

Aus der Klinik für Pädiatrie und Neonatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. M. Zemlin

**Nicht-invasive Diagnostik in der Neonatologie: Messung von
volatilen organischen Verbindungen in der Inkubatoratmosphäre
von Frühgeborenen und Identifikation charakteristischer
Metaboliten im klinischen Setting**

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2022

vorgelegt von:

Annika Scheuerle

geb. am 28.08.1996 in Albstadt

Tag der Promotion: 23.02.2023

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Volk

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
1 ZUSAMMENFASSUNG	1
1 ABSTRACT	3
2 EINLEITUNG	5
2.1 Medizinische Herausforderungen bei Frühgeborenen	5
2.2 Medikamentöse Therapie von Frühgeborenen	8
2.2.1 Antibiotika	8
2.2.2 Glucocorticoide.....	11
2.2.3 Sonstige.....	13
2.3 Das MCC-IMS als neues Diagnoseverfahren in der Neonatologie	19
2.4 Ziel der Arbeit / Fragestellung.....	24
3 MATERIAL UND METHODE	25
3.1 Material.....	25
3.1.1 Geräte.....	25
3.1.2 Verbrauchsmaterialien	26
3.1.3 Software	26

3.1.4	Medikamente.....	27
3.2	Methoden	28
3.2.1	Ionenmobilitätsspektrometrie.....	28
3.2.2	Probengewinnung	29
3.2.2.1	Ethik.....	29
3.2.2.2	Probanden	29
3.2.2.3	Messaufbau des IMS.....	30
3.2.3	Auswertung	33
3.2.3.1	Auswertung der IMS-Daten mit VisualNow	33
3.2.3.2	Sets und Übersicht der Messungen	36
3.2.4	Statistische Verfahren	39
3.2.4.1	Entscheidungsbaum	39
3.2.5	Substanzdatenbank.....	39
4	ERGEBNISSE	40
4.1	Messungen der Inkubatoratmosphäre	40
4.1.1	Dexamethason- Hydrocortison- Vergleich	42
4.1.2	Heparin.....	47
4.1.3	Gentamycin	49
4.1.4	Ampicillin/Sulbactam (Unacid).....	50
4.1.5	Miconazol (Infectosoor).....	53
4.1.6	1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin).....	56
4.1.7	Pantoprazol	59
4.1.8	Phenobarbital-Neurax (Luminal).....	61
4.1.9	Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus (Infloran)	62
4.1.10	Furosemid (Lasix).....	63
4.1.11	KCl.....	65

5	DISKUSSION	70
5.1	Methodik.....	70
5.1.1	Messung der Inkubatoratmosphäre	70
5.1.2	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	72
5.1.3	Statistik	74
5.2	Diskussion der Ergebnisse	75
5.2.1	Entscheidungsbäume.....	75
5.2.2	Substanzen zugeordnete Peaks.....	76
5.2.3	Weitere relevante Peaks	83
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN / KONKLUSIONEN	84
	LITERATUR	IX
	DANKSAGUNG	XX
	LEBENS LAUF	XXI
	ANHANG	XXII
	Ethikvotum.....	XXII
	Einwilligung	XXIV
	Case Report Form.....	XXV
	Originallayer.....	XXVIII
	Modifiziertes Layer	XXX

Abkürzungsverzeichnis

⁶³ Ni.....	<i>radioaktives 63-Nickelisotop</i>
Abb.	<i>Abbildung</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
BPD	<i>bronchiopulmonale Dysplasie</i>
CRF	<i>case report form</i>
DEX.....	<i>Dexamethason</i>
EDMON	<i>exhaled drug monitor</i>
EKG.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
GC-MS	<i>Gaschromatographie mit Massenspektrometriekoppelung</i>
GEN.....	<i>Gentamycin</i>
HEP	<i>Heparin</i>
HIT 2	<i>heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2</i>
HYD	<i>Hydrocortison</i>
IFL.....	<i>Infloran</i>
IMS.....	<i>ion mobility spectrometry (Ionenmobilitätsspektrometer)</i>
INF	<i>Infektosoor</i>
IRM	<i>inverse reduced mobility</i>
KBE.....	<i>koloniebildende Einheit</i>
KCl	<i>Kaliumchlorid, Kaliumchlorid</i>
KCL.....	<i>KCl</i>
LAS	<i>Lasix</i>
LUM	<i>Luminal</i>
MCC	<i>multi-capillary column (Multikapillarsäule)</i>
mV	<i>Millivolt</i>
n.s.	<i>nicht signifikant</i>
NPV	<i>negativer prädiktiver Wert</i>
PANT	<i>Pantoprazol</i>
PPV.....	<i>positiver prädiktiver Wert</i>
PTT.....	<i>partielle Thromboplastinzeit</i>
RDS	<i>respiratory distress syndrom</i>
RIP.....	<i>reactant ion peak</i>
SARS-CoV-2.....	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>

Tab..... *Tabelle*
THEO *Theophyllin*
UNA *Unacid*
VGL..... *Vergleichsgruppe*
VOC *volatile organic compound (Volatile organische Verbindung)*
WHO *world health organisation (Weltgesundheitsorganisation)*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau MCC-IMS	21
Abbildung 2 Vergleich IMS Verfahren; modifizierte Darstellung nach [23]	22
Abbildung 3 Aufbau MCC-IMS auf Station	31
Abbildung 4 Sequenz Inkubator Kind.....	32
Abbildung 5 Sequenz Feuchte Null (FN).....	32
Abbildung 6 zweidimensionale Heatmap.....	34
Abbildung 7 Gentamycin Peak P40	35
Abbildung 8 Entscheidungsbaum Pantoprazol (a) und Beschreibung (b)	60
Abbildung 10 Entscheidungsbaum Lasix (a) und Beschreibung (b).....	64
Abbildung 12 Entscheidungsbaum KCl (a) und Beschreibung (b).....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Geräte	25
Tabelle 2 Verbrauchsmaterial	26
Tabelle 3 Software.....	26
Tabelle 4 Medikamente	27
Tabelle 5 Technische Merkmale und Messeinstellung des MCC-IMS.....	28
Tabelle 6 Übersicht Medikamente	37
Tabelle 7 Übersicht Messzeiten	38
Tabelle 8 Übersicht signifikante Peaks	40
Tabelle 9 Peaks Dexamethason Vergleichsgruppe	42
Tabelle 10 Peaks Hydrocortison Vergleichsgruppe	43
Tabelle 11 Peaks Dexamethason und Hydrocortison.....	45
Tabelle 12 Peaks Heparin Vergleichsgruppe	47
Tabelle 13 Peaks Gentamycin Vergleichsgruppe.....	49
Tabelle 14 Peaks Unacid Vergleichsgruppe.....	50
Tabelle 15 Peaks Infektosoor Vergleichsgruppe	53
Tabelle 16 Infektosoor: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks	55
Tabelle 17 Peaks Theophyllin Vergleichsgruppe.....	56
Tabelle 18 Theophyllin: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks	58
Tabelle 19 Peaks Pantoprazol Vergleichsgruppe	59
Tabelle 20 Vierfeldertafel Pantoprazol Vergleichsgruppe	60
Tabelle 21 Peaks Luminal Vergleichsgruppe.....	61
Tabelle 22 Peaks Infloran Vergleichsgruppe	62
Tabelle 23 Peaks Lasix Vergleichsgruppe	63

Tabelle 24 Vierfeldertafel Lasix.....	64
Tabelle 25 Peaks KCl Vergleichsgruppe.....	65
Tabelle 26 KCl: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks.....	67
Tabelle 27 Vierfeldertafel KCl.....	69
Tabelle 28 Peak L33 Dodecan Übersichtstabelle.....	77
Tabelle 29 Peak P5 Benzaldehyd Übersichtstabelle	78
Tabelle 30 Peak P154 Nonanal Übersichtstabelle.....	79
Tabelle 31 Peak P25 2-Octanole (M) Übersichtstabelle	80
Tabelle 32 Peak P40 Decanal Übersichtstabelle	81
Tabelle 33 Peak P60 Undecanal Übersichtstabelle	82
Tabelle 34 Originallayer „180726_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_layer.xls“	XXVIII
Tabelle 35 modifiziertes Layer „200519_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_EK_layer.xls“.....	XXX

1 Zusammenfassung

Frühgeborene stellen ein besonders vulnerables Patientenkollektiv dar, das häufig medikamentös therapiert werden muss. Die Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei Frühgeborenen unterscheidet sich jedoch grundlegend von der Erwachsener, weshalb die korrekte Dosierung der Medikamente eine besondere Herausforderung darstellt. Ein adäquater Medikamentenspiegel ist für die Therapie essenziell und kann über Leben und Tod entscheiden. Derzeit kann der Medikamentenspiegel nur mittels Serumspiegel kontrolliert werden. Hierfür wird eine Blutentnahme benötigt, welche allerdings aufgrund des geringen Gesamtblutvolumens der Frühgeborenen stark limitiert ist. Bei der Etablierung nicht invasiver Diagnostikverfahren spielt die Detektion volatiler organischer Verbindungen (VOCs) zunehmend eine wichtige Rolle. Alternative nicht invasive Methoden zur Detektion von Metaboliten in Form von VOCs wären ein Meilenstein in der medizinischen Versorgung von Frühgeborenen.

Das multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer (MCC-IMS) stellt eine kostengünstige, leicht anwendbare und mobil einsetzbare Methodik zur Detektion von VOCs dar. Im MCC-IMS wird jeder VOC ionisiert und generiert ein elektrisches Signal, das auf einer sogenannten Heatmap anhand der Driftzeit im IMS und der Retentionszeit in der Multikapillarsäule einem Peak zugeordnet werden kann. Die Signalstärke des Peaks ist dabei proportional zur Stoffkonzentration in der Probe. Das MCC-IMS arbeitet mit Umgebungsdruck und kann im Gegensatz zu bereits etablierten Verfahren, wie der Gaschromatografie, direkt am Patientenbett eingesetzt werden.

VOCs können aus der Umgebungsluft verschiedenster Probenmaterialien wie Urin, Ausatemluft oder - wie in dieser Arbeit - aus der Inkubatoratmosphäre gewonnen werden. Die Inkubatoratmosphäre ist eine einfach zugängliche Probenquelle, da sie über Portöffnungen in den Inkubatoren gewonnen werden kann. Die Öffnung der Inkubatortüren ist daher für die Probenentnahme nicht notwendig und das in sich geschlossene System um den Patienten wird nicht mit der Raumluft vermischt. Die Arbeitsgruppe der Neonatologie der Universität des Saarlandes hat die Messung von VOCs in der Inkubatoratmosphäre als neue Methode entwickelt. So konnten die VOC-Profile belegter und unbelegter Inkubatoren voneinander unterschieden werden. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein hohes Potenzial zur Detektion von Biomarkern aus diesem Probenmaterial besteht.

Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, ob die Gabe eines Medikamentes einen Einfluss auf das VOC-Profil der Inkubatoratmosphäre hat. Außerdem wird die Zuordnung von einzelnen oder mehreren VOCs zu Substanzen bzw. zu Medikamenten sowie die Unterscheidung zwischen Medikamenten einer Wirkstoffgruppe anhand von VOCs angestrebt.

Insgesamt wurden 155 Messungen der Inkubatoratmosphären von 32 Kindern durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche und der Aufenthalt auf der Frühgeborenen-Intensivstation der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am UKS Homburg in einem Inkubator vom Typ Thermocare Vita (WY2402, Weyer GmbH, Kürten-Herweg, Germany). Zunächst wurden Messungen von Kindern, denen ein bestimmtes Medikament verabreicht wurde, mit Messungen von Kindern, die dieses nicht erhalten hatten, in Sets gruppiert. 141 Messungen wurden weitergehend analysiert. Es wurden 12 Medikamente ausgewählt, die z.T. Spiegelkontrollen erforderlich machen. Von den insgesamt 334 ermittelten, potenziell unterschiedlichen Peaks (sog. „Level U“) erreichten 15 Peaks nach Bonferroni-Korrektur eine Signifikanz. Diese 15 Peaks sind bei Kindern identifiziert worden, die Miconazol, 1,3-Dimethylxanthin und Kaliumchlorid (KCl) zu finden. Drei dieser signifikant unterschiedlichen Peaks konnten mithilfe einer Datenbank spezifischen Substanzen zugeordnet werden. Neun nach „Level U“ potenziell unterschiedliche Peaks konnten mithilfe einer Datenbank ebenfalls Substanzen zugeordnet werden bzw. zeigten eine hohe Übereinstimmung mit diesen. Wir konnten durch den Einsatz von Entscheidungsbäumen Kinder, die Pantoprazol, Furosemid oder KCl erhalten haben, von der jeweiligen Vergleichsgruppe unterscheiden. Die Sensitivität liegt bei allen drei Entscheidungsbäumen bei 100 %, ebenso der negative prädiktive Wert. Die Spezifität liegt zwischen 86 und 90 % und der positive prädiktive Wert zwischen 84 und 90 %.

Diese Arbeit versucht erstmals mithilfe der Inkubatoratmosphäre von Frühgeborenen Informationen über verabreichte Medikamente zu gewinnen. Mit einem MCC-IMS durchgeführte Messungen bestätigen, dass die Inkubatoratmosphäre von Frühgeborenen Informationen über verabreichte Medikamente liefert. Mit dem hier etablierten Messprotokoll können Folgestudien durchgeführt werden.

Mit dieser Arbeit wurde die Basis gelegt, zukünftig Medikamentenspiegel bei Frühgeborenen potenziell ohne invasive Methoden tagesaktuell und bettseitig bestimmen zu können.

1 Abstract

Premature infants are a particularly vulnerable group of patients who frequently require drug therapy. However, their pharmacokinetics are fundamentally different from those of adults, making the correct dosing of medications a particular challenge. Still, adequate drug levels are essential for therapy and can make the difference between life and death. Currently, the only way to monitor drug levels is to check serum levels in the patient's blood. This requires a blood sample, which is very limited due to the low total blood volume of preterm infants. In modern research, so-called volatile organic compounds (VOCs) are increasingly playing an important role in the establishment of non-invasive diagnostic methods. Alternative non-invasive methods for the detection of metabolites in the form of VOCs would be a milestone in the medical care of premature infants.

The multi-capillary column-ion mobility spectrometer (MCC-IMS) is a cost-effective, easily transportable and mobile method for the detection of VOCs. In the MCC-IMS, each VOC is ionized and generates an electrical signal that can be assigned to a peak on a so-called heat map based on the drift time in the IMS and the retention time in the multicapillary column. The signal strength of the peak is proportional to the substance concentration of the sample. The MCC-IMS operates at ambient pressure and, in contrast to established methods such as gas chromatography, can be used directly at the bedside.

The measured VOCs can be obtained from the ambient air of various sample materials such as urine, exhaled air or, like in this work, from the incubator atmosphere. The incubator atmosphere is an easily accessible sample source because it can be obtained through port openings in the incubators without having to open the incubator and mix the self-contained system around the patient with the surrounding room air. The working group of the neonatology department of Saarland University has already established the measurement of VOCs in the incubator atmosphere as a method. Thus, the VOC profiles of occupied and unoccupied incubators could be distinguished from each other. This promising basis offers reason to believe that there is a high potential for the detection of biomarkers from this sample material.

The aim of this work is to distinguish the VOC profile of an incubator atmosphere of a child who has been administered a drug from the VOC profile of an incubator atmosphere of a child who has not received this drug. In addition, the question arises whether individual drugs or drug groups can be assigned to one or more VOCs and whether the VOCs of a drug group differ from each other. The assignment of VOCs to a substance would be desirable.

A total of 155 measurements of the incubator atmospheres of 32 infants were performed. The inclusion criteria of the participants included a birth before the completed 37th week of pregnancy and the stay in the pediatric intensive care unit of the University Hospital Homburg in an incubator of the type Thermocare Vita (WY2402, Weyer GmbH, Kürten-Herweg, Germany). First, measurements from children who were administered a specific drug were grouped into sets with measurements from children who did not receive this drug. 141 measurements were analyzed further. The selection of medications was limited to 12 substances, choosing both commonly used medications and medications whose use in neonatology is considered critically. Of the total 334 peaks identified as tending to differ (by so called level U), 15 peaks were significant after Bonferroni correction. These 15 peaks were found in the miconazole, 1,3-Dimethylxanthine, and potassium chloride (KCl) sets. Three of these peaks could be assigned to specific substances using a database. Nine potentially different peaks according to "level U" could also be assigned to substances with the aid of a database or showed a high level of agreement with them. By using decision trees, we were able to distinguish children who received pantoprazole, furosemide or KCl from the respective comparison group. The sensitivity and the negative predictive value are 100 % for all three decision trees. The specificity is between 86 and 90 % and the positive predictive value is between 84 and 90 %.

This work attempts for the first time to obtain information about administered drugs using the incubator atmosphere of premature infants. Measurements performed with a MCC-IMS confirm that the incubator atmosphere of premature infants provides information about administered drugs. Follow-up studies can be performed using the measurement protocol established here.

This work shows the potential to determine drug levels on a daily basis without invasive methods in the future.

2 Einleitung

2.1 Medizinische Herausforderungen bei Frühgeborenen

Weltweit wurden im Jahr 2014 mehr als 14,8 Millionen Kinder vor der 36+6 Schwangerschaftswoche entbunden und sind nach Definition der WHO (World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation) Frühgeborene [109]. In Deutschland ist die Zahl der Frühgeborenen im Zeitraum zwischen 2008 und 2017 um 21 Prozent gestiegen [36]. Die Frühgeburtlichkeit ist die führende Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren und konfrontiert die überlebenden Kinder und ihre Familien häufig lebenslang mit gesundheitlichen Konsequenzen [18]. Der kindliche Organismus ist durch die frühe Geburt in vielerlei Hinsicht unreif und dementsprechend vulnerabel. Neben der erhöhten Anfälligkeit für eine Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis und Lungenversagen (Respiratory distress syndrom; RDS) im Vergleich zu normalgewichtigen und reif geborenen Kindern [21, 116] können auch neurologische Defizite auftreten. Die Entwicklung und das Wachstum des Gehirns finden vor allem in den letzten sechs bis acht Wochen der Schwangerschaft statt. Durch die frühe Geburt wird diese intrauterine Phase auf die Zeit nach der Geburt verschoben [70]. Langzeitfolgen wie Verhaltensauffälligkeiten und neurologische Einschränkungen können auftreten [107].

Um frühzeitig eine Gesundheitsgefährdung zu erkennen und Gegenmaßnahmen einleiten zu können, ist eine intensivmedizinische Betreuung Frühgeborener unerlässlich. Dazu gehört eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter, eine laufende Erhebung des Gesundheitsstatus, sowie die Einleitung und Erfolgskontrolle einer adäquaten Therapie. So wird die elektrische Herzaktivität über EKG-Klebelektroden auf der Haut und die Sauerstoffsättigung durch ein Pulsoxymeter am Fuß des Kindes erfasst und in Echtzeit auf Monitoren dargestellt. Zusätzlich können aus diesen Daten weitere Parameter wie die Atemfrequenz oder die Herzfrequenz abgeleitet werden. Zu den am häufigsten verwendeten Diagnoseverfahren gehören bildgebende Verfahren wie das Röntgen, die Sonografie oder die Untersuchung von beispielsweise Blut- und Gewebeproben, Liquor, Sekreten und Exkreten. Neben bekannten Risiken aus der Erwachsenenmedizin, wie die Strahlenbelastung bei einer Röntgenaufnahme, gibt es bei Frühgeborenen noch zusätzliche Komplikationen zu beachten: Durch eine Venenpunktion kann eine Hirnblutung oder eine transfusionspflichtige Anämie provoziert werden [27, 100]. In den letzten Jahren konnten mehrere Studien darstellen, dass das unreife Nervensystem von Frühgeborenen

Schmerzen anders verarbeitet und wiederholte Schmerzreize dauerhafte Folgen für die Entwicklung des Gehirns und die Schmerzverarbeitung haben können [30, 105, 107]. Zusätzlich bedeutet eine venöse Blutentnahme auch eine weitere potenzielle Eintrittspforte für Keime [59, 116]. Trotz dieser negativen Auswirkungen sind die Untersuchungen von Blut, Liquor oder anderen Proben zurzeit unabdingbar, um potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen rechtzeitig entdecken und behandeln zu können.

Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist die kindliche Sepsis: Unter Frühgeborenen gilt die Sepsis als dritthäufigste Todesursache neben den Komplikationen der Unreife und dem RDS [78]. Derzeit liegt keine einheitliche internationale Definition der Sepsis in der Neonatologie vor. Allgemein kann sie als systemische entzündliche Reaktion auf eine Infektion angesehen werden, bei der sich Bakterien in üblicherweise sterilen Kompartimenten des Körpers wie Blut oder Liquor vermehren [9, 117].

Die Sepsis stellt mit ihren unspezifischen Symptomen ein gefährliches Krankheitsbild dar, das für Neugeborene innerhalb weniger Stunden tödlich enden kann. Die derzeit einzige quantitative Methode zur sicheren Diagnostik einer bakteriellen Infektion ist die Blut- oder Liquorentnahme und eine anschließende Kultur [28, 98]. Problematisch ist diese Blutentnahme bei Neugeborenen mit einem geringen Körpergewicht deshalb, weil ihr Gesamtblutvolumen nur eine geringe Frequenz an Blutentnahmen zulässt. Der Erregernachweis wird bei Kindern und Erwachsenen in der Regel anhand mehrere Blutproben von jeweils 20 - 30 ml Blut durchgeführt. Bei sehr leichten Frühgeborenen sind einzelne Probeentnahmen von mindesten 1 ml möglich, die Wahrscheinlichkeit ein falsch negatives Ergebnis zu erhalten steigt jedoch an [98]. Die Probengewinnung für Laboruntersuchungen ist der Hauptfaktor für exogen bedingte transfusionspflichtige Anämien von Frühgeborenen. In den USA erhalten 90 % der Frühgeborenen unter einem Kilogramm Geburtsgewicht mindestens eine Bluttransfusion während ihres Klinikaufenthaltes [100]. Je kleiner und leichter ein Frühgeborenes ist, desto häufiger ist es kritisch krank und benötigt eine umfangreiche Überwachung der Blutgase, Elektrolyte oder ein frequentes Anlegen von Blutkulturen. Für die Gewinnung dieser Parameter sind regelmäßige Blutentnahmen unabdingbar. Somit sollte immer eine kritische Abwägung zwischen notwendigen Blutentnahmen für eine optimale Therapie und vermeidbaren Entnahmen unterschieden werden [100].

Wurde eine Blutkultur bei einem Verdacht auf eine Sepsis angelegt, müsste bis zum Beginn einer gezielten Antibiotkatherapie 36 und mehr Stunden gewartet werden, was dem Prinzip „*hit hard and fast*“ der Antibiotikagabe widerspricht. Deshalb wird bereits vor Eintreffen der

Testergebnisse ein Breitbandantibiotikum verabreicht, das später gegebenenfalls abgesetzt, umgestellt oder weitergegeben wird. Risiken dieser Methode sind, dass eine Verabreichung ohne nachgewiesene Infektion zur Generierung von multiresistenten Erregerstämme führen kann, dem Kind schadet und den Krankenhausaufenthalt des Kindes unnötig verlängert. Multiresistente Erreger und der inadäquate Einsatz von Antibiotika stellen ein zentrales Problem in der Intensivversorgung dar [101]. Hierbei sollten immer toxische Folgen des Wirkstoffs mit zu geringen Dosen und dem damit verbundenen ausbleibendem Effekt abgewogen werden [45, 51]. Die Dosierung hängt von vielen individuellen Faktoren wie Geburtsgewicht, Nierenfunktion und Infektfokus ab, was eine allgemeine Empfehlung erschwert. Zudem kommt es in den ersten Lebensstagen zu schnellen Veränderungen des Körpers und seiner Physiologie, wie beispielsweise die Gewichtszunahme nach einem initialen Gewichtsverlust. Derzeit gibt es keine wissenschaftlich gesicherten Dosierungsempfehlungen, vielmehr werden interne Leitlinien verwendet. Die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) veröffentlichte am 30.03.2021 überarbeitete Leitlinien, die unterstreichen, dass es derzeit keinen einheitlichen internationalen Goldstandard mit wissenschaftlicher Grundlage zur Diagnose und Therapie bakterieller Infektionen bei Neugeborenen gibt [2, 117].

Da die meisten Medikamente aufgrund einer mangelnden Zulassung für Neugeborene und Kinder im *Off-Label-Use* verschrieben werden, gibt es in der Regel keine Dosisempfehlung der Arzneimittelhersteller. Den behandelnden Ärzten fehlt für eine fundierte Entscheidung zum einen die wissenschaftliche Grundlage, die sie mit entsprechenden Daten versorgt und mit deren Hilfe sie eine individuell angepasste Dosierungsempfehlung aussprechen können und zum anderen die Möglichkeit, den Wirkstoffspiegel ohne regelmäßige Blutentnahmen kontrollieren zu können.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über häufig in neonatologischen Intensivstationen eingesetzte Medikamente und solche Medikamente gegeben, die in der Pharmakotherapie von Neugeborenen kritisch zu hinterfragen sind. Diese Übersicht dient dem besseren Verständnis der Arbeit und stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit der Anwendung in der Neonatologie.

2.2 Medikamentöse Therapie von Frühgeborenen

2.2.1 Antibiotika

Ampicillin-Sulbactam (Unacid):

Unacid ist der Handelsname eines Breitbandantibiotikums, das aus Ampicillin und Sulbactam in einem Verhältnis von 2:1 zusammengesetzt ist und parenteral verabreicht wird [71].

Ampicillin ist ein Aminopenicillin. Durch den Austausch mit Ampicillin wird das Enzym D-Alanin-Transpeptidase, das für die Synthese der Mureinschicht benötigt wird, blockiert. Das Peptidoglycan Murein bildet die Hauptkomponente der Bakterienzellwand und ist für deren Stabilität verantwortlich [81]. Murein ist kein Bestandteil der menschlichen Zelle, weshalb Ampicillin nur die Bakterienzelle schädigt.

Sulbactam ist ein semisynthetisches Sulfon-Derivat des Penicillins und besitzt selber keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung. In seiner Funktion als β -Lactamase Inhibitor erweitert es aber das Spektrum von Ampicillin um die der β -Lactamase produzierenden Bakterien. Dieses Enzym wird von Bakterien gebildet, um Antibiotika vom β -Lactam Typ zu hydrolysieren und damit für das Bakterium unschädlich zu machen. Sulbactam wird von den Bakterien zunächst nur als normales Substrat wahrgenommen und kann durch eine Reaktion mit einer aktiven Gruppe ein Acylenzym bilden. Diese Interaktion kann zu mehreren Produkten führen; zum einen zu kleineren Produkten, zu einer vorübergehenden Blockierung oder zu einer irreversiblen Hemmung des Enzyms. Insgesamt kann Sulbactam in der Kombination mit Ampicillin die antimikrobielle Wirkung um das vier bis 32-fache steigern [81].

Dank seines breiten Spektrums bietet sich Unacid sehr gut bei Mischinfektionen an. Zuverlässig wirkt es beispielsweise gegen Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Campylobacter, β -Laktamasebildner und gramnegativen Keimen [35]. Damit eignen sie sich zur Therapie der Early onset sepsis (EOS) und können bei einer Late onset sepsis (LOS) als erste Stufe einer Therapie gemeinsam mit Gentamycin eingesetzt werden [117].

Die Pharmakokinetik von Ampicillin und Sulbactam ist in etwa gleichzusetzen. Die mittlere Plasmahalbwertszeit der beiden Wirkstoffe beträgt ca. eine Stunde. Da die Hauptelimination durch renale Ausscheidung stattfindet, kann die Halbwertszeit durch eine verzögerte Elimination über die glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion verlängert werden. Bei Neugeborenen im Alter unter einer Woche und Frühgeborenen sollte beachtet werden, dass es durch das

noch nicht vollständig entwickelte Harnsystem zu signifikanten Verlängerungen der Halbwertszeit kommen kann [14, 71, 84].

Für den Einsatz in der Neonatologie wird Unacid parenteral verabreicht. Die Einzeldosisempfehlung laut AWMF (Stand 30.03.2021) liegt bei 25 mg / kg Körpergewicht Ampicillin und einem Dosisintervall von zwölf Stunden, wobei stets die Herstellerangaben beachtet werden sollten [117].

Nebenwirkungen wie Durchfall (häufig), gastrointestinale Beschwerden und Exantheme (selten) können während der Behandlung auftreten. Kontraindiziert ist die Behandlung mit Unacid bei Vorliegen einer Penicillinallergie und infektiöser Mononukleose [35, 65].

Gentamycin (= Gentamicin):

Gentamycin gehört zu den Aminoglykosid Antibiotika und ist damit ein Mittel der Wahl bei Infektionen mit gramnegativen Stäbchen. Beispiele für das Wirkspektrum sind unter anderem grampositive und gramnegative Keime wie Listerien, Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, Neisserien, Mykoplasmen und viele mehr. Resistenzen weisen hingegen zahlreiche Kokken wie Pneumokokken, Streptokokken und Enterokokken auf. Auch obligate Anaerobier und einige Haemophilus-Arten sind gegen Gentamycin resistent [65, 88].

Indikationen für den Einsatz von Gentamycin in der Neonatologie sind beispielsweise eine EOS und LOS. Diese können sowohl von grampositiven als auch negativen Erregern wie *E.coli* oder Listerien ausgelöst werden, welche durch Gentamycin in Kombination mit beispielsweise einem β -Lactam-Antibiotikum abgedeckt werden [106]. Bei der Therapie einer EOS gibt es Hinweise, dass die Therapie mit Ampicillin und Gentamycin die Sterblichkeit im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Ampicillin und Cefotaxim verringert. Gentamycin und Ampicillin mit Sulbactam können als erste Stufe eines mehrstufigen Therapieschemas der LOS eingesetzt werden. Eine weitere Behandlungsindikation stellt die, beispielsweise durch Listerien verursachte, Meningitis dar [117].

Die AWMF (Stand 30.03.2021) gibt eine Dosierungsempfehlung von 4,0 – 5,0 mg / kg Gentamycin je nach postmenstruellem und postnatalem Alter bei Neugeborenen ab [117]. Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt derzeit eine Dosierung von 5 bis 7,5 mg / kg. Neeli und Kollegen konnten dagegen zeigen, dass bei Frühgeborenen mit einer Geburt in der 30-34 und > 35 Schwangerschaftswoche bei einer Gabe von 5 mg / kg Gentamycin und einer Verlängerung des Intervalls von 24 auf 36 Stunden, erhöhte Talspiegel vermieden, das initiale Abtöten von

Bakterien verbessert und das Auftreten von ototoxischen und nephrotoxischen Effekten des Medikaments vermieden werden können [72]. Aufgrund der interindividuellen Entwicklung und Organreife und der damit verbundenen Arzneimittelclearance stellen Neugeborene eine große Herausforderung bezüglich der korrekten Dosierung dar. Die AWMF empfiehlt derzeit nach der Infusion des Medikaments über eine Stunde eine Bestimmung des Talspiegels vor der 2. oder 3. Gabe, wobei der Zielwert $< 2 \text{ mg/l}$ liegen sollte. Der Spitzenspiegel wird nach einer Stunde im Bereich von 5-12 mg / l erwartet [117].

Das Auftreten von toxischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen gering [106]. Ototoxizität und Nephrotoxizität stellen bei einem im Zielbereich liegenden Talspiegel nur ein geringes Risiko dar [117].

2.2.2 Glucocorticoide

Hydrocortison (= Cortisol):

Hydrocortison ist ein Steroidhormon und gehört zu der Gruppe der Glucocorticoide. Diese können aufgrund ihrer antiphlogistischen und immunsuppressiven Wirkung für unterschiedliche Erkrankungen und in verschiedenen Applikationsformen eingesetzt werden. Beispiele hierfür sind die Substitutionstherapie bei einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz, allergische Reaktionen vom Hautausschlag bis zu Asthmaanfällen oder die Therapie von Autoimmunerkrankungen und nicht bakteriellen Augenerkrankungen [65].

Eine der vielen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit ist die bronchopulmonale Dysplasie. Sie ist unter anderem mit der Verzögerung der Lungenentwicklung und persistierenden Entzündungen assoziiert und ist einer der führenden Gründe für eine maschinelle Beatmung bei Frühgeborenen. Da eine maschinelle Beatmung eine zusätzliche Belastung darstellt und Frühgeborene physiologisch einen niedrigen Cortisolspiegel aufweisen, ist eine Therapie mit Hydrocortison oder Dexamethason indiziert. Mit einer Tagesdosis von 5 mg / kg Körpergewicht über fünf Tage steigt die Chance einer anschließenden erfolgreichen Extubation [19].

Auch zeigten Kindern, die mit einem Gestationsalter von 24 – 25 Wochen geboren wurden, bei einer frühen und gering dosierten Hydrocortisongabe nach zwei Jahren eine signifikant bessere neurologische Entwicklung [11].

Hydrocortison hat ein großes Nebenwirkungsspektrum, weshalb nur beispielhaft einige Nebenwirkungen genannt werden. Zu Beginn der Behandlung kann es durch Elektrolytstörungen zu Hypokaliämie oder Ödemen durch eine Natriumretention kommen. Auch Depressionen, Störungen der verschiedenen Blutzellreihen und Magen-Darm-Ulzera können auftreten. Infolge einer Dauertherapie sind typische Veränderungen wie die Stammfettsucht, Steroidakne, Osteoporose, Hyperglykämie oder eine Nebenniereninsuffizienz zu nennen. Bei Kindern kann es zu Störungen der Knochenreifung und damit zu einem geringeren Längenwachstum kommen. Bei allen Patienten sollten während einer Therapie die Elektrolytwerte kontrolliert und besonders bei Diabetikern eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle erfolgen [34, 91].

Dexamethason:

Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid und wirkt wie Hydrocortison über einen genomischen Effekt entzündungshemmend und immunsuppressiv. Es weist nahezu keine mineralocorticoide Wirkung auf und bietet ein breites Behandlungsspektrum.

Dexamethason wird gut peroral resorbiert: Die Halbwertszeit bei Erwachsenen liegt bei 1,5 bis 2 Tagen und der maximale Serumspiegel ist nach 1–2 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt ca. drei Tagen. Nach einer hepatischen Metabolisierung wird das Medikament renal eliminiert [65, 89].

Bereits in den 1990er-Jahren wurden Studien zum Einsatz von Dexamethason bei Frühgeborenen durchgeführt. Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) stellt eine Hauptindikation für die Therapie von Frühgeborenen mit Dexamethason dar. Ziel der Behandlung ist eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine schnelle Entwöhnung des Kindes von einer maschinellen Beatmung. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Hypertonie oder eine geringere Gewichtszunahme unter der Therapie sind vor allem auf die geringere Eliminationsfähigkeit der noch nicht vollständig entwickelten Organe wie Niere und Leber zurückzuführen. Beispielsweise konnte festgestellt werden, dass Neugeborene mit einem Gestationsalter unter 27 Wochen eine fünf-fach geringere Clearance im Vergleich zu Kindern mit einem Gestationsalter über 27 Wochen aufweisen. Daraus ergibt sich eine längere Halbwertszeit von Dexamethason [64]. Ein systematisches Review und Network Metaanalyse aus dem Jahr 2021 zeigt, dass zum Einsatz von Corticosteroiden bei Frühgeborenen auch heute keine eindeutige Empfehlung aufgrund der fehlenden Datenlage ausgesprochen werden kann. Unter Einschluss von 62 Studien und 5559 Neugeborenen konnte mit einer geringen Evidenz den Vorteil einer früh beginnenden (8-14 Tage nach der Geburt), moderat dosierten (2-4 mg / kg / d) und kurzzeitigen Therapie von unter acht Tagen gezeigt werden. Unter dieser Therapie wurde die beste Prävention einer BPD und geringste Mortalität bei einem postmenstruellen Alter von 36 Wochen erzielt, auch wenn ein erhöhtes Hypertonierisiko bestand. Aufgrund der geringen Evidenz sind weitere multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien nötig, um eine noch validere Aussage bezüglich der Überlegenheit einer bestimmten Therapiekonstellation zu treffen [83].

Die weiteren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind auch unter der Verabreichung von Hydrocortisons bekannt (siehe oben). In der Regel treten selbst bei hohen Einzeldosen keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Die Gabe sollte an den natürlichen zirkadianen Rhythmus der Corticoidsynthese angepasst werden und somit früh am Morgen erfolgen. Erfolgt eine Therapie über einen längeren Zeitraum von über zwei Wochen, so muss das Medikament genauso langsam wieder ausgeschlichen werden, um eine mögliche Addison-Krise zu vermeiden. Zur Überwachung sind deshalb regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, des Blutzuckers, des Blutdrucks und der Kalium- und Natriumspiegel empfohlen [34, 89].

2.2.3 Sonstige

Laxantien (Furosemid; Lasix):

Furosemid gehört zu den Schleifendiuretika und wirkt besonders schnell und stark entwässernd. Durch eine Blockade des Na^+ - K^+ - 2Cl^- - Cotransporters werden bis zu 40 % des glomerulär filtrierte Natriums nicht rückresorbiert. Die Elektrolyte Natrium, Kalium, Magnesium und Kalzium werden in der Folge verstärkt ausgeschieden. Die Ausscheidung von Protonen verschiebt den Säure-Base-Haushalt in eine metabolische Alkalose. Intravenös verursacht Furosemid eine Dilatation der venösen Gefäße, was zu einem schnellen venösen Pooling führt und damit die Vorlast effektiv senken kann. Somit eignet es sich sehr gut zur Therapie von verschiedenen Ödemen wie dem Lungenödem oder peripheren Ödemen. Auch bei kompensierter oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, einer Hypertonie oder Oligurie kommt es zum Einsatz. Dank seiner Wirkung am Na^+ - K^+ - 2Cl^- - Cotransporter kann Furosemid auch bei einer Hyperkaliämie und Hyperkalzämie verabreicht werden [65, 93].

Furosemid ist das häufigste in der Neonatologie eingesetzte Diuretikum. Es gehört zu den zehn am häufigsten in der Intensivmedizin verwendeten Medikamenten für Kinder [102]. Die Indikation für ein *Off-Label* Gebrauch des Medikaments in der Neonatologie sind Ödeme, Oligurie und ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes zum Beispiel bei einer Infusionstherapie. Bei einer durch ein Lungenödem verursachten Tachypnoe kann es unter der Therapie mit Furosemid zu einer deutlichen Verbesserung der Respiration kommen. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen können Ototoxizität, Elektrolytentgleisungen und Hypovolämie auftreten. Bis heute ist das Risiko-Nutzenprofil für Frühgeborene nicht geklärt [74, 102]. Aktuelle Studien zeigen, dass die totale Clearance von Furosemid bei Frühgeborenen mindestens bei 15,3 h liegt. Furosemid wird zu 90 % renal eliminiert [65]. Die individuelle Clearance ist somit vor allem von der Organentwicklung der Nieren und dem postnatalen Alter des Kindes abhängig, da die Organreife erst drei bis vier Wochen nach der Geburt abgeschlossen ist [74]. Im Vergleich liegt die Plasma-Eliminationshalbwertszeit bei Erwachsenen bei gerade einmal 0,5–2 Stunden [34, 65].

Bei allen Patienten sollten regelmäßige Elektrolytkontrollen erfolgen sowie bei Diabetikern eine engmaschige Blutzuckerkontrolle. Patienten mit einer Hyperurikämie benötigen zudem Kontrollen des Harnsäurespiegels [65, 93].

Protonenpumpeninhibitoren (Pantoprazol):

Pantoprazol hemmt die Protonenpumpen der H^+ / K^+ - ATPase der Belegzellen des Magens irreversibel. In der Folge wird die Säuresekretion der Magenschleimhaut gehemmt und es

kommt zu einem pH- Anstieg des Magensaftes. Dank dieser effektiven Blockade wird Pantoprazol besonders bei Refluxösophagitis, Ulci duodeni und ventriculi, zur *Helicobacter pylori* Eradikation und zur Prophylaxe von nichtsteroidalen Antirheumatika bedingten Ulzera eingesetzt. Protonenpumpeninhibitoren gelten als das effektivste Arzneimittel gegen gastroösophagealen Reflux bei Erwachsenen [65]. Bei Kindern und Neugeborenen fehlen entsprechende empirische Studien zur Therapie und Medikamentensicherheit. Zudem gibt es keine konkreten Diagnosekriterien für gastroösophagealen Reflux und Laryngitis gastrica für diese Altersgruppe, was eine sichere Diagnose zusätzlich erschwert [118].

Nach einem hepatischen Umbau in Metabolite wird Pantoprazol zu 80 % renal eliminiert. Nebenwirkungen sind im Allgemeinen selten, es können gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Verstopfungen oder Blähungen auftreten. Seltener kommt es zu allergischen Reaktionen der Haut, Übelkeit und Schwindel. In < 0,01 % führt die Einnahme von Pantoprazol zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie schweren Leberzellschäden, anaphylaktischen Reaktionen oder schweren Hautreaktionen. Kontraindiziert ist Pantoprazol deshalb in Kombinationstherapien bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz [65, 95].

Miconazol (= Infektosoor):

Infektosoor bzw. das Generikum Miconazol werden in der Neonatologie zur Prävention der häufigsten Komplikationen von gastrointestinalen Operationen wie einer nekrotisierenden Enterokolitis und intestinalen Perforationen oder zur äußeren Anwendung der Haut bei Pilzinfektionen verwendet [104]. Miconazol ist ein Antimykotikum und gehört zu den Azolderivaten mit einem breiten Spektrum. Dazu gehören unter anderem Hefepilze, Fadenpilze, Schimmelpilze und Dermatophyten. Es hemmt die Ergosterolsynthese und damit die Zellmembransynthese der Pilze. Ergosterol entspricht dem menschlichen Cholesterin. Durch eine Anreicherung von 24-Methyldihydrolanosterol in der Membran des Pilzes steigt die Membrandurchlässigkeit, es kommt zu Enzymhemmungen in der Pilzzelle und die natürliche Barrierefunktion geht verloren. Somit wirkt Miconazol primär fungistatisch und teilweise fungizid. Als unerwünschten Arzneimittelwirkungen können lokale Ausschläge der Haut mit Juckreiz und allergischen Reaktionen auftreten [34, 94].

Phenobarbital-Neurax (Luminal):

Luminal gehört zu den Barbituraten und wird bei fokal oder komplex-fokalen Anfällen sowie generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, dem Status epilepticus und zur Hirndrucktherapie eingesetzt. Seine antikonvulsive Wirkung wird durch eine Verstärkung von GABA und dessen

inhibitorische Wirkung erzeugt. Es wirkt zudem atemdepressiv und stark sedierend. Luminal wird zum größten Teil renal eliminiert, ohne zuvor metabolisiert zu werden [34].

Häufige Nebenwirkungen von Luminal sind Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, kognitive Störungen oder Verwirrtheit. Seltener treten gastrointestinale Beschwerden, depressive Verstimmungen, Unverträglichkeiten, Leber oder Nierenschäden auf. Auch Veränderungen der Blutzellreihen wie Leuko- oder Lymphozytosen und Blutdruckabfälle bis zum Schock sind möglich. Das abrupte Absetzen des Medikaments kann nach einer Gewöhnung zu Entzugerscheinungen führen. Während einer Therapie sollten regelmäßige Spiegelkontrollen erfolgen [34].

Osman und Kollegen befassten sich mit der Risikoabwägung der Phenobarbitalgabe bei sehr leichten Frühgeborenen. Phenobarbital ist das am häufigsten verwendete antikonvulsive Medikament in der Neonatologie. Besonders in der ersten Woche eines frühgeborenen Kindes kann es zu zerebralen Krampfanfällen unterschiedlicher Genese kommen. Als Initialdosis werden 15-20 mg / kg empfohlen, als Erhaltungsdosis 3 mg / kg pro Tag. Bis heute gibt es keine solide Datenlage bezüglich einer Anpassung der Dosis für Frühgeborene. Ein sicherer Einsatz ohne die Gefahr einer Überdosierung ist damit nicht gegeben. In Studien wiesen besonders leichte Frühgeborene erhöhte Plasmaspiegel auf. Phenobarbital lag im Plasma von Frühgeborenen im Vergleich zu reif geborenen Kindern zu einem größeren Anteil ungebunden vor. Von dem ungebundenen Medikament könnte ein erhöhtes Risiko für toxische Wirkungen ausgehen. Diese sind aufgrund der häufig beatmeten und sedierten Kinder klinisch nur schwer zu erkennen. Bei besonders leichten Kindern unter 1.500 g sollte die Initialdosis angepasst werden [76].

Theophyllin:

Theophyllin führt durch die unspezifische Hemmung der Phosphodiesterase zu einem intrazellulären Anstieg von Kalzium und cAMP (Cyclisches Adenosinmonophosphat). Zudem blockiert es den Adenosinrezeptor. Dieser Mechanismus führt zu einer Bronchospasmolyse, der Stimulation des Atemzentrums aktiviert die muzililäre Clearance und die Mastzellprotektion. Kardial wirkt es sowohl positiv chronotrop als auch inotrop. Durch eine endogene Katecholaminfreisetzung kommt es zudem zu einer ZNS- Stimulation. Theophyllin wird Cytochrom-P₄₅₀- abhängig über Enzyme in der Leber metabolisiert und renal eliminiert [34].

Die Asphyxie ist nach der Sepsis eine der häufigsten Todesursachen bei Neugeborenen weltweit. Endorganschäden als Folge der Asphyxie betreffen häufig die Nieren. Diese Schäden kön-

nen die Prognose der Neugeborenen deutlich verschlechtern und lebenslang persistieren. Theophyllin wird als unselektiver Adenosinrezeptorblocker eingesetzt, um eine präglomeruläre Vasokonstriktion zu verhindern und damit die glomeruläre Filtrationsrate aufrecht zu erhalten [115]. Auch in der Therapie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie mit Hypothermietherapie konnte Theophyllin die Nierenfunktion der behandelten Kinder verbessern. Frühgeborenen wiesen eine über 50 % längere Halbwertszeit des Medikaments im Vergleich zu reif geborenen Kindern auf. Neben dem Gewicht wirkte sich das Vorliegen einer Asphyxie, unabhängig von einer Hypothermietherapie, negativ auf die Clearance aus. Eine Anpassung der Startdosis auf 5,5 mg / kg und eine Erhaltungsdosis von 1,3 mg / kg alle 12 Stunden sollte erwogen werden. Zudem empfiehlt sich eine individuelle Anpassung der Dosierung basierend auf den gemessenen Medikamentenspiegel. Ein Monitoring ist derzeit bei einer so vulnerablen Patientengruppe wie Früh- und Neugeborenen unverzichtbar in der Therapieentscheidung [37]. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie kann eine Therapie mit Theophyllin aufgrund der Nebenwirkungen und der geringen therapeutischen Breite im Vergleich zu Koffein nicht empfohlen werden [79].

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen umfassen u. a. Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Arrhythmien, Blutdruckabfall oder gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe. Auch Elektrolytungleichungen, Hypoglykämie und Hyperurikämie können auftreten. Abhängig von der Serumkonzentration kann es zu Krampfanfällen, gastrointestinalen Blutungen oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen kommen. Da Theophyllin eine enge therapeutische Breite aufweist, ist die Einhaltung eines therapeutischen Plasmaspiegels essenziell [65, 96].

Heparin:

Heparin ist ein natürlich im Körper vorkommendes Antikoagulans. Es führt über die Bindung an Antithrombin und Thrombin zu einer Komplexbildung und damit zu einer verstärkten und auch schnelleren Hemmung von Thrombin. Zusätzlich kann der Faktor Xa gehemmt werden, was wiederum zu einer verminderten Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin führt. In höherer Dosierung kann zudem die Thrombozytenaggregation gehemmt werden. Heparin wird entweder als Thromboseprophylaxe (*Low-Dose*) oder als vorübergehende systemische Therapie (*High-Dose*) bei akutem Koronarsyndrom, Vorhofflimmern, Thrombosen und Lungenembolien eingesetzt. Auch die Behandlung von oberflächlichen Weichteilhämatomen ist mit Heparin möglich. Abgebaut wird Heparin ausschließlich hepatisch. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/ min ein erhöhtes Risiko einer schweren Blutung besteht [34, 90].

Neugeborenen haben unter allen pädiatrischen Patienten das höchste Risiko eines thromboembolischen Ereignisses. Gründe hierfür sind unter anderem die Hyperkoagulabilität des Blutes von Neugeborenen, Katheranlagen und Erkrankungen wie Sepsis, Asphyxie oder angeborene Herzfehler, die in diesem Alter auftreten können. Übliche Antikoagulanzen stellen Vitamin-K-Antagonisten, unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin dar. Trotz des häufigen Einsatzes in der Kinderintensivstation ist die Evidenzlage bezüglich Nutzen und Risiken einer Therapie mit Heparin lückenhaft. Große Unterschiede in Gewicht, Metabolismus und Hämostase erschweren eine Dosisempfehlung zudem. Neugeborene benötigen in der Regel eine höhere Dosis Heparin, da sie einen geringen Antithrombinspiegel und eine schnellere Clearance aufweisen. Schlussendlich bleibt die Dosierung eine fallspezifische Entscheidung, bei der Risiken wie Blutungen und Thrombosen gegeneinander aufgewogen werden müssen [103].

Heparin spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Vermeidung eines Katheterverschlusses. Ein sicherer und zuverlässiger Gefäßzugang ist essenziell für die Therapie und künstliche Ernährung der vulnerablen Patienten. Um eine möglichst lange Liegedauer des Katheters zu erzielen, empfiehlt es sich, eine *Low-Dose* Therapie beispielsweise mit 0,5 bis 3,5 Einheiten/ kg / Stunde durchzuführen. Eine *Low-Dose* Therapie erwies sich bei einer längeren Liegezeit des Katheters genauso effizient in der Vermeidung von Katheterverschlüssen wie eine High-Dose Therapie. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie ein Thrombozytenabfall oder eine intravasale Hämorrhagie sollten trotz der geringen Dosierung nicht außer Acht gelassen werden [8].

Kontraindikationen sind bekannte vorangegangene oder neu auftretende heparininduzierte Thrombozytopenien des Typs 2 (HIT 2), ein erhöhtes Blutungsrisiko wie der Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Thrombozytopenien, bakterielle Endokarditiden, schwere Organerkrankungen von Leber, Niere oder Pankreas. Zudem Traumata oder Operationen am Zentralnervensystem, Hirnblutungen oder –aneurysmata. Auch Eingriffe am Auge sowie Retinopathien und Glaskörperblutungen sind Kontraindikationen. Komplikationen stellen neben der HIT 2, Osteoporose bei einer Langzeittherapie über 3 Monate, Vasospasmen, Priapismus und Entgleisungen in die metabolische Azidose dar. Da die Nebenwirkungen dosisabhängig auftreten, ist bei längerer und höher dosierter Gabe Vorsicht geboten. Empfohlen sind regelmäßige Kontrolle der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und die Anpassung der Dosis anhand dieser Kontrollen. Antithrombin- III- Spiegelkontrollen sind sinnvoll, wenn die erwünschte Wirkung ausbleibt. Liegt ein Antithrombin- III- Mangel vor, kann das Heparin nicht oder nur begrenzt seine Wirkung entfalten und eine Aufdosierung wäre nicht sinnvoll. Um eine heparininduzierte

Thrombozytopenie vorzubeugen, sollte die Thrombozytenzahl im Serum kontrolliert werden [34, 90].

Probiotika: Bifidobacterium bifidum und Lactobacillus acidophilus (Infloran)

Infloran ist ein Probiotikum aus mindestens 109 koloniebildenden Einheiten (KBE) *Bifidobacterium bifidum* und 109 KBE *Lactobacillus acidophilus*. Bisher sind keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt. Infloran wird bei Frühgeborenen zur Prävention von NEC eingesetzt. Eine Studie in Neuseeland konnte eine Reduktion der NEC und LOS Fälle verzeichnen [68]. Es gibt derzeit keine Zulassung für das pädiatrische Einsatzgebiet, da Infloran in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt ist.

Kaliumchlorid (KCl):

KCl wird für die Elektrolytbilanzierung bei parenteraler Ernährung oder individuell bei Bedarf nach Laborparametern zugeführt. Ein Kaliummangel kann durch eine unzureichende Zufuhr, aber auch durch Nierenerkrankungen, Diuretikaennahme oder gastrointestinale Probleme wie Diarrhoe oder rezidivierendes Erbrechen ausgelöst werden. Durch Alkalose oder Insulinbehandlungen kann es ebenfalls zu Veränderungen des Kaliumtransportes kommen. Bei Bedarf kann KCl schnell und beinahe vollständig peroral resorbiert werden und wird renal wieder eliminiert [34].

Für Frühgeborene liegen nur wenig Daten bezüglich des Flüssigkeit- und Elektrolythaushaltes in den ersten Lebenswochen vor. Die Unreife der Niere und Hautbarriere bei der verfrühten Geburt führen jedoch häufig zu Dysbalancen der aufeinander abgestimmten Systeme. Angepasst an das Geburtsgewicht, die Urinausscheidung und Laborparameter aus Serum oder Plasma kann mithilfe einer KCl-Infusion eine Hypokaliämie ausgeglichen werden. Sobald die Urinausscheidung regelrecht und der Kaliumspiegel $< 4 \text{ mmol / l}$ gemessen wird, sollte eine Substitution mit $2 - 4 \text{ mmol / kg / Tag}$ unter weiterer Kontrolle der Laborwerte durchgeführt werden [1].

Kontraindikationen sind neben einer Hyperkaliämie, Hyperchlorämie, Niereninsuffizienz, Azidosen, Dehydratation oder Morbus Addison. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind selten und äußern sich durch Hautbeteiligung wie Juckreiz, Urtikaria und Ausschläge. Auch eine gastrointestinale Komponente mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe und Sodbrennen sind möglich. [92].

2.3 Das MCC-IMS als neues Diagnoseverfahren in der Neonatologie

Bisher sind alle etablierten, nichtinvasiven Monitoringverfahren auf einen direkten Kontakt mit der Haut oder dem Beatmungssystem des Kindes angewiesen. So können die Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und -rhythmus mithilfe von EKG-Elektroden und Pulsoxymetrie kontinuierlich überwacht werden. Die benötigten Kabel erschweren die Pflege, die Diagnostik, die Interaktion zwischen Eltern und Kind und können zu Hautirritationen führen [66]. Für den Krankenhausalltag ergeben sich zwei Optionen, um eine potenzielle Mehrbelastung durch eine neue Methode zu vermeiden: Entweder können bereits erhobene Werte in neuen Zusammenhängen interpretiert werden, wie beispielsweise ein mathematischer Algorithmus, der charakteristische Schwankungen der Herzfrequenz auf bakterielle Infektionen zurückführen kann [60]. Oder es muss eine neue Methodik entwickelt werden, die keinen Kontakt zum Körper des Patienten benötigt und einfach zu bedienen ist [66].

In den letzten Jahren stehen zunehmend nicht-invasive oder nur minimalinvasive Verfahren für die klinische Diagnostik im Fokus der Forschung. Der technische Fortschritt im Bereich der bildgebenden Diagnostik und nicht-invasiven Beatmungsmethoden hat bereits flächendeckend Einzug in Kinderintensivstationen erhalten. Eine im klinischen Alltag einfach einzusetzende Methode, die zudem zeitnah Ergebnisse liefert, wäre erstrebenswert.

Bereits seit Jahrzehnten werden Hunde für medizinische Zwecke trainiert. Ihr exzellenter Geruchssinn wurde zuletzt auch zur Detektion des schweren-akuten-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 = SARS-CoV-2) eingesetzt [25]. Sie können neben Veränderungen des Metabolismus, wie beispielsweise eine Hypoglykämie bei Diabetes Typ 1 Patienten, auch verschiedene Karzinome anhand von Proben riechen [46, 49]. In der Praxis werden derzeit Blut- und Urinuntersuchungen für eine quantitative Diagnose verwendet. Sind diese Proben nicht in ausreichender Menge oder Frequenz verfügbar, wie es bei Frühgeborenen der Fall ist, können neue Methoden mithilfe von Bionik etabliert werden. Die Geruchprobe ist damit nicht unbedingt von einem Lebewesen abhängig und kann quantifiziert und objektiviert betrachtet werden. Bei „Geruchproben“ können volatile organische Verbindungen (*Volatile organic compounds*; VOCs) beispielsweise in der Atemluft oder in der Umgebungsluft des Probanden detektiert werden. VOCs sind chemische Verbindungen, die bei Raumdruck und -temperatur in ihrer Gasphase vorliegen. Sie können Informationen über den Metabolismus des Patienten liefern und so auch auf pathologische Prozesse im Körper des Patienten hinweisen. [3, 26]. Die Quellen von VOCs sind vielfältig; nicht nur Organismen, sondern beispielsweise auch Baumaterialien oder Gegenstände können VOCs abgeben. Da sie

potenziell toxisch, kanzerogen oder immunsuppressiv sein können, stehen sie schon seit Langem im Fokus der Medizin [15]. Während VOCs im Rahmen von Umwelt- und Arbeitsschutz bereits kontrolliert werden, fehlen für den Einsatz als Diagnose- oder Monitoringverfahren im medizinischen Umfeld praxistaugliche Alternativen zur unhandlichen Gaschromatografie mit Massenspektrometer (GC-MS), die auch im Patientenzimmer genutzt werden könnten [62, 97]. Das GC-MS wird derzeit als Goldstandard für die Separierung, Detektion und Identifikation von VOCs genutzt. Da es aber nicht mobil einsetzbar ist und auch keine Bestimmung von VOCs in Echtzeit ermöglicht, wurden in den letzten Jahren weitere Verfahren entwickelt, um diese Defizite zu beheben.

Die kleine und leichte eNose misst mit Gassensoren wie beispielsweise Metalloxidsensoren, die eintreffenden Signale aus der gasförmigen Probe [82] und stellt ein alternatives Verfahren zum mobilen Einsatz zur Detektion von VOCs dar. Sie kann mithilfe multivarianter Analysen Muster aus einzelnen Signalen bilden. Neue Proben liefern weitere Signale, die dem entsprechenden Muster zugeordnet werden können bzw. neue Muster erstellen [15]. In aktuellen Untersuchungen war es möglich, mit einer eNose das Blut von nierenkranken Patienten vor und nach einer Hämodialyse zu unterscheiden, als auch die Verschiebung während der Hämodialyse nachzuvollziehen [82]. Ein Nachteil der eNose ist, dass einzelne VOCs nicht detektiert und spezifischen Substanzen zugeordnet werden können. Nach einem langwierigen Lernprozess des Gerätes anhand von verschiedenen Proben können lediglich Muster aus den Signalen erstellt und quantitative Aussagen getroffen werden.

Das in dieser Arbeit verwendete Multikapillarsäulen-gekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer (*multi-capillary column-ion mobility spectrometry*; MCC-IMS) bietet hingegen den Vorteil des mobilen Einsatzes auf Station als auch die Möglichkeit, VOCs in wenigen Minuten identifizieren und Stoffen aus einer Datenbank zuordnen zu können.

Das Ionenmobilitätsspektrometer trennt volatile organische Substanzen (VOC) im Größenbereich von $\mu\text{g} / \text{L}$ – pg / L nach ihrer Mobilität in einem elektrischen Feld auf.

Wie in Abb. 1 dargestellt, besteht das Ionenmobilitätsspektrometer aus vier voneinander abzugrenzenden Bereichen.

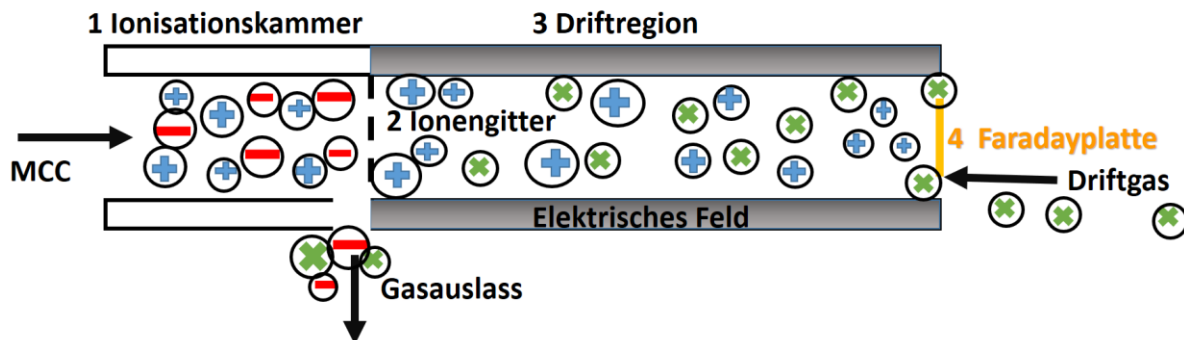


Abbildung 1 Aufbau MCC-IMS

Aufbau eines Ionenmobilitätsspektrometers mit (1) Ionisationsraum, (2) Ionengitter, (3) Driftregion und (4) Faradayplatte. Positiv geladenes Molekül (+), negativ geladenes Molekül (-), neutral geladenes Driftgasmolekül (x). Modifiziert nach [47].

Die gasförmige Probe wird in einen Ionisationsraum geleitet, in dem die Moleküle der Probe mittels β -Strahlenquelle (^{63}Ni , 95 MBq) ionisiert werden. Auf den Ionisationsraum folgt eine Gitterklappe, die die geladenen Moleküle vom Driftraum trennt [5]. In regelmäßigen Abständen öffnet sich das Gitter und entlässt eine Gruppe Ionen in den wenige Zentimeter langen Drift- raum [112]. In der Driftregion wandern die Moleküle entlang eines schwachen elektrischen Feldes (330 V / cm) der Spannungsquelle am Ende der Röhre entgegen. Im Verlauf der Drift- röhre trennen sich die VOCs nach ihrer Größe, Form und Masse auf, wobei große und ver- zweigte Moleküle langsamer auf den Detektor am Ende der Driftröhre zuwandern als kleine und wenig verzweigte Moleküle [47]. Um die Auftrennung der VOCs zu -verbessern, wird zu- sätzlich ein Driftgas entgegen der Wanderrichtung der Ionen in die Driftröhre geleitet. Das Driftgas sorgt durch Kollisionen der Driftgasmoleküle mit den ionisierten Molekülen der Probe für eine längere Driftzeit, je öfter sie mit den neutralen Driftgasmolekülen kollidieren. Größere und verzweigte Moleküle stoßen aufgrund ihrer größeren Fläche häufiger mit Driftgasmolekü- len zusammen, woraus eine längere Driftzeit resultiert. In dem Zeitfenster zwischen den Koll- isionen gewinnen die Ionen durch das angelegte elektrische Feld Energie, die sie bei der nächs- ten Kollision wieder verlieren [13, 48]. Daraus resultiert eine sich schnell einstellende, gleich- mäßige Geschwindigkeit der Moleküle. Neben den Moleküleigenschaften hängt die Wander- geschwindigkeit der Ionen zusätzlich von der Länge der Driftröhre, dem Driftgas, der Tempe- ratur und dem Raumdruck ab [23, 38, 48, 52, 73]. Die Faradayplatte am Ende der Driftröhre dient als Detektor und leitet die Informationen über auftreffende Moleküle an den Laptop wei- ter.

Im Gegensatz zu anderen Methoden der Ionenauftrennung, wie dem GC-MS, benötigt das MCC-IMS keine Vakuumpumpe und kann bei Raumtemperatur und -druck arbeiten [58, 111]. Der sparsame Energieverbrauch von unter 140 W, das geringe Gewicht von 20 kg und die einfache Bedienung ermöglicht den mobilen, kostengünstigen Einsatz des MCC-IMS außerhalb eines Labors [5, 12, 73].

Die Analyse anspruchsvoller und feuchter Proben, wie die der Inkubatoratmosphäre, verlangt ein Vortrennungsverfahren vor der Einleitung des Probegases in das IMS [23, 57, 58].

Eine MCC trennt, ähnlich wie ein Gaschromatograph, Moleküle nach ihrer unterschiedlichen Laufzeit durch Kapillaren auf. Im Gegensatz zu einem Gaschromatographen besteht das MCC allerdings aus vielen kurzen und parallelen statt aus einer langen Kapillare. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass hochkonzentrierte und feuchtere Proben in einer kürzeren Zeit effektiv Wasser entzogen werden und eine Auftrennung erfolgen kann [22, 24, 47]. Als Trägergas kann synthetische Luft verwendet werden, die die Analyten durch die Kapillaren spülen.

Für das IMS gibt es zahlreiche weitere Vortrennungsverfahren, die anstatt einer MCC eingesetzt werden können. Charakteristika unterschiedlicher IMS Verfahren werden in Abb. 2 gezeigt. Das verwendete MCC-IMS zählt zu den Drift-Time-Ionenmobilitätsspektrometern (DT-IMS). Eine potentielle Alternative hierzu stellt das Open-Loop IMS in Bezug auf die praktische Anwendung im Klinikgebrauch dar, es ist allerdings für den gewerblichen Gebrauch noch nicht etabliert [23].

	<i>Drift Time IMS</i>	<i>Traveling-wave IMS</i>	<i>High-Field Asymmetric waveform IMS</i>	<i>Trapped IMS</i>	<i>Open-Loop IMS</i>	<i>Differential Mobility Analyzers</i>
<i>Akronym</i>	DTIMS	TWIMS	FAIMS	TIMS	OLIMS	DMA
<i>Driftgas</i>	ja	ja	ja	ja	nein	ja
<i>Dotierstoffe</i>	üblich (Aceton, Ammoniak, etc.)	Nein	Üblich (Wasser, Dichlormethane)	üblich	Üntüblich (nicht im gewerblichen Gebrauch)	Üntüblich
<i>Druck</i>	Umgebungsdruck (ca. 1 bar)	0,025 – 3 mbar	Umgebungsdruck	2,6 -3,4 mbar	Umgebungsdruck	80 mbar – 1 bar
<i>Temperatur</i>	Umgebungs-temperatur (26 °C)	85 °C	Umgebungs-temperatur (26 °C)	Umgebungs-temperatur (26 °C)	Umgebungs-temperatur (26 °C)	Umgebungs-temperatur (26 °C)
<i>Eklektisches Feld E</i>	Gleichmäßig niedrig	Beweglich, nicht gleichmäßig niedrig	Wechselnd asymmetrisch hoch/niedrig	RF niedrig	Gleichmäßig niedrig	Gleichmäßig hoch
<i>Feuchtigkeitseffekt</i>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<i>Kopplungstechnik</i>	MCC-IMS, IMS-IMS, GC-IMS-MS, LC-IMS-MS	TWIMS-MS	GC-FAIMS, FAIMS-MS, ESI-FAIMS, Py-FAIMS	TIMS-MS	OLMS-MS	DMA-MS

Abbildung 2 Vergleich IMS Verfahren; modifizierte Darstellung nach [23]

Weitere Beispiele für technische Verfahren sind unter anderem das SIFT-MS und das IMR-MS, die beide Echtzeitmessungen durchführen können [23].

Aus dem Patientenorganismus stammende VOCs können in Urin, Stuhl, Sekreten, Atemluft und sogar in der Raumluft detektiert werden [32, 41, 48, 77]. Somit sind VOCs eine potenziell vielversprechende Informationsquelle über den Metabolismus eines Patienten. Bezüglich der Diagnostik bedrohlicher Erkrankungen konnten bereits spezifische VOCs für Lungenkarzinome oder das kolorektale Karzinom detektiert werden [3, 26]. Auch die Differenzierung verschiedener Tumorarten wie dem Prostatakarzinom, dem hepatozellulären Karzinom oder dem Blasenkarzinom konnten mit Hilfe von VOCs durchgeführt werden [7]. Neben der Diagnostik von Krebserkrankungen wurden auch Untersuchungen zu Medikamentenspiegeln durchgeführt. Beispielsweise konnte Propofol in der Atemluft von intubierten Patienten festgestellt und mithilfe von Algorithmen quantifiziert oder Sevoflurane in der Raumluft eines OP-Saals nachgewiesen werden [29, 61]. Darauf aufbauend konnten bereits Folgeuntersuchungen mithilfe des „*Exhaled drug monitor*“ EDMON (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) zur Detektion von Propofolkonzentrationen in der Ausatemluft der Patienten in Echtzeit erfolgen. Es zeigt sich, dass mithilfe des EDMON sowohl bei normal als auch übergewichtigen Patienten Propofolkonzentrationen erhoben werden können [17]. VOCs werden in fast jeder Fachrichtung erforscht, so auch in der Neonatologie. Studien zeigten beispielweise, dass Inkubatoren hohe Konzentrationen an 2-Heptan und n-butyl-Acetat bei der im Inkubator üblicherweise hohen Temperatur und Luftfeuchte freisetzen. Die Auswirkungen auf die Neugeborenen durch diese Verbindungen sind noch unbekannt [80]. Die Arbeitsgruppe der Neonatologie der Universität des Saarlandes konnte in einer vorangegangenen Untersuchung bereits belegen, dass leere Inkubatoren von Inkubatoren mit einem Patienten mithilfe von VOCs unterschieden werden können [99]. Auf diese Studie aufbauend, können nun spezifischer VOCs in klinischen Zusammenhängen in Inkubatoren untersucht werden.

2.4 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Das MCC-IMS stellt eine sensitive, kostengünstige und bedienerfreundliche Methode zur Detektion von VOCs dar, die ohne direkten Kontakt zu dem Patienten gemessen werden können. Somit könnte das MCC-IMS als nicht invasives Verfahren für Monitoring und Diagnostik eine Lücke in der Versorgung schließen. Im Bereich der Anästhesiologie konnte bereits die Echtzeitmessung von Propofolkonzentrationen am Patientenbett anhand der Atemluft mithilfe des EDMON realisiert und seit 2017 auch als Medizinprodukt vertrieben werden [17]. Dies lässt auf ein hohes Potential der Ausatemluft als Bioprobe schließen. Da der Inkubator als geschlossener Raum das Kind umgibt und nicht jedes Kind Unterstützung bei der Atmung benötigt, sollte zunächst der Informationsgehalt verschiedener Proben aus dem Inkubator evaluiert werden. Die Inkubatorluft bietet sich durch eine leichte und unkomplizierte Probengewinnung besonders an. Innerhalb der Arbeitsgruppe der Neonatologie der Universität des Saarlandes konnten die Messungen der Inkubatoratmosphäre mittels MCC-IMS bereits optimiert und Störfaktoren identifiziert werden. Folglich kann als nächster Schritt versucht werden, VOCs in der Inkubatorluft zu identifizieren, die der Einnahme eines bestimmten Medikaments zuzuordnen sind. Die Identifikation und Intensität der VOCs könnten als Biomarker zu einer nicht-invasiven Kontrolle von Wirkstoffspiegeln verwendet werden. Hierfür werden die Biomarker mit einer Substanzdatenbank abgeglichen und für die Erstellung von Entscheidungsbäumen verwendet. So können Veränderungen der Inkubatoratmosphäre anhand weniger schwacher Signale dargestellt und objektiv quantifiziert werden.

Daher ergeben sich folgende zentrale Fragen:

- Kann das VOC-Profil einer Inkubatoratmosphäre eines Kindes, das ein Medikament verabreicht bekommen hat, von dem VOC-Profil einer Inkubatoratmosphäre eines Kindes ohne diese Medikamentenverabreichung unterschieden werden?
- Können Medikamente einer Wirkstoffgruppe voneinander unterschieden werden?
- Können die gefundenen VOCs einer Substanz zugeordnet werden?

3 Material und Methode

3.1 Material

3.1.1 Geräte

Tabelle 1 Geräte

Produkt	Hersteller
Inkubator THERMOCARE Vita, WY2402	Weyer GmbH Kürten-Herweg, Deutschland
MCC-IMS BreathDiscovery 29	B&S Analytik GmbH Dortmund, Deutschland
MCC OV-5 (Bauteil des MCC-IMS BreathDiscovery 29)	Multichrom Novosibirsk, Russland
Laptop	Dell Latitude D630 Windows 7 Professional

3.1.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2 Verbrauchsmaterial

Produkt	Hersteller
FEP-Schlauch, transparent Rotilabo ® Innendurchmesser 1,58 mm Außendurchmesser 3,18 mm	Carl Roth GmbH +Co.KG Karlsruhe, Deutschland
Gewindeflasche DURAN ® transparent ohne Ausgießring & Kappe, 100 ml	Carl Roth GmbH +Co.KG Karlsruhe, Deutschland
Wega 1 Flaschendruckminderer	Tescom Europe GmbH & Co. KG, Selmsdorf, Deutschland
1 Luft Fla-L reg. 50/200, Synthetische Luft (20,5 ± 0,5 % O ₂ in N ₂); ALPHAGAZ Behälterbezeichnung S10, Druck bei 15°C 200 bar, Inhalt 10 L oder 50 L	AIR LIQUIDE Deutschland GmbH Düsseldorf, Deutschland
Pasteurpipetten, ohne Wattestopfen, Kalksoda-Klarglas, Gesamtlänge 150 mm	Carl Roth GmbH +Co.KG, Karlsruhe, Deutschland

3.1.3 Software

Tabelle 3 Software

Produkt	Hersteller
Microsoft Office 2013 (Word, Excel)	Microsoft Corporation Redmond, USA
VisualNow 3.7	B&S Analytik GmbH Dortmund, Deutschlan
VOCan 3.7	B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland
RapidMiner Studio Free 9.2.001	RapidMiner GmbH Dortmund, Deutschland

3.1.4 Medikamente

Tabelle 4 Medikamente

<i>Wirkstoffname</i>	<i>Präparatename</i>	<i>Abkürzungen*</i>
<i>Dexamethason</i>	Dexamethason	DEX
<i>Hydrocortison</i>	Hydrocortison	HYD
<i>Heparin</i>	Heparin	HEP
<i>Gentamycin</i>	Gentamycin	GEN
<i>Ampicillin/ Sulbactam</i>	Unacid	UNA
<i>Miconazol</i>	Infectosoor	INF
<i>1,3-Dimethylxanthin</i>	Theophyllin	THEO
<i>Pantoprazol</i>	Pantoprazol	PANT
<i>Phenobarbital-Neurax</i>	Luminal	LUM
<i>Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus</i>	Infloran	IFL
<i>Furosemid</i>	Lasix	LAS
<i>KCl</i>	KCl	KCL

*im Folgenden verwendete Abkürzung

Die Medikamente Unacid (Pfizer Pharma GmbH), Infectosoor (InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH), Luminal (Desitin Arzneimittel GmbH), Infloran (DESMA LABORATORIO FARMACÉUTICO S.L.) und Lasix (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) konnten den genannten Herstellern über den gesamten Messzeitraum zugeordnet werden. Bei den in Tabelle 4 hervorgehobenen Substanzen wurden eventuell unterschiedliche Präparate desselben Wirkstoffes während des Messzeitraums eingesetzt.

3.2 Methoden

3.2.1 Ionenmobilitätsspektrometrie

In dieser Arbeit wurde für die Analyse der Inkubatoratmosphäre das MCC-IMS Breath Discovery BD 29 (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Germany) verwendet. Als Driftgas wurde synthetische Luft (ALPHAGAZ, Air Liquide Deutschland GmbH, Wertheim, Deutschland) eingesetzt und eine OV-5 Multikapillarsäule (MCC) (Multichrome, Novosibirsk, Russland) als Vortrennverfahren vor der Einleitung der Probe in das IMS verwendet.

Diese MCC ist 20 cm lang und besteht aus 1000 parallel geschalteten Kapillaren. Der Innendurchmesser jeder einzelnen Kapillare beträgt 40 µm und der Gesamtdurchmesser der MCC 3 mm. Die Innenseiten der Kapillaren sind mit einem 0,2 µm dicken Film aus 95 % Dimethylpolysiloxan und 5 % Biphenyl beschichtet [22, 50]. Diese Bauweise erlaubt eine für das IMS optimale Durchflussrate von ca. 150 ml pro Minute [13, 57, 112].

Sowohl das IMS als auch die MCC wurden bei einer konstanten Temperatur von 40 °C betrieben. Die Probeentnahmezeit wurde auf 20 s eingestellt und jeweils 10 ml Inkubatorluft entnommen [99]. Weiter technische Merkmale sowie die verwendeten Messmodi sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Technische Merkmale und Messeinstellung des MCC-IMS

Messprinzip	Ionenbeweglichkeitsspektrometrie
Multikapillarsäule	OV-5
Temperaturbereich	40 °C
Probenkontrolle	Fluss-, Volumen, CO ₂ - kontrolliert
Ionisierung	β-Strahlenquelle (63 Ni), 95 MBq, unterhalb der Freigrenze von 100 MBq
Elektrisches Feld	330 V / cm
Detektions-Modus	Positiv
Driftgas	Synthetische Luft, Stickstoff (Reinheit 99.999 %)
Schlauchverbindungen (gasdicht)	1/8 “ Edelstahl Swagelok für Gasein- und -auslass
Driftfluss	100 ml / min
Mittelung RT	10
Mittelung DT	2
Denoise	on
Ventil zurückschalten nach	5 s

3.2.2 Probengewinnung

3.2.2.1 Ethik

Der Antrag an die Ethik-Kommission wurde vor Beginn der Patientenmessungen eingereicht. Unter der Kennnummer 276/17 erteilte die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes für die Studie „Nichtinvasive Diagnostik in der Neonatologie: Pilotstudie zur Messung der volatilen organischen Verbindungen in der Inkubator-Atmosphäre von Frühgeborenen“ ihr Einverständnis. Das Votum ist im Anhang zu finden.

3.2.2.2 Probanden

Die schriftliche und mündliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten erfolgte bei jedem Teilnehmenden durch einen Facharzt der Intensivstation für Neonatologie. Das Einwilligungsf formular ist im Anhang zu finden. Den Erziehungsberechtigten wurde außerdem eine schriftliche Patienteninformation über den Versuchsablauf und -bedeutung zur Verfügung gestellt.

Voraussetzung für die Aufnahme eines Kindes in die Studie war eine Geburt vor 36+6 Schwangerschaftswochen und die Behandlung des Kindes in einem Inkubator des Typs Thermocare Vita (WY2402, Weyer GmbH, Kürten-Herweg, Germany), sowie die schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten.

Insgesamt wurden 32 Kinder, davon 16 Mädchen und 16 Jungen, in die Studie eingeschlossen. Die in dieser Arbeit verwendeten Messungen fanden zwischen ihrem 1. und 73. Lebenstag statt. Die Messungen pro Teilnehmer wurden von mehreren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe an mindestens 3 bis zu maximal 13 Tagen durchgeführt. Alle Messungen erfolgten zwischen April und Dezember 2018. Für die Auswertung wurde elf Sets (Definition s. u.) bestehend aus insgesamt 141 Messungen der 32 Teilnehmer erstellt. Die in die Sets integrierten Messungen pro Teilnehmer lagen zwischen einer und zehn Messungen. Bei insgesamt sieben Teilnehmer (0012, 0013, 0017, 0019, 0020, 0021 und 0023) wurden zwei Messungen an einem Tag angefertigt. Diese wurden nie gemeinsam in ein Set, sondern immer in unterschiedliche Sets integriert.

Vor jeder Probeentnahme wurden die aktuellen Vitalparameter, wie Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung, die über das Echtzeit Monitoring ersichtlich waren, in Erhebungsbögen (*Case Report Form*, CRF) dokumentiert. Nach der Probeentnahme erfolgte außerdem die Übertragung verschiedener Parameter und Werte aus der Kurve und Akte des Teilnehmers in den Erhebungsbogen, darunter auch die aktuelle Medikation. Ein CRF ist im Anhang zu finden.

3.2.2.3 Messaufbau des IMS

Alle Daten eines Teilnehmers wurden in ein standardisiertes Protokoll übertragen, das durch die Kennziffer (ID) des Probanden und der Seriennummer der Probe sicher zugeordnet und pseudonymisiert werden konnte. Der Versuchsablauf und die Messung erfolgten gleichermaßen nach einer standardisierten Methode. Dieser basierte auf einem in der Arbeitsgruppe etablierten und publizierten Protokoll nach dem Paper „Bedside measurement of volatile organic compounds in the atmosphere of neonatal incubators using ion mobility spectrometry“ [99], dem auch der hier beschriebene Messaufbau zugrunde liegt.

Für den mobilen Einsatz auf der Kinderintensivstation wurde das MCC-IMS zusammen mit einer 10 L-Gasflasche synthetischer Luft und einem Laptop auf einem rollbaren Wagen positioniert und befestigt. Die Messeinheit konnte so ungehindert in jedem Patientenzimmer eingesetzt werden.

Vor jeder Messung erfolgte eine Kontrolle der Gasqualität und Messbereitschaft des MCC-IMS anhand des im MCC-IMS ermittelten *Reactant Ion Peak* (RIP). Der RIP entsteht durch die Reaktionen der ionisierten Moleküle des Driftgases. Er spiegelt die maximale Anzahl der zu analysierenden Ionen wieder, da für jedes ionisierte Molekül des Analyse-gases ein Ion des RIP verwendet wird. Somit limitiert die Ionenanzahl des RIP auch die maximale Anzahl der messbaren Moleküle eines Analyten. Liegt eine sehr hohe Konzentration eines Analyten vor, wird der RIP zunächst kleiner, bis er im Extremfall ganz verschwindet. Das Gas entsprach den Anforderungen, wenn der RIP bei einer Signalstärke von 0,4 Volt nicht unterschritt und außer einem geringen pre-RIP keine weiteren Signale zu sehen waren. Der pre-RIP entsteht aus stickstoffbasierte Ammonium-Wasserionen-Clustern, die einen Peak bilden [13, 23, 47].

Der mobile MCC-IMS Wagen mit Gasflasche und Laptop wurde auf der Intensivstation der Neonatologie je nach Raum so positioniert, dass der Zugang zu den Inkubatoren für das medizinische Personal jederzeit möglich war. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde das Messsystem während der Aufzeichnung nicht verschoben. Während der Messung blieb der Inkubator geschlossen, um die Zusammensetzung der Inkubatorluft durch Raumluft, Desinfektionsmittel auf Händen des Personals oder Einweghandschuhen nicht zu verändern [112].

Vor der Messung der Inkubatoratmosphäre wurde zunächst eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt und nach dem vollständigen Abtrocknen des Desinfektionsmittels Einmalhandschuhe angezogen. Anschließend konnte eine sterile Glaspipette durch die Silikonabdeckung eines Zugangsports des Inkubators geschoben und mit einer Hand fixiert werden. Mit der anderen Hand wurde der Polytetrafluorethylenschlauch des MCC-IMS zur Probeentnahme in die Glaspipette eingeführt, ohne diese auf der im Inkubator gelegenen Seite der Pipette zu verlassen. Der Übergang zwischen Glaspipette und Polytetrafluorethylenschlauch wurde mit der Hand, die die Glaspipette fixiert, abgedeckt. Anschließend wurde die Messung über die Aufnahmesoftware VoCan gestartet. Für die Bedienung und Generierung von Daten wurde das Betriebssystem VoCan 3.7 von B&S Analytik für das MCC-IMS Breath Discovery verwendet. VoCan stellt die notwendigen `_ims.csv` und `_exsc.csv` Dateiformate für die Auswertung der generierten Daten zu Verfügung [5].



Abbildung 3 Aufbau MCC-IMS auf Station

Abb. 3 zeigt den Transportwagen mit MCC-IMS (1), Gasflasche (2), Laptop und Analysesoftware VoCan (3), Inkubatorinnenraum (4), Polytetrafluorethylenschlauch (5), Zugangsport mit Pipette (6) und Klemme (7) zur Befestigung von (5)

Der Ablauf der Messung wurde in einer Sequenz festgelegt, die Abb. 4 dargestellt ist:

```
flow drift||100
flow sample||100
flow mcc||150
sampling duration||20

sample id||Inkubator Kind
comment||000X
sample type||sample

Prog: Pump
wait with progress||10000||10 Sekunden Pause
```

Abbildung 4 Sequenz Inkubator Kind

Nach einer Bestätigung mit „OK“ wurde für 20 s 10 ml Luft aus dem Inkubator gepumpt. In diesem Zeitraum konnte die Probanden ID in VOCan manuell eingegeben werden. Nach einer Verarbeitungszeit und einer 10 s langen Pause folgte die Messung der Raumluft. Hierfür wurde der Schlauch des MCC-IMS an einer Klemme an dem Transportwagen befestigt und die Glaspipette aus dem Zugangsport des Inkubators entfernt und verworfen. Daraufhin konnte die Sequenz (Abb. 4) erneut gestartet werden. Während des Messvorganges konnte auch diese Messung mit der Patienten ID versehen werden. Vor der Messung des nächsten Probanden wurde eine Feuchte Null als Reinigungsvorgang durchgeführt, ebenso nach Abschluss der Messungen auf der Station. Die Feuchte Null soll verhindern, dass Analyten aus vorangegangenen Messungen im System verbleiben und so neue Messungen verfälschen.

Sie wurde nach der folgenden Sequenz durchgeführt:

```
sample id||FN
comment||00xx

Prog: FN

wait with progress||10000||10 Sekunden Pause
```

Abbildung 5 Sequenz Feuchte Null (FN)

3.2.3 Auswertung

3.2.3.1 Auswertung der IMS-Daten mit VisualNow

Jede Messung wird einer Klasse zugeteilt. Diese Klasse definiert sich zum Beispiel durch das Vorliegen einer bestimmten Eigenschaft oder wie in diesem Fall, der Gabe eines Medikaments. Eine zweite Klasse dient als Vergleichsgruppe und beinhaltet ausschließlich Messungen, die diese Eigenschaft nicht erfüllen bzw. Messungen von Kindern, die das Medikament nicht verabreicht bekommen haben. Beide Klassen bilden gemeinsam ein Set. Innerhalb dieses Sets können nun die Klassen miteinander verglichen werden. Die Anzahl der Klassen pro Set ist nicht begrenzt. So können auch zwei Klassen mit unterschiedlicher Medikamentengabe mit der Vergleichsgruppe und untereinander verglichen werden. Dieses Set hätte demnach drei Klassen.

Jedes Molekül hat eine charakteristische Retentions- und Driftzeit, wodurch es bei einer hohen Konzentration derselben VOCs in einer Probe zu einer Häufung dieses charakteristischen Signals kommt. Dieses Signal lässt sich mithilfe eines Chromatogramms als Peak darstellen. In einer Heatmap (siehe unten) können so die in der Probe vorhandenen VOCs anhand ihrer Anzahl durch die Signalstärke eines Peaks in Volt und durch eine spezifische Peakposition einem bestimmten Molekül zugeordnet werden.

Innerhalb des Sets können nun die detektierten Peaks von jeweils zwei der Klassen verglichen werden. Findet sich ein Peak nur in einer der beiden Klassen oder ist seine Signalstärke in einer Klasse signifikant höher, kann dieser eventuell zur Differenzierung der Vergleichs- und Medikamentengruppe bzw. zweier unterschiedlicher Medikamentengruppen herangezogen werden.

Die gemessenen Signale wurden mithilfe der Software VisualNow 3.7 visualisiert und ausgewertet, wobei die Peaks in einer zweidimensionalen Heatmap dargestellt wurden. Auf der x-Achse werden die Werte der Driftzeit aufgetragen. Der IRM (*inverse reduced mobility*) ist eine normierte Größe, die aus der Driftzeit, dem Umgebungsdruck und -temperatur sowie der Feldstärke gebildet wird. Sind die äußeren Bedingungen wie der Umgebungsdruck, die Temperatur und die Feldstärke konstant, bildet nur die Driftzeit eine Variable für den IRM. Das IMS liefert die Informationen der Driftzeiten, die in Millisekunden gemessen werden. Die Retentionszeit [s] wird in der y-Achse dargestellt. Sie entspricht der Zeit, die Analyten benötigen, um durch die Säulen des MCC zu wandern. Jedes Molekül weist eine charakteristische Retentions- und Driftzeit und damit eine charakteristische Position seines Peaks auf der Heatmap auf. Je mehr gleiche Moleküle auf der Faradayplatte eintreffen, desto höher ist die Signalstärke des Peaks. Dies wird farbcodiert auf der Heatmap dargestellt; mit steigender Signalstärke ist der Peak

Hellblau, Dunkelblau, Rot bis Gelb coloriert. So können Peaks anhand ihrer Retentionszeit, ihrer Driftzeit, ihrer Intensität und ihrer Position definiert werden [13, 22, 52, 57]. Eine typische zweidimensionale Heatmap ist in Abb. 6 dargestellt.

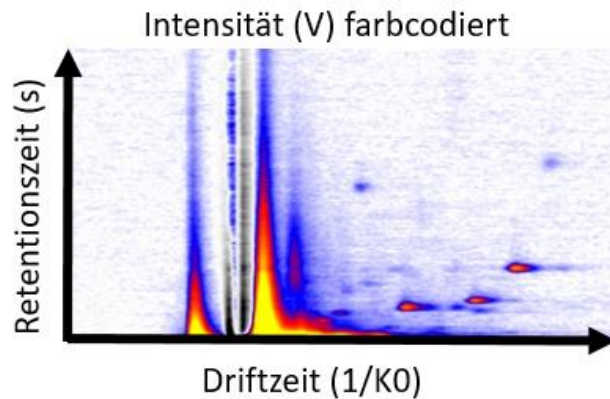


Abbildung 6 zweidimensionale Heatmap mit x-Achse für die Driftzeit, y-Achse für die Retentionszeit und farbcodierter Intensität

Die Peakposition in den Heatmaps variieren geringgradig bei mehreren Messungen, selbst wenn sie von denselben Metaboliten stammen und demselben Gerät gemessen wurden. Diese Differenz ergibt sich aus technischen und biologischen Varianzen wie der Umgebungstemperatur oder -druck [6, 54]. Um trotz der Abweichung einen Peak in mehreren Messungen als denselben zu identifizieren, wird ein Algorithmus benötigt. Das sogenannte *Peak clustering* führt alle Peaks, die zu einem Metaboliten gehören, zu einem Konsens-Peak zusammen. Hierbei werden Cluster in mehreren Schritten erstellt: Zunächst werden Peaks mit einer bestimmten Anzahl weiterer Peaks in einem festgelegten Radius als potenzielle Konsens-Peaks markiert. Alle Peaks, die den Konsens Peak umgeben, werden einem Cluster zugeordnet. Umgeben noch weiter Peaks die Peaks, die dem Cluster zugeordnet wurden, werden sie ebenfalls in das Cluster aufgenommen. Diese Schritte werden solange fortgeführt, bis alle Peaks einem Cluster zugeordnet sind. Die endgültige Peakposition wird schließlich in die Mitte des Clusters gesetzt.

Um ein Peakmaximum zu bestimmen, wird ein Targetbereich durch die Software VisualNow festgelegt. Dieser Targetbereich wird durch ein grünes Rechteck in der Heatmap dargestellt. Innerhalb dieses Bereiches wurde die maximale Spannung bestimmt und als Peakmaximum definiert. In Abbildung 7 ist als Beispiel Peak P40 aus dem Gentamycinset dargestellt.

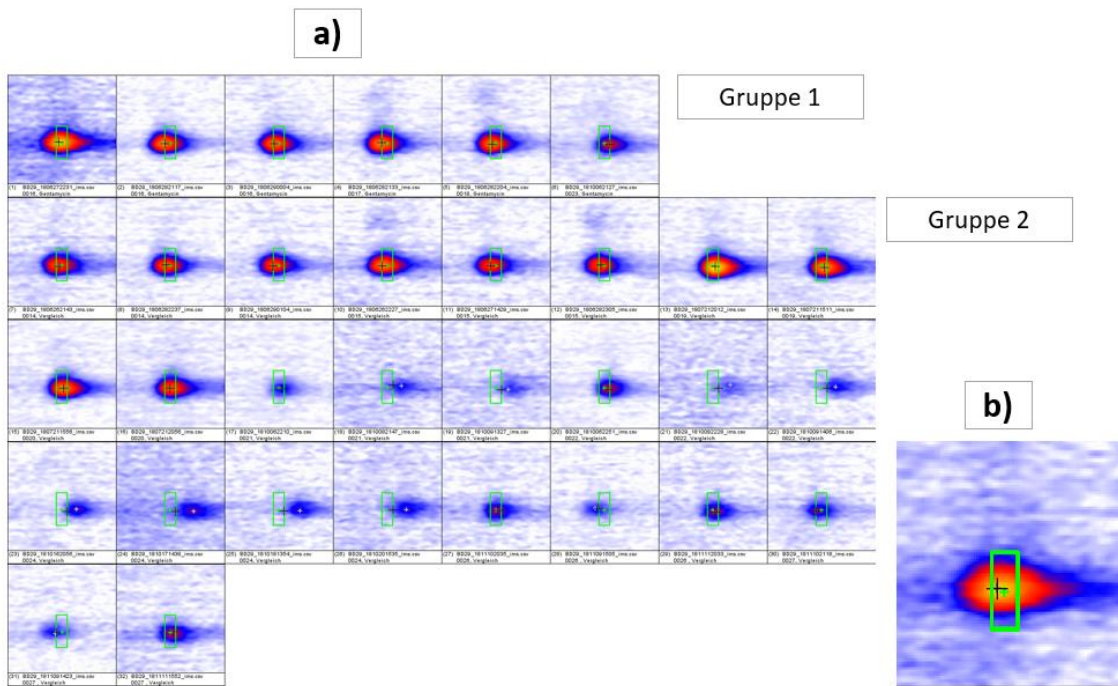


Abbildung 7 Gentamycin Peak P40

a) mit Gruppe 1 (Gentamycin) und Gruppe 2 (Vergleichsgruppe); b) Peak mit Targetbereich (grünes Rechteck) und Peakmaximum (Kreuz)

Für die Peakbestimmung wurde das in Steinbach et al publizierte Layer „180726_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_layer.xls“ [99] in modifizierter Form verwendet („200519_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_EK_layer.xls“). Beide Layer sind im Anhang zu finden.

3.2.3.2 Sets und Übersicht der Messungen

Ein Set stellt eine Fragestellung bzw. die Frage nach der Differenzierbarkeit eines bestimmten Medikamentes oder einer bestimmten Medikamentengruppe dar. Es besteht aus Messungen, die initial in mindestens zwei Gruppen geteilt sind. Für jede Messung eines Sets erfolgte eine separate Klassenzuteilung in Medikamentengabe oder keine Medikamentengabe. Die erste Gruppe bekam ein bestimmtes Medikament verabreicht und bildet eine Klasse und die zweite Gruppe als Vergleichsgruppe nicht. Sie bildet die zweite Klasse. Im Nachfolgenden wird der Aufbau der einzelnen Klassen tabellarisch dargestellt. Für jede Klasse wird die Teilnehmeranzahl, der ein Medikament verabreicht wurde, mit der Anzahl der Messungen und die Vergleichsgruppe ohne Medikamentengabe sowie deren Anzahl der Messungen dargestellt. Die Teilnehmer erhielten an den Tagen der Messungen das entsprechende Medikament. Die Kinder aus der Vergleichsgruppe hatten zu keinem Zeitpunkt einer Messung das Medikament noch ein anderes Medikament aus derselben Wirkstoffgruppe erhalten. Bei den Sets Ampicillin/Sulbactam (Unacid), Heparin, Miconazol (Infectosoor), KCl, Phenobarbital-Neurax (Luminal), Pantoprazol, Hydrocortison, Bifidobacterium bifidum + Lactobacillus acidophilus (Infloran) und Furosemid (Lasix) wurde die Vergleichsgruppe unter Verwendung eines Zufallsmechanismus reduziert, um ein ausgeglichenes Verhältnis der Gruppengröße zu erreichen. Die Zahl der Messungen in der Vergleichsgruppe von Theophyllin wurde nicht angepasst, da eine Differenz von 11 Messungen nicht als relevant angesehen wurde. Die Klassen von Kindern, die Dexamethason und Hydrocortison erhalten haben, wurden mit einer Vergleichsgruppe in ein gemeinsames Set integriert, sodass eine Anpassung an die höhere Teilnehmeranzahl der Hydrocortison Klasse erfolgte.

Tabelle 6 Übersicht Medikamente

Medikament*	Anzahl Teilnehmer mit Medika- mentengabe	Anzahl Teilnehmermessungen mit Medikamen- gabe	Anzahl Teilnehmer in der Ver- gleichs- gruppe	Anzahl Teilnehmermessungen der Vergleichsgruppe
UNA	11	25	9	26
HEP	16	24	8	25
INF	13	31	7	32
KCL	14	31	10	31
LUM	5	9	3	9
PANT	5	9	3	9
THEO	17	62	15	73
DEX	3	7	8	30
HYD	8	27	8	30
GENT	4	6	9	26
IFL	5	25	6	26
LAS	4	8	3	9

*Abkürzungen siehe Tabelle 4

Tabelle 7 zeigt im Folgenden die Verteilung der Messungen über den Verlauf des Tages. Die Messungen erfolgten zu 51 % nach 20 Uhr, da auf das Pflegepersonal, die ärztlichen Untersuchungen und die Besuchszeiten der Eltern Rücksicht genommen wurde. Die Inkubatoratmosphäre eines Teilnehmers wurde in der Regel nur einmal in 24 Stunden gemessen und an bis zu zehn aufeinanderfolgenden Tagen. Bei insgesamt sieben Probanden (0012, 0013, 0017, 0019, 0020, 0021 und 0023) wurden zwei Messungen an einem Tag durchgeführt.

Tabelle 7 Übersicht Messzeiten

Uhrzeiten	Anzahl Messungen
9:00 Uhr bis 12:00 Uhr	15
12:00 bis 20:00 Uhr	54
20:00 Uhr bis 2:00 Uhr	72
Insgesamt	141

3.2.4 Statistische Verfahren

Um Peaks von Artefakten abzugrenzen und die Spezifität zu erhöhen, wurde ein Schwellenwert für die Hintergrundspannung festgelegt. Hierfür wurde in einem peakfreien Areal der Heatmap einer Inkubatoratmosphärenmessung ein Mittelwert aus der maximalen Signalstärke berechnet. Wir verwendeten das Vierfache dieses Wertes als Schwellenwert (8 mV). Ein Peak musste diesen Schwellenwert in mindestens drei Messungen einer Klasse übertreffen um als solcher definiert zu werden.

Die statistische Analyse wurde unter Anwendung eines Mann-Whitney-U-Tests und anschließender Bonferroni-Korrektur in VisualNow durchgeführt

Als Signifikanzlevel wurde $\alpha = 0.05$ festgelegt ($p < 0.05$, 95 % Konfidenzintervall) [114].

Während Peaks, welche nach Bonferroni-Korrektur als signifikant gewertet werden können in dieser Arbeit als „signifikant“ bezeichnet werden, sind solche Peaks, die zwar nach Mann-Whitney-U-Test signifikant waren, nicht aber nach der Bonferroni-Korrektur als „tendenziell unterscheidbar“ deklariert. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % sind alle p-Werte ≥ 0.05 als nicht signifikant bzw. „nicht unterscheidbar“ definiert.

3.2.4.1 Entscheidungsbaum

Durch den Einsatz von Entscheidungsbäumen kann unter Einbeziehung mehrere Peaks eine größere Trennschärfe erreicht werden. VisualNow 3.7 lieferte die benötigten data-table mit den entsprechenden Peakmaxima für die Software RapidMiner Studio Free 9.2.001. Mithilfe dieser Software können Entscheidungsbäume aus den vorliegenden Daten nach einem von B&S Analytik GmbH erstellt Skript generiert werden.

3.2.5 Substanzdatenbank

Die Zuordnung eines Peaks zu einer Reinsubstanz kann durch eine Datenbank erfolgen. In dieser Arbeit wurde die Zuordnung von Substanzen mithilfe der Datenbank „20160426_Substanz-DbNIST_122_St_layer“ von B&S Analytik GmbH realisiert. Sie wurde durch standardisierte gaschromatografischen Messungen erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Messungen der Inkubatoratmosphäre

Zur Untersuchung der Inkubatoratmosphäre wurden 155 Luftproben aus Inkubatoren der Intensivstation für Neonatologie und Pädiatrie des Universitätsklinikums des Saarlandes entnommen und mithilfe eines MCC-IMS verarbeitet und anschließend ausgewertet. 141 Messungen wurden in insgesamt 11 Sets integriert. Unter den 334 als tendenziell unterschiedlich ermittelten Peaks waren 15 Peaks nach Bonferroni-Korrektur signifikant und konnten somit einer bestimmten Klasse zugeordnet werden. Alle nach Level U oder Bonferroni-Korrektur signifikanten Peaks werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Übersicht signifikante Peaks

Vergleich Klassen*	Peaks nach Level U tendenziell unter- scheidbar	Peaks nach Bonfer- roni-Korrektur signifi- kant	Peaks insgesamt
DEX - Vergleichsgruppe	9	0	108
HYD - Vergleichsgruppe	32	0	107
HYD - DEX	25	0	108
HEP - Vergleichsgruppe	17	0	108
GENT - Vergleichsgruppe	13	0	108
UNA - Vergleichsgruppe	57	0	108
INF - Vergleichsgruppe	51	1	108
THEO - Vergleichsgruppe	51	3	108
PANT - Vergleichsgruppe	5	0	108
LUM - Vergleichsgruppe	8	0	108
IFL - Vergleichsgruppe	12	0	108
LAS - Vergleichsgruppe	6	0	108
KCL - Vergleichsgruppe	48	11	108
Gesamt	334	15	

* Abkürzungen siehe Tabelle 4

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Detail vorgestellt:

Die Tabellen der statistischen Auswertung enthalten aufgrund einer besseren Übersicht ausschließlich die Peakbezeichnung, die Signalintensität, Sensitivität, Spezifität, den positiven prädiktiven Wert (PPV), den negativen prädiktiven Wert (NPV), die Genauigkeit, das Signifikanz Level U und die Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur. Die Wirkstoffnamen werden aus Platzgründen mit drei oder vier Buchstaben abgekürzt.

Dank eines Abgleichs mit der Datenbank „20160426_SubstanzDbNIST_122_St_layer“ (B&S Analytik GmbH, 2016) konnten einige Peaks Substanzen zugeordnet werden. Diese Substanzen werden unterhalb der Tabellen mit ihrem zugehörigen Peak erwähnt.

4.1.1 Dexamethason- Hydrocortison- Vergleich

Dexamethason (DEX) wird zunächst mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 9 Peaks Dexamethason Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P5</i>	DEX < VGL	0,000	1,000	-	0,811	0,811	< 0.05	n.s.
<i>L3</i>	DEX < VGL	0,286	1,000	1,000	0,857	0,865	< 0.05	n.s.
<i>L5</i>	DEX < VGL	0,571	0,933	0,667	0,903	0,865	< 0.05	n.s.
<i>P101</i>	DEX < VGL	0,571	0,933	0,667	0,903	0,865	< 0.05	n.s.
<i>P4</i>	DEX < VGL	0,429	0,933	0,600	0,875	0,838	< 0.05	n.s.
<i>P7</i>	DEX < VGL	0,571	0,933	0,667	0,903	0,865	< 0.05	n.s.
<i>L12</i>	DEX > VGL	0,571	0,933	0,667	0,903	0,865	< 0.05	n.s.
<i>L7</i>	DEX > VGL	0,714	0,867	0,556	0,929	0,838	< 0.05	n.s.
<i>P1</i>	DEX > VGL	0,571	0,933	0,667	0,903	0,865	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Dexamethasongabe vs. keine Dexamethasongabe. **DEX:** Gruppe Dexamethasongabe; **VGL:** Vergleichsgruppe; **Signalintensität:** Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich DEX vs. VGL; **PPV:** positive predictive value; **NPV:** negative predictive value, **Signifikanzlevel U:** nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni:** Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 9 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Peak P5 konnte mittels der Substanzdatenbank die Substanz Benzaldehyd zugeordnet werden, sowie Peak L3 die Substanz 2-Hexanon.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

Hydrocortison (HYD) wird zunächst mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 10 Peaks Hydrocortison Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
L13	HYD > VGL	0,852	0,633	0,676	0,826	0,737	< 0.001	n.s.
L36	HYD > VGL	0,704	0,800	0,760	0,750	0,754	< 0.001	n.s.
P107	HYD > VGL	0,667	0,867	0,818	0,743	0,772	< 0.001	n.s.
P120	HYD > VGL	0,778	0,800	0,778	0,800	0,789	< 0.001	n.s.
P39	HYD > VGL	0,778	0,733	0,724	0,786	0,754	< 0.001	n.s.
P74	HYD > VGL	0,704	0,800	0,760	0,750	0,754	< 0.001	n.s.
P88	HYD > VGL	0,741	0,733	0,714	0,759	0,737	< 0.001	n.s.
A3	HYD > VGL	0,519	0,933	0,875	0,683	0,737	< 0.01	n.s.
L25	HYD > VGL	0,519	0,967	0,933	0,690	0,754	< 0.01	n.s.
L29	HYD > VGL	0,593	0,833	0,762	0,694	0,719	< 0.01	n.s.
P100	HYD > VGL	0,778	0,633	0,656	0,760	0,702	< 0.01	n.s.
P146	HYD > VGL	0,741	0,700	0,690	0,750	0,719	< 0.01	n.s.
P157	HYD > VGL	0,667	0,767	0,720	0,719	0,719	< 0.01	n.s.
P63	HYD > VGL	0,630	0,800	0,739	0,706	0,719	< 0.01	n.s.
P73	HYD > VGL	0,778	0,667	0,677	0,769	0,719	< 0.01	n.s.
P79	HYD > VGL	0,593	0,900	0,842	0,711	0,754	< 0.01	n.s.
A1	HYD > VGL	0,481	0,867	0,765	0,650	0,684	< 0.05	n.s.
A4	HYD > VGL	0,926	0,433	0,595	0,867	0,667	< 0.05	n.s.
A5	HYD > VGL	0,889	0,467	0,600	0,824	0,667	< 0.05	n.s.
L2	HYD > VGL	0,852	0,467	0,590	0,778	0,649	< 0.05	n.s.
L24	HYD > VGL	0,704	0,633	0,633	0,704	0,667	< 0.05	n.s.
L28	HYD > VGL	0,704	0,667	0,655	0,714	0,684	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

L32	HYD > VGL	0,704	0,667	0,655	0,714	0,684	< 0.05	n.s.
L34	HYD > VGL	0,630	0,700	0,654	0,677	0,667	< 0.05	n.s.
L7	HYD > VGL	0,741	0,600	0,625	0,720	0,667	< 0.05	n.s.
P108	HYD > VGL	0,667	0,633	0,621	0,679	0,649	< 0.05	n.s.
P122	HYD > VGL	0,556	0,833	0,750	0,676	0,702	< 0.05	n.s.
P129	HYD > VGL	0,926	0,400	0,581	0,857	0,649	< 0.05	n.s.
P137	HYD > VGL	0,481	0,867	0,765	0,650	0,684	< 0.05	n.s.
P22	HYD > VGL	0,926	0,500	0,625	0,882	0,702	< 0.05	n.s.
P23	HYD > VGL	0,815	0,567	0,629	0,773	0,684	< 0.05	n.s.
P89	HYD > VGL	0,667	0,700	0,667	0,700	0,684	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Hydrocortisongabe vs. keine Hydrocortisongabe. **HYD**: Gruppe Hydrocortisongabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich HYD vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 32 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte dem Peak A4 die Substanz (-)-Carvon zugeordnet werden.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

Hydrocortison (HYD) und Dexamethason (DEX) werden nun miteinander verglichen.

Tabelle 11 Peaks Dexamethason und Hydrocortison

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P137</i>	DEX< HYD	0,714	0,889	0,625	0,923	0,853	< 0.01	n.s.
<i>P38</i>	DEX< HYD	0,714	0,889	0,625	0,923	0,853	< 0.01	n.s.
<i>P39</i>	DEX< HYD	0,857	0,852	0,600	0,958	0,853	< 0.01	n.s.
<i>P88</i>	DEX< HYD	0,857	0,889	0,667	0,960	0,882	< 0.01	n.s.
<i>A2</i>	DEX< HYD	0,000	1,000	-	0,794	0,794	< 0.05	n.s.
<i>A5</i>	DEX< HYD	0,143	1,000	1,000	0,818	0,824	< 0.05	n.s.
<i>L1</i>	DEX< HYD	0,571	0,963	0,800	0,897	0,882	< 0.05	n.s.
<i>L13</i>	DEX< HYD	0,429	0,926	0,600	0,862	0,824	< 0.05	n.s.
<i>L17</i>	DEX< HYD	0,429	0,963	0,750	0,867	0,853	< 0.05	n.s.
<i>L2</i>	DEX< HYD	0,286	1,000	1,000	0,844	0,853	< 0.05	n.s.
<i>L29</i>	DEX< HYD	0,714	0,926	0,714	0,926	0,882	< 0.05	n.s.
<i>L3</i>	DEX< HYD	0,286	1,000	1,000	0,844	0,853	< 0.05	n.s.
<i>L36</i>	DEX< HYD	0,143	1,000	1,000	0,818	0,824	< 0.05	n.s.
<i>L4</i>	DEX< HYD	0,286	1,000	1,000	0,844	0,853	< 0.05	n.s.
<i>P107</i>	DEX< HYD	0,714	0,889	0,625	0,923	0,853	< 0.05	n.s.
<i>P118</i>	DEX< HYD	0,286	0,963	0,667	0,839	0,824	< 0.05	n.s.
<i>P120</i>	DEX< HYD	0,714	0,889	0,625	0,923	0,853	< 0.05	n.s.
<i>P122</i>	DEX< HYD	0,571	0,926	0,667	0,893	0,853	< 0.05	n.s.
<i>P146</i>	DEX< HYD	0,571	0,963	0,800	0,897	0,882	< 0.05	n.s.
<i>P21</i>	DEX< HYD	0,571	0,926	0,667	0,893	0,853	< 0.05	n.s.
<i>P31</i>	DEX< HYD	0,429	0,926	0,600	0,862	0,824	< 0.05	n.s.
<i>P32</i>	DEX< HYD	0,143	1,000	1,000	0,818	0,824	< 0.05	n.s.
<i>P74</i>	DEX< HYD	0,857	0,889	0,667	0,960	0,882	< 0.05	n.s.
<i>P79</i>	DEX< HYD	0,000	1,000	-	0,794	0,794	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

<i>P89</i>	DEX< HYD	0,286	0,963	0,667	0,839	0,824	< 0.05	n.s.
------------	-------------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	------

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Dexamethasongabe vs. Hydrocortisongabe. **DEX:** Gruppe Dexamethasongabe; **HYD:** Gruppe Hydrocortisongabe; **Signalintensität:** Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich DEX vs. HYD; **PPV:** positive predictive value; **NPV:** negative predictive value, **Signifikanzlevel U:** nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni:** Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 25 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte dem Peak L3 die Substanz 2-Hexanon und dem Peak L4 die Substanz 2-Methylpentan zugeordnet werden.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.2 Heparin

Die insgesamt 94 Messungen von Kindern, die zum Messzeitpunkt Heparin erhalten haben, wurden durch eine Reduktion mittels Zufallsgenerator auf 25 Messungen reduziert und mit 25 Messungen von Kindern ohne Heparin verglichen. Heparin (HEP) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 12 Peaks Heparin Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P113</i>	HEP < VGL	0,500	0,880	0,800	0,647	0,694	< 0.01	n.s.
<i>P6</i>	HEP < VGL	0,500	0,960	0,923	0,667	0,735	< 0.01	n.s.
<i>P5</i>	HEP < VGL	0,750	0,600	0,643	0,714	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P101</i>	HEP < VGL	0,708	0,640	0,654	0,696	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P104</i>	HEP < VGL	0,500	0,920	0,857	0,657	0,714	< 0.05	n.s.
<i>P108</i>	HEP < VGL	0,833	0,600	0,667	0,789	0,714	< 0.05	n.s.
<i>P128</i>	HEP < VGL	0,708	0,640	0,654	0,696	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P155</i>	HEP < VGL	0,583	0,880	0,824	0,688	0,735	< 0.05	n.s.
<i>P156</i>	HEP < VGL	0,458	0,920	0,846	0,639	0,694	< 0.05	n.s.
<i>P20</i>	HEP < VGL	0,708	0,640	0,654	0,696	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P21</i>	HEP < VGL	0,500	0,800	0,706	0,625	0,653	< 0.05	n.s.
<i>P23</i>	HEP < VGL	0,708	0,600	0,630	0,682	0,653	< 0.05	n.s.
<i>P38</i>	HEP < VGL	0,500	0,800	0,706	0,625	0,653	< 0.05	n.s.
<i>P4</i>	HEP < VGL	0,750	0,600	0,643	0,714	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P43</i>	HEP < VGL	0,458	0,920	0,846	0,639	0,694	< 0.05	n.s.
<i>P59</i>	HEP < VGL	0,500	0,840	0,750	0,636	0,673	< 0.05	n.s.
<i>P89</i>	HEP < VGL	0,833	0,560	0,645	0,778	0,694	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Heparin vs. keine Heparin. **HEP**: Gruppe Heparin; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich HEP vs. VGL; **PPV**: positive predictive value; **NPV**: negative predictive value, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 17 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte dem Peak P5 die Substanz Benzaldehyd zugeordnet werden.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.3 Gentamycin

Gentamycin (GEN) wird zunächst mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 13 Peaks Gentamycin Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P5</i>	GEN > VGL	1,000	0,846	0,600	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
<i>P154</i>	GEN > VGL	0,667	0,962	0,800	0,926	0,906	< 0.01	n.s.
<i>P28</i>	GEN > VGL	1,000	0,846	0,600	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
<i>P4</i>	GEN > VGL	1,000	0,846	0,600	1,000	0,875	< 0.01	n.s.
<i>P44</i>	GEN > VGL	1,000	0,808	0,545	1,000	0,844	< 0.01	n.s.
<i>L13</i>	GEN < VGL	0,500	1,000	1,000	0,897	0,906	< 0.05	n.s.
<i>P143</i>	GEN < VGL	0,167	1,000	1,000	0,839	0,844	< 0.05	n.s.
<i>P25</i>	GEN > VGL	0,667	0,885	0,571	0,920	0,844	< 0.05	n.s.
<i>P27</i>	GEN > VGL	0,333	1,000	1,000	0,867	0,875	< 0.05	n.s.
<i>P40</i>	GEN > VGL	0,833	0,846	0,556	0,957	0,844	< 0.05	n.s.
<i>P60</i>	GEN > VGL	0,333	0,962	0,667	0,862	0,844	< 0.05	n.s.
<i>P72</i>	GEN > VGL	0,833	0,846	0,556	0,957	0,844	< 0.05	n.s.
<i>P76</i>	GEN > VGL	0,500	0,923	0,600	0,889	0,844	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Gentamycingabe vs. keine Gentamycingabe. **GEN**: Gruppe Gentamycingabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich GEN vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 13 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte dem Peak P5 die Substanz Benzaldehyd zugeordnet werden. Der Peak P154 zeigt einen hohen Grad an Übereinstimmung mit der Substanz Nonanal, ebenso die Peaks P25 mit 2-Octanole (M), P40 mit Decanal (M) und der Peak P60 mit Undecanal.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.4 Ampicillin/Sulbactam (Unacid)

Ampicillin/Sulbactam (=Unacid (UNA)) wird zunächst mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 14 Peaks Unacid Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signal- intensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P34</i>	UNA < VGL	0,640	0,923	0,889	0,727	0,784	< 0.001	n.s.
<i>L9</i>	UNA > VGL	0,600	0,962	0,938	0,714	0,784	< 0.001	n.s.
<i>L10</i>	UNA < VGL	0,400	1,000	1,000	0,634	0,706	< 0.01	n.s.
<i>L11</i>	UNA < VGL	0,680	0,808	0,773	0,724	0,745	< 0.01	n.s.
<i>L21</i>	UNA < VGL	0,640	0,846	0,800	0,710	0,745	< 0.01	n.s.
<i>L35</i>	UNA < VGL	0,600	0,962	0,938	0,714	0,784	< 0.01	n.s.
<i>L6</i>	UNA < VGL	0,680	0,962	0,944	0,758	0,824	< 0.01	n.s.
<i>P112</i>	UNA < VGL	0,640	0,923	0,889	0,727	0,784	< 0.01	n.s.
<i>P121</i>	UNA < VGL	0,560	1,000	1,000	0,703	0,784	< 0.01	n.s.
<i>P130</i>	UNA < VGL	0,560	0,962	0,933	0,694	0,765	< 0.01	n.s.
<i>P140</i>	UNA < VGL	0,640	0,808	0,762	0,700	0,725	< 0.01	n.s.
<i>P141</i>	UNA < VGL	0,560	0,962	0,933	0,694	0,765	< 0.01	n.s.
<i>P142</i>	UNA < VGL	0,640	0,923	0,889	0,727	0,784	< 0.01	n.s.
<i>P143</i>	UNA < VGL	0,600	0,808	0,750	0,677	0,706	< 0.01	n.s.
<i>P155</i>	UNA < VGL	0,640	0,885	0,842	0,719	0,765	< 0.01	n.s.
<i>P22</i>	UNA < VGL	0,560	0,808	0,737	0,656	0,686	< 0.01	n.s.
<i>P36</i>	UNA < VGL	0,720	0,769	0,750	0,741	0,745	< 0.01	n.s.
<i>P6</i>	UNA < VGL	0,680	0,769	0,739	0,714	0,725	< 0.01	n.s.
<i>P63</i>	UNA < VGL	0,600	0,962	0,938	0,714	0,784	< 0.01	n.s.
<i>P82</i>	UNA < VGL	0,560	1,000	1,000	0,703	0,784	< 0.01	n.s.
<i>A1</i>	UNA < VGL	0,480	0,962	0,923	0,658	0,725	< 0.05	n.s.
<i>A3</i>	UNA < VGL	0,520	1,000	1,000	0,684	0,765	< 0.05	n.s.
<i>L12</i>	UNA < VGL	0,440	0,962	0,917	0,641	0,706	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

<i>L18</i>	UNA < VGL	0,520	0,923	0,867	0,667	0,725	< 0.05	n.s.
<i>L19</i>	UNA < VGL	0,880	0,654	0,710	0,850	0,765	< 0.05	n.s.
<i>L20</i>	UNA < VGL	0,640	0,731	0,696	0,679	0,686	< 0.05	n.s.
<i>L22</i>	UNA < VGL	0,440	0,923	0,846	0,632	0,686	< 0.05	n.s.
<i>L31</i>	UNA < VGL	0,400	1,000	1,000	0,634	0,706	< 0.05	n.s.
<i>L36</i>	UNA < VGL	0,560	0,962	0,933	0,694	0,765	< 0.05	n.s.
<i>L7</i>	UNA < VGL	0,400	0,962	0,909	0,625	0,686	< 0.05	n.s.
<i>L8</i>	UNA < VGL	0,600	0,846	0,789	0,688	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P100</i>	UNA < VGL	0,520	0,808	0,722	0,636	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P104</i>	UNA < VGL	0,440	0,923	0,846	0,632	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P107</i>	UNA < VGL	0,560	0,808	0,737	0,656	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P120</i>	UNA < VGL	0,480	0,885	0,800	0,639	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P122</i>	UNA < VGL	0,480	0,962	0,923	0,658	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P128</i>	UNA < VGL	0,600	0,846	0,789	0,688	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P129</i>	UNA < VGL	0,640	0,846	0,800	0,710	0,745	< 0.05	n.s.
<i>P137</i>	UNA < VGL	0,480	0,885	0,800	0,639	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P138</i>	UNA < VGL	0,600	0,846	0,789	0,688	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P146</i>	UNA < VGL	0,520	0,808	0,722	0,636	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P156</i>	UNA < VGL	0,560	0,885	0,824	0,676	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P157</i>	UNA < VGL	0,560	0,808	0,737	0,656	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P21</i>	UNA < VGL	0,480	0,923	0,857	0,649	0,706	< 0.05	n.s.
<i>P23</i>	UNA < VGL	0,520	1,000	1,000	0,684	0,765	< 0.05	n.s.
<i>P28</i>	UNA < VGL	0,520	0,923	0,867	0,667	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P32</i>	UNA < VGL	0,760	0,654	0,679	0,739	0,706	< 0.05	n.s.
<i>P33</i>	UNA < VGL	0,720	0,769	0,750	0,741	0,745	< 0.05	n.s.
<i>P38</i>	UNA < VGL	0,400	1,000	1,000	0,634	0,706	< 0.05	n.s.
<i>P43</i>	UNA < VGL	0,600	0,885	0,833	0,697	0,745	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

<i>P53</i>	UNA < VGL	0,640	0,808	0,762	0,700	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P58</i>	UNA < VGL	0,600	0,769	0,714	0,667	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P59</i>	UNA < VGL	0,480	0,885	0,800	0,639	0,686	< 0.05	n.s.
<i>P74</i>	UNA < VGL	0,400	1,000	1,000	0,634	0,706	< 0.05	n.s.
<i>P77</i>	UNA < VGL	0,560	0,885	0,824	0,676	0,725	< 0.05	n.s.
<i>P79</i>	UNA < VGL	0,680	0,846	0,810	0,733	0,765	< 0.05	n.s.
<i>P72</i>	UNA > VGL	0,640	0,846	0,800	0,710	0,745	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Unacidgabe vs. keine Unacidgabe. **UNA**: Gruppe Unacidgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich UNA vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 57 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.5 Miconazol (Infectosoor)

Miconazol (=Infectosoor (INF)) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 15 Peaks Infectosoor Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
L35	INF < VGL	0,516	1,000	1,000	0,681	0,762	< 0.001	< 0.05
P121	INF < VGL	0,516	0,938	0,889	0,667	0,730	< 0.001	n.s.
P143	INF < VGL	0,710	0,719	0,710	0,719	0,714	< 0.001	n.s.
P77	INF < VGL	0,581	0,875	0,818	0,683	0,730	< 0.001	n.s.
A1	INF < VGL	0,806	0,594	0,658	0,760	0,698	< 0.01	n.s.
L10	INF < VGL	0,710	0,656	0,667	0,700	0,683	< 0.01	n.s.
L11	INF < VGL	0,677	0,688	0,677	0,688	0,683	< 0.01	n.s.
L21	INF < VGL	0,452	0,906	0,824	0,630	0,683	< 0.01	n.s.
L22	INF < VGL	0,839	0,531	0,634	0,773	0,683	< 0.01	n.s.
L6	INF < VGL	0,645	0,844	0,800	0,711	0,746	< 0.01	n.s.
P112	INF < VGL	0,581	0,813	0,750	0,667	0,698	< 0.01	n.s.
P129	INF < VGL	0,581	0,875	0,818	0,683	0,730	< 0.01	n.s.
P130	INF < VGL	0,484	0,906	0,833	0,644	0,698	< 0.01	n.s.
P141	INF < VGL	0,742	0,719	0,719	0,742	0,730	< 0.01	n.s.
P142	INF < VGL	0,581	0,844	0,783	0,675	0,714	< 0.01	n.s.
P23	INF < VGL	0,581	0,781	0,720	0,658	0,683	< 0.01	n.s.
P34	INF < VGL	0,516	0,844	0,762	0,643	0,683	< 0.01	n.s.
P36	INF < VGL	0,774	0,688	0,706	0,759	0,730	< 0.01	n.s.
P43	INF < VGL	0,774	0,750	0,750	0,774	0,762	< 0.01	n.s.
P58	INF < VGL	0,871	0,563	0,659	0,818	0,714	< 0.01	n.s.
P63	INF < VGL	0,742	0,688	0,697	0,733	0,714	< 0.01	n.s.
P82	INF < VGL	0,548	0,906	0,850	0,674	0,730	< 0.01	n.s.
L18	INF < VGL	0,548	0,813	0,739	0,650	0,683	< 0.05	n.s.
L19	INF < VGL	0,806	0,531	0,625	0,739	0,667	< 0.05	n.s.

Ergebnisse

<i>L20</i>	INF < VGL	0,710	0,656	0,667	0,700	0,683	< 0.05	n.s.
<i>L3</i>	INF < VGL	0,581	0,875	0,818	0,683	0,730	< 0.05	n.s.
<i>L31</i>	INF < VGL	0,645	0,719	0,690	0,676	0,683	< 0.05	n.s.
<i>L33</i>	INF < VGL	0,516	0,938	0,889	0,667	0,730	< 0.05	n.s.
<i>L34</i>	INF < VGL	0,613	0,781	0,731	0,676	0,698	< 0.05	n.s.
<i>L5</i>	INF < VGL	0,742	0,656	0,676	0,724	0,698	< 0.05	n.s.
<i>L8</i>	INF < VGL	0,613	0,781	0,731	0,676	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P104</i>	INF < VGL	0,613	0,750	0,704	0,667	0,683	< 0.05	n.s.
<i>P108</i>	INF < VGL	0,548	0,813	0,739	0,650	0,683	< 0.05	n.s.
<i>P118</i>	INF < VGL	0,581	0,813	0,750	0,667	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P122</i>	INF < VGL	0,710	0,688	0,688	0,710	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P128</i>	INF < VGL	0,645	0,750	0,714	0,686	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P137</i>	INF < VGL	0,548	0,781	0,708	0,641	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P138</i>	INF < VGL	0,581	0,781	0,720	0,658	0,683	< 0.05	n.s.
<i>P155</i>	INF < VGL	0,710	0,719	0,710	0,719	0,714	< 0.05	n.s.
<i>P156</i>	INF < VGL	0,419	0,875	0,765	0,609	0,651	< 0.05	n.s.
<i>P21</i>	INF < VGL	0,484	0,813	0,714	0,619	0,651	< 0.05	n.s.
<i>P25</i>	INF < VGL	0,677	0,750	0,724	0,706	0,714	< 0.05	n.s.
<i>P32</i>	INF < VGL	0,774	0,563	0,632	0,720	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P38</i>	INF < VGL	0,548	0,750	0,680	0,632	0,651	< 0.05	n.s.
<i>P44</i>	INF < VGL	0,645	0,750	0,714	0,686	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P53</i>	INF < VGL	0,581	0,813	0,750	0,667	0,698	< 0.05	n.s.
<i>P59</i>	INF < VGL	0,548	0,781	0,708	0,641	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P6</i>	INF < VGL	0,742	0,688	0,697	0,733	0,714	< 0.05	n.s.
<i>P74</i>	INF < VGL	0,516	0,750	0,667	0,615	0,635	< 0.05	n.s.
<i>P76</i>	INF < VGL	0,677	0,750	0,724	0,706	0,714	< 0.05	n.s.

P88	INF < VGL	0,677	0,688	0,677	0,688	0,683	< 0.05	n.s.
-----	-----------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	------

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Infectosoorgabe vs. keine Infectosoorgabe. **INF**: Gruppe Infectosoorgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich INF vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 51 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Der Peak L35 ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich und wird in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Infektosoer: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks

		<i>Infectosoer</i>	<i>Vergleichsgruppe</i>
L35	<i>Mittelwert [mV]</i>	4,9	9,5
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	5,293	13,637
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,951	2,411

Bei Kindern in der Vergleichsgruppe war die Signalstärke des Peaks L35 ($9,5 \pm 2,4$ mV vs. $4,9 \pm 0,95$ mV) nach Bonferroni-Korrektur signifikant höher ($p < 0,05$) als bei Kindern mit Infectosoorgabe.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte dem Peak L3 die Substanz 2-Hexanon und dem Peak L33 die Substanz Dodecan zugeordnet werden.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.6 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin)

1,3-Dimethylxanthin (=Theophyllin (THEO)) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 17 Peaks Theophyllin Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
L21	THEO > VGL	0,452	0,808	0,667	0,634	0,644	< 0.001	< 0.05
L23	THEO > VGL	0,661	0,822	0,759	0,741	0,748	< 0.001	< 0.001
L35	THEO > VGL	0,855	0,466	0,576	0,791	0,644	< 0.001	< 0.05
L5	THEO > VGL	0,597	0,808	0,725	0,702	0,711	< 0.001	n.s.
P34	THEO > VGL	0,903	0,452	0,583	0,846	0,659	< 0.001	n.s.
A2	THEO > VGL	0,565	0,726	0,636	0,663	0,652	< 0.01	n.s.
L17	THEO > VGL	0,629	0,630	0,591	0,667	0,630	< 0.01	n.s.
L22	THEO > VGL	0,806	0,521	0,588	0,760	0,652	< 0.01	n.s.
L6	THEO > VGL	0,500	0,767	0,646	0,644	0,644	< 0.01	n.s.
P112	THEO > VGL	0,548	0,699	0,607	0,646	0,630	< 0.01	n.s.
P121	THEO > VGL	0,839	0,452	0,565	0,767	0,630	< 0.01	n.s.
P128	THEO > VGL	0,806	0,479	0,568	0,745	0,630	< 0.01	n.s.
P129	THEO > VGL	0,758	0,562	0,595	0,732	0,652	< 0.01	n.s.
P140	THEO > VGL	0,742	0,493	0,554	0,692	0,607	< 0.01	n.s.
P142	THEO > VGL	0,871	0,466	0,581	0,810	0,652	< 0.01	n.s.
P155	THEO > VGL	0,677	0,658	0,627	0,706	0,667	< 0.01	n.s.
P28	THEO > VGL	0,790	0,562	0,605	0,759	0,667	< 0.01	n.s.
P33	THEO > VGL	0,710	0,575	0,587	0,700	0,637	< 0.01	n.s.
P39	THEO > VGL	0,597	0,658	0,597	0,658	0,630	< 0.01	n.s.
P40	THEO > VGL	0,710	0,699	0,667	0,739	0,704	< 0.01	n.s.
P59	THEO > VGL	0,855	0,493	0,589	0,800	0,659	< 0.01	n.s.
P6	THEO > VGL	0,839	0,548	0,612	0,800	0,681	< 0.01	n.s.
P60	THEO > VGL	0,839	0,438	0,559	0,762	0,622	< 0.01	n.s.

Ergebnisse

<i>P74</i>	THEO > VGL	0,597	0,671	0,607	0,662	0,637	< 0.01	n.s.
<i>P77</i>	THEO > VGL	0,839	0,466	0,571	0,773	0,637	< 0.01	n.s.
<i>P79</i>	THEO > VGL	0,468	0,795	0,659	0,637	0,644	< 0.01	n.s.
<i>A3</i>	THEO > VGL	0,597	0,658	0,597	0,658	0,630	< 0.05	n.s.
<i>L11</i>	THEO > VGL	0,565	0,658	0,583	0,640	0,615	< 0.05	n.s.
<i>L16</i>	THEO > VGL	0,258	0,945	0,800	0,600	0,630	< 0.05	n.s.
<i>L25</i>	THEO > VGL	0,468	0,685	0,558	0,602	0,585	< 0.05	n.s.
<i>L26</i>	THEO > VGL	0,435	0,753	0,600	0,611	0,607	< 0.05	n.s.
<i>L28</i>	THEO > VGL	0,645	0,603	0,580	0,667	0,622	< 0.05	n.s.
<i>L33</i>	THEO > VGL	0,661	0,630	0,603	0,687	0,644	< 0.05	n.s.
<i>L36</i>	THEO > VGL	0,758	0,493	0,560	0,706	0,615	< 0.05	n.s.
<i>P104</i>	THEO > VGL	0,790	0,534	0,590	0,750	0,652	< 0.05	n.s.
<i>P108</i>	THEO > VGL	0,468	0,767	0,630	0,629	0,630	< 0.05	n.s.
<i>P130</i>	THEO > VGL	0,823	0,425	0,548	0,738	0,607	< 0.05	n.s.
<i>P138</i>	THEO > VGL	0,806	0,438	0,549	0,727	0,607	< 0.05	n.s.
<i>P141</i>	THEO > VGL	0,726	0,534	0,570	0,696	0,622	< 0.05	n.s.
<i>P143</i>	THEO > VGL	0,565	0,658	0,583	0,640	0,615	< 0.05	n.s.
<i>P156</i>	THEO > VGL	0,629	0,575	0,557	0,646	0,600	< 0.05	n.s.
<i>P23</i>	THEO > VGL	0,484	0,740	0,612	0,628	0,622	< 0.05	n.s.
<i>P25</i>	THEO > VGL	0,790	0,507	0,576	0,740	0,637	< 0.05	n.s.
<i>P27</i>	THEO > VGL	0,758	0,507	0,566	0,712	0,622	< 0.05	n.s.
<i>P43</i>	THEO > VGL	0,758	0,548	0,588	0,727	0,644	< 0.05	n.s.
<i>P58</i>	THEO > VGL	0,774	0,521	0,578	0,731	0,637	< 0.05	n.s.
<i>P63</i>	THEO > VGL	0,645	0,575	0,563	0,656	0,607	< 0.05	n.s.
<i>P73</i>	THEO > VGL	0,468	0,740	0,604	0,621	0,615	< 0.05	n.s.
<i>P76</i>	THEO > VGL	0,774	0,438	0,539	0,696	0,593	< 0.05	n.s.
<i>P82</i>	THEO > VGL	0,629	0,589	0,565	0,652	0,607	< 0.05	n.s.

P88	THEO > VGL	0,548	0,699	0,607	0,646	0,630	< 0.05	n.s.
-----	---------------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	------

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Theophyllingabe vs. keine Theophyllingabe. **THEO**: Gruppe Theophyllingabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; Signalintensität: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich THEO vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 51 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Drei dieser Peaks sind nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich und werden in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18 Theophyllin: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks

		<i>Theophyllin</i>	<i>Vergleichsgruppe</i>
L21	<i>Mittelwert [mV]</i>	11,8	6,6
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	23,95	10,041
	<i>Standardfehler [mV]</i>	3,042	1,175
L23	<i>Mittelwert [mV]</i>	3,5	1,4
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	4,611	0,607
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,586	0,071
L35	<i>Mittelwert [mV]</i>	9,3	5,9
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	11,9	7,898
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,511	0,924

Bei Kindern in der Vergleichsgruppe waren die Signalstärke der Peaks L21 ($6,6 \pm 1,18$ mV vs. $11,8 \pm 3,0$ mV), L23 ($1,4 \pm 0,07$ mV vs. $3,5 \pm 0,59$ mV) und L35 ($5,9 \pm 0,92$ mV vs. $9,3 \pm 1,5$ mV) nach Bonferroni-Korrektur signifikant niedriger ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$ für L23) als bei Kindern mit Theophyllingabe.

Der Abgleich mit der Substanzdatenbank zeigte einen hohen Übereinstimmungsgrad des Peak P40 mit der Substanz Decanal (M), sowie bei den Peaks P60 mit Undecanal, L33 mit Dodecan und dem Peak P25 mit 2-Octanole (M).

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.7 Pantoprazol

Pantoprazol (PANT) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 19 Peaks Pantoprazol Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
A2	PANT > VGL	0,889	0,667	0,727	0,857	0,778	< 0.05	n.s.
L12	PANT > VGL	0,889	0,889	0,889	0,889	0,889	< 0.05	n.s.
L6	PANT > VGL	0,889	0,778	0,800	0,875	0,833	< 0.05	n.s.
L7	PANT > VGL	0,889	0,889	0,889	0,889	0,889	< 0.05	n.s.
P73	PANT > VGL	0,778	0,778	0,778	0,778	0,778	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Pantoprazolgabe vs. keine Pantoprazolgabe. **PANT**: Gruppe Pantoprazolgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich PANT vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 5 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

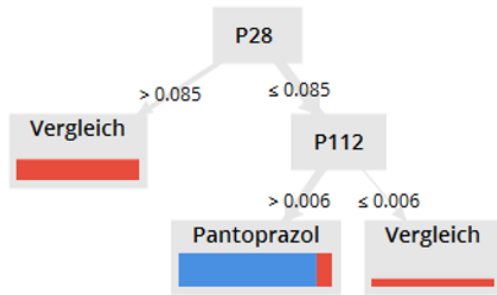
Zur Differenzierung der Gruppe mit Medikamentengabe und der Vergleichsgruppe ohne Medikamentengabe wurde ein Entscheidungsbaum mithilfe von Datamining (RapidMiner) erstellt. Zwei Peaks erlauben so die Differenzierung der beiden Gruppen.

Der in Abb. 8 dargestellte Entscheidungsbaum besteht aus zwei Stufen, wobei die Stufen durch die Peaks P28 und P112 gekennzeichnet sind.

Es handelt sich um einen binären Entscheidungsbaum, der zwischen zwei Klassen, in diesem Fall Kinder mit bzw. ohne Pantoprazolgabe differenziert.

Die Entscheidungsgrenzen liegen bei 0,085 Volt für P28 und bei 0,006 Volt für P112.

a)



b)

Tree

```

P28 > 0.085: Vergleich {Pantoprazol=0, Vergleich=6}
P28 <= 0.085
| P112 > 0.006: Pantoprazol {Pantoprazol=9, Vergleich=1}
| P112 <= 0.006: Vergleich {Pantoprazol=0, Vergleich=2}
    
```

Abbildung 8 Entscheidungsbaum Pantoprazol (a) und Beschreibung (b)

Tabelle 20 zeigt eine anhand der Werte in Abbildung 8b angefertigte Vierfeldertafel: Eine Messung aus der Vergleichsgruppe wird falsch zu den Messungen mit Pantoprazolgabe zugeordnet.

Tabelle 20 Vierfeldertafel Pantoprazol Vergleichsgruppe

	Pantoprazol	Keine Pantoprazolgabe
Vorhersage: Pantoprazol	9	1
Vorhersage: kein Pantoprazol	0	6 + 2 = 8

Mithilfe des Entscheidungsbaumes konnte die Gabe von Pantoprazol mit einer Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert von 100 %, 89 %, 90 % und 100 % erkannt werden. Alle Kinder mit Pantoprazolgabe können mit dem Entscheidungsbaum aus Abb. 8 richtig zugeordnet werden. Lediglich eine Messung aus der Vergleichsgruppe wird falsch der Pantoprazolgruppe zugeteilt.

4.1.8 Phenobarbital-Neurax (Luminal)

Phenobarbital-Neurax (=Luminal (LUM)) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 21 Peaks Luminal Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P27</i>	LUM < VGL	1,000	0,667	0,750	1,000	0,833	< 0.05	n.s.
<i>P28</i>	LUM < VGL	0,667	0,889	0,857	0,727	0,778	< 0.05	n.s.
<i>P40</i>	LUM < VGL	0,889	0,667	0,727	0,857	0,778	< 0.05	n.s.
<i>P43</i>	LUM < VGL	0,889	0,778	0,800	0,875	0,833	< 0.05	n.s.
<i>P58</i>	LUM < VGL	0,778	0,778	0,778	0,778	0,778	< 0.05	n.s.
<i>P6</i>	LUM < VGL	0,667	0,889	0,857	0,727	0,778	< 0.05	n.s.
<i>L23</i>	LUM > VGL	0,889	0,667	0,727	0,857	0,778	< 0.05	n.s.
<i>L9</i>	LUM > VGL	0,778	0,778	0,778	0,778	0,778	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Luminalgabe vs. keine Luminalgabe. **LUM:** Gruppe Luminalgabe; **VGL:** Vergleichsgruppe; **Signalintensität:** Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich LUM vs. VGL; **PPV:** *positive predictive value*; **NPV:** *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U:** nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni:** Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 8 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Der Abgleich mit der Substanzdatenbank zeigte einen hohen Übereinstimmungsgrad des Peak P40 mit der Substanz Decanal (M).

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.9 Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus (Infloran)

Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus (=Infloran (IFL)) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 22 Peaks Infloran Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P113</i>	IFL < VGL	0,600	0,808	0,750	0,677	0,706	< 0.01	n.s.
<i>P20</i>	IFL < VGL	0,680	0,769	0,739	0,714	0,725	< 0.01	n.s.
<i>P72</i>	IFL < VGL	0,520	0,885	0,813	0,657	0,706	< 0.01	n.s.
<i>L21</i>	IFL > VGL	0,520	0,885	0,813	0,657	0,706	< 0.01	n.s.
<i>L35</i>	IFL > VGL	0,920	0,462	0,622	0,857	0,686	< 0.01	n.s.
<i>P129</i>	IFL > VGL	0,960	0,423	0,615	0,917	0,686	< 0.01	n.s.
<i>P142</i>	IFL > VGL	0,920	0,538	0,657	0,875	0,725	< 0.01	n.s.
<i>P143</i>	IFL > VGL	1,000	0,385	0,610	1,000	0,686	< 0.01	n.s.
<i>P34</i>	IFL > VGL	0,920	0,538	0,657	0,875	0,725	< 0.01	n.s.
<i>L22</i>	IFL > VGL	0,920	0,385	0,590	0,833	0,647	< 0.05	n.s.
<i>P121</i>	IFL > VGL	0,960	0,385	0,600	0,909	0,667	< 0.05	n.s.
<i>P33</i>	IFL > VGL	0,600	0,808	0,750	0,677	0,706	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Inflorangabe vs. keine Inflorangabe. **IFL**: Gruppe Inflorangabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich IFL vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 12 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

Der generierte Entscheidungsbaum erbrachte keine Verbesserung der Zuteilung (Daten nicht gezeigt).

4.1.10 Furosemid (Lasix)

Furosemid (=Lasix (LAS)) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 23 Peaks Lasix Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
L25	LAS > VGL	0,750	0,889	0,857	0,800	0,824	< 0.05	n.s.
L9	LAS > VGL	0,875	0,778	0,778	0,875	0,824	< 0.05	n.s.
P137	LAS > VGL	0,625	0,889	0,833	0,727	0,765	< 0.05	n.s.
P23	LAS > VGL	0,750	0,889	0,857	0,800	0,824	< 0.05	n.s.
P38	LAS > VGL	0,750	0,778	0,750	0,778	0,765	< 0.05	n.s.
P88	LAS > VGL	0,875	0,778	0,778	0,875	0,824	< 0.05	n.s.

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Lasixgabe vs. keine Lasixgabe. **LAS**: Gruppe Pantoprazolgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich LAS vs. VGL; **PPV**: *positive predictive value*; **NPV**: *negative predictive value*, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 6 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Kein Peak ist nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich.

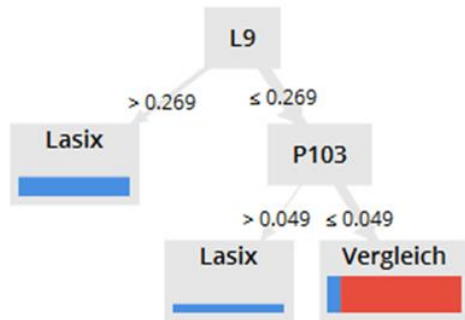
Zur Differenzierung der Gruppe mit Medikamentengabe und der Vergleichsgruppe ohne Medikamentengabe wurde ein Entscheidungsbaum mithilfe von Datamining (RapidMiner) erstellt. Zwei Peaks erlauben so die Differenzierung der beiden Gruppen.

Der in Abb. 10 dargestellte Entscheidungsbaum besteht aus zwei Stufen, wobei die Stufen durch die Peaks L9 und P103 gekennzeichnet sind.

Es handelt sich um einen binären Entscheidungsbaum, der zwischen zwei Klassen, in diesem Fall Kinder mit bzw. ohne Lasixgabe differenziert.

Die Entscheidungsgrenze liegen bei 0,269 Volt für L9 und bei 0,049 Volt für P103.

a)



b)

Tree

```

L9 > 0.269: Lasix {Lasix=5, Vergleich=0}
L9 ≤ 0.269
| P103 > 0.049: Lasix {Lasix=2, Vergleich=0}
| P103 ≤ 0.049: Vergleich {Lasix=1, Vergleich=9}
  
```

Abbildung 9 Entscheidungsbaum Lasix (a) und Beschreibung (b)

Tabelle 24 zeigt eine anhand der Werte in Abbildung 10b angefertigte Vierfeldertafel: Eine Messung aus der Vergleichsgruppe wird falsch zu den Messungen mit Lasixgabe zugeordnet.

Tabelle 24 Vierfeldertafel Lasix

	Lasix	keine Lasixgabe
Vorhersage: Lasix	5 + 2 = 7	0
Vorhersage: kein Lasix	1	9

Mithilfe des Entscheidungsbaumes konnte die Gabe von Lasix mit einer Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert von 100 %, 90 %, 87 % und 100 % erkannt werden. Alle Kinder aus der Vergleichsgruppe können mit dem Entscheidungsbaum aus Abb. 10 richtig zugeordnet werden. Lediglich eine Messung aus der Lasixgruppe wird falsch der Vergleichsgruppe zugeteilt.

4.1.11 KCl

Die insgesamt 85 Messungen von Kindern, die zum Messzeitpunkt KCl erhielten, wurden durch eine Reduktion mittels Zufallsgenerator auf 32 Messungen reduziert und mit 32 Messungen von Kindern ohne KCl-Gabe verglichen.

KCl (KCL) wird mit einer Vergleichsgruppe (VGL) verglichen.

Tabelle 25 Peaks KCl Vergleichsgruppe

<i>Peak</i>	<i>Signalintensität</i>	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Genauigkeit</i>	<i>Signifikanz Level U</i>	<i>Bonferroni</i>
<i>P104</i>	KCL < VGL	0,581	1,000	1,000	0,705	0,790	< 0.001	< 0.001
<i>P6</i>	KCL < VGL	0,742	0,935	0,920	0,784	0,839	< 0.001	< 0.001
<i>P128</i>	KCL < VGL	0,774	0,871	0,857	0,794	0,823	< 0.001	< 0.01
<i>P155</i>	KCL < VGL	0,677	0,903	0,875	0,737	0,790	< 0.001	< 0.01
<i>P156</i>	KCL < VGL	0,484	0,968	0,938	0,652	0,726	< 0.001	< 0.01
<i>P27</i>	KCL < VGL	0,581	0,903	0,857	0,683	0,742	< 0.001	< 0.01
<i>P43</i>	KCL < VGL	0,613	0,968	0,950	0,714	0,790	< 0.001	< 0.01
<i>P59</i>	KCL < VGL	0,581	0,935	0,900	0,690	0,758	< 0.001	< 0.01
<i>P77</i>	KCL < VGL	0,677	0,935	0,913	0,744	0,806	< 0.001	< 0.01
<i>P112</i>	KCL < VGL	0,710	0,742	0,733	0,719	0,726	< 0.001	< 0.05
<i>P40</i>	KCL < VGL	0,806	0,774	0,781	0,800	0,790	< 0.001	< 0.05
<i>P28</i>	KCL < VGL	0,677	0,871	0,840	0,730	0,774	< 0.001	n.s.
<i>P4</i>	KCL < VGL	0,806	0,645	0,694	0,769	0,726	< 0.001	n.s.
<i>P5</i>	KCL < VGL	0,806	0,645	0,694	0,769	0,726	< 0.01	n.s.
<i>P101</i>	KCL < VGL	0,742	0,677	0,697	0,724	0,710	< 0.01	n.s.
<i>P108</i>	KCL < VGL	0,839	0,548	0,650	0,773	0,694	< 0.01	n.s.
<i>P130</i>	KCL < VGL	0,581	0,839	0,783	0,667	0,710	< 0.01	n.s.
<i>P138</i>	KCL < VGL	0,452	0,903	0,824	0,622	0,677	< 0.01	n.s.
<i>P23</i>	KCL < VGL	0,548	0,839	0,773	0,650	0,694	< 0.01	n.s.
<i>P25</i>	KCL < VGL	0,645	0,774	0,741	0,686	0,710	< 0.01	n.s.
<i>P31</i>	KCL < VGL	0,419	0,968	0,929	0,625	0,694	< 0.01	n.s.

Ergebnisse

<i>P58</i>	KCL < VGL	0,742	0,742	0,742	0,742	0,742	< 0.01	n.s.
<i>P76</i>	KCL < VGL	0,742	0,710	0,719	0,733	0,726	< 0.01	n.s.
<i>P41</i>	KCL > VGL	0,742	0,645	0,676	0,714	0,694	< 0.01	n.s.
<i>P103</i>	KCL < VGL	0,581	0,742	0,692	0,639	0,661	< 0.05	n.s.
<i>P121</i>	KCL < VGL	0,452	1,000	1,000	0,646	0,726	< 0.05	n.s.
<i>P137</i>	KCL < VGL	0,677	0,645	0,656	0,667	0,661	< 0.05	n.s.
<i>P140</i>	KCL < VGL	0,677	0,613	0,636	0,655	0,645	< 0.05	n.s.
<i>P141</i>	KCL < VGL	0,581	0,935	0,900	0,690	0,758	< 0.05	n.s.
<i>P17</i>	KCL < VGL	0,452	0,903	0,824	0,622	0,677	< 0.05	n.s.
<i>P21</i>	KCL < VGL	0,806	0,516	0,625	0,727	0,661	< 0.05	n.s.
<i>P32</i>	KCL < VGL	0,516	0,774	0,696	0,615	0,645	< 0.05	n.s.
<i>P34</i>	KCL < VGL	0,710	0,613	0,647	0,679	0,661	< 0.05	n.s.
<i>P38</i>	KCL < VGL	0,806	0,613	0,676	0,760	0,710	< 0.05	n.s.
<i>P39</i>	KCL < VGL	0,645	0,645	0,645	0,645	0,645	< 0.05	n.s.
<i>P44</i>	KCL < VGL	0,516	0,839	0,762	0,634	0,677	< 0.05	n.s.
<i>P60</i>	KCL < VGL	0,452	0,871	0,778	0,614	0,661	< 0.05	n.s.
<i>P63</i>	KCL < VGL	0,548	0,871	0,810	0,659	0,710	< 0.05	n.s.
<i>P7</i>	KCL < VGL	0,677	0,710	0,700	0,688	0,694	< 0.05	n.s.
<i>P72</i>	KCL < VGL	0,548	0,710	0,654	0,611	0,629	< 0.05	n.s.
<i>P74</i>	KCL < VGL	0,516	0,774	0,696	0,615	0,645	< 0.05	n.s.
<i>P78</i>	KCL < VGL	0,710	0,710	0,710	0,710	0,710	< 0.05	n.s.
<i>P79</i>	KCL < VGL	0,484	0,871	0,789	0,628	0,677	< 0.05	n.s.
<i>P82</i>	KCL < VGL	0,645	0,806	0,769	0,694	0,726	< 0.05	n.s.
<i>P88</i>	KCL < VGL	0,548	0,839	0,773	0,650	0,694	< 0.05	n.s.
<i>P89</i>	KCL < VGL	0,613	0,710	0,679	0,647	0,661	< 0.05	n.s.
<i>L9</i>	KCL > VGL	0,613	0,774	0,731	0,667	0,694	< 0.05	n.s.

P24	KCL > VGL	0,871	0,516	0,643	0,800	0,694	< 0,05	n.s.
-----	--------------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	------

Gezeigt werden alle tendenziell und/oder signifikant unterscheidbare Peaks aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter KCl-Gabe vs. keine KCl-Gabe. **KCL**: Gruppe Pantoprazolgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich KCL vs. VGL; **PPV**: positive predictive value; **NPV**: negative predictive value, **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test; **Bonferroni**: Signifikanzlevel nach Bonferroni-Korrektur

Von den 108 untersuchten Peaks unterscheiden sich 48 Peaks nach Level U („tendenziell unterschiedlich“). Elf dieser Peaks sind nach Bonferroni-Korrektur signifikant unterschiedlich und werden in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26 KCl: Mittelwert, Standardabweichung und -fehler signifikant unterschiedlicher Peaks

		<i>KCl</i>	<i>Vergleichsgruppe</i>
P104	<i>Mittelwert [mV]</i>	41,2	94,6
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	25,457	58,556
	<i>Standardfehler [mV]</i>	4,572	10,517
P6	<i>Mittelwert [mV]</i>	15,7	32,0
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	9,735	22,167
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,7	3,981
P128	<i>Mittelwert [mV]</i>	7,1	12,7
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	4,332	5,667
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,778	1,018
P155	<i>Mittelwert [mV]</i>	17,3	31,2
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	9,941	13,007
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,785	2,336
P156	<i>Mittelwert [mV]</i>	16,6	30,0
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	8,5	19,095
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,527	3,43
P27	<i>Mittelwert [mV]</i>	12,8	31,7
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	15,457	21,387
	<i>Standardfehler [mV]</i>	2,776	3,841
P43	<i>Mittelwert [mV]</i>	5,0	7,9
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	2,798	3,576
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,503	0,642

P59	<i>Mittelwert [mV]</i>	15,744	32,022
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	9,735	22,167
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,748	3,981
P77	<i>Mittelwert [mV]</i>	3,53	7,164
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	2,190	5,363
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,393	0,963
P112	<i>Mittelwert [mV]</i>	7,242	10,805
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	4,194	5,283
	<i>Standardfehler [mV]</i>	0,753	0,949
P40	<i>Mittelwert [mV]</i>	12,701	24,675
	<i>Standardabweichung [mV]</i>	9,845	12,397
	<i>Standardfehler [mV]</i>	1,768	2,227

Alle Signalstärken der signifikant unterschiedlichen Peaks waren bei Kindern der Vergleichsgruppe höher als bei Kindern mit KCl-Gabe (siehe Tab. 26).

Zur Differenzierung der Gruppe mit Medikamentengabe und der Vergleichsgruppe ohne Medikamentengabe wurde ein Entscheidungsbaum mithilfe von Datamining (RapidMiner) erstellt. Drei Peaks erlauben so die Differenzierung der beiden Gruppen.

Der in Abb. 12 dargestellte Entscheidungsbaum besteht aus drei Stufen, wobei die Stufen durch die Peaks P6, L12 und L18 gekennzeichnet sind.

Es handelt sich um einen binären Entscheidungsbaum, der zwischen zwei Klassen, in diesem Fall Kinder mit bzw. ohne KCl-Gabe differenziert.

Die Entscheidungsgrenzen liegen bei 0,068 Volt für P6, 0,056 Volt für L12 und 0,004 Volt für L18.

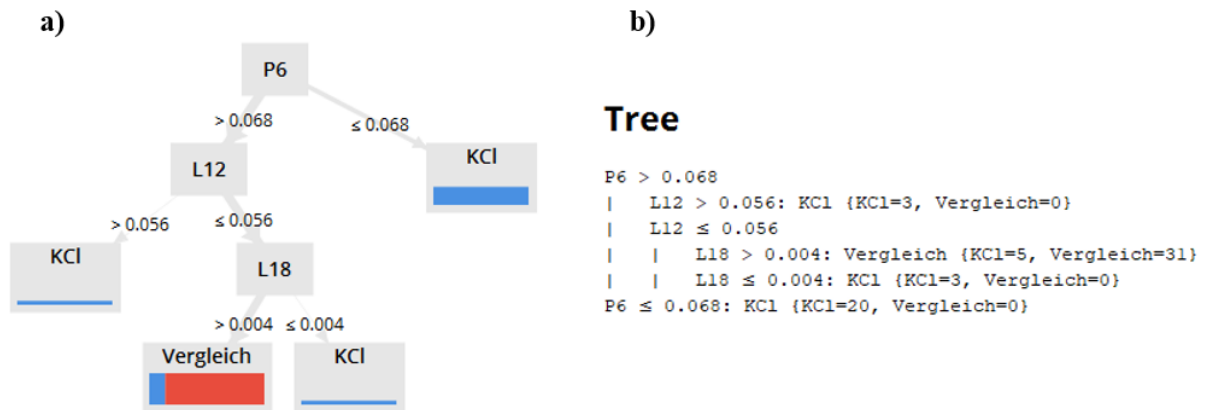


Abbildung 10 Entscheidungsbaum KCl (a) und Beschreibung (b)

Tabelle 27 zeigt eine anhand der Werte in Abbildung 12b angefertigte Vierfeldertafel: Fünf Messungen aus der Vergleichsgruppe werden fälschlicherweise zu den Messungen mit KCl-Gabe zugeordnet.

Tabelle 27 Vierfeldertafel KCl

	KCl	Keine KCl-Gabe
Vorhersage: KCl	3+3+20= 26	0
Vorhersage: kein KCl	5	31

Mithilfe des Entscheidungsbaumes konnte die Gabe von KCl mit einer Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert von 100 %, 86 %, 84 % und 100 % erkannt werden.

Alle Kinder aus der Vergleichsgruppe können mit dem Entscheidungsbaum aus Abb.12 richtig zugeordnet werden. Fünf Messungen aus der KCl-Gruppe werden falsch der Vergleichsgruppe zugeteilt.

Mithilfe der Substanzdatenbank konnte der Peak P5 der Substanz Benzaldehyd zugeordnet werden. Der Peak P40 zeigt einen hohen Grad an Übereinstimmung mit der Substanz Decanal (M), ebenso der Peak P25 mit 2-Octanole (M) und der Peak P60 mit der Substanz Undecanal.

5 Diskussion

5.1 Methodik

5.1.1 Messung der Inkubatoratmosphäre

Die Inkubatoratmosphäre ist eine sehr einfach zugängliche Probequelle, da sie über Portöffnungen in den Inkubatoren gewonnen werden kann, ohne diesen öffnen zu müssen und das in sich geschlossene System um den Patienten mit der Raumluft zu vermischen. Sie ist eine vielversprechende Quelle für Biomarker und daher optimal für die Etablierung einer nichtinvasiven Diagnostik. Zudem können Parameter wie die aktuelle Temperatur im Inkubator, aber auch Vitalparameter des Kindes einfach an den Monitoringgeräten abgelesen werden. Dies ermöglicht einen unkomplizierten Zugewinn an Informationen zum Messzeitpunkt. Zudem werden weder der Patient während der Messung noch das Pflegepersonal oder die Eltern nach dem Messzeitraum von ca. einer Minute in ihrer Arbeit bzw. ihrem Besuch gestört. Das MCC-IMS nimmt nur wenig Platz ein und kann durch den in dieser Arbeit verwendeten Transportwagen passend im Patientenzimmer positioniert werden, ohne die Routineabläufe des *neonatal intensive care unit* (NICU) zu behindern. Des Weiteren ist das Messprotokoll sehr simpel strukturiert: abgesehen von den üblichen Hygienestandards auf einer neonatologischen Intensivstation, wie das Anlegen von Schutzkleidung und der hygienischen Händedesinfektion, erfolgt lediglich die Probeentnahme und das Starten der verschiedenen Sequenzen sowie das manuelle Eingeben der Patienten ID. Die Software arbeitet ansonsten autonom und benötigt keine weitere Instruktion. Das in dieser Arbeit verwendete Messprotokoll kann somit sehr einfach angewendet und repliziert werden.

Folgende unerwünschte Faktoren können den Messablauf beeinflussen: Die Öffnung eines Inkubators und damit die Vermischung von Raumluft mit der Inkubatoratmosphäre kann zur Konzentrationsverminderung der zu messenden Analyten führen [112]. Weitere Faktoren, wie der Eigengeruch des Inkubators durch Verwendung von Plastikbauteilen und der Einsatz von vielen verschiedenen Plastik- und Pflegeprodukten im Bereich des Monitorings, der Beatmung und Pflege führen zu einer Vielzahl von Gerüchen. Hinzu kommt die Reinigung des Inkubators mit Desinfektionsmittel und die häufige Verwendung von Handdesinfektionsmittel durch die Pflege und Eltern beim Kontakt mit dem Patienten [22, 55, 80]. Auch die räumlichen Gegebenheiten konnten nicht standardisiert werden, da die Kinder in verschiedenen Räumen mit

wechselnden Mitpatienten behandelt wurden [111]. Die VOCs können außerdem von der Umgebung, Temperatur, Luftdruck und auch Uhrzeit der Messung abhängig sein. Daher ist auch diesbezüglich mit einer Variabilität bei einer Wiederholung der Messungen zu rechnen [54].

Die Daten wurden ausschließlich auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes generiert und sind damit spezifisch für dieses Setting. Die dort vorherrschenden Einflussfaktoren aus der Umwelt auf das VOC-Profil wurde in weiteren Arbeiten der Arbeitsgruppe analysiert [43]. In Folgestudien sollte immer vorab eine Charakterisierung des jeweiligen Umgebungs-VOC-Profiles durchgeführt werden.

Die zeitliche Einschränkung der Messungen durch Pflege, Diagnostik und Elternbesuche ließ nur einen begrenzten Einblick in die Zusammensetzung der VOCs im Tagesverlauf in der Inkubatoratmosphäre zu. Zirkadiane Schwankungen konnten nicht überprüft werden, wären aber für künftige Untersuchungen von Interesse [112].

Es lagen nicht zu jedem Messzeitpunkt aktuelle Blutgasanalysen, Medikationspläne oder Blutbilder vor, sodass nicht alle Messungen integriert werden konnten. Zudem wäre eine detailliertere Dokumentation aller im Inkubator verwendeten Produkte für eine spätere Rückverfolgung von Interesse gewesen.

Da nur ein MCC-IMS für die Messungen zur Verfügung stand, ist das Abweichen von Messdaten mit einem anderen baugleichen Gerät nicht vollkommen auszuschließen [54]. Alle Messungen erfolgen nach derselben Sequenz, sodass eine Verbesserung der Probenauswertung im MCC-IMS beispielsweise durch eine Modifikation der Probeentnahmezeit in folgenden Untersuchungen getestet werden sollte.

5.1.2 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Alle Messungen waren Momentaufnahmen zu bestimmten Uhrzeiten. Die meisten Messungen wurden abends durchgeführt und es gab keine Messungen im Rahmen eines 24-Stundenprotokolls. Die räumlichen Begebenheiten waren nicht konstant, da die Probanden in unterschiedlichen Räumen mit wechselnder Belegung auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes untergebracht waren. Einflussfaktoren der Umgebung, beispielsweise durch andere Patienten oder Kontaktpersonen können nicht sicher ausgeschlossen werden. Auch die Ausstattung der Inkubatoren mit verschiedenen Kombinationen aus medizinischen Hilfsmitteln und Geräten könnten zu bestimmten VOC-Konstellationen geführt haben. Kinder mit respiratorischen Beschwerden werden in ihren Inkubatoren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Beatmungsgeräte und entsprechende Plastikschläuche zum Zeitpunkt der Messung gehabt haben und wahrscheinlich auch einen ähnlicheren Medikationsplan aufweisen als Kinder mit gastrointestinaler Problematik. Um Gerüche der typischen Umgebung besser von potenziellen Biomarkern für Medikamentenspiegel differenzieren zu können, wäre eine größere Substanzdatenbank hilfreich. So könnten viele VOCs einer Messung bereits zugeordnet werden und die verbleibenden unbekanntes VOCs auf ihr Potential als Biomarker untersucht werden.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte ein veränderter Metabolismus bei Kindern mit einem bestimmten Krankheitsbild sein, sodass ein VOC nicht von dem in dieser Gruppe verabreichten Medikament stammt, sondern von der pathophysiologischen Veränderung des Stoffwechsels. Eine Verbesserung der Objektivität und Reliabilität würde zu valideren Ergebnissen führen.

Im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit konnten 32 Teilnehmer eingeschlossen werden. Dadurch wurde die statistische Auswertung und Teststärke je nach Medikament von Interesse limitiert. In der Auswertung wurden lediglich nach Bonferroni-Korrektur signifikante Peaks als solche deklariert. Eine große Anzahl an nach Level U potenziell unterscheidbaren Peaks, die nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant waren, könnten durch eine Erhöhung der Fallzahlen oder durch statistische Auswertungsmethoden mit einem geringeren Risiko für einen Fehler 2. Art, ebenfalls an Bedeutung gewinnen. Da diese Studie die erste in diesem speziellen Setting zu Detektion von Medikamenten ist, wären perspektivisch aufbauende Studien mit Einschluss von mehr Teilnehmern und einer höheren Probenanzahl sinnvoll und könnte die gewonnenen Erkenntnisse entweder untermauern oder auch verwerfen.

Die Datenanalyse kombinierte eine vollautomatische Auswertung anhand eines zuvor erstellten Peaklayers mit anschließender manueller Kontrolle der Ergebnisse. Eine vollautomatische Auswertung hat den Vorteil, dass sie schnell, kostengünstig und personenunabhängig durchgeführt

werden kann [53]. Bei dieser Auswertungsform wurden vermehrt Peaks nicht als solche erkannt, Schweife oder Raschen führten hingegen zu Mehrfachmarkierungen. Eine komplett manuelle Auswertung wäre mit einem enormen Aufwand bei der Methodenetablierung verbunden und führt zu interpersonellen Unterschieden in den Ergebnissen der Auswertung. Der Kompromiss eines semiautomatischen Verfahrens liefert eine Schnittstelle beider Verfahren und ermöglicht eine grobe Kontrolle der automatisch ausgewerteten Peaks, ohne eine zu hohe Abhängigkeit der Ergebnisse von der auswertenden Person in Kauf zu nehmen.

Da viele Medikamente renal eliminiert werden, könnte auch die Auswertung von anderen Probenmedien wie Urin, aber auch Stuhl oder die direkte Expirationsluft bei beatmeten Kindern neue Erkenntnisse über die VOCs in der Inkubatoratmosphäre liefern [39]. Erste Untersuchungen wurden in unserer Arbeitsgruppe der Universität des Saarlandes mit Windelproben [16] durchgeführt.

Interessant wäre ein Ausbau der Untersuchung durch Kopplung der MCC-IMS-Messungen an eine Serumspiegelbestimmung von verabreichten Medikamenten. So könnten eventuelle Korrelationen zwischen dem Wirkstoffspiegel im Blut und der Messung der Inkubatoratmosphäre überprüft werden. Diese Ergebnisse könnten in Zukunft Empfehlungen für Medikamentendosierungen und Spiegelmonitoring verbessern und erleichtern. Schlussendlich ist es perspektivisch irrelevant, ob als Biomarker ein Medikamentenmetabolit, ein korrelierendes Stoffwechselprodukt oder sogar eine von Arzneimittelherstellern als Detektionstracer eingesetzte Substanz zur Detektion und Bestimmung des Wirkstoffspiegels eingesetzt wird.

5.1.3 Statistik

In dieser Arbeit wurden statistische Verfahren wie die Bonferroni-Korrektur verwendet. Diese Verfahren sind sehr hilfreich, können jedoch auch Nachteile mit sich bringen.

Nachteile der Bonferroni-Korrektur ist ihre konservative Eigenschaft: Das α -Niveau wird stark nach unten korrigiert, was zwar zur Folge hat, dass weniger Tests falsch signifikant werden, aber gleichzeitig das Finden von wahren Effekten erschwert. Damit steigt das Risiko für Fehler der 2. Art deutlich an. Tests, die eigentlich signifikant sind, werden nicht als solche erkannt. Je mehr Tests durchgeführt werden müssen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass signifikante Werte nicht gefunden werden. Bei einem Set mit 108 Peaks, wie beispielsweise dem Infektosoorset, in dem 51 Peaks nach Level U signifikant sind, allerdings nur ein einziger Peak nach der Bonferroni-Korrektur, ist diese Wahrscheinlichkeit somit ebenfalls erhöht und es besteht die Möglichkeit, dass noch mehr signifikante Peaks vorliegen könnten [4].

Alternativen zur Bonferroni-Korrektur sind die Bonferroni-Holms-Korrektur, die weniger konservativ ist und für jeden Einzeltest ein eigenes α -Niveau berechnet oder ANOVA. Sollten Einzeltests nicht durch einen einzigen Test ersetzbar sein, stellt ANOVA eine sinnvolle Alternative dar. Diese Methode kann auch als Bonferroni post-hoc Test bei multiplen t-Tests eingesetzt werden. Sie verringert das Risiko für α -Fehler und ist mit einer geringeren Rechenarbeit verbunden [54].

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Entscheidungsbäume

Durch den Einsatz von Entscheidungsbäumen konnten Kinder, die Pantoprazol, Lasix oder KCl erhalten hatten, sicher von der jeweiligen Vergleichsgruppe unterschieden werden. Durch die Verwendung mehrere Peaks innerhalb eines Entscheidungsbaumes konnte so die Trennschärfe erhöht werden. Die weiteren Sets wiesen keine erhöhte Trennschärfe durch Einsatz von Entscheidungsbäumen auf. Eine größere Anzahl verfügbarer Messungen könnte zu mehr aussagekräftigen Entscheidungsbäumen führen bzw. die bereits bestehenden Entscheidungsbäume weiter verbessern.

5.2.2 Substanzen zugeordnete Peaks

Die Zuordnung von Substanzen zu gemessenen Peaks war bei 3 der 15 nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Peaks mithilfe einer Datenbank („20160426_SubstanzDb-NIST_122_St_layer“ (B&S Analytik GmbH, 2016)) möglich. Zudem wiesen sechs weitere Peaks eine hohe Übereinstimmung mit bestimmten Substanzen auf;

1. (-)-Carvon (Peak A4):

(-)-Carvon ist die zugehörige Substanz zum Peak A4. Sie kommt im ätherischen Öl der grünen Minze vor [20]. Auf der Kinderintensivstation wurden ätherische Öle vom Pflegepersonal verwendet, um die Kinder einzureiben oder olfaktorische Reize zu setzen. Es ist davon auszugehen, dass eine erhöhte Signalintensität in der Hydrocortisongruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe durch eine unterschiedliche Verteilung der Messungen von Kindern, die mit Öl behandelt wurden, zurückzuführen ist. Da der Einsatz von Ölen nicht in der Akte dokumentiert wurde, ist dies im Nachhinein nicht nachvollziehbar.

2. Methylpentan (Peak L4):

Der Peak L4 repräsentiert die Substanz Methylpentan und könnte möglicherweise von den Beatmungsgeräten stammen [55]. Der VOC ist unter anderem auch bei Lungenkarzinompatienten erhöht und zudem Teil des physiologischen menschlichen Exhaloms. Da in den Messungen der Peak L4 in der Hydrocortisongruppe intensiver war als in der zu vergleichenden Dexamethasongruppe, sollte berücksichtigt werden, dass zum einen eine unterschiedliche Gruppengröße vorlag, zum anderen eine ungleiche Verteilung von beatmeten Kindern zu diesem Ergebnis geführt haben könnte.

Methylpentan konnte ebenfalls in der Ausatemluft Schwangerer mit Präeklampsie analysiert werden. In *Headspace*-Messungen von Fruchtwasser wurde Methylpentan mithilfe eines MCC-IMS in Zusammenhang mit einer experimentell induzierter Amnionitis bei Schafen gebracht [41].

3. 2-Hexanon (Peak L3):

2-Hexanon wird von L3 dargestellt. Die Substanz 2-Hexanon kommt als Lösungsmittel in Lack und Farbe vor. Sie kann aber auch als VOC beim hämorrhagischen Schock und als physiologisches VOC in Urin nachgewiesen werden [42, 63, 113]. Der Peak tritt bei beatmeten Patienten in der Expirations-, aber nicht in der Inspirationsluft auf [108]. Da der Peak sowohl in der Dexamethason-, als auch in der Infectosoorgruppe schwächer

war als in der Vergleichsgruppe und bei einem Vergleich von Dexamethason und Hydrocortison der Peak in der Hydrocortisongruppe intensiver nachgewiesen werden konnte, ist es möglich, dass es zu Verunreinigungen der Messungen durch mit Urin gefüllten Windeln gekommen sein könnte.

Bei weiteren nach Level U tendenziell unterscheidbaren Peaks wurde eine automatische Zuordnung von Substanzen vorgenommen. Insgesamt wurden durch die Datenbank neun Peaks Substanzen zugeordnet bzw. zeigten eine hohe Übereinstimmung mit diesen. Sie werden im Folgenden vorgestellt und zur besseren Übersicht in den Tabellen 28 bis 33 dargestellt.

1. L33 Dodecan:

Der Peak L33 konnte der Substanz Dodecan zugeordnet werden. Diese konnte bereits im Rahmen von beatmungsabhängigen Pneumonien, aber auch in Dieseldieselkraftstoff als VOCs detektiert werden [87]. Im Set Theophyllin und Vergleichsgruppe war die Intensität des Peaks in der Theophyllingruppe intensiver. Da Kinder mit einer beatmungsabhängigen Pneumonie Theophyllin verabreicht bekommen, könnte dieser Peak mit der zu behandelnden Grunderkrankung oder den verwendeten Beatmungsgeräten aber nicht zwingend mit dem Medikament in Zusammenhang stehen. In der Infektosoorgruppe konnte der Peak in der Vergleichsgruppe mit einer stärkeren Intensität nachgewiesen werden. Dies begründet sich möglicherweise dadurch, dass unter einer Behandlung mit Infektosoor die Pneumonie bereits abgeklungen oder zumindest eingedämmt wurde. Die Therapie könnte somit zu einer relativen Verbesserung und Reduktion der Peakintensität geführt haben. Zudem könnten Kinder in der Vergleichsgruppe bereits eine leichte beatmungsabhängige Pneumonie zum Messzeitpunkt gehabt haben, ohne dass diese bereits diagnostiziert wurde.

Tabelle 28 Peak L33 Dodecan Übersichtstabelle

L33 Dodecan	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Theophyllin</i>	THEO > VGL	< 0.05
<i>Infektosoor</i>	INF < VGL	< 0.05

Gezeigt wird der **tendenziell unterscheidbare Peak L33 (Dodecan)** aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **THEO**: Gruppe Theophyllingabe; **INF**: Gruppe Infektosoor; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test

2. P5 Benzaldehyd:

Der Peak P5 stellt die Substanz Benzaldehyd dar. Benzaldehyd führt zu einer Störung der Lipiddoppelmembranen der Zellwände und erleichtert so die Absorption von Medikamenten, die eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweisen. Es kann von Arzneimittelherstellern zur Verbesserung der Pharmakokinetik eingesetzt werden [110]. Bei der Untersuchung von Proben aus Formula-Nahrung und Muttermilch konnte Benzaldehyd als VOC sowohl in pulverförmigen als auch in flüssigen Formula-Nahrungen im Vergleich zu Muttermilch vermehrt detektiert werden [69]. In den Messungen wurde Benzaldehyd bei Gentamycin intensiver in der Medikamentengruppe und schwächer in der Vergleichsgruppe gemessen. Bei Dexamethason, Heparin und KCl war der Peak in der Vergleichsgruppe intensiver. Möglicherweise kam es zu einer Ungleichverteilung von Kindern, die mit Formular-Nahrung versorgt wurden und solchen Kindern, denen Muttermilch gegeben wurde. Der Peak könnte allerdings auch direkt oder indirekt mit der verabreichten Medikation in Verbindung stehen.

Tabelle 29 Peak P5 Benzaldehyd Übersichtstabelle

P5 Benzaldehyd	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Dexamethason</i>	DEX < VGL	< 0.05
<i>Heparin</i>	HEP < VGL	< 0.05
<i>Gentamycin</i>	GEN > VGL	< 0.01
<i>KCl</i>	KCL < VGL	< 0.01

Gezeigt wird der **tendenziell unterscheidbare Peak P5 (Benzaldehyd)** aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **DEX:** Gruppe Dexamethason-gabe; **HEP:** Gruppe Heparin-gabe; **GEN:** Gruppe Gentamycin-gabe; **KCL:** Gruppe KCl-Gabe; **VGL:** Vergleichsgruppe; **Signalintensität:** Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U:** nach Mann-Whitney-U-Test

3. L3 2-Hexanon:

Siehe oben.

4. A4 (-)-Carvon:

Siehe oben.

5. L4 2-Methylpentan:

Siehe oben.

6. P154 Nonanal

Nonanal zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem Peak P154 und ist ein Oxidationsprodukt der häufigsten Fettsäure in Muttermilch. Es konnte vermehrt als VOC in Muttermilchproben mit Anreicherung auf Rindermilchbasis nachgewiesen werden [69]. In einer Tierstudie konnte bei Schafen mit Chorioamnionitis und dem daraus resultierenden erhöhten oxidativen Stress Nonanal vermehrt als VOC nachgewiesen werden. Es ist ein Marker für Lipidperoxidation [75]. Zudem scheint Nonanal als Biomarker für Krebserkrankung vielversprechend zu sein [56]. In der Gentamycingruppe wurde der Peak mit einer größeren Spannung gemessen als in der Vergleichsgruppe. Dies könnte zum einen an einer der Therapie zugrundeliegenden Infektion liegen oder aber an einer unterschiedlichen Ernährung der Teilnehmer mit Formular-Nahrung und Muttermilch. Dieser Peak könnte allerdings auch direkt oder indirekt mit der verabreichten Medikation in Verbindung stehen.

Tabelle 30 Peak P154 Nonanal Übersichtstabelle

P154 Nonanal	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Gentamycin</i>	GEN > VGL	< 0.01

Gezeigt wird der **Peak P154**, der eine **hohe Übereinstimmung** mit der **Substanz Nonanal** aufweist, aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **GEN**: Gruppe Gentamycingabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test

7. P25 2-Octanole (M)

2-Octanol zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem Peak P25 und ist ein Alkohol. Aufgrund seiner nematiziden Eigenschaft wurde sein VOC bereits für die Land- und Forstwirtschaft untersucht [44]. 2-Octanol hat einen metallischen, verbrannten Geruch und ist ein Produkt der Linolsäurespaltung, die im Allgemeinen durch Lipoxygenase/Hydroperoxid-Liase-Enzyme von Pilzen gefördert wird [86]. 2-Octanol wurde in der Gentamycin und Theophyllin-Gruppe mit einer höheren Spannung als in der Vergleichsgruppe gemessen. In der KCl- und Infectosoor-Gruppe war der Peak jedoch in der Vergleichsgruppe intensiver. Eine Erklärung, warum die Vergleiche zu diametral unterschiedlichen Ergebnissen führten, konnte ich in dieser Arbeit nicht erreichen und es bedarf weiterer Studienansätze.

Tabelle 31 Peak P25 2-Octanole (M) Übersichtstabelle

P25 2-Octanole (M)	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Gentamycin</i>	GEN > VGL	< 0.05
<i>Theophyllin</i>	THEO > VGL	< 0.05
<i>Infectosoor</i>	INF < VGL	< 0.05

Gezeigt wird der **Peak P25**, der eine **hohe Übereinstimmung** mit der **Substanz 2-Octanole (M)** aufweist, aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **GEN**: Gruppe Gentamycingabe; **THEO**: Gruppe Theophyllingabe; **INF**: Gruppe Infectosoorgabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test

8. P40 Decanal:

P40 stellt die Substanz Decanal dar. Bei der Analyse von VOCs in der Ausatemluft von Patienten konnte ein An- und ein darauffolgender Abstieg von Decanal nach einer vorangegangenen Strahlentherapie festgestellt werden [40]. Decanal ist zudem ein bekannter kutaner Metabolit von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* [85]. P40 wurde in der Gentamycin- und Theophyllin-Gruppe mit einer höheren Spannung als in der Vergleichsgruppe gemessen. In der Luminal- und KCl-Gruppe war der Peak im Vergleich weniger intensiv. Decanal könnte somit im Zusammenhang mit Zellzerfall oder Stress stehen und damit bei einer bakteriellen Infektion vermehrt auftreten. Dies würde eine erhöhte Intensität in der Gentamycin- und Theophyllin-Gruppe erklären. Eine vergleichsweise geringere Konzentration der Luminal- und KCl-Gruppe konnte ich in dieser Arbeit nicht klären. Demnach bedarf es hierfür weiterer Studienansätze. Zudem könnte der VOC von den bekannten Hautkeimen stammen bzw. einer Besiedlung der Haut mit ebenjenen. Eine unterschiedlich große Hautoberfläche oder Zeit seit der letzten Öffnung des Inkubators können ebenfalls zu der gemessenen Verschiebung geführt haben.

Tabelle 32 Peak P40 Decanal Übersichtstabelle

P40 Decanal	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Gentamycin</i>	GEN > VGL	< 0.05
<i>Theophyllin</i>	THEO > VGL	< 0.01
<i>Luminal</i>	LUM < VGL	< 0.05
<i>KCl</i>	KCL < VGL	< 0.001*

Gezeigt wird der **tendenziell unterscheidbare Peak P40 (Decanal)** aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **GEN:** Gruppe Gentamycingabe; **THEO:** Gruppe Theophyllingabe; **LUM:** Gruppe Luminalgabe; **KCL:** Gruppe KCl-Gabe; **VGL:** Vergleichsgruppe; **Signalintensität:** Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U:** nach Mann-Whitney-U-Test; * < 0.05 Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur

9. P60 Undecanal

Undecanal zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem Peak P60. Undecanal konnte als mutmaßlicher ausgeatmeter Entzündungsmarker bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gefunden werden [10]. Es handelt sich allerdings auch um ein VOC, der von der menschlichen Haut ausgehen kann [31]. Sowohl in der Gentamycin- als auch in der Theophyllingruppe wurde der Peak intensiver gemessen als in der Vergleichsgruppe. In der KCl-Gruppe war der Peak hingegen weniger intensiv als in der Vergleichsgruppe. Möglicherweise liegen entzündliche Vorgänge, die mit dem Antibiotikum Gentamycin bzw. mit Theophyllin behandelt wurden, der erhöhten Peakintensität in diesen Gruppen zugrunde. Allerdings könnte auch eine interindividuell unterschiedliche Intensität des Peaks durch eine unterschiedlich große Hautoberfläche oder der Zeit, die das Kind ohne Öffnung im Inkubator verbracht hat, zu dieser Verschiebung geführt haben.

Tabelle 33 Peak P60 Undecanal Übersichtstabelle

P60 Undecanal	<i>Signalintensität</i>	<i>Signifikanz Level U</i>
<i>Gentamycin</i>	GEN > VGL	< 0.05
<i>Theophyllin</i>	THEO > VGL	< 0.01
<i>KCl</i>	KCL < VGL	< 0.05

Gezeigt wird der **tendenziell unterscheidbare Peaks P60 (Undecanal)** aus dem Vergleich der Inkubatoratmosphären Frühgeborener unter Medikamentengabe vs. keine Medikamentengabe. **GEN**: Gruppe Gentamycin-gabe; **THEO**: Gruppe Theophyllingabe; **KCL**: Gruppe KCl-Gabe; **VGL**: Vergleichsgruppe; **Signalintensität**: Angabe der höheren medianen Signalintensität im Vergleich Medikamentengabe vs. VGL; **Signifikanzlevel U**: nach Mann-Whitney-U-Test

5.2.3 Weitere relevante Peaks

In der Theophyllingruppe konnten drei nach Bonferroni-Korrektur signifikante Peaks nachgewiesen werden, die keiner Substanz in der Datenbank zugeordnet werden konnten. Sie weisen in der Medikamentengruppe eine höhere Spannung auf als in der Vergleichsgruppe. Möglicherweise stehen die Peaks L21, L23 und L35 in direkter Verbindung mit der Medikamentengabe.

Zudem waren in der Infectosoorgruppe und KCl-Gruppe ein bzw. elf Peaks nach Bonferroni-Korrektur signifikant und in der Vergleichsgruppe intensiver. Diese Peaks könnten auf einen veränderten Metabolismus hinweisen, was ihr Potenzial als Biomarker nicht verringert.

Unter den 334 nach Level U potenziell unterscheidbaren Peaks waren 15 Peaks nach Bonferroni-Korrektur signifikant. Die restlichen 319 Peaks sollten als Quelle eines potenziellen Biomarkers allerdings nicht außer Acht gelassen werden. Aufgrund der konservativen Eigenschaften der Bonferroni-Korrektur könnten Peaks zugunsten des Ausschlusses eines Fehlers 1. Art als nicht signifikant eingestuft worden sein, obwohl sie durchaus ein großes Potenzial haben.

Zudem wurde der Bereich von 0 - 8 mV zulasten der Sensitivität nicht zur Detektion von Peaks verwendet, um einen Sicherheitspuffer für das Umgebungsrauschen zu gewährleisten. Peaks wurden als solche gewertet, wenn sie in mindestens drei Messungen einer Klasse diesen Wert überschritten haben. In diesem Bereich könnten sich trotzdem relevante Peaks befinden.

6 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Messung von VOCs in der Inkubatoratmosphäre von Frühgeborenen mithilfe des MCC-IMS Rückschlüsse auf verabreichte Medikamente zulässt. Es wurden 15 nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Peaks gemessen, wobei drei Peaks durch Abgleich mit einer Datenbank Substanzen zugeordnet werden konnten. Zudem wurden durch die Datenbank neun Peaks Substanzen zugeordnet bzw. zeigte eine hohe Übereinstimmung mit diesen. Die Herstellung eines kausalen Zusammenhangs war jedoch nicht möglich. Bei dem Vergleich zweier Medikamente einer Wirkstoffgruppe (Dexamethason und Hydrocortison) konnten keine sichere Differenzierung erfolgen. Eine verbesserte Unterscheidung der Vergleichsgruppe und einer Gruppe mit Kindern, die ein Medikament verabreicht bekamen, konnte bei drei Medikamenten mithilfe eines Entscheidungsbaumes realisiert werden.

In Zukunft folgende Analysen von Inkubatoratmosphären von Frühgeborenen bezüglich Medikamentendetektionen sind vielversprechend und sollten unter Berücksichtigung bereits durchgeführte [16, 41, 43, 99] und künftigen Untersuchungen zur Kontamination der Messungen durch Umgebungsgrößen wie Pflegematerial oder Baumaterial des Inkubators ergänzt werden. Eine Erweiterung der Messungen durch größere Stichprobenanzahlen und mehr Messungen pro Teilnehmer, sowie der Einschluss weiterer Medikamente sind erstrebenswert. Der Vergleich von Inkubatoratmosphärenmessungen mit weiteren Proben wie Windelproben, der Ausatemluft, simultan abgenommener Blutproben oder Headspace-Messungen von Medikamenten könnten weitere Erkenntnisse bezüglich VOCs im Zusammenhang mit der verabreichten Medikation liefern. Eine Erweiterung der bereits vorhandenen Substanzdatenbank sowie eine Zuordnung von VOCs zu bekannten Medikamentenmetaboliten des humanen Stoffwechsels können die Substanzzuordnung deutlich erleichtern.

Dank dieser grundlegenden Etablierung eines Messprotokolls können künftige weitere Untersuchungen in Form von Langzeitmessungen erfolgen und mithilfe weiterer Erkenntnisse bezüglich verschiedener Einflussgrößen aus dieser Arbeitsgruppe ergänzt werden. Mit dieser Arbeit wurde eine Basis gelegt, die das Potenzial zeigt, zukünftig Medikamentenspiegel ohne invasive Methoden tagesaktuell bestimmen zu können.

Literatur

1. Ågren J, Segar JL, Söderström F, Bell EF (2022) Fluid management considerations in extremely preterm infants born at 22-24 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 46:151541
2. Allegaert K, van den Anker J (2015) Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther* 98:288–297
3. Altomare DF, Picciariello A, Rotelli MT, Fazio M de, Aresta A, Zambonin CG, Vincenti L, Trerotoli P, Vietro N de (2020) Chemical signature of colorectal cancer: case-control study for profiling the breath print. *BJS Open* 4:1189–99
4. Armstrong RA (2014) When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 34:502–508
5. B & S Analytik GmbH BioScout & VOCan. Handbuch 3.7_D. Benutzerhandbuch. B & S Analytik GmbH, Dortmund
6. Bader S, Urfer W, Baumbach JI (2006) Reduction of ion mobility spectrometry data by clustering characteristic peak structures. *J. Chemometrics* 20:128–135
7. Bannaga AS, Kvasnik F, Persaud KC, Arasaradnam R (2020) Differentiating cancer types using a urine test for volatile organic compounds. *J Breath Res* 15:017102
8. Barekattain B, Armanian AM, Salamaty L, Shahsanai A, Safaei A (2018) Evaluating the Effect of High Dose Versus Low Dose Heparin in Peripherally Inserted Central Catheter in Very Low Birth Weight Infants. *Iran J Pediatr* 28:e60800
9. Bartmann P, Bauer C-P, Berner R, Bialek R, Böhlens H, Dockter G (2018) Pädiatrie, 5. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
10. Basanta M, Ibrahim B, Dockry R, Douce D, Morris M, Singh D, Woodcock A, Fowler SJ (2012) Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res* 13:72
11. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C (2019) Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F30-F35

12. Baumbach JI, Eiceman GA (1999) Ion mobility spectrometry: arriving on site and moving beyond a low profile. *Appl Spectrosc* 53:338A-355A
13. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res* 3:34001
14. Blum RA, Kohli RK, Harrison NJ, Schentag JJ (1989) Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 33:1470–1476
15. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ (2013) Volatile metabolites of pathogens: a systematic review. *PLoS Pathog* 9:e1003311
16. Bous M (2019) Messung flüchtiger organischer Verbindungen in Bioproben von Frühgeborenen. Dissertation
17. Braathen MR, Rimstad I, Dybvik T, Nygård S, Raeder J (2022) Online exhaled propofol monitoring in normal-weight and obese surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 66:598–605
18. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM (2019) Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* 7:e37-e46
19. Clauss C, Thomas S, Khodak I, Tack V, Akerman M, Hanna N, Tiozzo C (2020) Hydrocortisone and bronchopulmonary dysplasia: variables associated with response in premature infants. *J Perinatol* 40:1349–1357
20. Cohen SM, Eisenbrand G, Fukushima S, Gooderham NJ, Guengerich FP, Hecht SS, Rietjens IMCM, Bastaki M, Davidsen JM, Harman CL, McGowen MM, Taylor SV (2020) FEMA GRAS assessment of natural flavor complexes: Mint, buchu, dill and caraway derived flavoring ingredients. *Food Chem Toxicol* 135:110870
21. Collins A, Weitkamp J-H, Wynn JL (2018) Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 103:F391–F394

22. Cumeras R, Favrod P, Rupp K, Figueras E, Gràcia I, Maddula S, Baumbach JI (2012) Influence of operational background emissions on breath analysis using MCC/IMS devices. *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 15:69–78
23. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Review on ion mobility spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst* 140:1376–1390
24. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gràcia I (2015) Trying to detect gas-phase ions? Understanding Ion Mobility Spectrometry. Part 2: hyphenated methods and effects of experimental parameters. *Analyst* 140:1391–1410
25. D'Aniello B, Pinelli C, Varcamonti M, Rendine M, Lombardi P, Scandurra A (2021) COVID Sniffer Dogs: Technical and Ethical Concerns. *Front Vet Sci* 8:669712
26. Darwiche K, Baumbach JI, Sommerwerck U, Teschler H, Freitag L (2011) Bronchoscopically obtained volatile biomarkers in lung cancer. *Lung* 189:445–452
27. Detaille T, Pirotte T, Veyckemans F (2010) Vascular access in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:403–418
28. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, Astruc D, Severac F, Gouyon JB, Kuhn P (2018) Early Inflammatory Markers for the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study. *Frontiers in Pediatrics* 6:346
29. Dong H, Zhang F, Chen J, Yu Q, Zhong Y, Liu J, Yan M, Chen X (2020) Evaluating Propofol Concentration in Blood From Exhaled Gas Using a Breathing-Related Partition Coefficient. *Anesth Analg* 130:958–966
30. Duerden E, Grunau R, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, Lavoie R, Chakravarty M, Chau V, Synnes A, Miller S (2018) Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci* 38:878–886
31. Duffy E, Albergo G, Morrin A (2018) Headspace Solid-Phase Microextraction Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of Scent Profiles from Human Skin. *Cosmetics* 5:62
32. El Manouni El Hassani S, Berkhout D, Bosch S, Benninga M, Boer N de, Meij T de (2018) Application of Fecal Volatile Organic Compound Analysis in Clinical Practice: Current State and Future Perspectives. *Chemosensors* 6:29

33. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, Boode WP de, Cossey V, Hulzebos CV, van Kaam AH, Kramer BW, van Lingen RA, van Goudoever JB, Vijlbrief DC, van Weissenbruch MM, Benninga MA, Boer NKH de, Meij TGJ de (2019) Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 116:42–51
34. Forth W, Henschler D, Rummel W (2013) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Aufl. Elsevier URBAN & FISCHER
35. Frank U (2019) *Antibiotika in der Praxis 2019 - 2020*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
36. Fricke A Qualitätsmonitor 2019 Frühchen in Deutschland - zu viele und oft schlecht versorgt. <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/kindergesundheit/article/977665/qualitaetsmonitor-2019-fruehchen-deutschland-viele-oft-schlecht-versorgt.html>. Zugegriffen: 02. Mai 2022
37. Frymoyer A, van Meurs KP, Drover DR, Klawitter J, Christians U, Chock VY (2020) Theophylline dosing and pharmacokinetics for renal protection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatr Res* 88:871–877
38. Gabelica V, Marklund E (2018) Fundamentals of ion mobility spectrometry. *Curr Opin Chem Biol* 42:51–59
39. Garner CE, Ewer AK, Elasoquad K, Power F, Greenwood R, Ratcliffe NM, Costello BdL, Probert CS (2009) Analysis of faecal volatile organic compounds in preterm infants who develop necrotising enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49:559–565
40. Ge D, Zou X, Chu Y, Zhou J, Xu W, Liu Y, Zhang Q, Lu Y, Xia L, Li A, Huang C, Wang P, Shen C, Chu Y (2022) Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath after radiotherapy. *J Zhejiang Univ Sci B* 23:153–157
41. Goedicke-Fritz S, Werner T, Niemarkt HJ, Wolfs TGAM, Baumbach JI, Kemp MW, Jobe AH, Rogosch T, Bous M, Kaiser E, Stutz R, Meyer S, Maier RF, Koczulla AR, Spiller OB, Kramer BW, Zemlin M (2021) Detection of Volatile Organic Compounds as Potential Novel Biomarkers for Chorioamnionitis - Proof of Experimental Models. *Frontiers in Pediatrics* 9:698489

42. Göen T, Müller J, Eckert E, Hoppe H-W, Bader M, Bäcker S, Hartwig A, MAK Commission (2020) Alkohole, Ketone und Ether – Bestimmung von Alkoholen, Ketonen und Ethern in Urin mittels Headspace-GC-MS. *Biomonitoring-Methode* 5:Doc043
43. Grosskreutz L (2022) Messung flüchtiger organischer Verbindungen in Inkubatoren von Neugeborenen zur Identifikation von Biomarkern. Dissertation (eingereicht und unveröffentlicht)
44. Gu Y-Q, Mo M-H, Zhou J-P, Zou C-S, Zhang K-Q (2007) Evaluation and identification of potential organic nematicidal volatiles from soil bacteria. *Soil Biology and Biochemistry* 39:2567–2575
45. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM (2011) Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol* 60:446–453
46. Guest C, Harris R, Sfanos KS, Shrestha E, Partin AW, Trock B, Mangold L, Bader R, Kozak A, Mclean S, Simons J, Soule H, Johnson T, Lee W-Y, Gao Q, Aziz S, Stathatou PM, Thaler S, Foster S, Mershin A (2021) Feasibility of integrating canine olfaction with chemical and microbial profiling of urine to detect lethal prostate cancer. *PLoS ONE* 16:e0245530
47. Halbfeld C, Baumbach JI, Blank LM, Ebert BE (2018) Multi-capillary Column Ion Mobility Spectrometry of Volatile Metabolites for Phenotyping of Microorganisms. *Methods Mol Biol* 1671:229–258
48. Handa H, Usuba A, Maddula S, Baumbach JI, Mineshita M, Miyazawa T (2014) Exhaled breath analysis for lung cancer detection using ion mobility spectrometry. *PLoS ONE* 9:e114555
49. Hardin DS, Anderson W, Cattet J (2015) Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Samples from Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Ther* 6:509–517
50. Hauschild A-C, Kopczynski D, D'Addario M, Baumbach JI, Rahmann S, Baumbach J (2013) Peak detection method evaluation for ion mobility spectrometry by using machine learning approaches. *Metabolites* 3:277–293
51. Hornik CP, Benjamin DK, Smith PB, Pencina MJ, Tremoulet AH, Capparelli EV, Ericson JE, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M (2016) Electronic Health Records and Pharmacokinetic Modeling to Assess the Relationship between Ampicillin Exposure and Seizure Risk in Neonates. *J Pediatr* 178:125-129.e1

52. Horsch S, Kopczynski D, Baumbach JI (2015) From raw ion mobility measurements to disease classification: a comparison of analysis processes. German Conference on Bioinformatics
53. Horsch S, Kopczynski D, Kuthe E, Baumbach JI, Rahmann S, Rahnenführer J (2017) A detailed comparison of analysis processes for MCC-IMS data in disease classification- Automated methods can replace manual peak annotations. PLoS ONE 12:e0184321
54. Horsch S, Baumbach JI, Rahnenführer J (2019) Statistical analysis of MCC-IMS data for two group comparisons-an exemplary study on two devices. J Breath Res 13:36011
55. Hüppe T, Lorenz D, Wachowiak M, Maurer F, Meiser A, Groesdonk H, Fink T, Sessler DI, Kreuer S (2017) Volatile organic compounds in ventilated critical care patients: a systematic evaluation of cofactors. BMC Pulm Med 17:116
56. Jahangiri-Manesh A, Mousazadeh M, Nikkhah M, Abbasian S, Moshaii A, Masroor MJ, Norouzi P (2022) Molecularly imprinted polymer-based chemiresistive sensor for detection of nonanal as a cancer related biomarker. Microchemical Journal 173:106988
57. Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI (2010) Peak assignment in multi-capillary column-ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography-mass spectrometry for VOC analysis. Anal Bioanal Chem 396:471–482
58. Jünger M, Vautz W, Kuhns M, Hofmann L, Ulbricht S, Baumbach JI, Quintel M, Perl T (2012) Ion mobility spectrometry for microbial volatile organic compounds: a new identification tool for human pathogenic bacteria. Appl Microbiol Biotechnol 93:2603–2614
59. Kaur H, Negi V, Sharma M, Mahajan G (2019) Study of pain response in neonates during venipuncture with a view to analyse utility of topical anaesthetic agent for alleviating pain. Med J Armed Forces India 75:140–145
60. Kitzmiller RR, Vaughan A, Skeeles-Worley A, Keim-Malpass J, Yap TL, Lindberg C, Kennerly S, Mitchell C, Tai R, Sullivan BA, Anderson R, Moorman JR (2019) Diffusing an Innovation: Clinician Perceptions of Continuous Predictive Analytics Monitoring in Intensive Care. Appl Clin Inform 10:295–306
61. Kunze N, Weigel C, Vautz W, Schwerdtfeger K, Jünger M, Quintel M, Perl T (2015) Multi-capillary column-ion mobility spectrometry (MCC-IMS) as a new method for the quantification of occupational exposure to sevoflurane in anaesthesia workplaces: an observational feasibility study. J Occup Med Toxicol 10:12

62. Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz Flüchtige organische Verbindungen (VOC) in Lacken und Farben. <https://www.saarland.de/153081.htm>. Zugegriffen: 16.06.19
63. Ludwig BM (2019) Darstellung von zwei Messaufbauten zur Optimierung des endogenen volatilen organischen Komponenten-Nachweises in der Expirationsluft mit Hilfe der Ionenmobilitätsspektrometrie
64. Lugo RA, Nahata MC, Menke JA, McClead Jr. RE Pharmacokinetics of dexamethasone in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1996:477–483
65. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L (2016) Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen, 18. Aufl. Thieme
66. Lund CH, Nonato LB, Kuller JM, Franck LS, Cullander C, Durand DJ (1997) Disruption of barrier function in neonatal skin associated with adhesive removal. *J Pediatr* 131:367–372
67. McElduff F, Cortina-Borja M, Chan S-K, Wade A (2010) When t-tests or Wilcoxon-Mann-Whitney tests won't do. *Adv Physiol Educ* 34:128–133
68. Meyer MP, Chow SSW, Alsweiler J, Bouchier D, Broadbent R, Knight D, Lynn AM, Patel H (2020) Probiotics for Prevention of Severe Necrotizing Enterocolitis: Experience of New Zealand Neonatal Intensive Care Units. *Frontiers in Pediatrics* 8:119
69. Muelbert M, Bloomfield FH, Pundir S, Harding JE, Pook C (2020) Olfactory Cues in Infant Feeds: Volatile Profiles of Different Milks Fed to Preterm Infants. *Front Nutr* 7:603090
70. Mughal MK, Ginn CS, Magill-Evans J, Benzie KM (2017) Parenting stress and development of late preterm infants at 4 months corrected age. *Res Nurs Health* 40:414–423
71. Nahata MC, Vashi VI, Swanson RN, Messig MA, Chung M (1999) Pharmacokinetics of Ampicillin and Sulbactam in Pediatric Patients. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 43:1225–1229
72. Neeli H, Hanna N, Abduljalil K, Cusumano J, Taft DR (2021) Application of Physiologically Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Preterm Neonates to Guide Gentamicin Dosing Decisions and Predict Antibacterial Effect. *J Clin Pharmacol* 61:1356–1365

73. O'Donnell RM, Sun X, Harrington PdB (2008) Pharmaceutical applications of ion mobility spectrometry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 27:44–53
74. Okazaki K, Fukuoka N, Kuboi T, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Itoh S (2022) Furosemide clearance in very preterm neonates early in life: A pilot study using scavenged samples. *Pediatr Int* 64:e14735
75. Ophelders DRMG, Boots AW, Hütten MC, Al-Nasiry S, Jellema RK, Spiller OB, van Schooten F-J, Smolinska A, Wolfs TGAM (2021) Screening of Chorioamnionitis Using Volatile Organic Compound Detection in Exhaled Breath: A Pre-clinical Proof of Concept Study. *Frontiers in Pediatrics* 9:617906
76. Oztekin O, Kalay S, Tezel G, Akcakus M, Oygur N (2013) Can we safely administer the recommended dose of phenobarbital in very low birth weight infants? *Childs Nerv Syst* 29:1353–1357
77. Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W, Westhoff TH (2012) Volatile Organic Compounds in Uremia. *PLoS ONE* 7:e46258
78. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sánchez PJ, Shankaran S, van Meurs KP, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD, Stoll BJ (2015) Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 372:331–340
79. Poets C, Bohnhorst B, Kerst G (2020) Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen. Entwicklungsstufe S2k. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. *AWMF-Leitlinien-Register* 5:B10.1-B10.7
80. Prazad P, Cortes DR, Puppala BL, Donovan R, Kumar S, Gulati A (2008) Airborne concentrations of volatile organic compounds in neonatal incubators. *J Perinatol* 28:534–540
81. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME (2007) Ampicillin/Sulbactam. Current Status in Severe Bacterial Infections. Review Article. *Drugs* 2007 67:1829–1849
82. Rahman S, Alwadie AS, Irfan M, Nawaz R, Raza M, Javed E, Awais M (2020) Wireless E-Nose Sensors to Detect Volatile Organic Gases through Multivariate Analysis. *Micromachines (Basel)* 11:597

83. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, Roehr CC, Nangia S (2021) Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 175:e206826
84. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG (2017) Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol* 12:1001–1016
85. Ron-Doitch S, Soroka Y, Frusic-Zlotkin M, Barasch D, Steinberg D, Kohen R (2021) Saturated and aromatic aldehydes originating from skin and cutaneous bacteria activate the Nrf2-keap1 pathway in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 30:1381–1387
86. Rosso MC, Liberto E, Spigolon N, Fontana M, Somenzi M, Bicchi C, Cordero C (2018) Evolution of potent odorants within the volatile metabolome of high-quality hazelnuts (*Corylus avellana* L.): evaluation by comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled with mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 410:3491–3506
87. Schnabel R, Fijten R, Smolinska A, Dallinga J, Boumans M-L, Stobberingh E, Boots A, Roekaerts P, Bergmans D, van Schooten FJ (2015) Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Sci Rep* 5:17179
88. Schneider D, Riechling F (2020) Gentamycin. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
89. Schneider D, Riechling F (2020) Dexamethason. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
90. Schneider D, Riechling F (2020) Heparin. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
91. Schneider D, Riechling F (2020) Hydrocortison. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
92. Schneider D, Riechling F (2020) KCl. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
93. Schneider D, Riechling F (2020) Lasix. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
94. Schneider D, Riechling F (2020) Miconazol. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
95. Schneider D, Riechling F (2020) Pantoprazol. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
96. Schneider D, Riechling F (2020) Theophyllin. *Datenbank Arzneimittel*. eRef Thieme
97. Seifert B (1999) Richtwerte für die Innenraumluft. Die Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC-Wert). Springer-Verlag

98. Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley SI (2018) Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 31:e00089-17
99. Steinbach J, Goedicke-Fritz S, Tudibi E, Meyer S, Baumbach JI, Zemlin M (2019) Bed-side measurement of volatile organic compounds in the atmosphere of neonatal incubators using ion mobility spectrometry. *Frontiers in Pediatrics* 7:2296–2360
100. Strauss RG (2010) Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 24:221–225
101. Tacconelli E, Pazzani M (2019) Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *The Lancet* 19:4–6
102. Thompson EJ, Benjamin DK, Greenberg RG, Kumar KR, Zimmerman KO, Laughon M, Clark RH, Smith PB, Hornik CP (2020) Pharmacoeconomics of Furosemide in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology* 117:780–784
103. Ting J, Yeung K, Paes B, Chan AKC, Petropoulos J-A, Banfield L, Bhatt MD (2021) How to use low-molecular-weight heparin to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 32:531–538
104. Torikai M, Sugita K, Ibara S, Ishihara C, Kibe M, Murakami K, Shinyama S, Mukai M, Ikee T, Sueyoshi K, Noguchi H, Ieiri S (2021) Prophylactic efficacy of enteral anti-fungal administration of miconazole for intestinal perforation, especially for necrotizing enterocolitis: a historical cohort study at a single institution. *Surg Today* 51:568–574
105. Tortora D, Severino M, Di Biase C, Malova M, Parodi A, Minghetti D, Traggiati C, Uccella S, Boeri L, Morana G, Rossi A, Ramenghi L (2019) Early Pain Exposure Influences Functional Brain Connectivity in Very Preterm Neonates. *Front Neurosci* 13:899
106. van Donge T, Pfister M, Bielicki J, Csajka C, Rodieux F, van den Anker J, Fuchs A (2018) Quantitative Analysis of Gentamicin Exposure in Neonates and Infants Calls into Question Its Current Dosing Recommendations. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 62:e02004-17
107. Vinall J, Grunau R (2014) Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 75:584–587
108. Wachowiak M (2017) Ausatemluftanalyse bei beatmeten Intensivpatienten. Dissertation

109. Walani SR (2020) Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 150:31–33
110. Wen W, Luo J, Li P, Huang W, Wang P, Xu S (2021) Benzaldehyde, A New Absorption Promoter, Accelerating Absorption on Low Bioavailability Drugs Through Membrane Permeability. *Front Pharmacol* 12:663743
111. Westhoff M, Rickermann M, Litterst P, Baumbach JI (2019) Exogenous factors of influence on exhaled breath analysis by ion-mobility spectrometry (MCC/IMS). *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 7:115
112. Westhoff M, Rickermann M, Franieck E, Litterst P, Baumbach JI (2019) Time series of indoor analytes and influence of exogeneous factors on interpretation of breath analysis using ion mobility spectrometry (MCC/IMS). *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 22:39–49
113. Wirtz LM, Kreuer S, Volk T, Hüppe T (2019) Moderne Atemgasanalysen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 114:655–660
114. Wolf A, Baumbach JI, Kleber A, Maurer F, Maddula S, Favrod P, Jang M, Fink T, Volk T, Kreuer S (2014) Multi-capillary column-ion mobility spectrometer (MCC-IMS) breath analysis in ventilated rats: a model with the feasibility of long-term measurements. *J Breath Res* 8:16006
115. Youssef DM, M Al Shafie M, S Abdul-Shafy M (2018) Role of Theophylline on Renal Dysfunction of Asphyxiated Neonates. *Ann Clin Lab Res* 6:245
116. Zea-Vera A, Ochoa TJ (2015) Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 61:1–13
117. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W (2021) Leitlinie Bakterielle Infektion bei Neugeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGKG). Leitlinie 024-008. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf. Zugegriffen: 31. Januar 2022
118. Zoizner-Agar G, Rotsides JM, Shao Q, Rickert S, Ward R, Greifer M, April M (2020) Proton pump inhibitor administration in neonates and infants. Lack of consensus - An ASPO survey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 137:110200

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Zemlin für die Überlassung dieses spannenden Themas und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Bei meiner Betreuerin Dr. rer. nat. S. Goedicke-Fritz bedanke ich mich für die Einarbeitung und Betreuung. Prof. Dr. J. Baumbach möchte ich für seine geduldigen Erklärungen und Hilfestellungen danken.

Für ihre große Hilfsbereitschaft möchte ich mich außerdem bei Frau E. Maurer und Dr. rer. nat. R. Stutz und allen beteiligten Mitarbeiter:innen auf der NICU des UKS bedanken, ohne die eine Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank gilt natürlich auch allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen bzw. deren Erziehungsberechtigten für ihre Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Besonders möchte ich mich bei Dr. rer. med. E. Kaiser bedanken. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und investierte viel Zeit in meine Fragen und diese Arbeit.

Meine Familie, Freund:innen und mein Partner unterstützten mich während meines Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit in vielerlei Hinsicht. Dafür möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken.

Lebenslauf

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


Anhang

Ethikvotum

UCC 1024

Ärztammer
des Saarlandes

Körperschaft
des öffentlichen Rechts



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken
Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken
Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 – 216, -218
Telefax (06 81) 40 03 - 394
E-Mail: ethikkommission@aezksaar.de
Internet: www.aerztekammer-saarland.de
Kameralzeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und
13.30 bis 15.15 Uhr; Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Herrn Professor
Dr. med. Michael Zemlin
Direktor der Klinik für
Allg. Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Unser Zeichen: 276/17 Ihr Schreiben vom: Ihr Zeichen: Datum: 22. Dez. 2017

Nichtinvasive Diagnostik in der Neonatologie: Pilotstudie zur Messung der volatilen organischen Verbindungen in der Inkubator-Atmosphäre von Frühgeborenen

Unsere Kenn-Nr. 276/17 *(bitte stets angeben!)*

EINGEGANGEN
28. Dez. 2017
Erl.

Sehr geehrter Herr Kollege Zemlin!

Wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben vom 14.12.2017, Eingang hier: 20.12.2017, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Die Unterlagen wurden entsprechend § 6 unseres Statuts vom stellvertretenden Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum Homburg/ Klinik für Allg. Pädiatrie und Neonatologie - Herrn Professor Zemlin, bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfzentren der Ethik-Kommission gemeldet werden.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

-1-

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 53 89 200
BLZ 590 400 00

Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken
Kto.-Nr. 0 001 926 209
BLZ 590 906 26

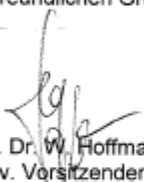
Postbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 95 15 695
BLZ 590 100 66

Bank 1 Saar Saarbrücken
Kto.-Nr. 157 5007
BLZ 591 900 00

-2-

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Hoffmann
Stellv. Vorsitzender

Einwilligung

Universität des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie | Gebäude 9 | 66421 Homburg



Univ.-Prof. Dr. Michael Zemlin

Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie
66421 Homburg

T: +49 6841 16 28301
F: +49 6841 16 28310
michael.zemlin@uks.eu

Einwilligung zur Beobachtungs-Studie

Nicht-invasive Diagnostik in der Neonatologie: Pilotstudie zur Messung der volatilen organischen Verbindungen in der Inkubatoratmosphäre von Frühgeborenen

Ich wurde von dem behandelnden Arzt _____
(Name des behandelnden Arztes)

meines Kindes _____
(Name des Patienten) (Geburtsdatum)

vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit dem o. g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Der behandelnde Arzt meines Kindes hat mich über die Studie ausreichend informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung meines Kindes auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass die Daten meines Kindes durch Zuordnung von Nummern in anonymisierter Form gespeichert werden.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit die Teilnahme meines Kindes an dieser Studie und das Einverständnis des/der weiteren Sorgeberechtigten.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Prof. Dr. Michael Zemlin
Direktor der Klinik für
Allgemeine Pädiatrie und
Neonatologie
Tel.: 06841-16 28301

PD. Dr. Erol Tutdibi
Oberarzt
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie
Tel.: 06841-16 28374

Dr. Sybille Goedloke-Fritz
Leiterin Forschungslabor
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
und Neonatologie
Tel.: 06841-16 28412

Case Report Form

Dokumentationsbogen	Version 1 (30.11.2017)	VOCubator
---------------------	------------------------	-----------

Deckblatt

Probanden-ID	_____	
Name	_____	
Vorname	_____	
Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
Einverständnis liegt unterschrieben vor	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Messreihe begonnen am	____.____.____	

Details zur Geburt

Geburtsdatum, Uhrzeit	____.____.____ um ____:____	
Geburtsgewicht	_____ g	
Geburtsmodus	<input type="checkbox"/> vaginal	<input type="checkbox"/> Sectio caesarea
	<input type="checkbox"/> spontan	<input type="checkbox"/> eingeleitet
Mehrlingsnummer	_____	
Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt	_____ a	
Gravida	_____	Para _____
Gestationsalter	_____ + _____	

erfasst	Übertragen
---------	------------

Dokumentationsbogen	Version 1 (30.11.2017)	VOCubator
---------------------	------------------------	-----------

Probenbegleit-Bogen

ID _____

Serie _____

Datum und Uhrzeit der Probenahme	_____ um _____
Art der Probenahme	<input type="checkbox"/> MCC-IMS <input type="checkbox"/> Thenaxröhrchen <input type="checkbox"/> eNose

Inkubator-Inventarnummer	_____	Leermessung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Temperatur	_____ °C	Luftfeuchtigkeit	_____ %

Vitalparameter	HF _____ 1/min	SpO2 _____ %	AF _____ 1/min
	Temp rec _____ °C		
	RR syst _____ mmHg	RR diast _____ mmHg	
Beatmung	FiO2 _____ %	O2-Fluss _____ l/min	
	CPAP _____ mmH2O	PEEP _____ mmH2O	
	<input type="checkbox"/> Nasenbrille	<input type="checkbox"/> Optiflow	<input type="checkbox"/> Tubus <input type="checkbox"/> Maske

BGA:	pH _____	pCO2 _____ mmHg	pO2 _____ mmHg
Datum: _____	ctHb _____ g/dl	sO2 _____ %	FO ₂ Hb _____ %
Uhrzeit: _____	FCOHb _____ %	FHHb _____ %	FMetHb _____ %
<input type="checkbox"/> gem.-venös <input type="checkbox"/> per.-venös	FHbF _____ %	Kalium _____ mmol/l	Natrium _____ mmol/l
<input type="checkbox"/> kapillär <input type="checkbox"/> arteriell	Calcium _____ mmol/l	Chlorid _____ mmol/l	Glucose _____ mg/dl
	Laktat _____ mmol/l	ctBilirubin _____ mg/dl	ctO2 _____ Vol%
	p50 _c _____ mmHg	cBase (Ecf) _____ mmol/l	cHCO ₃ ⁻ _____ mmol/l

Infusionen:	
<input type="checkbox"/> Jonosteril	Dosierung: _____ ml
<input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> 5% <input type="checkbox"/> 10% <input type="checkbox"/> 15%	Dosierung: _____ ml
<input type="checkbox"/> Prim. <input type="checkbox"/> 10% <input type="checkbox"/> _____	Dosierung: _____ ml
<input type="checkbox"/> Ca ²⁺	Dosierung: _____ ml
<input type="checkbox"/> NaCL	Dosierung: _____ mval
<input type="checkbox"/> KCL	Dosierung: _____ mval
<input type="checkbox"/> Mg ²⁺	Dosierung: _____ ml
<input type="checkbox"/> NaPh	Dosierung: _____ ml

erfasst	übertragen
---------	------------

Anhang

Dokumentationsbogen	Version 1 (30.11.2017)	VOCubator
---------------------	------------------------	-----------

<input type="checkbox"/> Heparin	Dosierung: _____	IE
<input type="checkbox"/> SEL	Dosierung: _____	ml
<input type="checkbox"/> Salvilipid	Dosierung: _____	ml
<input type="checkbox"/> Fett	Dosierung: _____	
<input type="checkbox"/> Ringer	Dosierung: _____	
<input type="checkbox"/> _____	Fluss ml/h: _____	Dosierung: _____
Enterale Ernährung	Produkt: _____	Menge: _____
	Produkt: _____	Menge: _____

Medikamente:

<input type="checkbox"/> Coffein	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Dexametason	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Hydrocortison	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Infloran	_____	_____ Kapseln	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Infectosoor	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Primalstudie	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Theophyllin	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Vigantolette	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Vit A	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Medikament	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Medikament	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Medikament	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral
<input type="checkbox"/> Medikament	_____	_____	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> oral

Pflege	<input type="checkbox"/> gewaschen/geölt	_____	<input type="checkbox"/> Nabelpflege	_____
	<input type="checkbox"/> Augenpflege	_____	<input type="checkbox"/> gebettet	_____
	<input type="checkbox"/> Nasenpflege	_____	<input type="checkbox"/> _____	_____
	<input type="checkbox"/> Mund/Zahnpflege	_____	<input type="checkbox"/> _____	_____

Maßnahmen	<input type="checkbox"/> Magen-Sonde			
	<input type="checkbox"/> ZVK	<input type="checkbox"/> NVK	<input type="checkbox"/> ZVEK	
	<input type="checkbox"/> art. Zugang	<input type="checkbox"/> NAK	<input type="checkbox"/> PVK	

Inhalt Inkubator	<input type="checkbox"/> NaCl-Fläschchen	<input type="checkbox"/> Sonogel	<input type="checkbox"/> Stethoskop
	<input type="checkbox"/> Stoffwindel	<input type="checkbox"/> Windel	<input type="checkbox"/> Schnuller
	<input type="checkbox"/> Kuscheltier	<input type="checkbox"/> Decke	<input type="checkbox"/> Wollsocken/mütze
	<input type="checkbox"/> Mütze		
	<input type="checkbox"/> sonstiges _____		

erfasst	übertragen
---------	------------

Originallayer

Tabelle 34 Originallayer „180726_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_layer.xls“

ID	Type	default Color	Properties		
180725_NICU_PTI_R targets	rect	-16777216	aced000570		
Name	Comment	1/K0	RT	1/K0 radius	RT radius
P1	P1	0,493	4,7	0,004	1,2
P4	P4	0,566	12,5	0,005	1,5
P5	P5	0,563	16,5	0,007	2,0
P6	P6	0,578	23,2	0,008	2,2
P7	P7	0,623	11,8	0,007	1,2
P17	P17	0,713	12,3	0,007	1,8
P20	P20	0,549	46,5	0,007	2,0
P21	P21	0,585	39,8	0,006	2,3
P22	P22	0,605	45,3	0,008	2,2
P23	P23	0,608	33,5	0,005	2,0
P24	P24	0,698	32,7	0,008	1,7
P25	P25	0,700	24,8	0,007	1,7
P26	P26	0,829	27,5	0,007	2,0
P27	P27	0,950	56,0	0,007	2,0
P28	P28	0,741	56,7	0,005	2,2
P31	P31	0,616	19,0	0,005	1,0
P32	P32	0,633	17,6	0,007	1,5
P33	P33	0,685	21,5	0,005	1,5
P34	P34	0,647	22,2	0,006	1,7
P36	P36	0,666	20,5	0,005	2,5
P37	P37	0,644	29,3	0,006	1,7
P38	P38	0,578	51,4	0,006	2,7
P39	P39	0,605	84,8	0,005	2,8
P40	P40	0,766	135,5	0,011	5,5
P41	P41	0,887	111,1	0,003	7,4
P42	P42	0,923	111,3	0,007	3,8
P43	P43	0,690	98,0	0,007	3,5
P44	P44	0,757	98,2	0,003	4,3
P53	P53	0,670	11,3	0,005	1,8
P57	P57	0,635	26,8	0,003	3,3
P58	P58	0,645	51,7	0,006	1,7
P59	P59	0,773	56,0	0,003	5,2
P60	P60	0,793	329,7	0,009	7,2
P63	P63	0,670	56,0	0,009	3,0
P67	P67	0,821	23,0	0,008	2,0
P72	P72	0,720	49,0	0,005	2,5
P73	P73	0,718	69,6	0,004	3,5
P74	P74	0,606	73,5	0,006	2,0
P76	P76	0,729	74,0	0,005	2,2
P77	P77	0,805	135,4	0,009	3,3
P78	P78	0,766	99,1	0,003	7,0
P79	P79	0,745	85,3	0,010	3,3
P82	P82	0,650	39,8	0,005	2,3
P88	P88	0,624	85,1	0,003	6,4
P89	P89	0,622	39,8	0,006	2,3

Anhang

P100	P100	0,695	42,0	0,005	2,0
P101	P101	0,622	15,2	0,004	1,3
P103	P103	0,563	21,5	0,005	1,5
P104	P104	0,578	29,3	0,005	1,8
P107	P107	0,602	58,6	0,004	1,6
P108	P108	0,617	33,0	0,003	2,5
P112	P112	0,711	55,5	0,005	3,5
P118	P118	0,754	32,5	0,006	1,5
P120	P120	0,598	54,5	0,006	2,0
P121	P121	0,714	25,5	0,003	2,0
P122	P122	0,625	55,3	0,006	2,2
P128	P128	0,801	57,0	0,008	2,0
P129	P129	0,673	33,5	0,004	2,5
P130	P130	0,738	24,5	0,007	1,0
P137	P137	0,573	63,2	0,003	2,7
P138	P138	0,741	135,8	0,005	4,3
P140	P140	0,853	26,5	0,003	4,1
P141	P141	0,656	45,5	0,004	2,0
P142	P142	0,656	27,0	0,004	1,5
P143	P143	0,680	27,0	0,004	2,0
P146	P146	0,728	32,3	0,004	1,8
P154	P154	0,729	57,3	0,004	4,3
P155	P155	0,763	56,0	0,003	5,2
P156	P156	0,598	19,0	0,005	1,5
P157	P157	0,711	32,5	0,004	1,5
P52	P52	0,659	14,8	0,004	1,8
P118	P118	0,733	12,1	0,005	1,5
P113	P113	0,551	33,5	0,005	8,5

Modifiziertes Layer

Tabelle 35 modifiziertes Layer „200519_VOCubator_NICU_PTI_R_JST_EK_layer.xls“

ID	Type	default Color	Properties		
200520_NICU_PTI_R_JST_EK	rect	-16777216	aced000570		
Name	Comment	1/K0	RT	1/K0 radius	RT radius
P1	P1	0,493	4,7	0,004	1,2
P4	P4	0,566	12,5	0,005	1,5
P5	P5	0,563	16,5	0,007	2,0
P6	P6	0,578	23,2	0,008	2,2
P7	P7	0,623	11,8	0,007	1,2
P17	P17	0,713	12,3	0,007	1,8
P20	P20	0,549	46,5	0,007	2,0
P21	P21	0,585	39,8	0,006	2,3
P22	P22	0,605	45,3	0,008	2,2
P23	P23	0,608	33,5	0,005	2,0
P24	P24	0,698	32,7	0,008	1,7
P25	P25	0,700	24,8	0,007	1,7
P26	P26	0,829	27,5	0,007	2,0
P27	P27	0,950	56,0	0,007	2,0
P28	P28	0,741	56,7	0,005	2,2
P31	P31	0,616	19,0	0,005	1,0
P32	P32	0,633	17,6	0,007	1,5
P33	P33	0,685	21,5	0,005	1,5
P34	P34	0,647	22,2	0,006	1,7
P36	P36	0,666	20,5	0,005	2,5
P38	P38	0,578	51,4	0,006	2,7
P39	P39	0,605	84,8	0,005	2,8
P40	P40	0,766	135,5	0,011	5,5
P41	P41	0,887	111,1	0,003	7,4
P42	P42	0,923	111,3	0,007	3,8
P43	P43	0,690	98,0	0,007	3,5
P44	P44	0,757	98,2	0,003	4,3
P53	P53	0,670	11,3	0,005	1,8
P58	P58	0,645	51,7	0,006	1,7
P59	P59	0,773	56,0	0,003	5,2
P60	P60	0,793	329,7	0,009	7,2
P63	P63	0,670	56,0	0,009	3,0
P67	P67	0,821	23,0	0,008	2,0
P72	P72	0,720	49,0	0,005	2,5
P73	P73	0,718	69,6	0,004	3,5
P74	P74	0,606	73,5	0,006	2,0
P76	P76	0,729	74,0	0,005	2,2
P77	P77	0,805	135,4	0,009	3,3
P78	P78	0,766	99,1	0,003	7,0
P79	P79	0,745	85,3	0,010	3,3
P82	P82	0,650	39,8	0,005	2,3
P88	P88	0,624	85,1	0,003	6,4
P89	P89	0,622	39,8	0,006	2,3
P100	P100	0,695	42,0	0,005	2,0
P101	P101	0,622	15,2	0,004	1,3
P103	P103	0,563	21,5	0,005	1,5
P104	P104	0,578	29,3	0,005	1,8

Anhang

P107	P107	0,602	58,6	0,004	1,6
P108	P108	0,617	33,0	0,003	2,5
P112	P112	0,711	55,5	0,005	3,5
P118	P118	0,754	32,5	0,006	1,5
P120	P120	0,598	54,5	0,006	2,0
P121	P121	0,714	25,5	0,003	2,0
P122	P122	0,625	55,3	0,006	2,2
P128	P128	0,801	57,0	0,008	2,0
P129	P129	0,673	33,5	0,004	2,5
P130	P130	0,738	24,5	0,007	1,0
P137	P137	0,573	63,2	0,003	2,7
P138	P138	0,741	135,8	0,005	4,3
P140	P140	0,853	26,5	0,003	4,1
P141	P141	0,656	45,5	0,004	2,0
P142	P142	0,656	27,0	0,004	1,5
P143	P143	0,680	27,0	0,004	2,0
P146	P146	0,728	32,3	0,004	1,8
P154	P154	0,729	57,3	0,004	4,3
P155	P155	0,763	56,0	0,003	5,2
P156	P156	0,598	19,0	0,005	1,5
P157	P157	0,711	32,5	0,004	1,5
P52	P52	0,659	14,8	0,004	1,8
P118	P118	0,733	12,1	0,005	1,5
P113	P113	0,551	33,5	0,005	8,5
L1	P15	0,609	7,0	0,007	2,5
L2	P16	0,554	6,8	0,006	1,7
L3	P18	0,579	6,8	0,009	1,7
L4	P19	0,510	6,5	0,003	3,3
L5	P20	0,453	4,0	0,005	2,0
L6	P21	0,689	3,3	0,005	1,3
L7	P22	0,661	7,0	0,005	1,5
L8	P23	0,730	8,3	0,007	1,8
L9	P27	0,554	1,2	0,004	0,7
L10	P31	0,628	3,3	0,006	1,3
L11	P32	0,712	4,3	0,005	1,2
L12	P33	0,655	3,8	0,006	1,2
L13	P47	0,600	117,0	0,007	5,5
L16	P24	0,638	28,1	0,014	3,1
L17	P29	0,605	258,1	0,003	13,3
L18	P39	0,756	7,8	0,008	1,3
L19	P19	0,510	1,0	0,008	1,0
L20	P28	0,641	11,0	0,006	1,5
L21	P19	0,783	27,5	0,003	4,1
L22	P59	0,872	27	0,005	1,7
L23	P62	0,596	479,3	0,008	12,8
L24	P32	0,859	43,0	0,008	2,5
L25	P41	0,595	241,3	0,004	7,7
L26	P43	0,974	562,0	0,007	19,5
L28	P64	0,897	43,8	0,010	3,7
L29	P43	0,541	19,0	0,009	3,0
L31	P24	0,700	7,7	0,010	1,7
L32	P44	0,937	150,1	0,010	6,8
L33	P45	0,862	132,0	0,006	4,2
L34	P46	0,767	11,5	0,007	1,5

Anhang

L35	P47	0,776	26,0	0,005	1,5
L36	P48	0,656	133,8	0,004	8,0
A1	P189	0,737	3,1	0,003	3,1
A2	P0	0,633	462,2	0,003	21,5
A3	P40	0,597	194,8	0,008	8,3
A4	P1	0,888	147,3	0,003	11,0
A5	P66	0,610	3,0	0,009	1,0