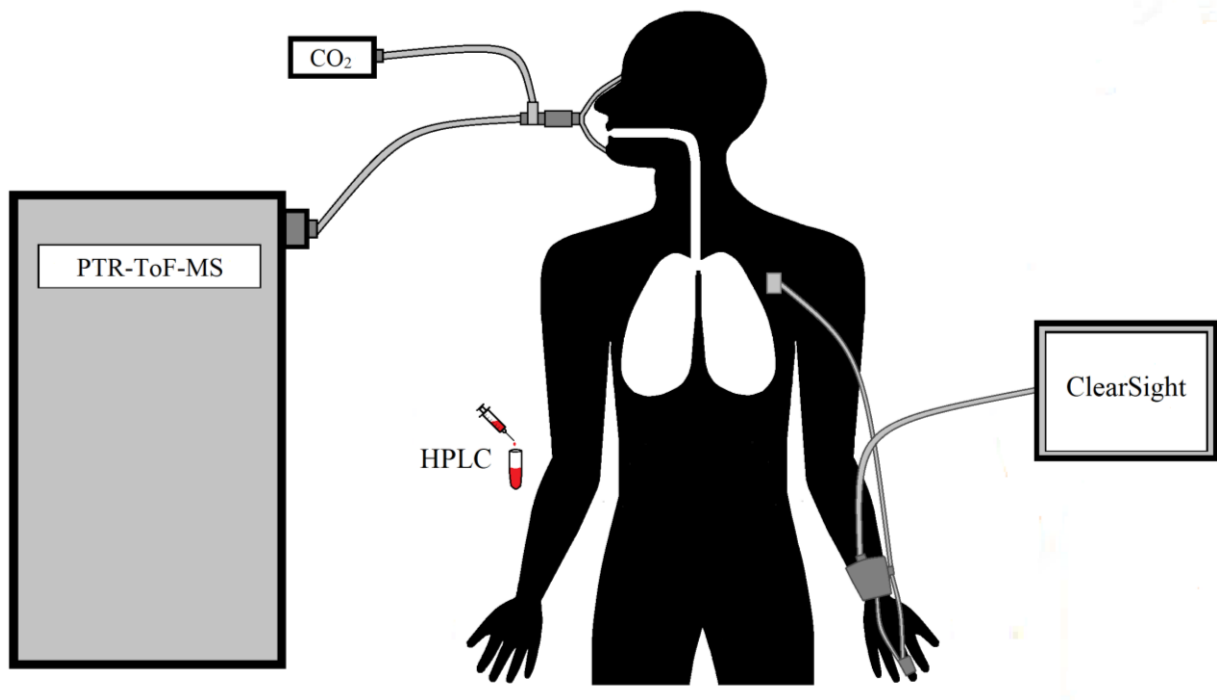


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Versuchsaufbaus. Der Patient ist über eine Atemmaske an das Kapnometer (CO₂) und das Massenspektrometer (PTR-ToF-MS) angeschlossen. Über einen Fingerclip werden die hämodynamischen Daten dem ClearSight-System übermittelt. Blutanalysen wurden mithilfe High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) durchgeführt.

Für die Dokumentation der Studie wurden außerdem die Patientendaten (Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Körperoberfläche), Vorerkrankungen, Haupt- und Nebendiagnosen, ASA-Klassifikation, Art des operativen Eingriffs, Dauermedikation und Dosierung des Piritamids erfasst.

Abbildung 4 zeigt die zeitliche Abfolge der Messungen. Die Atemgasmessungen wurden jeweils über 5 Minuten durchgeführt, auf welche eine 10-minütige Pause folgte. Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte durchgehend.

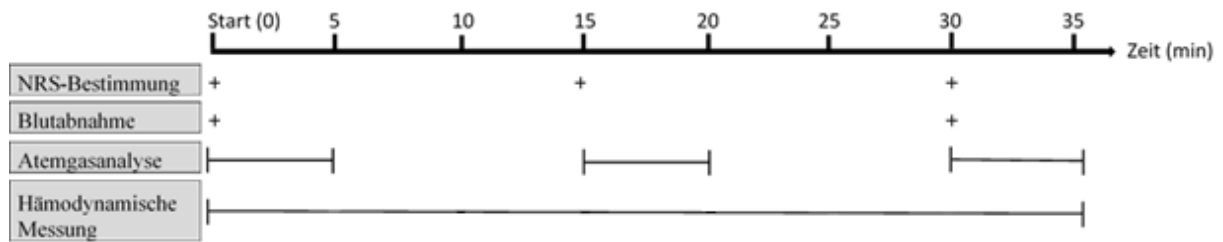


Abbildung 4: Zeitlicher Studienablauf. Diskontinuierliche PTR-ToF-MS-Messungen zu 3 Zeitpunkten und kontinuierliche Messung der hämodynamischen Parameter.

2.4 Anästhesie

Bei allen Probanden wurde ein operativer Eingriff unter einer Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation durchgeführt. Für die Narkoseeinleitung wurden Propofol und Sufentanil oder Remifentanil genutzt, für die Narkoseerhaltung Propofol oder Sevoflurane. Für die intraoperative Analgesie standen Sufentanil oder Remifentanil zur Verfügung. Die Beatmung der Patienten während der Narkose wurde mit dem Narkosegerät Primus (Dräger, Lübeck, Deutschland) durchgeführt.

2.5 Piritramid-Gabe

Nach jeder ersten Messung bekam der Patient eine an das Körpergewicht angepasste Dosis Piritramid (Dipidolor®) intravenös verabreicht, wenn Schmerzen mit einer Intensität von 3 oder mehr auf der NRS angegeben wurden. Die standardisierte Dosis betrug 0,1 mg/kg Körpergewicht bei einer maximalen Dosis von 7,5 mg. Bei Patienten über 70 Jahre wurden maximal 3,75 mg gegeben.

2.6 Messsysteme und Monitoring

Insgesamt kamen sechs Messsysteme zum Einsatz, um verschiedene Parameter zur gleichen Zeit aufzuzeichnen.

- NRS für die Schmerzintensität
- PTR-ToF-MS zur VOC-Messung
- Kapnometer für die Erfassung des expiratorischen CO₂
- ClearSight System für die nicht-invasive Messung der hämodynamischen Parameter
- Laboranalyse der Katecholamine im Blut

2.6.1 Numerische Rating-Skala

Die Nachfrage erfolgte bei jedem Patienten 3-mal alle 15 Minuten, sodass ein Verlauf der Schmerzintensität während der Messungen festgehalten werden konnte.

2.6.2 Atemgasanalyse mittels PTR-ToF-MS

Für die Detektion der flüchtigen organischen Substanzen (VOCs) in der Atemluft der Patienten wurde ein Protonentransferreaktions-Flugzeitmassenspektrometer (PTR-ToF-MS) der Firma Ionicon Analytik GmbH, Innsbruck, Austria (Modell: PTR-ToF 8000) verwendet. Dieses Massenspektrometer ist eine Kombination aus einer Protonenaustauschreaktions-Driftröhre (zur Ionisation der VOCs) und einem Flugzeit-Massenspektrometer (Tofwerk AG, Schweiz, zur Detektion der VOCs) (Graus et al. 2010). Es ermöglicht eine schnelle Analyse kompletter Substanzprofile mit Nachweisempfindlichkeiten bis zu 1pptv (hohe Sensitivität). Durch eine schnelle Ansprechzeit von wenigen Millisekunden kann ein Echtzeit-Monitoring (Online-Analytik) von VOCs stattfinden. Durch seine hohe Massenauflösung (bis zu 8000m/ Δ m) können Substanzen mit nahezu gleicher Masse voneinander unterschieden werden (Brilli et al. 2014). Das analysierte Massenspektrum beruht auf der Ionisation von Molekülen mit reaktiven Hydroniumionen (H_3O^+) (chemische Ionisation) (Kajsa Roslund et al. 2019) und deren Auftrennung nach Masse zu Ladungsverhältnis über unterschiedliche Flugzeiten im Massenspektrometer. Es ist keine vorherige Separation, z.B. mithilfe einer Gaschromatographie erforderlich. Die Atemgasprobe kann somit direkt vom Patienten in das Massenspektrometer appliziert werden (Amann et al. 2014b).

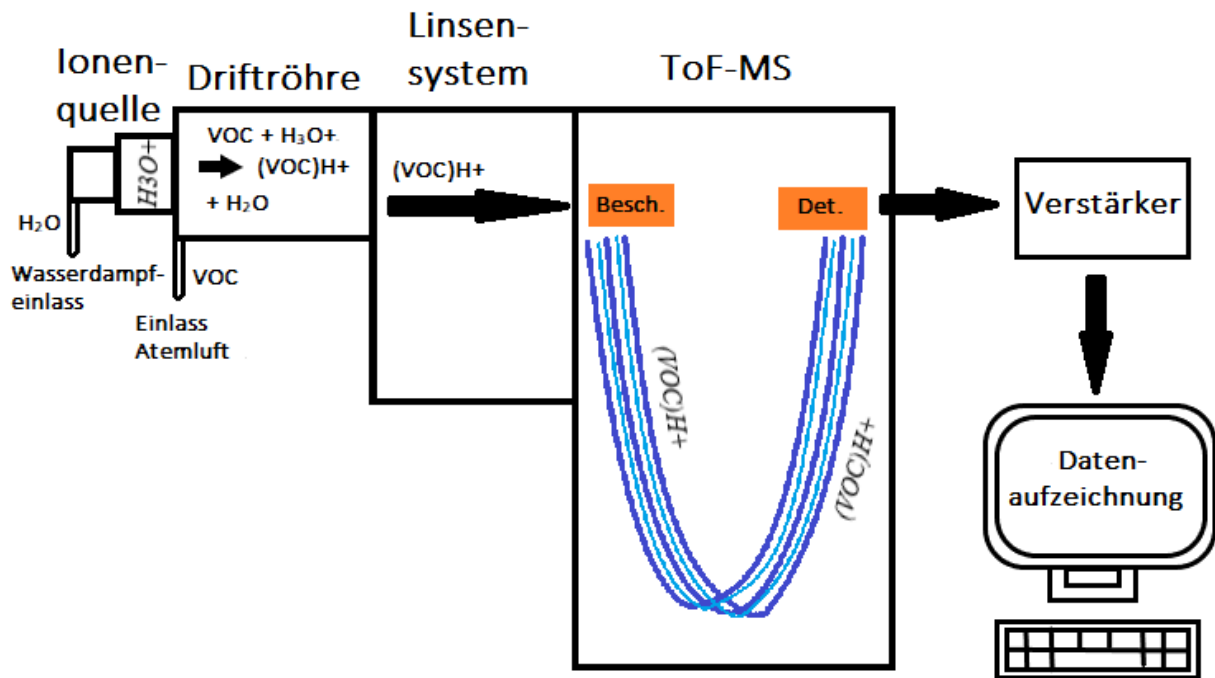


Abbildung 5: Schematische Darstellung des PTR-ToF-MS. Ionenquelle mit Wasserdampfeinlass. Driftröhre mit Atemlufteinlass. Protonentransferreaktionen finden in der Driftröhre statt, werden dann durch ein Linsensystem zu einem Ionenstrahl gebündelt und zum Flugzeitmassenspektrometer (ToF-MS) transportiert. Am Beschleuniger (Besch.) werden die Ionen durch einen positiv geladenen Impuls zum Reflektor und dann zum Detektor (Det.) fokussiert. Die Verarbeitung des Signals erfolgt durch einen Verstärker und Aufzeichnung auf einem angeschlossenen Computer.

Funktionsweise

Abbildung 5 zeigt den Aufbau eines Protonenaustauschreaktions-Flugzeitmassenspektrometers. In der Ionenquelle werden mithilfe einer Hohlkathode aus Wasserdampf (H₂O) Hydroniumionen (H₃O⁺) erzeugt. Die auf diese Weise erzeugten Hydronium-Ionen werden dann durch ein elektrisches Feld zur Driftröhre transportiert, wo sie mit den Atemgasanalyten reagieren (Miekisch und Schubert 2006). In der Driftröhre findet die Ionisation von den VOCs mit H₃O⁺ statt, bei der ein Proton übertragen wird ($\text{VOC} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow (\text{VOC})\text{H}^+ + \text{H}_2\text{O}$). Dieser Vorgang beruht auf der höheren Protonenaffinität der meisten VOCs im Vergleich zu H₂O. Durch hohe Temperaturen sowohl innerhalb der Messeinrichtung, als auch im Transferschlauch, können Wechselwirkungen reaktiver VOCs mit den Oberflächen des Massenspektrometers reduziert werden (Pugliese et al. 2019). Die Kollisionsenergie der Protonentransferreaktion, welche durch die Temperatur, den Druck und die Spannung bestimmt wird, stellt sich durch das E/N-Verhältnis dar (E ist die elektrische Feldstärke in Volt pro Zentimeter; N ist die Anzahldichte des Gases pro Kubikzentimeter in der Reaktionskammer) (Joost de Gouw und Carsten Warneke 2007). Das E/N-Verhältnis wird auch als reduziertes elektrisches Feld bezeichnet und in der Einheit Townsend (Td) angegeben. Je höher dieses ist, desto geringer ist die Clusterbildung der

Protonen. Allerdings zeigen sich bei hohen E/N-Werten auch vermehrt Fragmentierungen der VOCs (Kari et al. 2018).

Der Transport der Ionen erfolgt von der Driftröhre zum Massenanalysator durch ein System aus Einzellinsen, welche die Ionen unter abnehmendem Druck beschleunigen und auf die Eintrittsstelle des Analysators fokussieren. Im Flugzeitmassenspektrometer werden die VOCs durch ein elektrisches Feld orthogonal beschleunigt und nach ihrer Flugzeit in Abhängigkeit ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses (m/z) getrennt (Brilli et al. 2011; Graus et al. 2010).

Spezifische Einstellungen des PTR-ToF-MS

Die Energie der Hohlkathode beträgt 70 eV. Der Druck in der Kammer bleibt konstant bei ca. 2mbar. Die Spannung beträgt 610 V. Die Temperatur wird bei 75°C gehalten. Das E/N-Verhältnis beträgt um die 137-139 Td (Einheit Townsend, Quotient aus elektrischer Feldstärke und Teilchendichte). Die zeitliche Auflösung der PTR-ToF-MS beträgt 200 ms bei einem Probenfluss von 20 ml/min.

Probenentnahme

An der Driftröhre, der Reaktionskammer, befindet sich ein Atemgaseinlass. Die Atemprobe wird von dem Patienten durch einen 6 m langen beheizten (75°C) Schlauch aus Silcosteel® (ID 0.75 mm, Restek, Bellafonte, USA) zu diesem Einlass transportiert. Zur Erleichterung der Anwendung wurde den Patienten eine Atemmaske, welche an den Schlauch angeschlossen ist, auf Mund und Nase aufgesetzt. Dann wurden sie gebeten, mit einer Atemfrequenz von 10-18/min ruhig ein- und auszuatmen. Für jeden Patienten wurden 3 Messung im Abstand von 10 Minuten durchgeführt. Eine Messung dauerte jeweils 5 Minuten.

Datenaufzeichnung

Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mittels ToF-DaQ-Recorder (Tofwerk AG, Thun, Schweiz). Ein neuer Datensatz wurde jede Minute automatisch erstellt. Die Kalibrierung der Massenskala erfolgte jede Minute anhand der Massen von H_3O^+ (21.023), NO^+ (29.998) und protoniertem Aceton (59.049).

Datenauswertung

Die grafische Darstellung des Massenspektrums erfolgt mittels PTR-MS Viewer. Auf der X-Achse ist das Masse-zu-Ladungsverhältnis (m/z), auf der Y-Achse die Intensität (mV) dargestellt. Die flüchtigen organischen Substanzen (protonierte Formen) sind nach ihrer Detektion als einzelne Signalpeaks zu sehen. Das Masse-zu-Ladungsverhältnis bestimmt die Position der einzelnen Peaks. Die Anzahl der Ionen wird durch die Peakfläche dargestellt (Cappellin et al. 2011).

Die Verarbeitung der Rohdaten erfolgte mit dem PTR-MS Viewer Version 3.2.8 (IONICON Analytik GmbH, Innsbruck, Österreich). Für die Auswahl potenziell relevanter Substanzen, zur Nachkalibrierung der Massenskala zur Sicherheit und zur Integration der ausgewählten Peaks verwendeten wir die Software MATLAB Software Version 7.12.0.635, R2011a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Um die expiratorischen und inspiratorischen Atemphasen getrennt voneinander zu analysieren, wurde der Algorithmus „breath tracker“ der MATLAB Software verwendet (Trefz et al. 2013). Dieser identifiziert anhand einer endogenen Substanz die alveolare und inspiratorische Phase und weist diese allen Massen von Interesse zu. Um in- und expiratorische Phasen zu unterscheiden, wurde ausgeatmetes Aceton als Marker verwendet. Für diese Arbeit wurden nur VOCs verwendet mit einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von mindestens 3 und deren Konzentration in der Expirationsluft höher als in der Inspirationsluft plus deren Standardabweichung gemessen wurden. Gemessen wurden die VOC-Intensitäten in „counts per seconds, normalized to H_2O^+ “ (ncps) (Müller et al. 2010).

2.6.3 Kapnometrie

Die Messung des Kohlenstoffdioxidgehalt der Ausatemluft erfolgte mithilfe eines tragbarer Kapnographen (Novamix-CAPNOGARD, Respirationics, Philips, GmbH). Die Luft wird in einer Messküvette durch einen Infrarotsensor analysiert. Gemessen wird die CO_2 -Absorption zur Ermittlung des expiratorischen partiellen CO_2 -Drucks in mmHg an der Atemwegsöffnung (Anderson und Breen 2000). Durch den direkten Anschluss des Kapnographen an den Schlauch des PTR-ToF-MS erfolgten hier ebenfalls 3 5-minütige Messungen im Abstand von 10 Minuten.

2.6.4 ClearSight System

Zur nichtinvasiven Erfassung hämodynamischer Parameter nutzten wir in dieser Studie das ClearSight EV 1000 System der Firma Edwards (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA). Analysiert wurden das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (HI), das Schlagvolumen (SV), der Schlagvolumenindex (SVI), die Schlagvolumenvariation (SVV), die Herzfrequenz (HF), der systolische arterielle Druck (SYS), der diastolische arterielle Druck (DIA) und der mittlere arterielle Druck (MAD). Das Prinzip des Messgeräts beruht auf der Volume-Clamp-Methode. Hierbei wird eine Manschette um die mittlere Phalanx eines Fingers gelegt und aufgeblasen. Sie fixiert die Arterien des Fingers auf ein konstantes Volumen, dessen Änderungen durch einen integrierten Infrarot-Photoplethysmographen gemessen werden. Dies ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des arteriellen Druckpulses. Die verschiedenen hämodynamischen Parameter werden aus dem Druck, der Frequenz und der arteriellen

Pulswellenform, abgeleitet (Truijen et al. 2012; Beachey 2017). Die Nullkalibrierung und zum Ausgleich des hydrostatischen Unterschiedes zwischen Herz und Finger erfolgte durch einen Herzreferenzsensor, welcher am Ausschnitt des OP-Hemdes (möglichst nahe des Herzens) der Patienten befestigt wurde. Dieses Verfahren zur nicht-invasiven Messung hämodynamischer Parameter wurde bereits in mehreren Studien validiert (Rogge et al. 2019; Kuck und Baker 2018; Eeftinck Schattenkerk et al. 2009; Yokose et al. 2019). Ein angeschlossener Monitor zeigt kontinuierlich die hämodynamischen Parameter.

In dieser Studie wurden die Messungen bei 16 Patienten kontinuierlich über 35 Minuten durchgeführt.

2.6.5 Katecholaminanalysen

Blutabnahmen für die Bestimmung von Katecholaminen wurden jeweils zu Beginn (vor Piritramidgabe) und nach 30 Minuten durchgeführt. Zur Abnahme dienten die bereits vor Ankunft in den Aufwachraum eingelegten arteriellen oder venösen (peripheren oder zentralen) Katheter. Die Proben zur Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) wurden mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) antikoaguliert, sofort auf 4°C gekühlt und mittels High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) im Institut für Klinische Chemie der Universität Rostock analysiert.

2.7 Statistik

Für die statistische Analyse und grafische Darstellung der Daten wurde SPSS 22.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Sigma Plot 13.0 (Systat Software Inc., San José, CA, USA) genutzt. Um die Normalverteilung zu prüfen, kam ein statistischer Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz. Da keine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurden die Mediane für die deskriptiven Daten und statistischen Vergleiche genutzt. Für den statistischen Vergleich der VOCs, des expiratorischen CO₂-Drucks, der hämodynamischen Parameter und der NRS zwischen den 3 Messzeitpunkten (1ste, 15te und 30te Minute) wurde Friedmans Varianzanalyse (ANOVA) nach Rang bei verbundenen Stichproben mit nachfolgendem Student-Newman-Keuls korrigiertem Post-hoc-Test für den multiplen Vergleich angewandt. Zur Untersuchung einer signifikanten Änderung der Katecholaminkonzentrationen diente der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben. Um Zusammenhänge zwischen den verschiedenen erhobenen Parametern feststellen zu können, wurde Pearsons Korrelationskoeffizient (Zusammenhang zweier metrisch skalierten Merkmale) und die Analyse des ETA-Koeffizienten

(Zusammenhang zwischen nominal und metrisch skaliertem Merkmal) herangezogen. Ein P-Wert von 0,05 oder kleiner gilt jeweils als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendemografie

Insgesamt wurden postoperativ 20 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die demografischen Daten der Patienten werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Demografische Basisdaten des Studienteilnehmer (n = 20; Darstellung in Medianen mit 25ster und 75ster Perzentile oder Prozentangabe; BMI = body mass index; ASA = American Society of Anesthesiologists-Risikoklassifikation).

Geschlecht (männlich/weiblich) (%)	75/25
Alter (Jahre)	60 (48;67)
Größe (cm)	175 (172;182)
Gewicht (kg)	88 (67;104)
BMI (kg/m²)	29,5 (21,8;33,3)
ASA (%)	
I	15
II	35
III	50
Operations-Indikation (%)	
Allgemein-/Viszeralchirurgisch	40
Unfallchirurgisch	30
Gefäßchirurgisch	20
Neurochirurgisch	10
Vorerkrankungen (%)	
Erkrankungen der Lunge	15
Erkrankungen des Herzens	60
Nierenversagen	15
Diabetes mellitus	5
Andere metabolische Erkrankungen	30
Nikotinabusus	30
Dauermedikation (%)	
Nicht-Opioide-Analgetika	30
Opioide	20
Blutverdünner	40

Statine	30
Antihypertensiva	45
Diuretika	35
Schilddrüsenhormone	15

3.2 NRS

Die Intensität der Schmerzen nahm in der Patientengruppe signifikant von Beginn (Schmerzintensität 5 (4;7)) bis zum Ende der Messungen (Schmerzintensität 3 (1;4)) ab ($z = 7,491$, $p < 0,001$, Effektstärke nach Cohen: $r = 1,68$). Die Daten zeigen die Mediane mit 25ster und 75ster Perzentile.

3.3 VOC-Messungen

In allen Messungen wurden 24 volatile organische Substanzen anhand ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses detektiert, deren Konzentration in der Expirationsluft höher als in der Inspirationsluft gemessen wurden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die ausgewählten detektierten Substanzen und ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnis.

Tabelle 3: Übersicht über 24 ausgewählte Substanzen mit zugehörigem Masse-zu-Ladungsverhältnis (m/z). *Aceton wurde über seine Isotope gemessen.

m/z	Substanzname	m/z	Substanzname
42,04277	Acetonitril	75,04172	Methylacetat
45,03514	Acetaldehyd	77,05929	1,2-Propandiol
47,0506	Ethanol	79,0704	Benzol
49,02886	Methanthiol	81,069877	Cyclohexadien
57,03461	Acrolein	87,08024	Pentanal
60,055	Aceton*	89,059706	Ethylacetat
61,02887	Essigsäure	91,05588	1-Butanthiol
61,06489	Propanol	99,07811	Hexenal
63,02828	Dimethylsulfid	109,1051	Cyclooctadien
69,06974	Isopren	121,064	Acetophenon
71,04851	Butenal	133,0499	Benzopyran
73,0664	Butanal	137,13322	Limonen

In den Tabellen 4 und 5 sind die absoluten und relativen Änderungen der Mediane der ausgewählten Substanzen, einschließlich ihrer Signifikanzen, über die 3 Messzeitpunkte (0 min., 15 min., 30 min.) dargestellt. Die meisten Substanzen zeigten eine Konzentrationsabnahme in der Ausatemluft während der Messperiode.

Tabelle 4: Mediane (25ste;75ste Perzentile) der absoluten Änderungen der expirierten VOCs über 3 Messzeitpunkte sowie Darstellung der Signifikanzen der absoluten Änderungen. Zeitpunkt 1/A: Messbeginn; Zeitpunkt 2/B: nach 15 min; Zeitpunkt 3/C: nach 30 min. ncps: normalisierte counts per seconds, normalisiert auf H_3O^+ (Primärionen).

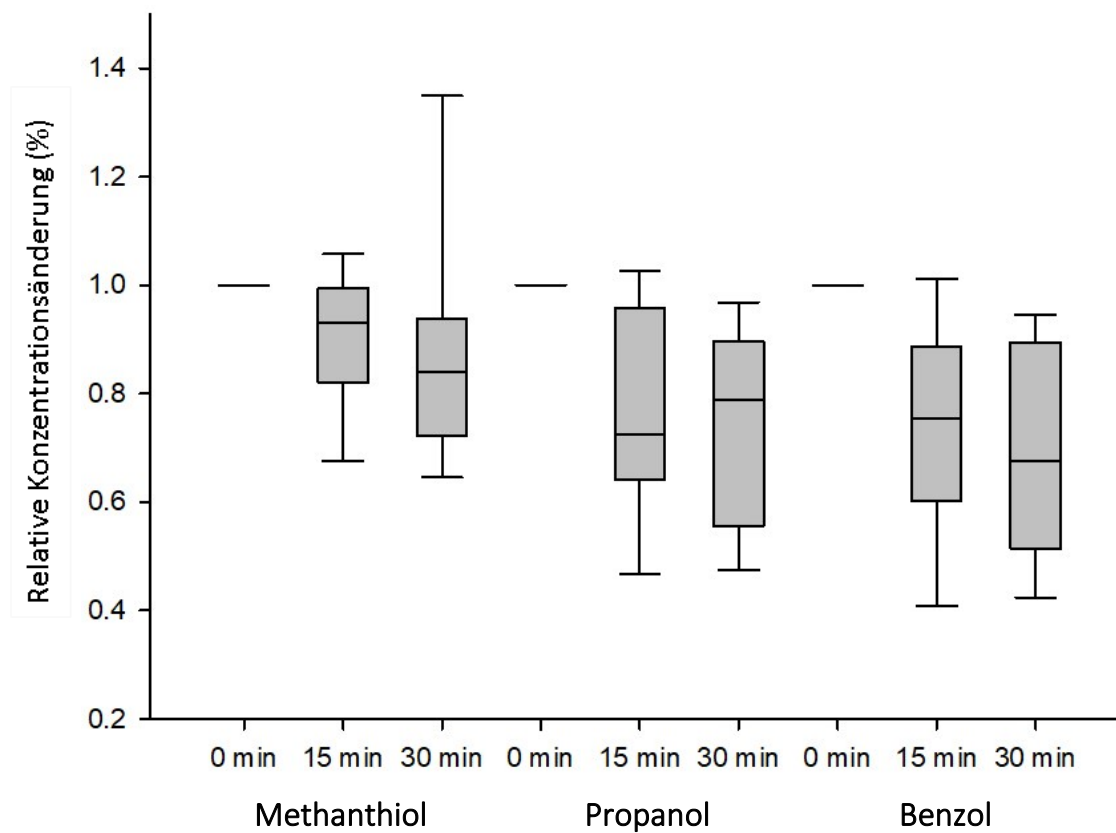
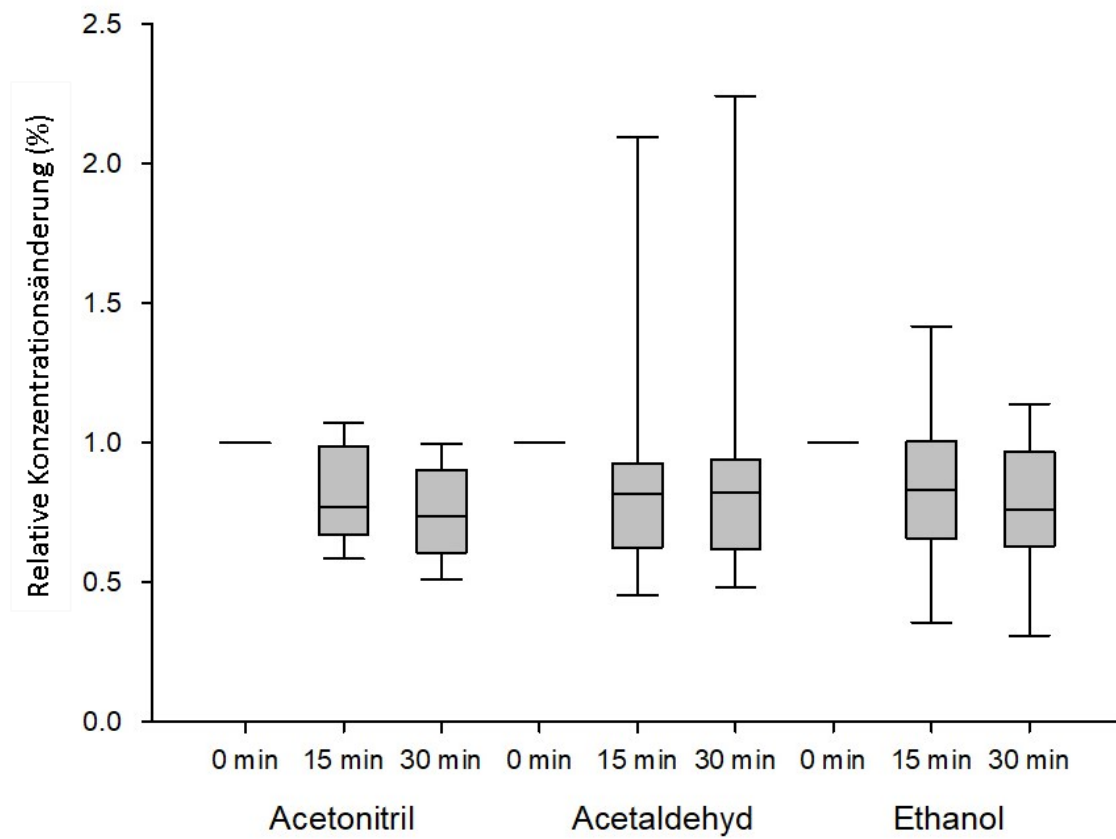
VOC	Zeitpunkt 1 (ncps)	Zeitpunkt 2 (ncps)	Zeitpunkt 3 (ncps)	p Friedman-Test	p A vs. B	p A vs. C	p B vs. C
Acetonitril	353,0 (308,5; 746,3)	324,8 (219,1;690,6)	282,2 (212,1;627,9)	<0,001	<0,001	<0,001	0,014
Acetaldehyd	511,7 (341,9;1058,5)	401,6 (289,7;908,8)	386,5 (304,5;851,2)	0,002	0,002	0,001	0,074
Ethanol	73,9 (58,2;142,4)	55,0 (42,8;130,4)	52,0 (40,3;111,3)	0,003	<0,001	0,003	0,18
Methanthiol	665,6 (71,1;4745,8)	550,2 (49,1;4668,9)	471,1 (47,2;4152,1)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Acrolein	81,4 (65,1;119,0)	73,9 (54,4;101,5)	68,1 (52,1;108,3)	0,058	-	-	-
Aceton	2954,7 (1676,6;5929,1)	2595,4 (1733,3;5612,3)	2796,4 (1769,7;6038,5)	0,819	-	-	-
Essigsäure	584,0 (327,4;1063,1)	540,6 (323,4;713,0)	554,5 (312,5;913,5)	0,819	-	-	-
Propanol	641,5 (460,1;1397,1)	555,0 (330,9;981,8)	551,1 (301,4;888,4)	<0,001	<0,001	<0,001	0,655
Dimethylsulfid	55,4 (35,1;115,0)	49,7 (37,1;113,4)	49,5 (38,3;110,5)	0,951	-	-	-
Isopren	2312,1 (1579,8;2910,0)	2140,3 (1266,4;2736,5)	2155,2 (1486,7;2508,1)	0,142	-	-	-
Butenal	27,9 (20,4;55,6)	25,2 (19,8;43,9)	25,5 (18,8;47,0)	0,212	-	-	-
Butanal	60,8 (47,3;89,6)	61,6 (46,3;79,2)	59,4 (44,9;83,3)	0,387	-	-	-
Methylacetat	160,8 (105,7;266,8)	150,3 (130,5;204,0)	145,6 (110,3;228,3)	0,247	-	-	-
1,2-Propandiol	55,8 (21,6;147,2)	47,2 (22,4;151,2)	46,3 (23,9;154,5)	0,951	-	-	-
Benzol	21,4 (14,8;48,2)	18,7 (12,1;28,1)	15,7 (10,7;29,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,044
Cyclohexadien	273,1 (71,7;1325,3)	319,9 (74,7;1168,6)	285,0 (88,8;1075,9)	0,247	-	-	-
Pentanal	28,3 (18,6;44,8)	23,8 (18,6;45,6)	24,8 (18,5;46,5)	0,819	-	-	-
Ethylacetat	36,9 (23,7;77,7)	38,0 (23,9;78,1)	45,5 (22,2;73,5)	0,387	-	-	-

1-Butanthiol	25,8 (17,3;150,2)	25,6 (20,0;160,7)	23,8 (18,2;159,9)	0,004	0,655	0,008	<0,001
Hexenal	76,1 (42,0;1558,3)	63,1 (37,4;1728,4)	53,2 (36,0;1497,3)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Cyclooctadien	63,5 (53,6;68,3)	60,0 (50,3;70,5)	57,3 (52,4;64,4)	0,142	-	-	-
Acetophenon	77,8 (64,5;104,6)	72,4 (55,7;153,4)	70,4 (55,3;142,8)	0,074	-	-	-
Benzopyran	57,0 (11,4;630,6)	52,2 (12,1;600,6)	43,6 (10,7;523,0)	0,004	0,007	0,003	0,044
Limonen	27,5 (21,0;38,8)	27,1 (21,1;41,9)	26,7 (22,2;49,6)	0,166	-	-	-

Tabelle 5: Relative Änderung der Mediane der expirierten VOCs über Messzeitpunkte in Prozent (%) auf Zeitpunkt 1/Messbeginn bezogen. Zeitpunkt 2: nach 15 min; Zeitpunkt 3: nach 30 min.

VOC	Zeitpunkt 2 (%)	Zeitpunkt 3 (%)
Acetonitril	-23,0	-26,5
Acetaldehyd	-18,5	-18
Ethanol	-17	-24
Methanthiol	-7	-16
Acrolein	-3	-10
Aceton	+1,5	-0,5
Essigsäure	+2	+1,5
Propanol	-27,5	-21
Dimethylsulfid	+2	-1
Isopren	0	-4,5
Butenal	-2	-6
Butanal	-3	-4,5
Methylacetat	-5	-5
1,2-Propandiol	+1,5	-0,5
Benzol	-24,5	-32,5
Cyclohexadien	-7	-8
Pentanal	+1	-2,5
Ethylacetat	+7,5	-2,5
1-Butanthiol	-0,5	-8
Hexenal	-12	-23,5
Cyclooctadien	-4,5	-3,5
Acetophenon	-13	-15,5
Benzopyran	-4,5	-9,5
Limonen	+0,5	+6,5

Acetonitril, Acetaldehyd, Ethanol, Methanethiol, Propanol, Benzol, 1-Butanthiol, Hexenal und Benzopyran zeigten signifikante Abnahmen ihrer Konzentrationen über die 3 Messzeitpunkte. In Abbildung 6 sind die Boxplots der relativen Änderungen der signifikanten VOCs dargestellt.



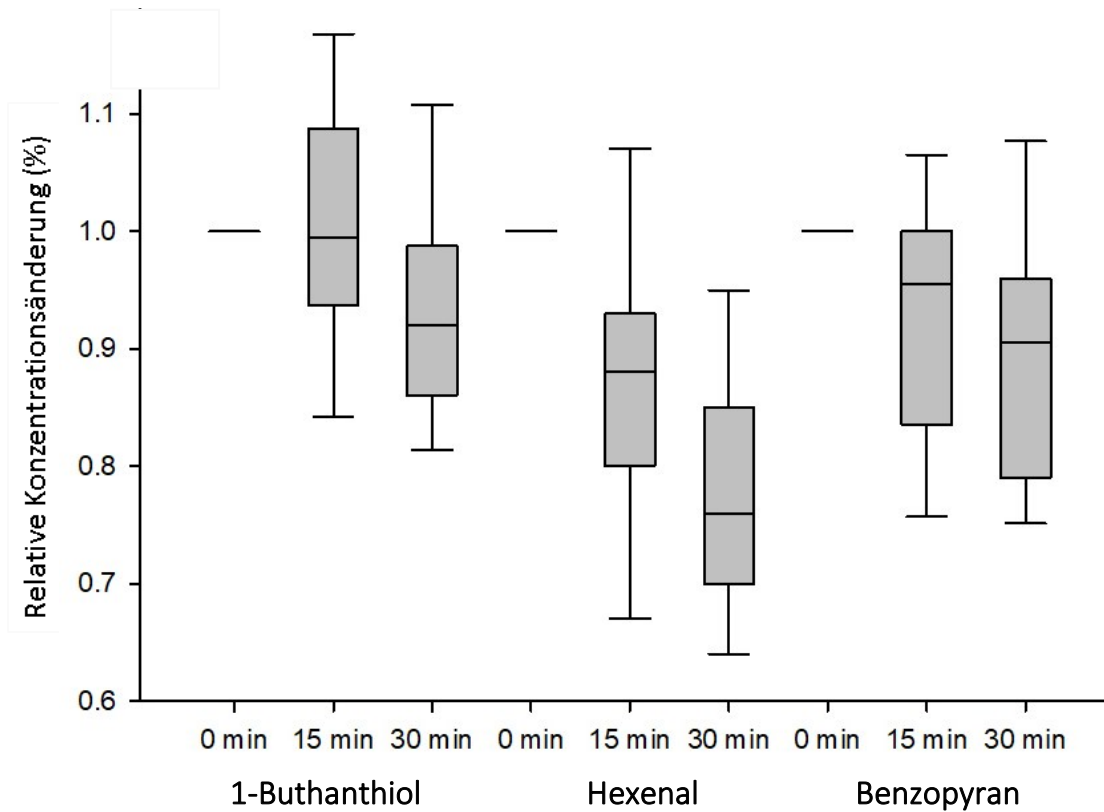


Abbildung 6: Boxplots der relativen Änderungen der VOCs-Konzentrationen, normalisiert auf Zeitpunkt 1 (0 min). Es sind diejenigen VOCs dargestellt, deren Konzentrationen signifikante Änderungen während der Messzeit zeigten.

Abbildung 7 zeigt diejenigen Boxplots der übrigen VOCs, welche keine signifikanten relativen Änderungen aufwiesen.

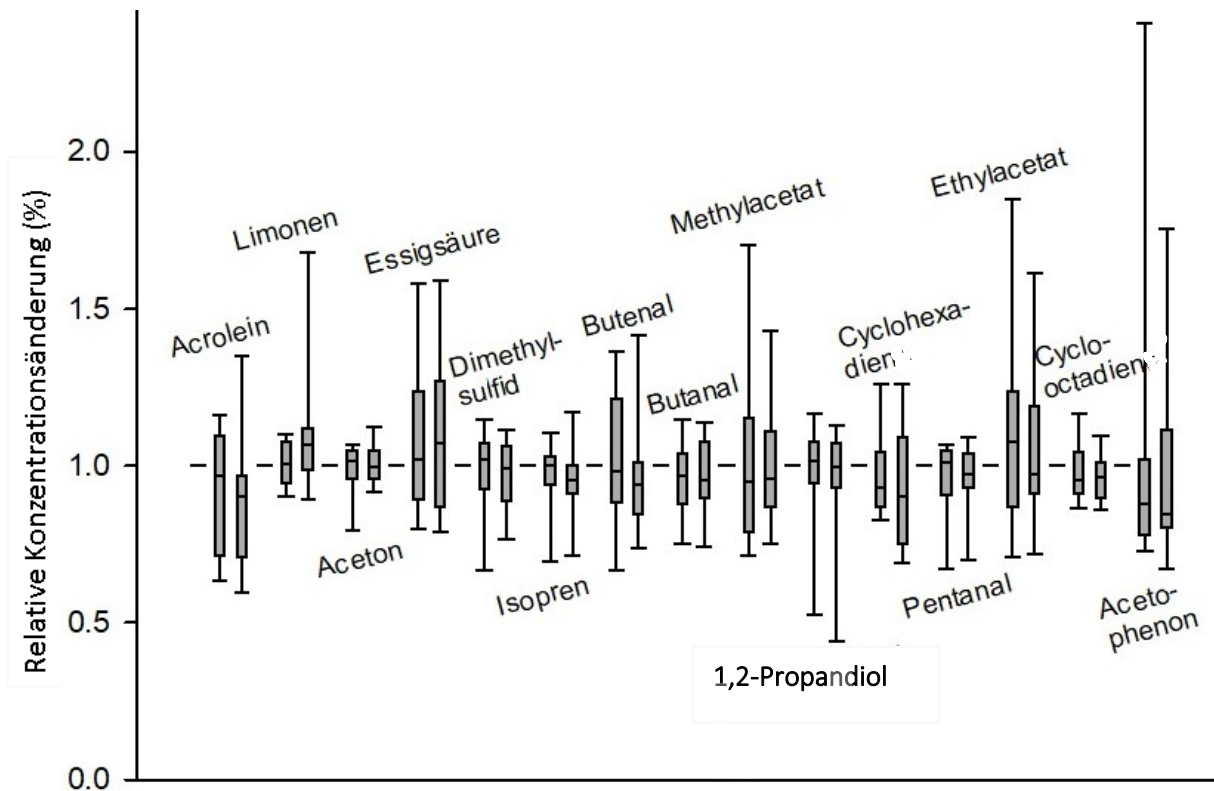


Abbildung 7: Boxplots der relativen Änderungen der VOCs-Konzentrationen, normalisiert auf Zeitpunkt 1. Es sind diejenigen VOCs dargestellt, deren Konzentration keine signifikanten Änderungen während der Messzeit zeigten.

3.4 Kapnometrie

Die Konzentrationen des expiratorisch gemessenen CO_2 zeigten keine signifikanten Unterschiede über die gesamte Messzeit ($p = 0,75$). Tabelle 6 zeigt die gemessenen Werte.

Tabelle 6: Mediane (25ste;75ste Perzentile) der expirierten CO_2 -Konzentrationen über 3 Messzeitpunkte in mmHg. Zeitpunkt 1: Messbeginn; Zeitpunkt 2: nach 15 min; Zeitpunkt 3: nach 30 min.

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 2
CO_2 (mmHg)	39,0 (33,8;41,8)	37,5 (32,8;41,0)	37,0 (32,3;41,5)

3.5 Hämodynamische Messungen

Alle absoluten und relativen Änderungen der hämodynamischen Parameter zwischen den 3 Messzeitpunkten (Messbeginn, 15 Minuten, 30 Minuten) sind in Tabelle 7 dargestellt. Signifikante Änderungen zwischen den Medianen zeigten der Herzindex (HI), der systolische arterielle Blutdruck

(SYS) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD). Bei vier Patienten konnten keine hämodynamischen Parameter aufgezeichnet werden. In Abbildung 8 sind die korrespondierenden Boxplots der hämodynamischen Parameter dargestellt, deren Konzentrationen eine signifikante Änderung über die Messzeit zeigten.

Tabelle 7: Mediane (25ste; 75ste Perzentile) der hämodynamischen Parameter sowie ihrer Signifikanzen. HZV: Herzzeitvolumen; HI: Herzindex; SV: Schlagvolumen; SVI: Schlagvolumenindex; SVV: Schlagvolumenvariation; HF: Herzfrequenz; SYS: Systolischer Blutdruck; DIA: Diastolischer Blutdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck. Zeitpunkt 1: Messbeginn; Zeitpunkt 2: nach 15min; Zeitpunkt 3: nach 30min.

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	p Friedman-Test	p 1 vs. 2	p 1 vs. 3	p 2 vs. 3
HZV (l/min)	6,9 (4,6;9,3)	7,4 (5,7;8,9)	7,3 (5,8;8,2)	0,069	-	-	-
HI (l/min/m ²)	3,6 (2,3;4,6)	3,7 (2,8;4,3)	3,4 (2,9;4,3)	0,034	0,036	0,034	0,169
SV (ml)	97 (73;125)	100 (91;125)	102 (88;124)	0,116	-	-	-
SVI (ml/m ²)	48 (36;60)	50 (45;56)	50 (43;56)	0,116	-	-	-
SVV (ml/m ²)	11,5 (10,0; 17,5)	13,0 (10,0;14,8)	14,0 (12,0;16,0)	0,067	-	-	-
HF (m ⁻¹)	74 (68;79)	73 (70;79)	73 (67;78)	0,504	-	-	-
SYS (mmHg)	131 (97;138)	127 (113;147)	132 (112;140)	0,001	0,004	<0,001	0,708
DIA (mmHg)	66 (56;75)	68 (58;78)	67 (58;80)	0,655	-	-	-
MAD (mmHg)	89 (74;101)	93 (81;104)	93 (79;104)	0,013	0,017	0,004	0,317

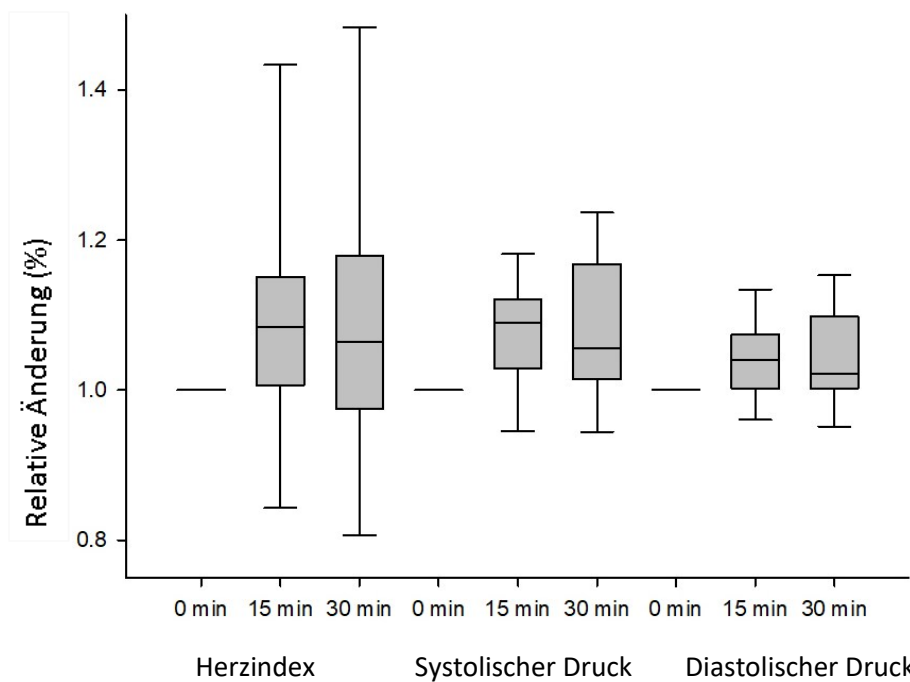


Abbildung 8: Boxplots der relativen Änderungen der hämodynamischen Parameter, normalisiert auf Zeitpunkt 1 (0 min). Es sind diejenigen Parameter dargestellt, deren Konzentrationen signifikante Änderungen während der Messzeit zeigten.

3.6 Katecholamine

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Katecholaminanalyse dargestellt. Ein signifikanter Unterschied der Konzentrationen über die Messzeit wurde bei Noradrenalin ($p = 0,044$) gefunden. Adrenalin und Dopamin zeigten keine signifikante Änderung ihrer Konzentrationen. Bei zwei Patienten konnten keine Katecholaminanalysen durchgeführt werden, da kein Blut aus den jeweiligen peripheren Verweilkathetern aspiriert werden konnte.

Tabelle 8: Mediane (25ste;75ste Perzentile) der Katecholaminkonzentrationen. Messstart: vor Piritramin-Gabe (0 min.). Messende: nach Piritramid-Gabe (nach 30 min.).

Katecholamin	Messstart (nmol/l)	Messende (nmol/l)	p Wilcoxon-Test
Adrenalin	0,31 (0,1;1,02)	0,51 (0,11;1,21)	0,492
Noradrenalin	1,94 (1,52;5,77)	1,97 (1,37;3,66)	0,044
Dopamin	0,19 (0,04;0,52)	0,28 (0,11;0,34)	0,557

3.7 Vergleich der NRS-Gruppen

Im Vergleich der beiden Gruppen $\text{NRS} \leq 4$ und $\text{NRS} > 4$ zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich der VOC-Konzentrationsänderungen. Patienten mit Schmerzintensitäten > 4 auf der NRS zeigten signifikant höhere Konzentrationen an Hexenal zu Zeitpunkt 2 (385,3 ncps, $p = 0,047$) und Zeitpunkt 3 (334,6 ncps, $p = 0,039$) als Patienten mit Schmerzintensitäten ≤ 4 (Zeitpunkt 2: 45,0 ncps; Zeitpunkt 3: 38,3 ncps).

3.8 Vergleich aller Parameter

Im Vergleich zeigten die Katecholaminkonzentrationen, hämodynamischen Parameter sowie VOC-Konzentrationen keine signifikante Korrelation (ausführliche statistische Auswertung siehe Figure 4 in „Changes of Exhaled Volatile Organic Compounds in Postoperative Patients Undergoing Analgesic Treatment: A Prospective Observational Study“, *Metabolites* 2020, 10(8), 321).

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 20 Patienten postoperativ erfasst. Der Median der Intensität der Schmerzen nahm in der Patientengruppe signifikant von Beginn (Median der Schmerzintensität 5) bis zum Ende der Messungen (Median der Schmerzintensität 3) ab ($p < 0,001$). Acetonitril ($p < 0,001$) Acetaldehyd ($p = 0,002$), Ethanol ($p = 0,003$), Methanethiol ($p < 0,001$), Propanol ($p < 0,001$), Benzol ($p < 0,001$), 1-Butanethiol ($p = 0,004$), Hexenal ($p < 0,001$) und Benzopyran ($p = 0,166$) zeigten signifikante Abnahmen über die 3 Messzeitpunkte. Patienten mit einer $\text{NRS} \leq 4$ zeigten signifikant kleinere Konzentrationen an Hexenal im Vergleich zu Patienten mit einer $\text{NRS} > 4$ nach 15 Min. (45,0 vs. 385,3 ncps, $p = 0,047$) und nach 30 Min. (38,3 vs. 334,6 ncps, $p = 0,039$). Signifikante Änderungen der hämodynamischen Parameter zeigten der Herzindex (HI, $p = 0,034$), der systolische arterielle Blutdruck (SAP, $p = 0,001$) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP, $p = 0,013$). Bei der Katecholaminanalyse wurde eine signifikante Abnahme der Konzentrationen von Noradrenalin ($p = 0,044$) gefunden.

4 Diskussion

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, nach Durchführung einer Studie im Aufwachraum des Zentral-OPs der Universitätsmedizin Rostock, einen möglichen Zusammenhang zwischen Änderung des postoperativen Schmerzempfindens durch intravenöse Gabe von Piritramid und der Änderung der VOC-Emissionen in der Ausatemluft festzustellen. Für einen verlässlichen Einsatz von volatilen organischen Substanzen als Biomarker sind Kenntnisse über deren Herkunft und Metabolismus erforderlich. Das Spektrum der VOCs in der Ausatemluft von Patienten wurden mithilfe eines PTR-ToF-MS gesammelt, welches sich schon in zahlreichen vorangegangenen Studien bewährt hat. Zudem wurden Einflussgrößen, wie hämodynamische Parameter und Katecholamine im Blut bestimmt. Es fanden sich signifikante Veränderungen sowohl in den Konzentrationen von 9 VOCs als auch der Konzentrationen des Noradrenalins, des systolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung. Die Ergebnisse zeigen den wichtigen Einfluss von physiologischen Prozessen des menschlichen Körpers auf die Freisetzung von VOCs.

4.1 Diskussion der Methoden

Wertung des Versuchsaufbaus

Bei der Auswahl der Messinstrumente wurde berücksichtigt, dass sie den Ablauf der medizinischen Versorgung im Aufwachraum sowie die Genesung der Patienten nicht negativ beeinflussen. Die Geräte und ihre Schläuche wurden problemlos am Kopf des Bettes platziert, um das medizinische Personal so wenig wie möglich zu stören.

Die Zeitpunkte der Probenentnahme wurden so gewählt, dass zum ersten Messzeitpunkt Schmerzen bestanden, zum zweiten Messzeitpunkt eine Viertelstunde später schon die Wirkung des Piritramids anschlagen sollte und es nach 30 Minuten die volle Wirkung entfaltet haben sollte. Es ist bekannt, dass das Alter und das Geschlecht die Konzentrationen einiger VOCs beeinflussen können. Da jedoch die VOC-Konzentrationen nicht zwischen den Patienten verglichen wurden, werden diese Effekte als vernachlässigbar angesehen. Es wurden die Konzentrationsänderungen, die eher eine akute Wirkung als eine Langzeitwirkung zeigten, für jeden Patienten einzeln überwacht.

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Pilotstudie. Pilotstudien sind darauf angelegt, eine Richtlinie für größere Studien zu schaffen, die Messinstrumente adäquat zu testen, mögliche Fehlerquellen bei der Probensammlung zu erkennen, um diese beim nächsten Mal zu verhindern und neue Fragen aufzudecken (Connelly 2008). Bei dieser Studie wurde geprüft, ob die geplanten Messungen im Aufwachraum möglich sind. Außerdem wurde erfasst,

wie viel Zeit die Vorbereitungen und Messungen in Anspruch nehmen. Dies kann für die zeitliche Planung zukünftiger Studien sehr nützlich sein.

Atemluftanalyse

Mithilfe des PTR-ToF-MS konnte ein breites Spektrum an VOCs aufgenommen werden („Volatilom“). Vorteile dieses Atemanalysegeräts im Vergleich zu anderen analytischen Instrumenten sind zum einen seine fehlende Invasivität und die leichte Reproduzierbarkeit. Die Ergebnisse sind in Echtzeit verfügbar (Online-Betrieb) und liefern direkte Informationen über den aktuellen Stoffwechsel. Es waren somit schnelle Messungen ohne Aufarbeitung der Proben im Labor (Trefz et al. 2019; Brodrick et al. 2015) möglich. Durch die hohe Empfindlichkeit des PTR-ToF-MS mit Nachweisgrenzen im Ultraspurenbereich (pptV-ppbV) wurden Konzentrationsänderungen direkt erkannt und aufgezeichnet. Im Gegensatz zur Entnahme von Blut, konnten die Atemproben unlimitiert und schmerzlos wiederholt werden und sogar kontinuierlich entnommen werden (Wallace und Pleil 2018; Haick et al. 2014; Trefz et al. 2013). Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Instrumenten der Atemgasanalyse besteht darin, dass die einzelnen Stoffe keiner starken Fragmentierung unterliegen und demnach ihren eigenen Peak im Massenspektrum ergeben (Capuano et al. 2019). Problematisch daran ist die Identifizierung von isomeren Verbindungen, da die einzelnen Stoffe nur anhand ihrer unterschiedlichen Masse identifiziert werden (Filipiak et al. 2012).

Nicht nur endogene Prozesse, sondern auch die Variabilität der Atemphysiologie beeinträchtigt die Konzentrationen der ausgeatmeten VOCs. So wurde in Studien ein Unterschied in den Konzentrationen volatiler organischer Substanzen zwischen nasaler und oraler Atmung bestätigt (Sukul et al. 2017). Auch die Körperposition bestimmt den Anteil der ausgeatmeten Substanzen (Sukul et al. 2015). Die Probenentnahme war bei postoperativen Patienten, welche teilweise nicht in der Lage waren durch ein Mundstück zu atmen, kompliziert. Es wurden daher Atemmasken genutzt, welche an das Mundstück gesteckt wurden. Hier wurde der Luftstrom erst in einer Art Vorkammer gesammelt, bevor er in den Schlauch zum PTR-ToF-MS transportiert wird. In dieser Arbeit wurde die Variabilität der Atemphysiologie bei den verschiedenen Patienten weitestgehend verhindert, indem bei jedem Probanden eine Atemmaske verwendet wurde und alle Patienten mit einem gleich hochgestellten Kopfteil im Bett lagen.

Ebenfalls gemeinsam hatten alle Patienten, dass sie mindestens 6 Stunden nüchtern waren, sodass die Nahrung, welche nachweislich die Emission von VOCs beeinflusst (Ajibola et al. 2013), keine Rolle spielte.

Eine Herausforderung stellte der Aufbau des Gerätes im Aufwachraum dar. Der Transport gestaltete sich als sehr aufwendig, da das Instrument sehr sperrig war. Ein großer Schritt der Forschung wäre die Entwicklung eines tragbaren Gerätes zur Identifikation des Volatiloms.

Clear-Sight-System

Das ClearSight Systems der Firma Edwards Lifescience stellt eine einfache, nicht invasive Methode dar, um hämodynamische Parameter zu überwachen. In Studien konnte die Vergleichbarkeit mit der invasiven arteriellen Druckmessung mittels Katheter bewiesen werden (Rogge et al. 2019; Vos et al. 2014; Kanazawa et al. 2020; Yokose et al. 2019; Juri et al. 2018). Der Vorteil besteht aus einer kontinuierlichen Messung des intraarteriellen Drucks sowie des fehlenden Risikos von Infektionen, Blutungen, Embolien, Aneurysmen, Ischämien und Verletzungen (Rogge et al. 2019; Meidert und Saugel 2017; Yokose et al. 2019). Ungenauigkeiten bei der Messung bestehen bei peripheren Gefäßerkrankungen, Bewegungen oder Verkrampfungen der Finger und Verabreichung von Vasopressoren. Auch bei niedrigem Herzzeitvolumen ist die Technik etwas ungenauer (Ameloot et al. 2015; Meidert und Saugel 2017; Yokose et al. 2019). Ein weiterer Nachteil des ClearSight Systems besteht darin, dass die Fingermanschette nur einmal benutzt werden kann, sodass die Messungen mit dem Gerät teuer und in der klinischen Praxis kaum routinemäßig anwendbar sind.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob Veränderungen der VOCs bei Erfassung und Quantifizierung von Schmerzen bei postoperativen Patienten unter Analgesie hilfreich sein könnten. Es wurden VOCs zu verschiedenen Zeitpunkten (0 min., 15 min. und 30 min.) gemessen und die signifikanten Veränderungen der alveolären Konzentrationen verschiedener Substanzen und der Katecholaminspiegel im Plasma festgestellt.

4.2.1 Volatile organische Substanzen

Acetonitril und Benzol zeigten einen signifikanten Abfall ihrer relativen Konzentrationen über die Messzeit (Acetonitril: -26,5%; Benzol: -32,5%). Erhöhte Konzentrationen beider Substanzen in der Ausatemluft sind assoziiert mit einer erhöhten Exposition von exogenen Schadstoffen, beispielsweise dem Rauchen (Bajtarevic et al. 2009; Jordan et al. 1995; Li et al. 2013; Haick et al. 2014). Sechs Patienten dieser Studie waren Raucher. Bei dem Vergleich der absoluten Konzentrationen zeigten sich im Median zu Beginn der Messungen höhere Konzentrationen von Acetonitril bei Rauchern als bei Nichtrauchern (Raucher: 1001,99 ncps; Nichtraucher: 322,94

ncps). Die Konzentrationen von Benzol zeigten zu Messbeginn ebenfalls, wenn auch gering höhere Werte (Raucher: 33,98 ncps; Nichtraucher: 21,19 ncps). Normalerweise sinken die Konzentrationen des Acetonitrils nach Rauchstopp erst innerhalb einiger Tage ab, da diese Verbindung im Fettgewebe gespeichert und von dort langsam wieder in das Blut und von dort in die Alveolen abgegeben wird (Jordan et al. 1995; Haick et al. 2014). Dies zeigt sich auch in den gemessenen Werten dieser Arbeit. Die Konzentrationen des Benzols sinken normalerweise nach Rauchstopp innerhalb einer Stunde exponentiell auf das Niveau vor dem Rauchen ab (Jordan et al. 1995). In dieser Studie zeigen die Konzentrationen bei Rauchern dennoch erhöhte Werte sowie eine absinkende Tendenz während der Messzeit. Dies kann sich durch die hohe Sensitivität der PTR-ToF-MS erklären. Schlussendlich lassen sich die Beobachtungen der Veränderungen dieser beiden VOCs a.e. durch den Raucherstatus erklären, nicht durch die Gabe des Piritramids.

Die Konzentrationen von Ethanol und Propanol sanken signifikant über die Messzeit (Ethanol: -24,0%; Propanol: -21,0%). Beide Substanzen sind vorwiegend exogenen Ursprungs, unter anderem enthalten in Reinigungs- und Desinfektionsmitteln. Die erhöhten Konzentrationen in der Ausatemluft sowie deren Abnahme während des Aufenthaltes im Aufwachraum können sich durch die inhalative Aufnahme von Desinfektionsmittel im Operationssaal und dessen Auswaschen während der postoperativen Phase erklären (Bessonneau und Thomas 2012; Filipiak et al. 2012; MacLean et al. 2017; Löser et al. 2020; Obermeier et al. 2017). Ethanol entsteht außerdem endogen durch beispielsweise Bakterien im Darm (Trefz et al. 2019; Chen et al. 2020; Boumba et al. 2012; Haick et al. 2014; Das et al. 2016) und wird über das Blut in die Lunge transportiert, wo es abgeatmet wird.

Acetaldehyd stellt einen Marker für endogene metabolische Funktionen des Körpers dar. Es wird zum einen beim Abbau von Pyruvat, zum anderen durch den Alkoholstoffwechsel produziert (Trefz et al. 2017; Jones 1995; Yokoi et al. 2015; Zambelli et al. 2014). Die Aldehyddehydrogenase baut Ethanol zu seinem weniger toxischen Metaboliten Acetaldehyd ab (Yokoi et al. 2015; Filipiak et al. 2012; Haick et al. 2014; Das et al. 2016), weshalb dieses hier auch typischerweise parallel zu Ethanol im Verlauf der Messungen absinkt (-18 %). Acetaldehyd kann zu einer Vasokonstriktion durch Katecholaminausschüttung führen (Chiba und Tsukada 1988; Zhang und Ren 2011). Da in den Ergebnissen dieser Arbeit eine signifikante Senkung des Noradrenalins detektiert wurde, kann dies möglicherweise mit einer signifikanten Senkung der Acetaldehydkonzentration in der Ausatemluft in Zusammenhang stehen und somit einer geringeren sympathischen Aktivierung nach Schmerzmittelgabe. Studien an Tiermodellen zeigen, dass eine verminderte Aktivität der Acetaldehyddehydrogenase 2, welche das toxische

Acetaldehyd zu Acetat abbaut, die nozizeptive Aktivität steigert und demnach eine geringere Konzentration an Acetaldehyd mit einer geringeren Nozizeption assoziiert ist (Galer und Grace 2015; Zambelli et al. 2014; Bang et al. 2007; McAllister et al. 2020). Auch Leukozyten produzieren Acetaldehyd (Shin et al. 2009).

Hexenal, wie das Acetaldehyd ein Aldehyd, ist unter anderem ebenfalls ein Produkt aus der Oxidation von Fettsäuren und Proteinen (Miekisch et al. 2004). In dieser Arbeit zeigt Hexenal eine signifikante Reduktion nach Gabe des Piritramids (-23,5 % nach 30 Minuten). In der Untersuchung der Patientengruppe mit Schmerzintensitäten höher als 4 auf der NRS-Skala zeigte sich, dass diese eine höhere Konzentration an Hexenal in ihrer Ausatemluft vorwies als die Patientengruppe mit einer Schmerzintensität kleiner oder gleich 4 auf der NRS-Skala. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Ausatemkonzentrationen von Hexenal mit der Schmerzintensität zusammenhängen.

Aldehyde stellen Marker für oxidativen Stress dar (Fuchs et al. 2010) und konnten in Studien an Tiermodellen Schmerzreaktionen verursachen (Zambelli et al. 2014; Bang et al. 2007; Galer und Grace 2015; Trevisani et al. 2007). Oxidativer Stress bedeutet, dass vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) größtenteils durch Makrophagen und Lymphozyten gebildet werden (Oehler et al. 2017). Diese Stoffe schädigen die Zellmembran durch den Abbau und die Oxidation ihrer ungesättigten Fettsäuren (Lipidperoxidation) oder Proteine. Die aus dem Fettsäureabbau entstehenden toxischen Aldehyde können wiederum als Biomarker des oxidativen Stresses genutzt werden (Sethi et al. 2013; Trevisani et al. 2007; Singh et al. 2013). Durch die Gabe von Piritramid reduzierte sich die Schmerzintensität in dieser Patientengruppe signifikant. Dies würde eine Senkung des oxidativen Stresses und bedingt dadurch eine Senkung der Aldehydkonzentrationen (Acetaldehyd und Hexenal) in der Ausatemluft erklären.

Methanthiol ist ein schwefelhaltiger VOC. Seine Konzentrationen sind vor allem auf Bakterienemissionen des Gastrointestinaltraktes, der Mundhöhle und des Respirationstraktes (z. B. durch *P. gingivalis*, *Staphylokokkus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptokokkus pneumoniae*) zurückzuführen, welche beim Abbau von Proteinen entstehen (Sukul et al. 2020; Suarez et al. 2000; Manolis 1983; Furne et al. 2001; Kajsa Roslund et al. 2019). Es ist verantwortlich für den Mundgeruch (Tangerman 2009) und tritt auch bei Lebererkrankungen in höheren Konzentrationen auf (Derr und Draves 1983). Methanthiol entsteht vor allem durch den Abbau der Aminosäure Methionin durch die L-Methionin-Gamma-Lyase sowohl durch Bakterien, als auch durch körpereigene Zellen (Finkelstein und Benevenga 1986; Blom et al. 1989; Jia et al. 2016; Tangerman 2009).

1-Buthanthiol ist ebenfalls ein schwefelhaltiges VOC. Schwefelhaltige VOCs haben ihren Ursprung vor allem aus den Bakterien des Darms und der Mundhöhle und entstehen bei der Verstoffwechselung der Aminosäuren Cystein und Methionin. Sie sind bekannt für ihre Toxizität und ihren schlechten Geruch (Tangerman 2009). Durch Schmerzmittel (Rogers und Aronoff 2016), Antibiotika (Francino 2015) und andere Medikamente kann die Stoffwechselaktivität der Darmbakterien gestört werden (mikrobielle Dysbiose) und so die Konzentrationen an schwefelhaltigen Stoffen im Blut und somit in der Ausatemluft abnehmen (Rogers und Aronoff 2016; Pellock et al. 2018; Banerjee et al. 2016). So würde sich eine Abnahme der Konzentrationen an Methanthiol und 1-Butanthiol in der Ausatemluft der beobachteten Patientengruppe durch die Gabe von Piritramid erklären.

Benzopyran (Synonym: Chromen) ist ein sauerstoffhaltiger Heterocyclus und spielt eine Rolle bei der Bekämpfung von Krebszellen und mikrobiellen Infektionen. Außerdem ist es bei der antiinflammatorischen Immunantwort durch die Hemmung der Prostaglandin E_2 -Synthese (PGE_2) beteiligt (Tang et al. 2018; Khandelwal et al. 2020; Raj und Lee 2020; Ragab et al. 2012). Die Synthese von PGE_2 wird ausgehend von einer mechanischen Gewebsverletzung bei oxidativem Stress durch ROS stimuliert und durch die Cyclooxygenase-2 katalysiert und spielt eine Rolle bei der Aktivierung von Nozizeptoren (Hu et al. 2017). Auch wurde in Studien eine antinozizeptive Wirkung von Benzopyranen bei Nagetieren beschrieben, welche ähnlich wie Opioide wirken soll (Haas et al. 2010). Eine Abnahme der Benzopyrankonzentration in der Ausatemluft könnte durch die verstärkte anti-nozizeptive Wirkung des Piritramids erklärt werden.

Anästhetika

Auch Anästhetika waren im Atem der postoperativen Patienten nachweisbar. Während Propofol die VOC-Emissionen nicht beeinflusst, können inhalative Anästhetika wie beispielsweise Sevofluran, die Retentionszeit der VOCs verändern (Bos 2018). Aus diesem Grund wurde vorzugsweise eine TIVA (totale intravenöse Anästhesie) bei den Patienten durchgeführt.

4.2.2 Katecholamine

Die Katecholaminspiegel im Plasma wurden unter Verwendung von Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) analysiert. Während Adrenalin und Dopamin während unseres Beobachtungszeitraums keine signifikanten Veränderungen zeigten, nahm der Median des gemessenen Noradrenalins signifikant ab. Diese Beobachtung würde sich durch

eine geringe Schmerzempfindung in Zusammenhang mit einer reduzierten Stresshormonausscheidung erklären. Allerdings sind die Messungen von Katecholaminen im Labor zum Teil ungenau. Ihre Molekülstruktur ist sehr instabil und sie werden schnell aus dem Blut entfernt. Ihre Konzentration ist in den jeweiligen Blutproben so gering und das Aufbereitungsverfahren aufwändig, sodass ihre Analyse im Labor mit vielen analytischen Problemen behaftet ist. Außerdem variieren die Konzentrationen lokal, sodass kein Rückschluss auf die Konzentration im gesamten Körper geschlossen werden kann (Hjemdahl 1993; Peaston und Weinkove 2004; Xie et al. 2018; Jung-Klawitter und Kuseyri Hübschmann 2019). Somit können Abweichungen vom wahren Wert der Katecholaminmessungen die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

4.3 Limitationen

Diese Studie hat Einschränkungen bezüglich ihrer Aussagekraft. Das monozentrische Design sowie die geringe Stichprobengröße schränken die Verallgemeinerung der Ergebnisse ein. Durch eine größere Anzahl an Probanden würden signifikante Unterschiede eher erkannt werden, während sie in dieser Studie eventuell nicht sichtbar wurden (Bacchetti et al. 2005). Außerdem würde die Repräsentativität der Stichprobe für die Grundgesamtheit durch eine höhere Anzahl an Probanden mehr gewährleistet und die Ergebnisse noch aussagekräftiger dargestellt werden. Da es sich bei der durchgeführten Studie um eine Pilotstudie handelte, ist die geringe Anzahl an Probanden jedoch akzeptabel. Eine Standardisierung der Probandengruppe war aufgrund der interindividuellen Unterschiede der einzelnen Patienten ebenfalls nicht möglich. Wie schon erwähnt, haben Krankheiten oder der Lebensstil (z.B. Ernährung, Sport, Rauchen, Alkohol) Einflüsse auf die Zusammensetzung der VOC-Emissionen (Amann et al. 2014a; Sukul et al. 2016).

Einige der beobachteten VOCs können mit ähnlichen Stoffwechselwegen im menschlichen Körper zusammenhängen, sodass ihr zeitlicher Verlauf während des Beobachtungszeitraums nicht vollständig unabhängig von dem Verlauf anderer Substanzen sein könnte. Auch sind mit der Plasmakatecholaminbestimmung viele analytische Probleme behaftet, sodass auch hier die Aussagekraft eingeschränkt ist (Hjemdahl 1993).

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie beobachteten wir mithilfe der PTR-ToF-MS interessante Veränderungen einiger VOC-Konzentration bei Patienten, die sich einer postoperativen analgetischen Behandlung mit Piritramid unterzogen. Vor allem nahmen die

Aldehyde Acetaldehyd und Hexenal, welche Marker für oxidativen und metabolischen Stress darstellen, nach der analgetischen Behandlung signifikant ab, was darauf hindeuten kann, dass oxidativer und metabolischer Stress bei Patienten nach der Behandlung mit Piritramid abnimmt. Auch die Konzentration des gemessenen Noradrenalins nahm während der Messzeit signifikant ab, was ebenfalls auf eine Stressreduktion hinweisen kann. Obwohl die Anzahl der Studienteilnehmer niedrig war und die Patienten eine große Variation an klinischen Parametern aufwiesen, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Atemgasanalyse wichtige Informationen zur Überwachung der analgetischen Behandlung postoperativer Patienten liefern kann.

Diese Arbeit zeigt, dass es möglich ist, flüchtige organische Substanzen mithilfe der PTR-ToF-MS im klinischen Umfeld nachzuweisen und leistet einen Beitrag zum Verständnis der Variabilität von VOC-Profilen. Die VOC-Konzentrationsprofile könnten daher als Verlaufsparemeter für die analgetische Behandlung bei postoperativen Patienten hilfreiche Informationen liefern, da objektive Methoden zur Messung und Quantifizierung von Schmerzen noch fehlen. Anhand dieser Arbeit können nun weitere Messungen mit einer höheren Probandenzahl und einer standardisierten Patientengruppe erfolgen, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren, noch mehr Substanzen als signifikant zu erkennen und eine Generalisierbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung zu bestätigen.

Ein weiterführendes Ziel könnte es sein, durch die Analyse der Atemluft eine adäquate Schmerzmitteltherapie schon während des operativen Eingriffes durchführen zu können, ohne auf die Kommunikation mit dem Patienten und seiner subjektiven Schmerzwahrnehmung angewiesen zu sein. Die hohen Kosten und die analytische Komplexität begrenzen derzeit die Anwendbarkeit dieser Ergebnisse auf die klinische Praxis.

Im Folgenden werden die Eingangsfragen beantwortet:

Sind Messungen mit der PTR-ToF-MS im klinischen Umfeld möglich?

Ja, diese Studie hat gezeigt, dass Messungen in klinischem Umfeld mithilfe der PTR-ToF-MS möglich sind.

Hat die Linderung der Schmerzen einen Effekt auf die VOC-Konzentration in der Ausatemluft?

In dieser Studie zeigen einige VOCs eine Veränderung ihrer Konzentrationen während der Gabe von Piritramid. Hier zu nennen sind Acetonitril ($p < 0,001$) Acetaldehyd ($p = 0,002$), Ethanol ($p = 0,003$), Methanethiol ($p < 0,001$), Propanol ($p < 0,001$), Benzol ($p < 0,001$), 1-Butanethiol ($p = 0,004$), Hexenal ($p < 0,001$) und Benzopyran ($p = 0,166$).

Sind diese Effekte substanzspezifisch?

In diesem Fall ist vor allem die Konzentrationsänderung der Aldehyde und Hexenal auffällig, welche einen Marker für oxidativen Stress darstellen.

Kommt es durch die Linderung der Schmerzen zu Veränderungen der hämodynamischen Parameter oder der Katecholaminkonzentrationen im Blut?

Die Noradrenalkonzentration nahm während der Messungen signifikant ab, analog zur Schmerzintensität.

Korrelieren die Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen mit denen der hämodynamischen Parameter?

Zwischen den Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen und der hämodynamischen Parameter konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Wie sehen interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten aus?

In der Gruppe der Raucher finden sich höhere Konzentrationen von Acetonitril und Benzol in der Ausatemluft.

Können die Änderungen genutzt werden, um Schmerzintensitäten zu überwachen?

Es müssten noch weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl gemacht werden, um die Ergebnisse zu validieren. Außerdem empfiehlt sich eine Standardisierung der Patientengruppe, da Faktoren wie Ernährung, Sport, Vorerkrankungen, Medikamente usw. einen Einfluss auf die VOC-Emission haben.

Kann die Analyse der Atemluft in der klinischen Praxis von Nutzen sein?

Diese Methode der Atemluftanalyse ist leider nicht von Nutzen, um im täglichen klinischen Alltag angewendet zu werden. Es müssten in der Zukunft praktischere und kostengünstigere Analysegeräte zur Verfügung stehen, um in der klinischen Praxis Atemgase zu überwachen. Eine Entwicklung von tragbaren Geräten oder die Integration in das Narkosegerät wäre ein großer Fortschritt. Sobald bekannt ist, welche VOCs zur Überwachung geeignet sind, ist es möglich, mit einem Gerät, welches genau auf diese sensibel ist, sie zu überwachen. Auch ist es zurzeit nur möglich, das PTR-ToF-MS durch geschultes Personal zu bedienen. In der Zukunft ist eine einfachere Bedienung nötig.

5 Zusammenfassung

Die optimale Behandlung von postoperativen Schmerzen stellt trotz vieler Möglichkeiten immer noch eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Das Interesse an ausgeatmeten flüchtigen Substanzen zur klinischen Diagnostik hat aufgrund seiner nicht-invasiven Möglichkeit der Probenentnahme in den letzten Jahren stetig zugenommen. Die PTR-ToF-MS ist ein nützliches Verfahren, welches in Echtzeit VOC-Konzentrationen im Spurenbereich messen kann. Die Anwendbarkeit im klinischen Umfeld konnte bereits gezeigt werden. Untersuchungen bei Schmerzpatienten wurden mit Hilfe dieses Verfahrens bisher nicht durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es, das VOC-Spektrum bei postoperativen Patienten mit Analgetikabedarf zu beobachten und Veränderungen vor und nach Gabe von Piritramid zu untersuchen. Außerdem wurden Messungen hämodynamischer Parameter und Analysen von Katecholaminen im Blut durchgeführt, um mögliche Einflüsse auf die Substanzen der Ausatemluft feststellen zu können.

Hierfür wurden nach Genehmigung der Ethikkommission und Einwilligung bei insgesamt 20 Patienten Messungen mithilfe verschiedener Messinstrumente durchgeführt. Es wurden 24 flüchtige organische Substanzen festgestellt, deren Konzentration in der Expirationsluft größer als in der Inspirationsluft war.

Schließlich wurde in dieser Arbeit eine Kombination von 9 VOCs in der Ausatemluft festgestellt, die ein Korrelat von Schmerz darstellen könnten. Die Konzentrationen von Acetaldehyd und Hexenal, als Marker von oxidativem und metabolischem Stress sanken signifikant nach Gabe von Piritramid. Außerdem sank die Konzentration von gemessenem Plasmanoradrenalin signifikant über die Messzeit. Die Atemgasanalyse könnte nützlich sein, um Schmerz objektiver messen zu können. Weitere Messungen mit einer höheren Patientenanzahl und einer standardisierten Patientengruppe können basierend auf dieser Arbeit erfolgen, um die Ergebnisse zu validieren und weiterführende Fragen zu beantworten.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele flüchtiger organischer Substanzen in der Ausatemluft	16
Tabelle 2: Demografische Basisdaten des Studienteilnehmer	30
Tabelle 3: Übersicht über 24 ausgewählte Substanzen	31
Tabelle 4: Mediane der absoluten Änderungen der expirierten VOCs	33-34
Tabelle 5: Relative Änderung der Mediane der expirierten VOCs	35
Tabelle 6: Mediane der expirierten CO ₂ -Konzentrationen	38
Tabelle 7: Mediane der hämodynamischen Parameter	40
Tabelle 8: Mediane der Katecholaminkonzentrationen	41

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schmerzskaen	111
Abbildung 2: Atemphysiologie	14
Abbildung 3: Grafische Darstellung des Versuchsaufbaus	22
Abbildung 4: Zeitlicher Studienablauf	23
Abbildung 5: Schematische Darstellung des PTR-ToF-MS	25
Abbildung 6: Boxplots der relativen Änderungen der VOCs-Konzentrationen	36-37
Abbildung 7: Boxplots der relativen Änderungen der VOCs-Konzentrationen	38
Abbildung 8: Boxplots der relativen Änderungen der hämodynamischen Parameter	41

8 Literaturverzeichnis

- Ajibola, Olawunmi A.; Smith, David; Spaněl, Patrik; Ferns, Gordon A. A. (2013): Effects of dietary nutrients on volatile breath metabolites. In: *Journal of Nutritional Science* 2, e34. DOI: 10.1017/jns.2013.26.
- Amann, Anton; Costello, Ben de Lacy; Miekisch, Wolfram; Schubert, Jochen; Buszewski, Bogusław; Pleil, Joachim et al. (2014a): The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. In: *Journal of breath research* 8 (3), S. 34001. DOI: 10.1088/1752-7155/8/3/034001.
- Amann, Anton; Miekisch, Wolfram; Schubert, Jochen; Buszewski, Bogusław; Ligor, Tomasz; Jezierski, Tadeusz et al. (2014): Analysis of exhaled breath for disease detection. In: *Annual review of analytical chemistry (Palo Alto, Calif.)* 7, S. 455–482. DOI: 10.1146/annurev-anchem-071213-020043.
- Ameloot, Koen; Palmers, Pieter-Jan; Malbrain, Manu L. N. G. (2015): The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. In: *Current opinion in critical care* 21 (3), S. 232–239. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000198.
- Anderson, C. T.; Breen, P. H. (2000): Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. In: *Critical Care* 4 (4), S. 207–215. DOI: 10.1186/cc696.
- Apfelbaum, Jeffrey L.; Chen, Connie; Mehta, Shilpa S.; Gan, Tong J. (2003): Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. In: *Anesthesia & Analgesia* 97 (2), 534-40, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.
- Aprèa, Eugenio; Cappellin, Luca; Gasperi, Flavia; Morisco, Filomena; Lembo, Vincenzo; Rispo, Antonio et al. (2014): Application of PTR-TOF-MS to investigate metabolites in exhaled breath of patients affected by coeliac disease under gluten free diet. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 966, S. 208–213. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.02.015.
- Aronson, J. K. (2009): Meyler's side effects of herbal medicines. Amsterdam: Elsevier (ClinicalKey 2012). Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=ibxfK1l6oXoC>.
- Aylıkçı, Bahadır Uğur; Colak, Hakan (2013): Halitosis: From diagnosis to management. In: *Journal of natural science, biology, and medicine* 4 (1), S. 14–23. DOI: 10.4103/0976-9668.107255.
- Bacchetti, Peter; Wolf, Leslie E.; Segal, Mark R.; McCulloch, Charles E. (2005): Ethics and sample size. In: *American journal of epidemiology* 161 (2), S. 105–110. DOI: 10.1093/aje/kwi014.

- Bajtarevic, Amel; Ager, Clemens; Pienz, Martin; Klieber, Martin; Schwarz, Konrad; Ligor, Magdalena et al. (2009): Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. In: *BMC cancer* 9, S. 348. DOI: 10.1186/1471-2407-9-348.
- Banerjee, S.; Sindberg, G.; Wang, F.; Meng, J.; Sharma, U.; Zhang, L. et al. (2016): Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. In: *Mucosal Immunol* 9 (6), S. 1418–1428. DOI: 10.1038/mi.2016.9.
- Bang, Sangsu; Kim, Kyung Yoon; Yoo, Sungjae; Kim, Yoon Gyoong; Hwang, Sun Wook (2007): Transient receptor potential A1 mediates acetaldehyde-evoked pain sensation. In: *The European journal of neuroscience* 26 (9), S. 2516–2523. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05882.x.
- Barakzoy, Ahmad S.; Moss, Alvin H. (2006): Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17 (11), S. 3198–3203. DOI: 10.1681/ASN.2006050477.
- Basbaum, Allan I.; Bautista, Diana M.; Scherrer, Grégory; Julius, David (2009): Cellular and molecular mechanisms of pain. In: *Cell* 139 (2), S. 267–284. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- Beachey, Will (2017): Respiratory Care Anatomy and Physiology - E-Book. Foundations for Clinical Practice. 4th: Mosby.
- Beale, David J.; Jones, Oliver A. H.; Karpe, Avinash V.; Dayalan, Saravanan; Oh, Ding Yuan; Kouremenos, Konstantinos A. et al. (2017): A Review of Analytical Techniques and Their Application in Disease Diagnosis in Breathomics and Salivaomics Research. In: *International Journal of Molecular Sciences* 18 (1). DOI: 10.3390/ijms18010024.
- Bessonneau, Vincent; Thomas, Olivier (2012): Assessment of exposure to alcohol vapor from alcohol-based hand rubs. In: *International journal of environmental research and public health* 9 (3), S. 868–879. DOI: 10.3390/ijerph9030868.
- Blom, H. J.; Boers, G. H.; van den Elzen, J. P.; Gahl, W. A.; Tangerman, A. (1989): Transamination of methionine in humans. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 76 (1), S. 43–49. DOI: 10.1042/cs0760043.
- Bos, Lieuwe D. J. (2018): Diagnosis of acute respiratory distress syndrome by exhaled breath analysis. In: *Annals of Translational Medicine* 6 (2), S. 33. DOI: 10.21037/atm.2018.01.17.
- Boumba, Vassiliki A.; Economou, Vangelis; Kourkoumelis, Nikolaos; Gousia, Panagiota; Papadopoulou, Chrissanthi; Vougiouklakis, Theodore (2012): Microbial ethanol production: experimental study and multivariate evaluation. In: *Forensic science international* 215 (1-3), S. 189–198. DOI: 10.1016/j.forsciint.2011.03.003.

- Brilli, Federico; Gioli, Beniamino; Ciccioli, Paolo; Zona, Donatella; Loreto, Francesco; Janssens, Ivan A.; Ceulemans, Reinhart (2014): Proton Transfer Reaction Time-of-Flight Mass Spectrometric (PTR-TOF-MS) determination of volatile organic compounds (VOCs) emitted from a biomass fire developed under stable nocturnal conditions. In: *Atmospheric Environment* 97, S. 54–67. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2014.08.007.
- Brilli, Federico; Ruuskanen, Taina M.; Schnitzhofer, Ralf; Müller, Markus; Breitenlechner, Martin; Bittner, Vinzenz et al. (2011): Detection of Plant Volatiles after Leaf Wounding and Darkening by Proton Transfer Reaction “Time-of-Flight” Mass Spectrometry (PTR-TOF). In: *PLoS ONE* 6 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0020419.
- Brodrick, Emma; Davies, Antony; Neill, Paul; Hanna, Louise; Williams, E. Mark (2015): Breath analysis: translation into clinical practice. In: *J. Breath Res.* 9 (2), S. 27109. DOI: 10.1088/1752-7155/9/2/027109.
- Campbell-Sills, H.; Capozzi, V.; Romano, A.; Cappellin, L.; Spano, G.; Breniaux, M. et al. (2016): Advances in wine analysis by PTR-ToF-MS: Optimization of the method and discrimination of wines from different geographical origins and fermented with different malolactic starters. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 397-398, S. 42–51. DOI: 10.1016/j.ijms.2016.02.001.
- Cao, Jing; Wang, Po-Kai; Tiwari, Vinod; Liang, Lingli; Lutz, Brianna Marie; Shieh, Kun-Ruey et al. (2015): Short-term pre- and post-operative stress prolongs incision-induced pain hypersensitivity without changing basal pain perception. In: *Molecular Pain* 11, S. 73. DOI: 10.1186/s12990-015-0077-3.
- Cao, Wenqing; Duan, Yixiang (2006): Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment. In: *Clin Chem* 52 (5), S. 800–811. DOI: 10.1373/clinchem.2005.063545.
- Cappellin, Luca; Biasioli, Franco; Granitto, Pablo M.; Schuhfried, Erna; Soukoulis, Christos; Costa, Fabrizio et al. (2011): On data analysis in PTR-TOF-MS: From raw spectra to data mining. In: *Sensors and Actuators B: Chemical* 155 (1), S. 183–190. DOI: 10.1016/j.snb.2010.11.044.
- Capuano, Rosamaria; Khomenko, Iuliia; Grasso, Felicia; Messina, Valeria; Olivieri, Anna; Cappellin, Luca et al. (2019): Simultaneous Proton Transfer Reaction-Mass Spectrometry and electronic nose study of the volatile compounds released by *Plasmodium falciparum* infected red blood cells in vitro. In: *Sci Rep* 9 (1), S. 12360. DOI: 10.1038/s41598-019-48732-x.
- Carr, Liesl; Bryant, Luke; Yousuf, Ahmed; Cordell, Rebecca; Wilde, Michael; Siddiqui, Salman et al. (2018): Relationship between Volatile Organic Compounds (VOCs) in exhaled breath determined by Proton Transfer Reaction Time of Flight Mass Spectrometry (PTR-

- TOF-MS), clinical characteristics and airway inflammation in COPD. In: Monitoring Airway Disease. ERS International Congress 2018 abstracts: European Respiratory Society, PA2013.
- Chen, Xiao; Zhang, Zheng; Li, Huan; Zhao, Jiangtao; Wei, Xiao; Lin, Weishi et al. (2020): Endogenous ethanol produced by intestinal bacteria induces mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 35 (11), S. 2009–2019. DOI: 10.1111/jgh.15027.
- Chiba, S.; Tsukada, M. (1988): Possible mechanism of acetaldehyde-induced noradrenaline release from sympathetic nerve terminals in isolated blood vessels. In: *British journal of pharmacology* 95 (1), S. 177–182. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1988.tb16562.x.
- Chou, Roger; Gordon, Debra B.; Leon-Casasola, Oscar A. de; Rosenberg, Jack M.; Bickler, Stephen; Brennan, Tim et al. (2016): Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 17 (2), S. 131–157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Connelly, Lynne M. (2008): Pilot studies. In: *Medsurg nursing : official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses* 17 (6), S. 411–412.
- Das, Souvik; Pal, Saurabh; Mitra, Madhuchhanda (2016): Significance of Exhaled Breath Test in Clinical Diagnosis: A Special Focus on the Detection of Diabetes Mellitus. In: *Journal of Medical and Biological Engineering* 36 (5), S. 605–624. DOI: 10.1007/s40846-016-0164-6.
- Dent, Annette G.; Sutedja, Tom G.; Zimmerman, Paul V. (2013): Exhaled breath analysis for lung cancer. In: *Journal of thoracic disease* 5 Suppl 5, S540-50. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.44.
- Derr, R. F.; Draves, K. (1983): Methanethiol metabolism in the rat. In: *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 39 (3), S. 503–506.
- Dias, Cláudia M.; Menezes, Helvécio C.; Cardeal, Zenilda L. (2017): Environmental and biological determination of acrolein using new cold fiber solid phase microextraction with gas chromatography mass spectrometry. In: *Anal Bioanal Chem* 409 (11), S. 2821–2828. DOI: 10.1007/s00216-017-0226-9.
- Dow, David R.; Newberry, Jeffrey R. (2019): Conceptual and Scientific Defects in the Supreme Court's "Method of Execution" Jurisprudence. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine* 92 (4), S. 793–803.
- Eeftink Schattenkerk, Daan W.; van Lieshout, Johannes J.; van den Meiracker, Anton H.; Wesseling, Karel R.; Blanc, Stéphane; Wieling, Wouter et al. (2009): Nexfin noninvasive

- continuous blood pressure validated against Riva-Rocci/Korotkoff. In: *American journal of hypertension* 22 (4), S. 378–383. DOI: 10.1038/ajh.2008.368.
- Ferreira-Valente, Maria Alexandra; Pais-Ribeiro, José Luís; Jensen, Mark P. (2011): Validity of four pain intensity rating scales. In: *Pain* 152 (10), S. 2399–2404. DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.005.
- Filipiak, W.; Ruzsanyi, V.; Mochalski, P.; Filipiak, A.; Bajtarevic, A.; Ager, C. et al. (2012): Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. In: *J. Breath Res.* 6 (3), S. 36008. DOI: 10.1088/1752-7155/6/3/036008.
- Finkelstein, A.; Benevenga, N. J. (1986): The effect of methanethiol and methionine toxicity on the activities of cytochrome c oxidase and enzymes involved in protection from peroxidative damage. In: *J Nutr* 116 (2), S. 204–215. DOI: 10.1093/jn/116.2.204.
- Francino, M. P. (2015): Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. In: *Frontiers in microbiology* 6, S. 1543. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01543.
- Fuchs, Patricia; Loeseken, Christian; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram (2010): Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. In: *International journal of cancer* 126 (11), S. 2663–2670. DOI: 10.1002/ijc.24970.
- Furne, Julie; Springfield, John; Koenig, Thomas; DeMaster, Eugene; Levitt, Michael D. (2001): Oxidation of hydrogen sulfide and methanethiol to thiosulfate by rat tissues: a specialized function of the colonic mucosa. In: *Biochemical Pharmacology* 62 (2), S. 255–259. DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00657-8.
- Galer, Erika L.; Grace, Peter M. (2015): Reactive aldehydes: a new player in inflammatory pain. In: *Annals of Translational Medicine* 3 (Suppl 1), S23. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.27.
- Garimella, Veerabhadram; Cellini, Christina (2013): Postoperative pain control. In: *Clinics in colon and rectal surgery* 26 (3), S. 191–196. DOI: 10.1055/s-0033-1351138.
- Gilron, Ian; Carr, Daniel B.; Desjardins, Paul J.; Kehlet, Henrik (2019): Current methods and challenges for acute pain clinical trials. In: *Pain Reports* 4 (3), e647. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000647.
- Graus, Martin; Müller, Markus; Hansel, Armin (2010): High resolution PTR-TOF: quantification and formula confirmation of VOC in real time. In: *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 21 (6), S. 1037–1044. DOI: 10.1016/j.jasms.2010.02.006.
- Grond, Stefan; Bornhövd, Karin; van Aken, Hugo (2008): Prinzipien der postoperativen Schmerztherapie - Nichtinvasive PCA mit IONSYS®. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.

- Haas, Juliana Schulte; Viana, Alice Fialho; Heckler, Ana Paula Machado; Poser, Gilsane Lino von; Rates, Stela Maris Kuze (2010): The antinociceptive effect of a benzopyran (HP1) isolated from *Hypericum polyanthemum* in mice hot-plate test is blocked by naloxone. In: *Planta medica* 76 (13), S. 1419–1423. DOI: 10.1055/s-0029-1240942.
- Haick, Hossam; Broza, Yoav Y.; Mochalski, Pawel; Ruzsanyi, Vera; Amann, Anton (2014): Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. In: *Chemical Society reviews* 43 (5), S. 1423–1449. DOI: 10.1039/c3cs60329f.
- Haroutounian, Simon (2018): Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression. In: *Pain Reports* 3 (2), e640. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000640.
- Hinrichs, M.; Weyland, A.; Bantel, C. (2017): Piritramid : Eine kritische Übersicht. In: *Schmerz* 31 (4), S. 345–352. DOI: 10.1007/s00482-017-0197-y.
- Hjemdahl, Paul (1993): Plasma catecholamines—analytical challenges and physiological limitations. In: *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 7 (2), S. 307–353. DOI: 10.1016/S0950-351X(05)80179-X.
- Ho, Kendall; Spence, Julie; Murphy, Michael F. (1996): Review of Pain-Measurement Tools. In: *Annals of Emergency Medicine* 27 (4), S. 427–432. DOI: 10.1016/S0196-0644(96)70223-8.
- Hsu, Joseph R.; Mir, Hassan; Wally, Meghan K.; Seymour, Rachel B. (2019): Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. In: *Journal of Orthopaedic Trauma* 33 (5), e158-e182. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001430.
- Hu, Yi-Ping; Peng, Yin-Bo; Zhang, Yi-Fan; Wang, Ying; Yu, Wei-Rong; Yao, Min; Fu, Xiu-Jun (2017): Reactive Oxygen Species Mediated Prostaglandin E2 Contributes to Acute Response of Epithelial Injury. In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017, S. 4123854. DOI: 10.1155/2017/4123854.
- IASP-Terminologie - IASP (2020). Online verfügbar unter <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
- Ibrahim, Wadah; Carr, Liesl; Cordell, Rebecca; Wilde, Michael J.; Salman, Dahlia; Monks, Paul S. et al. (2021): Breathomics for the clinician: the use of volatile organic compounds in respiratory diseases. In: *Thorax* 76 (5), S. 514–521. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215667.
- Jia, Kai-Zhi; Zhang, Quan; Sun, Lin-Yang; Xu, Yang-Hua; Li, Hong-Mei; Tang, Ya-Jie (2016): *Clonostachys rosea* demethiolase STR3 controls the conversion of methionine into methanethiol. In: *Sci Rep* 6 (1), S. 21920. DOI: 10.1038/srep21920.
- Jones, A. W. (1995): Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 30 (3), S. 271–285.
- Joost de Gouw; Carsten Warneke (2007): Measurements of volatile organic compounds in the earth's atmosphere using proton-transfer-reaction mass spectrometry. In: *Mass Spectrometry Reviews* 26 (2), S. 223–257. DOI: 10.1002/mas.20119.

- Jordan, A.; Hansel, A.; Holzinger, R.; Lindinger, W. (1995): Acetonitrile and benzene in the breath of smokers and non-smokers investigated by proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). In: *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* 148 (1-2), L1-L3. DOI: 10.1016/0168-1176(95)04236-E.
- Jung-Klawitter, Sabine; Kuseyri Hübschmann, Oya (2019): Analysis of Catecholamines and Pterins in Inborn Errors of Monoamine Neurotransmitter Metabolism-From Past to Future. In: *Cells* 8 (8). DOI: 10.3390/cells8080867.
- Juri, Takashi; Suehiro, Koichi; Kimura, Aya; Mukai, Akira; Tanaka, Katsuaki; Yamada, Tokuhiko et al. (2018): Impact of non-invasive continuous blood pressure monitoring on maternal hypotension during cesarean delivery: a randomized-controlled study. In: *J Anesth* 32 (6), S. 822–830. DOI: 10.1007/s00540-018-2560-2.
- Kajsa Roslund; Markku Lehto; Pirkko Pussinen; Per-Henrik Groop; Lauri Halonen; Markus Metsälä (2019): On-line profiling of volatile compounds produced in vitro by pathogenic oral bacteria. In: *J. Breath Res.* 14 (1), S. 16010. DOI: 10.1088/1752-7163/ab5559.
- Kanazawa, Hiroko; Maeda, Takuma; Miyazaki, Erika; Hotta, Naoshi; Ito, Shinya; Ohnishi, Yoshihiko (2020): Accuracy and Trending Ability of Blood Pressure and Cardiac Index Measured by ClearSight System in Patients With Reduced Ejection Fraction. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 34 (12), S. 3293–3299. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.03.045.
- Karamanou, Marianna; Tsoucalas, Gregory; Androutsos, George (2013): Hallmarks in the study of respiratory physiology and the crucial role of Antoine-Laurent de Lavoisier (1743-1794). In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 305 (9), L591-4. DOI: 10.1152/ajplung.00142.2013.
- Kari, Eetu; Miettinen, Pasi; Yli-Pirilä, Pasi; Virtanen, Annele; Faiola, Celia L. (2018): PTR-ToF-MS product ion distributions and humidity-dependence of biogenic volatile organic compounds. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 430, S. 87–97. DOI: 10.1016/j.ijms.2018.05.003.
- Kehlet, Henrik (2018): Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. In: *Pain* 159 Suppl 1, S11-S16. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001243.
- Khandelwal, Sarita; Tailor, Yogesh Kumar; Rushell, Esha; Kumar, Mahendra (2020): 9 - Use of sustainable organic transformations in the construction of heterocyclic scaffolds. In: Bimal Krishna Banik (Hg.): *Green approaches in medicinal chemistry for sustainable drug design*. [Place of publication not identified]: Elsevier (Advances in green chemistry), S. 245–352.

- Kohl, Ingrid; Beauchamp, Jonathan; Cakar-Beck, Ferguel; Herbig, Jens; Dunkl, J.; Tietje, Olaf et al. (2013): First observation of a potential non-invasive breath gas biomarker for kidney function. In: *J. Breath Res.* 7 (1), S. 17110. DOI: 10.1088/1752-7155/7/1/017110.
- Kort, Sharina; Brusse-Keizer, Marjolein; Gerritsen, Jan Willem; Schouwink, Hugo; Citgez, Emanuel; Jongh, Frans de et al. (2020): Improving lung cancer diagnosis by combining exhaled-breath data and clinical parameters. In: *ERJ Open Research* 6 (1). DOI: 10.1183/23120541.00221-2019.
- Kuck, Kai; Baker, Philip D. (2018): Perioperative Noninvasive Blood Pressure Monitoring. In: *Anesthesia and analgesia* 127 (2), S. 408–411. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002619.
- Lawal, Oluwasola; Ahmed, Waqar M.; Nijssen, Tamara M. E.; Goodacre, Royston; Fowler, Stephen J. (2017): Exhaled breath analysis: a review of ‘breath-taking’ methods for off-line analysis. In: *Metabolomics* 13 (10). DOI: 10.1007/s11306-017-1241-8.
- Li, Ming; Ding, Jianhua; Gu, Haiwei; Zhang, Yan; Pan, Susu; Xu, Ning et al. (2013): Facilitated diffusion of acetonitrile revealed by quantitative breath analysis using extractive electrospray ionization mass spectrometry. In: *Sci Rep* 3 (1), S. 1205. DOI: 10.1038/srep01205.
- Löser, Benjamin; Grabenschröer, Alina; Pugliese, Giovanni; Sukul, Pritam; Trefz, Phillip; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram (2020): Changes of Exhaled Volatile Organic Compounds in Postoperative Patients Undergoing Analgesic Treatment: A Prospective Observational Study. In: *Metabolites* 10 (8). DOI: 10.3390/metabo10080321.
- Lourenço, Célia; Turner, Claire (2014): Breath Analysis in Disease Diagnosis: Methodological Considerations and Applications. In: *Metabolites* 4 (2), S. 465–498. DOI: 10.3390/metabo4020465.
- Luo, Jie; Min, Su (2017): Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. In: *Journal of pain research* 10, S. 2687–2698. DOI: 10.2147/JPR.S142889.
- Luque de Castro, M. D.; Fernández-Peralbo, M. A. (2012): Analytical methods based on exhaled breath for early detection of lung cancer. In: *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 38, S. 13–20. DOI: 10.1016/j.trac.2012.03.018.
- Macintyre, P. E.; Walker, S.; Power, I.; Schug, S. A. (2006): Acute pain management: scientific evidence revisited. In: *Br J Anaesth* 96 (1), S. 1–4. DOI: 10.1093/bja/aei295.
- MacLean, Robert Ross; Valentine, Gerald W.; Jatlow, Peter I.; Sofuoglu, Mehmet (2017): Inhalation of Alcohol Vapor: Measurement and Implications. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 41 (2), S. 238–250. DOI: 10.1111/acer.13291.
- Manolis, A. (1983): The diagnostic potential of breath analysis. In: *Clin Chem* 29 (1), S. 5–15.

- Mathew, Thalakkotur Lazar; Pownraj, Prabhahari; Abdulla, Sukhananazerin; Pullithadathil, Biji (2015): Technologies for Clinical Diagnosis Using Expired Human Breath Analysis. In: *Diagnostics* 5 (1), S. 27–60. DOI: 10.3390/diagnostics5010027.
- Mayhew, C. A.; Sulzer, P.; Petersson, F.; Haidacher, S.; Jordan, A.; Märk, L. et al. (2010): Applications of proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry for the sensitive and rapid real-time detection of solid high explosives. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 289 (1), S. 58–63. DOI: 10.1016/j.ijms.2009.09.006.
- McAllister, Stacy L.; Sinharoy, Pritam; Vasu, Megana (2020): Targeting Reactive Aldehyde Detoxification by Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) as a Treatment Strategy for Endometriosis. In: *bioRxiv*, 2020.01.30.927376. DOI: 10.1101/2020.01.30.927376.
- Meidert, Agnes S.; Saugel, Bernd (2017): Techniques for Non-Invasive Monitoring of Arterial Blood Pressure. In: *Front. Med.* 4, S. 231. DOI: 10.3389/fmed.2017.00231.
- Merskey, H. (1994): Logic, truth and language in concepts of pain. In: *Qual Life Res* 3 Suppl 1 (1), S69–76. DOI: 10.1007/BF00433379.
- Miekisch, Wolfram; Schubert, Jochen K.; Noeldge-Schomburg, Gabriele F. E. (2004): Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 347 (1-2), S. 25–39. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.04.023.
- Miekisch, W.; Schubert, J. (2006): From highly sophisticated analytical techniques to life-saving diagnostics: Technical developments in breath analysis. In: *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 25 (7), S. 665–673. DOI: 10.1016/j.trac.2006.05.006.
- Ming Li; Jianhua Ding; Haiwei Gu; Yan Zhang; Susu Pan; Ning Xu et al. (2013): Facilitated Diffusion of Acetonitrile Revealed by Quantitative Breath Analysis Using Extractive Electrospray Ionization Mass Spectrometry. In: *Sci Rep* 3 (1), S. 1–6. DOI: 10.1038/srep01205.
- Morisco, Filomena; Aprea, Eugenio; Lembo, Vincenzo; Fogliano, Vincenzo; Vitaglione, Paola; Mazzone, Giovanna et al. (2013): Rapid “Breath-Print” of Liver Cirrhosis by Proton Transfer Reaction Time-of-Flight Mass Spectrometry. A Pilot Study. In: *PLoS ONE* 8 (4), e59658. DOI: 10.1371/journal.pone.0059658.
- Müller, M.; Graus, M.; Ruuskanen, T. M.; Schnitzhofer, R.; Bamberger, I.; Kaser, L. et al. (2010): First eddy covariance flux measurements by PTR-TOF. In: *Atmospheric measurement techniques* 3 (2), S. 387–395. DOI: 10.5194/amt-3-387-2010.
- Nguyen, James T. (2019): Post-Operative Pain Control. In: James Chang (Hg.): *Global Reconstructive Surgery*. Edinburgh: Elsevier, S. 50–55.
- Obermeier, Juliane; Trefz, Phillip; Happ, Josephine; Schubert, Jochen K.; Staude, Hagen; Fischer, Dagmar-Christiane; Miekisch, Wolfram (2017): Exhaled volatile substances mirror clinical

- conditions in pediatric chronic kidney disease. In: *PLoS ONE* 12 (6), e0178745. DOI: 10.1371/journal.pone.0178745.
- Oehler, Beatrice; Kistner, Katrin; Martin, Corinna; Schiller, Jürgen; Mayer, Rafaela; Mohammadi, Milad et al. (2017): Inflammatory pain control by blocking oxidized phospholipid-mediated TRP channel activation. In: *Sci Rep* 7 (1), S. 5447. DOI: 10.1038/s41598-017-05348-3.
- O'Hara, M. E.; Fernández Del Río, R.; Holt, A.; Pemberton, P.; Shah, T.; Whitehouse, T.; Mayhew, C. A. (2016): Limonene in exhaled breath is elevated in hepatic encephalopathy. In: *J. Breath Res.* 10 (4), S. 46010. DOI: 10.1088/1752-7155/10/4/046010.
- Pauling, L.; Robinson, A. B.; Teranishi, R.; Cary, P. (1971): Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68 (10), S. 2374–2376. DOI: 10.1073/pnas.68.10.2374.
- Peaston, Robert T.; Weinkove, Cyril (2004): Measurement of catecholamines and their metabolites. In: *Annals of clinical biochemistry* 41 (Pt 1), S. 17–38. DOI: 10.1258/000456304322664663.
- Pellock, Samuel J.; Creekmore, Benjamin C.; Walton, William G.; Mehta, Naimee; Biernat, Kristen A.; Cesmat, Andrew P. et al. (2018): Gut Microbial β -Glucuronidase Inhibition via Catalytic Cycle Interception. In: *ACS Central Science* 4 (7), S. 868–879. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00239.
- Pleil, Joachim D.; Lindstrom, Andrew B. (1997): Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. In: *Clin Chem* 43 (5), S. 723–730. DOI: 10.1093/clinchem/43.5.723.
- Pogatzki-Zahn, Esther M.; Segelcke, Daniel; Schug, Stephan A. (2017): Postoperative pain-from mechanisms to treatment. In: *Pain Reports* 2 (2), e588. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000588.
- Power, I. (2011): An update on analgesics. In: *British Journal of Anaesthesia* 107 (1), S. 19–24. DOI: 10.1093/bja/aer126.
- Pugliese, Giovanni; Trefz, Phillip; Brock, Beate; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram (2019): Extending PTR based breath analysis to real-time monitoring of reactive volatile organic compounds. In: *The Analyst* 144 (24), S. 7359–7367. DOI: 10.1039/c9an01478k.
- Ragab, Fatma Abd El-Fattah; Eid, Nahed Mahmoud; Hassan, Ghaneya Sayed; Nissan, Yassin Mohammed (2012): Synthesis and anti-inflammatory activity of some benzofuran and benzopyran-4-one derivatives. In: *Chemical & pharmaceutical bulletin* 60 (1), S. 110–120. DOI: 10.1248/cpb.60.110.

- Raj, Vinit; Lee, Jintae (2020): 2H/4H-Chromenes-A Versatile Biologically Attractive Scaffold. In: *Frontiers in Chemistry* 8, S. 623. DOI: 10.3389/fchem.2020.00623.
- Ratcliffe, Norman; Wieczorek, Thomas; Drabinska, Natalia; Gould, Oliver; Osborne, Alan; Lacy Costello, Ben P. J. de (2020): A mechanistic study and review of volatile products from peroxidation of unsaturated fatty acids: an aid to understanding the origins of volatile organic compounds from the human body. In: *Journal of breath research*. DOI: 10.1088/1752-7163/ab7f9d.
- Richard D. Blondell; Mohammadreza Azadfard; Angela M. Wisniewski (2013): Pharmacologic Therapy for Acute Pain. In: *AFP* 87 (11), S. 766–772.
- Richtwert für Propan-1,2-diol (Propylenglykol) in der Innenraumluft : Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (2017). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (11), S. 1298–1304.
- Rogers, M. A. M.; Aronoff, D. M. (2016): The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22 (2), 178.e1-178.e9. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.003.
- Rogge, Dorothea E.; Nicklas, Julia Y.; Schön, Gerhard; Grothe, Oliver; Haas, Sebastian A.; Reuter, Daniel A.; Saugel, Bernd (2019): Continuous Noninvasive Arterial Pressure Monitoring in Obese Patients During Bariatric Surgery: An Evaluation of the Vascular Unloading Technique (Clearsight system). In: *Anesthesia and analgesia* 128 (3), S. 477–483. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003943.
- Romano, Andrea; Cappellin, Luca; Ting, Valentina; Aprea, Eugenio; Navarini, Luciano; Gasperi, Flavia; Biasioli, Franco (2014): Nosespace analysis by PTR-ToF-MS for the characterization of food and tasters: The case study of coffee. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 365-366, S. 20–27. DOI: 10.1016/j.ijms.2013.12.001.
- Roslund, Kajsa; Lehto, Markku; Pussinen, Pirkko; Groop, Per-Henrik; Halonen, Lauri; Metsälä, Markus (2019): On-line profiling of volatile compounds produced in vitro by pathogenic oral bacteria. In: *Journal of breath research* 14 (1), S. 16010. DOI: 10.1088/1752-7163/ab5559.
- Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram; Geiger, Klaus; Nöldge-Schomburg, Gabriele F. E. (2004): Breath analysis in critically ill patients: potential and limitations. In: *Expert review of molecular diagnostics* 4 (5), S. 619–629. DOI: 10.1586/14737159.4.5.619.
- Sethi, Shneh; Nanda, Ranjan; Chakraborty, Trinad (2013): Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. In: *Clinical Microbiology Reviews* 26 (3), S. 462–475. DOI: 10.1128/CMR.00020-13.

- Shin, Hye-Won; Umber, Brandon J.; Meinardi, Simone; Leu, Szu-Yun; Zaldivar, Frank; Blake, Donald R.; Cooper, Dan M. (2009): Acetaldehyde and hexanaldehyde from cultured white cells. In: *Journal of translational medicine* 7, S. 31. DOI: 10.1186/1479-5876-7-31.
- Singh, Surendra; Brocker, Chad; Koppaka, Vindhya; Chen, Ying; Jackson, Brian C.; Matsumoto, Akiko et al. (2013): Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. In: *Free radical biology & medicine* 56, S. 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010.
- Spofford, Christina M.; Hurley, Robert W. (2018): Preventive Analgesia. In: Honorio T. Benzon, Srinivasa Raja, Spencer S. Liu, Scott Fishman und Steven P. Cohen (Hg.): *Essentials of pain medicine*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 105-110.e1.
- Flaherty S. A. (1996). Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA journal*, 64(2), 133–140
- Suarez, F. L.; Furne, J. K.; Springfield, J.; Levitt, M. D. (2000): Morning breath odor: influence of treatments on sulfur gases. In: *Journal of dental research* 79 (10), S. 1773–1777. DOI: 10.1177/00220345000790100701.
- Sukul, Pritam; Oertel, Peter; Kamysek, Svend; Trefz, Phillip (2017): Oral or nasal breathing? Real-time effects of switching sampling route onto exhaled VOC concentrations. In: *J. Breath Res.* 11 (2), S. 27101. DOI: 10.1088/1752-7163/aa6368.
- Sukul, Pritam; Schubert, Jochen K.; Oertel, Peter; Kamysek, Svend; Taunk, Khushman; Trefz, Phillip; Miekisch, Wolfram (2016): FEV manoeuvre induced changes in breath VOC compositions: an unconventional view on lung function tests. In: *Scientific reports* 6, S. 28029. DOI: 10.1038/srep28029.
- Sukul, Pritam; Schubert, Jochen K.; Zanaty, Karim; Trefz, Phillip; Sinha, Anupam; Kamysek, Svend; Miekisch, Wolfram (2020): Exhaled breath compositions under varying respiratory rhythms reflects ventilatory variations: translating breathomics towards respiratory medicine. In: *Sci Rep* 10 (1), S. 14109. DOI: 10.1038/s41598-020-70993-0.
- Sukul, Pritam; Trefz, Phillip; Kamysek, Svend; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram (2015): Instant effects of changing body positions on compositions of exhaled breath. In: *J. Breath Res.* 9 (4), S. 47105. DOI: 10.1088/1752-7155/9/4/047105.
- Tang, Jen-Yang; Wu, Chang-Yi; Shu, Chih-Wen; Wang, Sheng-Chieh; Chang, Meng-Yang; Chang, Hsueh-Wei (2018): A novel sulfonyl chromen-4-ones (CHW09) preferentially kills oral cancer cells showing apoptosis, oxidative stress, and DNA damage. In: *Environmental toxicology* 33 (11), S. 1195–1203. DOI: 10.1002/tox.22625.
- Tangerman, Albert (2009): Measurement and biological significance of the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methanethiol and dimethyl sulfide in various biological

- matrices. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 877 (28), S. 3366–3377. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.05.026.
- Töreyn, Zehra Nur; Ghosh, Manosij; Göksel, Özlem; Göksel, Tuncay; Godderis, Lode (2020): Exhaled Breath Analysis in Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma: Systematic Review. In: *International journal of environmental research and public health* 17 (3). DOI: 10.3390/ijerph17031110.
- Treede, Rolf-Detlef; Rief, Winfried; Barke, Antonia; Aziz, Qasim; Bennett, Michael I.; Benoliel, Rafael et al. (2019): Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). In: *Pain* 160 (1), S. 19–27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
- Trefz, Phillip; Kamysek, Svend; Fuchs, Patricia; Sukul, Pritam; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram (2017): Drug detection in breath: non-invasive assessment of illicit or pharmaceutical drugs. In: *J. Breath Res.* 11 (2), S. 24001. DOI: 10.1088/1752-7163/aa61bf.
- Trefz, Phillip; Obermeier, Juliane; Lehbrink, Ruth; Schubert, Jochen K.; Miekisch, Wolfram; Fischer, Dagmar-Christiane (2019): Exhaled volatile substances in children suffering from type 1 diabetes mellitus: results from a cross-sectional study. In: *Scientific reports* 9. DOI: 10.1038/s41598-019-52165-x.
- Trefz, Phillip; Schmidt, Markus; Oertel, Peter; Obermeier, Juliane; Brock, Beate; Kamysek, Svend et al. (2013): Continuous real time breath gas monitoring in the clinical environment by proton-transfer-reaction-time-of-flight-mass spectrometry. In: *Analytical chemistry* 85 (21), S. 10321–10329. DOI: 10.1021/ac402298v.
- Trevisani, Marcello; Siemens, Jan; Materazzi, Serena; Bautista, Diana M.; Nassini, Romina; Campi, Barbara et al. (2007): 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (33), S. 13519–13524. DOI: 10.1073/pnas.0705923104.
- Truijen, Jasper; van Lieshout, Johannes J.; Wesselink, Wilbert A.; Westerhof, Berend E. (2012): Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 26 (4), S. 267–278. DOI: 10.1007/s10877-012-9375-8.
- Vos, J. J.; Poterman, M.; Mooyaart, E. A. Q.; Weening, M.; Struys, M. M. R. F.; Scheeren, T. W. L.; Kalmar, A. F. (2014): Comparison of continuous non-invasive finger arterial pressure monitoring with conventional intermittent automated arm arterial pressure measurement in patients under general anaesthesia. In: *Br J Anaesth* 113 (1), S. 67–74. DOI: 10.1093/bja/aeu091.

- Wallace, M. Ariel Geer; Pleil, Joachim D. (2018): Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods and instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols. In: *Analytica chimica acta* 1024, S. 18–38. DOI: 10.1016/j.aca.2018.01.069.
- Waller, Derek; Sampson, Tony (Hg.) (2018a): Medical pharmacology and therapeutics. Fifth edition. Place of publication not identified: Elsevier.
- Waller, Derek G.; Sampson, Anthony P. (2018b): Opioid analgesics and the management of pain. In: Derek Waller und Tony Sampson (Hg.): Medical pharmacology and therapeutics. Fifth edition. Place of publication not identified: Elsevier, S. 263–277.
- Wan Ahmad Jaafar Wan Yahaya; Sobihatun Nur Abdul Salam (2008): Smiley Faces: Scales Measurement for Children Assessment. In: 2nd International Malaysian Educational Technology Convention.
- Weiser, Thomas G.; Haynes, Alex B.; Molina, George; Lipsitz, Stuart R.; Esquivel, Micaela M.; Uribe-Leitz, Tarsicio et al. (2016): Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. In: *Bulletin of the World Health Organization* 94 (3), 201-209F. DOI: 10.2471/BLT.15.159293.
- White, Paul F. (2002): The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. In: *Anesthesia & Analgesia* 94 (3), S. 577–585. DOI: 10.1097/00000539-200203000-00019.
- White, Paul F. (2005): The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. In: *Anesthesia & Analgesia* 101 (5 Suppl), S5-22. DOI: 10.1213/01.ANE.0000177099.28914.A7.
- Xie, Li; Chen, Liqin; Gu, Pan; Wei, Lanlan; Kang, Xuejun (2018): A Convenient Method for Extraction and Analysis with High-Pressure Liquid Chromatography of Catecholamine Neurotransmitters and Their Metabolites. In: *Journal of visualized experiments : JoVE* (133). DOI: 10.3791/56445.
- Yokoi, Aya; Maruyama, Takayuki; Yamanaka, Reiko; Ekuni, Daisuke; Tomofuji, Takaaki; Kashiwazaki, Haruhiko et al. (2015): Relationship between acetaldehyde concentration in mouth air and tongue coating volume. In: *Journal of Applied Oral Science* 23 (1), S. 64–70. DOI: 10.1590/1678-775720140223.
- Yokose, Masashi; Mihara, Takahiro; Takaya, Masahiro; Yamamoto, Takumi; Saigusa, Yusuke; Takaki, Shunsuke; Goto, Takahisa (2019): The perfusion index measured by the pulse oximeter affects the agreement between ClearSight and the arterial catheter-based blood pressures: A prospective observational study. In: *PLOS ONE* 14 (7), e0219511. DOI: 10.1371/journal.pone.0219511.

- Zambelli, Vanessa O.; Gross, Eric R.; Chen, Che-Hong; Gutierrez, Vanessa P.; Cury, Yara; Mochly-Rosen, Daria (2014): Aldehyde dehydrogenase-2 regulates nociception in rodent models of acute inflammatory pain. In: *Science translational medicine* 6 (251), 251ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009539.
- Zaslansky, Ruth; Chapman, C. Richard; Baumbach, Philipp; Bytyqi, Adem; Castro Lopes, José M.; Chetty, Sean et al. (2019): Improving perioperative pain management: a preintervention and postintervention study in 7 developing countries. In: *Pain Reports* 4 (1), e705. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000705.
- Zhang, Yingmei; Ren, Jun (2011): ALDH2 in alcoholic heart diseases: molecular mechanism and clinical implications. In: *Pharmacology & therapeutics* 132 (1), S. 86–95. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.05.008.

9 Anhang

9.1 Thesen

- I Die Behandlung von postoperativen Schmerzen stellt einen wichtigen Bereich der Medizin dar, um das Leiden zu verringern, chronische Schmerzen zu verhindern und den Heilungsprozess und die Lebensqualität zu verbessern.
- II Für die optimale Behandlung von Schmerzen stehen bislang keine geeigneten objektiven Messverfahren zur Verfügung.
- III Die Analyse der Ausatemluft von Patienten kann ein wichtiges Mittel zur Diagnostik und Überwachung von physiologischen und pathologischen Prozessen im menschlichen Körper sein. Volatile organische Substanzen können als Marker für metabolische Prozesse dienen.
- IV Die PTR-ToF-MS ist ein geeignetes Verfahren, um im klinischen Umfeld nicht-invasive Messungen von volatilen organischen Substanzen durchzuführen.
- V Um einen Zusammenhang zwischen der Konzentrationsänderung volatiler organischer Substanzen in der Ausatemluft sowie der Änderung der Schmerzintensität festzustellen, wurden postoperativ bei 20 Patienten vor und im Intervall (nach 15 sowie 30 Minuten) nach der intravenösen Gabe von Piritramid Messungen durchgeführt.
- VI Während der Gabe von Piritramid zeigten einige der gemessenen volatilen organischen Substanzen eine signifikante Änderung ihrer Konzentrationen. Hier zu nennen sind Acetonitril, Acetaldehyd, Ethanol, Methanthiol, Propanol, Benzol, 1-Butanethiol, Hexenal und Benzopyran.
- VII Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Konzentrationsänderung der Aldehyde, welche einen Marker für oxidativen Stress darstellen, sowie der Intensitätsänderung der Schmerzen festgestellt werden.
- VIII Es wurden zudem Einflussgrößen bestimmt, wie hämodynamische Parameter und Katecholaminkonzentrationen im Blut. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des systolischen sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks während der Gabe von Piritramid. Die Konzentration des Noradrenalin im Blut sank analog zur Schmerzintensität ab.
- IX Diese Studie hat einen Beitrag dazu geliefert, volatile Marker für die Schmerzanalyse zu detektieren, deren Veränderungen bei der Erfassung und Quantifizierung von Schmerzen hilfreich sein können. Sie unterstützt zudem die Notwendigkeit von weiterführenden Studien, um die Ergebnisse zu validieren.

9.2 Erklärung über die selbstständige Verfassung der Arbeit

Ich, Alina Grabenschröer, versichere hiermit eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema

„Konzentrationsprofile flüchtiger Verbindungen in der Atemluft von postoperativen Patienten mit Analgetikabedarf“

selbstständig und ohne die Nutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen wurden, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich bin mir darüber bewusst, dass bei der Abgabe einer falschen Versicherung diese Arbeit als nicht bestanden gilt.

Hannover, den 01.11.2024

Alina Grabenschröer

9.3 Wissenschaftlicher Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wird hier auf eine Darstellung des Lebenslaufes verzichtet.

9.4 Veröffentlichungen aus der Arbeit

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Löser, B.; Grabenschröer, A.; Pugliese, G.; Sukul, P.; Trefz, P.; Schubert, J.K.; Miekisch, W.

Changes of Exhaled Volatile Organic Compounds in Postoperative Patients Undergoing Analgesic Treatment: A Prospective Observational Study.

Publiziert in „*Metabolites*“ 2020, 10, 321. <https://doi.org/10.3390/metabo10080321>

9.5 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Jochen Schubert für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine engagierte Betreuung. Er hat mich in die klinische Forschung eingeführt, mich bei Fragen und Problemen aller Art unterstützt und mit seinen Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Dr. Benjamin Löser und Dr. Wolfram Miekisch danke ich für die Studienkoordination und die geduldige Einarbeitung in das Projekt sowie den für mich sehr wertvollen Austausch in der gesamten Zeit dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch beim gesamten Team der Arbeitsgemeinschaft RoMBAT bedanken. Hervorzuheben sind dabei besonders Dr. Pritam Sukul, Dr. Giovanni Pugliese sowie Dr. Phillip Trefz, die mir bei Problemen bezüglich der Technik und Statistik, insbesondere während der laufenden Studie im Aufwachraum jederzeit zur Seite standen. Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeiter/-innen des Aufwachraums der Universitätsklinik Rostock für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.