

Aus der Abteilung SHIP/ Klinisch-Epidemiologische Forschung
(Wissenschaftlicher Leiter Univ. - Prof. Dr. med. Henry Völzke)
des Institutes für Community Medicine
der Universitätsmedizin Greifswald

**Ammoniakkonzentration in der Ausatemluft
bei Patienten vor und
nach der Dialyse**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

vorgelegt von:

Anna Antufjew

geboren am: 13.01.1984

in Sewerodwinsk

Dekan:	Prof. Dr. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Prof. Dr. Sylvia Stracke
2. Gutachter:	Prof. Dr. Henry Völzke
3. Gutachter:	Prof. Dr. Ralf Ewert
Ort:	online
Tag der Disputation:	02.12.2021

Inhaltsverzeichnis	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
2 Hypothesen	5
3 Material und Methoden	6
3.1 Studienpopulation.....	6
3.2 Datenerhebung.....	7
3.2.1 Standardisiertes Interview	7
3.2.2 Analyse der Blutproben	7
3.2.3 Messung der Ammoniakkonzentration im Blutplasma	8
3.2.4 Vorbereitung der Atemgasbeutel.....	8
3.2.5 Entnahme von Atemgasproben und Transport	8
3.3 Infrarot-Laser-Absorptionsspektroskopie zur Analyse der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration	9
3.4 Aufbau des Experiments.....	11
3.5 Statistische Auswertung	13
4 Ergebnisse.....	15
5 Diskussion	23
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	23
5.2 Endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor und nach der Dialyse.....	24

5.3	Endexpiratorische Ammoniakkonzentration und die mutmaßlichen Einflussfaktoren.....	27
5.4.1	Verlauf der Blutammoniakspiegel vor und nach der Dialyse.....	29
5.4.2	Vergleich zwischen endexpiratorischer Ammoniakkonzentration und dem Blutammoniakspiegel	29
5.5	Bestimmung endexpiratorischer Ammoniakkonzentration zur Beurteilung des Dialyseerfolges	30
5.6	Endexpiratorischer Ammoniakspiegel und die Harnstoffkonzentration im Blutplasma.....	31
5.7	Bewertung – Stärken und Schwächen dieser Studie.....	31
5.8	Empfehlung dieser Studie.....	33
6	Fazit	34
7	Zusammenfassung	35
8	Literaturverzeichnis	37
9	Danksagung	45
10	Anhang.....	46
10.1	Probandeninformation und Einwilligung – Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“.....	47
10.2	Interview „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“	53
10.3	Entnahmeprotokoll „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“.....	66
10.4	Posterpräsentation.....	69
11	Eidesstattliche Erklärung	70
12	Lebenslauf.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation 15

Tabelle 2: Querschnittanalyse (Baseline Ammoniak im Atem) 18

Tabelle 3: Längsschnittanalyse für Follow-Up log (Ammoniak) im Atem 19

Tabelle 4: Vergleich der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und
Ammoniakkonzentration im Blutplasma; Vergleich der endexpiratorischen
Ammoniakkonzentration mit Harnstoff im Blutplasma 21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Messsystems.

TOBI – two laser beam infrared system 10

Abbildung 2: Beispielspektrum gemessen mit der Laserdiode B 12

Abbildung 3: Der individuelle Verlauf der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration
in parts per [ppb] vor der Dialyse und nach der Dialyse..... 17

Abbildung 4: Darstellung der positiven Assoziation zwischen der endexpiratorischen
Ammoniakkonzentration vor der Dialyse mit Restdiurese 22

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alaninaminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
AST	Aspartataminotransferase
bzw.	beziehungsweise
¹³ C-Atemtest	¹³ C-Harnstoff-Atemtest
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EUGLOREH	Status of Health in the European Union
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
H ₂ -Atemtest	Wasserstoffatemtest
HbA1c	Hämoglobin A1c
IMS	Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie
KHK	Koronare Herzerkrankung
Kt/V	Parameter zur Bestimmung der Dialyseeffektivität; Harnstoff – Clearance (<i>K</i>), die Behandlungszeit (<i>t</i>), Körperwasser (<i>V</i>) als Harnstoffverteilungsvolumen
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
ppt	parts per trillion
SIFT-MS	Selective Ion Flow Tube Massenspektrometrie
Tab.	Tabelle
TOBI	two-laser beam infrared system
VOCs	Flüchtige organische Verbindungen
u.a.	unter anderem

1. Einleitung

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 85.000 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ambulant dialysiert [1]. In dem statistischen Jahresbericht von 2016 wird betont, dass seit 2014 die Zahl von Dialysepatienten jährlich um ca. 1,5 % bis 2,5 % ansteigt [1].

Bisher ist die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz nur mittels Dialyse oder einer Nierentransplantation möglich [2]. In dem Bericht „Status of Health in the European Union“ (EUGLOREH) wird postuliert, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im terminalen Stadium ein hundertmal höheres Risiko aufweisen, an kardiovaskulären Komplikationen zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung [2, 3]. Somit ist die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz von großer klinischer Bedeutung, um nicht nur die Überlebensdauer, sondern auch die Lebensqualität dieser Patienten zu sichern und zu steigern.

Unter einer chronischen Niereninsuffizienz versteht man eine irreversible Nierenfunktionsstörung, welche unterschiedliche Ursachen haben kann. Im statistischen Jahresbericht 2016 zur Qualität der Dialyse in Deutschland [1] wurde die Häufigkeit unterschiedlicher Ursachen für Niereninsuffizienz zusammengefasst. Dabei nahm die diabetogene Nephropathie den höchsten Anteil mit 24,5% ein, gefolgt von vaskulärer Nephropathie mit 21,9%, glomerulärer nicht diabetogener Nephropathie mit 17,2%, Zystennieren mit 6,4%, interstitieller Nephropathie mit 5,6%, Systemerkrankungen mit 3,5% [1]. Die übrigen 21,0 % der Ursachen für Nierenerkrankungen von den im Jahr 2016 dialysierten Patienten wurden als „andere Nierenerkrankungen“ deklariert [1].

Bis zum heutigen Zeitpunkt wird die Verminderung der Nierenfunktion mittels Bestimmung der Kreatinin-Clearance und im späteren Stadium an der Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum erkannt [4]. Dabei stellt das Serumkreatinin einen unzuverlässigen Marker für die Beurteilung der Nierenfunktion dar, weil die Kreatininkonzentration von der Kreatinin-Clearance und von der Muskelmasse abhängig ist [4]. Die Dialysebehandlung wird dagegen durch die Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Serum sowie des Kt/V Quotienten als ein Dialysequalitätskriterium überwacht. Dabei ist K die Harnstoff-Clearance während der Dialysedauer t im Verhältnis zu dem Harnstoffverteilungsvolumen V [4].

Die vorliegende Arbeit handelt von der Messung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen bei Dialysepatienten vor und nach der Dialyse als eine mögliche neue, nicht-invasive Alternative der Überwachung des Dialyseverfahrens. Die Effizienz eines Dialyseverfahrens wird anhand der signifikanten Abnahme der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration während der Dialyse in Anlehnung an die bisherigen Studien [5-13] aufgezeigt.

Neben der Evaluation des Dialyseerfolges mittels Beurteilung des Verhaltens der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration von Dialysepatienten vor und nach der Dialyse, ist das Ziel dieser Untersuchung die Klärung der Frage, welche Patienten am meisten von der Dialyse profitieren, sowie die Suche nach möglichen Einflussfaktoren auf die endexpiratorische Ammoniakspiegel vor der Dialyse. Des Weiteren wird geprüft, ob sich Ammoniak in der Ausatemluft als ein nicht-invasiver, sicherer Marker zur Beurteilung der Dialyseeffizienz im klinischen Alltag etablieren kann.

Heutzutage finden einige Atemtests im Rahmen der Diagnostik in der Klinik Anwendung, wie zum Beispiel der ^{13}C -Atemtest zur Diagnostik einer Helicobacter-pylori-Infektion [14-16]. Der Wasserstoffexhalationstest, der sogenannte H_2 -Atemtest, wird zur Untersuchung einer Laktoseintoleranz eingesetzt [17]. Die Atemalkoholmessung erfolgt zur Bestimmung der Atemmethanolkonzentration [18, 19]. Mittels der Kapnographie, der Messung der CO_2 -Konzentration, werden intensivpflichtige Patienten während beispielsweise chirurgischer Interventionen überwacht [18]. Des Weiteren kann die Kapnographie aufzeigen, ob nach der Intubation der Tubus intratracheal liegt oder während der Beatmung diskonnektiert ist [20]. Auch die Möglichkeit der Anwendung eines Kohlenmonoxid-Atemtests zur Beurteilung des neonatalen Ikterus wurde in einer Studie untersucht [18]. Andere Arbeiten [21, 22] beschreiben die Messung von Alkanen und methylierten Alkanen im Atem zur Beurteilung der Abstoßungsreaktion nach erfolgter Herztransplantation. Diese Tests finden jedoch aktuell noch keine Anwendung im klinischen Alltag.

In der vorliegenden Studie wurde das Atemgas von Patienten vor und nach der Dialyse analysiert. Das Atemgas besteht aus ausgeatmeter Luft, welche aus Stickstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid, Wasserdampf und Edelgasen zusammengesetzt ist sowie aus flüchtigen organischen Verbindungen (VOCs), welche sowohl den physiologischen als auch pathologischen Prozessen im Organismus unterliegen [18, 23, 24]. Demnach könnten Erkrankungen der Patienten die Zusammensetzung der Ausatemluft beeinflussen. Daraus resultiert die Möglichkeit, bestimmte Erkrankungen wie Nierenerkrankungen mittels einer nicht-invasiven Methode, nämlich der Bestimmung der Atemkonzentration von Ammoniak, aufzudecken bzw. zu überwachen. Bisher wurde laut einer Studie nur Stickstoffmonoxid von der U.S. Food and Drug Administration als Biomarker der chronischen Atemwegsentzündung bei Asthma bronchiale anerkannt [25]. Alle anderen Atemgase wie zum Beispiel Ammoniak, Azeton, Ethan, Methan werden zuerst nur als potentielle Biomarker angesehen [25].

Die Ammoniakkonzentration in der Ausatemluft ist potentiell ein wichtiger nicht-invasiver Biomarker für das Monitoring von Dialysepatienten. In bisherigen Studien [26, 27] wurde eine Zunahme der Ammoniakkonzentrationen in der Ausatemluft mit zunehmendem Alter der Probanden infolge der abnehmenden Leistung der Nierenfunktion im Laufe des Lebens [28] beobachtet. Weitere unphysiologische Ammoniakkonzentrationen im Blutplasma wurden bei Dysfunktion der Niere [29] und erhöhtem endexpiratorischen Ammoniakspiegel beispielsweise bei terminaler Niereninsuffizienz [5-9, 11, 12, 23, 30] erfasst. Bei einer Niereninsuffizienz liegt u.a. die Einschränkung der Ausscheidungsfunktion vor, sodass die Blutkonzentrationen von Aminosäuren [31] und weiteren stickstoffhaltigen Substanzen wie Harnstoff ansteigen. Harnstoff wird vermehrt in den Darm sezerniert, von den Bakterien in Ammoniak gespalten [32] und dieses über die Darmschleimhaut in die Blutbahn transportiert [31]. In der Lunge gelangt Ammoniak über die Blut-Luft-Schranke in die Alveolen und wird dort abgeatmet. In diesem Fall stellt Ammoniak einen potentiellen nicht-invasiven Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion [33] dar.

Ammoniak stellt einen wichtigen Bestandteil des Proteinstoffwechsels dar [18, 23, 24, 29]. Beim Abbau von Aminosäuren entsteht Ammoniak [34], welches mittels enzymatischer

Reaktionen mit Bikarbonat in der Leber zu Harnstoff umgewandelt wird. Täglich wird ein bestimmter Anteil an Harnstoff in den Darm sezerniert und von den Darmbakterien in Ammoniak und Kohlendioxid umgewandelt [31]. Auch Proteine werden im Darm durch Bakterien abgebaut, wobei Ammoniak entsteht [32]. Das Ammoniak diffundiert in das portale Blut, gelangt in die Leber, wo die Umwandlung zu Harnstoff stattfindet [35]. Liegt ein Leberparenchymschaden infolge einer hepatischen Erkrankung wie einer Leberzirrhose vor, so ist die Leber nicht mehr in der Lage, Harnstoff zu synthetisieren, sodass die Ammoniakkonzentration im Blut ansteigt [32, 36]. In hohen Konzentrationen kann Ammoniak neurotoxische Wirkungen entfalten [37] und zur Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie führen [38]. Eine weitere Quelle für die Zunahme der Ammoniakkonzentration im Blut stellt die Hämolyse dar, aufgrund der höheren Konzentration an Ammoniak in den Erythrozyten im Vergleich zum Blutplasma [35]. Auch proteinreiche Ernährung beeinflusst die Ammoniakkonzentration sowohl im Blut als auch im Atem von Probanden [39].

Die in der vorliegenden Studie angewandte Messung der Atemammoniakkonzentration erfolgte mittels Infrarot-Laser-Absorptionsspektroskopie. Diese ermöglicht durch eine hohe Selektivität die quantitative Bestimmung der Atemgaskonzentration im Bereich zwischen ppb und ppt. Bisherige Messungen der Ammoniakkonzentration in der Ausatemluft wurden mit unterschiedlichen Methoden wie Gaschromatographie, Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) [18, 23, 25], selected ion flow tube mass Spektrometrie (SIFT-MS) [18, 23, 40] sowie Protonen-Tausch-Reaktions-Massenspektrometer [25, 41] durchgeführt. Diese Methoden sind jedoch durch niedrige Zeitauflösung und geringe Selektivität charakterisiert [42]. Die Gaschromatographie erfordert eine vorherige Bestimmung der Vorkonzentration [23]. Die Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (IMS) wird in der Literatur als nicht spezifische Methode bezeichnet [30], weil unbekannte Moleküle nicht identifiziert werden können [43].

2. Hypothesen

1. Die endexpiratorische Ammoniakkonzentration zeigt vor der Dialyse erhöhte Werte und einen signifikanten Abfall der Konzentration nach der Dialyse.
2. Einflussfaktoren wie Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Restdiurese können die Ammoniakkonzentration vor der Dialyse beeinflussen.
3. Die Atemgasanalyse ist ein geeignetes Verfahren zur Überwachung des Dialyseerfolges, auch im Vergleich zur Bestimmung von Ammoniakkonzentration im Blutplasma.
4. Endexpiratorische Ammoniakkonzentrationen korrelieren positiv mit der Harnstoffkonzentration im Blut.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich ursprünglich aus 46 Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz zusammen, welche in der nephrologischen Gemeinschaftspraxis von Dr. med. Hans-Jürgen Guth (am Ziegenhof 30, 17489 Greifswald) ambulant dialysiert wurden. Ein Patient musste aus der Studie aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz ausgeschlossen werden. Demnach bestand die Studienpopulation insgesamt aus 45 Patienten (22 Frauen, 23 Männern) im Alter zwischen 28. und dem 85. Jahren (Median 72 Jahre). Die im Vorfeld durchgeführte Fallzahlschätzung konnte aufzeigen, dass 45 Probanden benötigt werden, um eine signifikante Reduktion von 250 ppb der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration durch die Dialysebehandlung festzustellen (Standardabweichung von 580 ppb; statistische Power von 80%).

Bei den Teilnehmern wurde das Dialyseverfahren dreimal wöchentlich durchgeführt (mediane Dauer 12,0 Stunden pro Woche). Als Dialyseverfahren wurden Hämodialyse (n=20), high flux Dialyse (n=21) und Hämodiafiltration (n=4) angewandt.

Laut den Patientenakten lagen bei den Probanden unterschiedliche Diagnosen vor (Mehrfachnennungen möglich): diabetische Nephropathie (n=22), hypertensive Nephropathie (n=6), chronische Pyelonephritis (n=6), chronische Glomerulonephritis (n=5), Nephroangiosklerose (n=3), Zystennieren beidseits (n=2), Harnleiterobstruktion (n=2), interstitielle Nephritis (n=1) und Zytostatika-induziertes Nierenversagen (n=1). Eine Autoimmunerkrankung (Lupus erythematoses, IgA-Nephropathie und rheumatoide Arthritis) lag bei vier Probanden vor. Bei einem Patienten wurde eine Nierentransplantation durchgeführt und drei Probanden wurden nephrektomiert. Die genauere Charakterisierung der Population veranschaulicht die Tabelle 1.

Laut Unterlagen lagen bei den Patienten unterschiedliche Restdiuresen vor: keine Restdiurese (n=6), Restdiurese < 1500 ml täglich (n=26) und Restdiurese \geq 1500 ml täglich (n=13).

Alle Patienten wurden im Vorfeld ausführlich aufgeklärt und gaben ihre Einwilligung zu dieser Studie. Die Aufklärungsunterlagen sind im Anhang dieser Arbeit zu finden. Das Studiendesign

richtet sich an die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Standardisiertes Interview
2. Analysen der Blutproben
3. Messung der Ammoniakkonzentration im Blutplasma
4. Vorbereitung der Atemgasbeutel
5. Entnahme von Atemgasproben und Transport

3.2.1 Standardisiertes Interview

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein standardisiertes Interview in Anlehnung an jenes aus der Study of Health in Pomerania (SHIP) erstellt [44]. Die Patienten wurden über kardiovaskuläre Erkrankungen und zum kardiovaskulären Risikoprofil befragt. Des Weiteren wurden mögliche Leber-, Lungen- und Krebserkrankungen erfasst.

Das vollständige Interview ist dieser Arbeit angehängt. Die Einsicht in die Krankenakten ermöglichte die Vervollständigung der Daten bezüglich Dialysedauer, Dialyseart, Trockengewicht, Körpergröße und weiterer relevanter Diagnosen.

3.2.2 Analyse der Blutproben

Die einzelnen Blutproben von den Patienten wurden vor der Dialyse aus dem Dialyse-Shunt entnommen. Mittels des Siemens Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH; Eschborn; Deutschland) wurden neben Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT), Harnstoff sowie Kreatinin im Heparinplasma und Hämoglobin A1c (HbA1c) im EDTA-Plasma im Zentrallabor der Universitätsmedizin Greifswald bestimmt. In der Tabelle 1 werden u.a. die Laborparameter der Studienpopulation mit dem dazugehörigen Medianwert als auch der 25. und der 75. Perzentile dargestellt.

3.2.3 Messung der Ammoniakkonzentration im Blutplasma

Der Ammoniakspiegel von Patienten wurde vor und nach der Dialyse im 20 µl EDTA-Blutplasma mittels eines tragbaren Blutammoniakmessgerätes, Pocketchem BA (A. MENARINI Diagnostics Deutschland Division der BERLIN-CHEMIE AG; Berlin; Deutschland), reflexphotometrisch gemessen. Der Messbereich des Geräts beträgt zwischen 7 und 286 µmol oder zwischen 10 und 400 mg/dl. Für die Messung wurden ebenfalls der Ammoniak TestKit II sowie 2 x 1 Ammoniakkontrolllösung (HITADO Diagnostic System GmbH; Möhnese-Delecke; Deutschland) verwendet.

3.2.4 Vorbereitung der Atemgasbeutel

Die Ausatemluft der Patienten wurde in Tedlar-Beuteln mit einem Polypropylene 2-in-1-Verschluss (Keika Ventures; Chapel Hill; NC; USA) bis zum Beginn der Analyse aufbewahrt. Nach einem standardisierten Reinigungsverfahren, um an den Oberflächen des Beutels u.a. akkumuliertes Ammoniak zu entfernen, konnten die Tedlar-Beutel bis zu zehnmal verwendet werden. Zu Beginn des Reinigungsvorgangs wurden die Beutel mit hitzewiderstandsfähigen Kryo-Barcodes versehen, um eine Identifikation sowie Zuordnung der Proben zu dem jeweiligen Probanden zu ermöglichen. Die benutzten Beutel wurden mit trockenem Stickstoff (99,999 % Reinheit) dreimalig gereinigt, anschließend mit 75 °C beheizt und nach dieser Prozedur erneut mit trockenem Stickstoff gereinigt [42], um für die nächste Atemgasprobe genutzt zu werden.

3.2.5 Entnahme von Atemgasproben und Transport

Die endexpiratorischen Atemproben von Patienten im Dialysezentrum wurden mittels des Atemgasentnahmegerätes (Institut für Atemgasanalytik der Österreichischen Akademie der Wissenschaft; Medizinische Universität Innsbruck; Österreich) entnommen und in die vorbereiteten Tedlar-Beutel geleitet. Die aufgesetzten Mundstücke (ACE-Technik; ACE Handels- und Entwicklungs- GmbH; Freilassing; Deutschland) am Atementnahmegerät verhinderten den Rückstrom der ausgeatmeten Luft des Patienten und wurden nach jedem Probanden gewechselt. Der Patient sollte das Mundstück mit den Lippen vollständig umschließen, durch die Nase einatmen und ruhig durch den Mund in das Atementnahmegerät ausatmen. Das Gerät verminderte den Strömungswiderstand und vermied somit die

Hyperventilation der Testpersonen. Der eingebaute CO₂-Sensor überwachte den Kohlenstoffdioxidgehalt. Wurde eine CO₂-Schwelle von 3% erreicht [42], so wurde die alveoläre Luft und nicht das Totraumvolumen in den Beutel geleitet.

Nach Beendigung der Atementnahme erfolgte täglich die Reinigung des Gerätes. Hierzu wurde das Kunststoffrohr mit dem CO₂-Sensor sowie der Edelstahladapter mittels 3-prozentiger Wasserstoffperoxidlösung gereinigt, das Handstück mit dem Schlauch bis auf 100 °C erhitzt und somit desinfiziert.

Die mit der Atemgasprobe gefüllten Tedlar-Beutel wurden in einem speziellen Thermobehälter, welcher ein Absinken der Beuteltemperatur unter die Raumtemperatur verhinderte, von dem Dialysezentrum bis zum Ort der Analyse, dem Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V. in Greifswald, gebracht. Um eine Vergleichbarkeit der Proben zu erreichen, wurden alle Atemgasproben im Median 6,45 Stunden nach Abnahme (25. Perzentile 4,93 Stunden; 75. Perzentile 11,58 Stunden) analysiert.

3.3 Infrarot-Laser-Absorptionsspektroskopie zur Analyse der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration

Atemgas- und Umgebungsluftproben wurden im Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V. (INP) in Greifswald analysiert. Die Atemgasanalyse wurde mittels durchstimmbarer Infrarotdiodenlaser [45] unter Anwendung absorptionsspektroskopischer Methoden durchgeführt (Abb. 1). Dieser Ansatz eignet sich sehr gut als diagnostische Methode zur selektiven, quantitativen und hochempfindlichen Bestimmung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen bei Dialysepatienten [42].

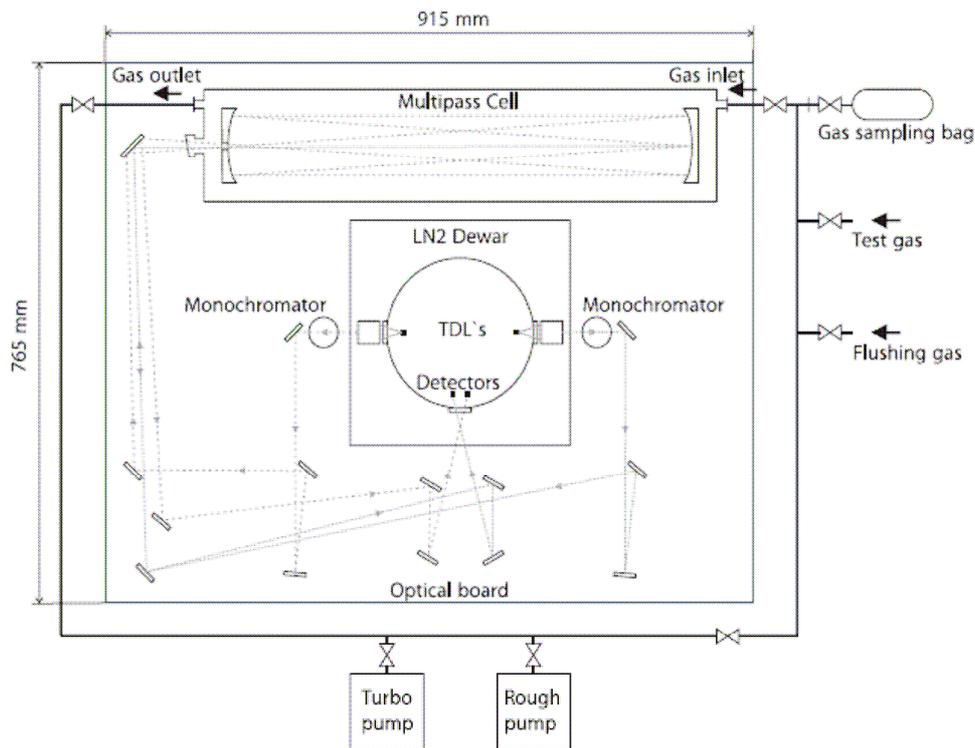


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Messsystems.
TOBI – two-laser beam infrared system.
Mit einer Erlaubnis vom Verlag ist diese Abbildung aus
der Studie von Hannemann et al. entnommen worden [42].

Ein wichtiger Vorteil des Diodenlasers besteht in der Möglichkeit sowohl niedrige Konzentrationen als auch hohe Konzentrationswerte verschiedener Gase ohne Anwendung einer Absoluteichung der Messapparatur nachzuweisen. Der Nachweis erfolgt vom hohen Prozentbereich bis in den unteren ppm- (parts per million) sowie ppb-Bereich (parts per billion). Das Messsystem basiert auf Absorptionsspektroskopie im mittleren infraroten Spektrumbereich von 3 bis 20 μm [45], welche die Absorption von Licht beim Durchgang durch Medien ausnutzt. Die Intensität des eingestrahnten Lichtes ist im Vergleich zu der Intensität des ausstrahlenden Lichtes viel größer. Diese Änderung der Lichtintensität $I(\nu)$ beim Durchgang durch das Medium kann mithilfe des LAMBERT-BEERschen Gesetzes dargestellt und beschrieben werden, um die Berechnung der Ammoniakkonzentration zu ermöglichen:

$$I(\nu) = I_0(\nu) \exp [-k(\nu) n_x L],$$

Dieses Gesetz beschreibt den exponentiellen Abfall von der eingestrahnten Lichtintensität $I_0(\nu)$ über einen Absorptionsweg in einem Medium mit dem Molekül x , dessen Teilchendichte n_x

darstellt. Es verfügt über einen charakteristischen Absorptionskoeffizienten $k(\nu)$, wobei (ν) die Wellenzahl anzeigt. Nach der Absorptionslänge von L wird die übertragene Lichtintensität, $I(\nu)$, gemessen, sodass die beschriebene Dichte der absorbierten Moleküle nach I_0/I berechnet werden kann. Zusätzlich braucht diese Methode keine Kalibrierung, weil der Absorptionskoeffizient bekannt ist oder mittels der Datenbank berechnet werden kann [46]. Die erhaltene Dichte n_x kann in die (relative) Ammoniakkonzentration C_x umgerechnet werden, wenn das ideale Gasgesetz mitberücksichtigt wird:

$$C_x = n_x * k_B T / p_{total}$$

Dabei stellen p_{total} den totalen Gasdruck, T die Gastemperatur, k_B die Boltzmannkonstante und n_x die Dichte dar.

3.4 Aufbau des Experiments

Die Standardarbeitsanweisung über die Analyse der Atemgasproben sowie Aufbau des Messsystems wurde vor der Durchführung der Experimente ausführlich ausgearbeitet. Dabei wurde festgelegt, dass vor der Untersuchung der Atemgasproben täglich eine Testprobe mit der Umgebungsluft zur Überprüfung der spektralen Position durchgeführt und dass nach Beendigung der Atemgasanalyse mit dem Prüfgas die Genauigkeit des Messgerätes überprüft werden sollte.

Zwischen den einzelnen Probeanalysen wurde das gesamte Vakuumsystem, die Langwegzelle sowie das Gasleitungssystem abgepumpt und anschließend mit Stickstoff (99,999 % Reinheit) gespült. Mittels dieses Verfahrens wurden Wasserdampf sowie Ammoniak, welche an den Oberflächen des Systems akkumulieren, eliminiert, um für jede einzelne Messung optimale Bedingungen zu schaffen. Einzelne Schritte, wie wiederholtes Abpumpen oder die Reinigung des Systems, wurden automatisiert und in der Studie von Hannemann et al. [42] ausführlich besprochen. Durch das Abpumpen der Langwegzelle wurden zusätzlich Vakuumbedingungen geschaffen, um die Linienverbreiterung, welche bei hohem Druck entsteht, zu umgehen. Auch die Rohrleitungen und die Beutelauflagefläche wurden ständig auf 35 °C erwärmt. Damit konnte die Kondensation einzelner Atemgasbestandteile minimiert werden. Um die Akkumulation von Ammoniak im Messsystem zu verhindern, wurde folgendes Schema entwickelt [42]: Lag die Ammoniakkonzentration unter 500 ppb, so wurde das System mit neun Zyklen gereinigt, welches dem Standard beim Ausführen der Experimente entsprach [42].

Zwölf Reinigungszyklen wurden bei einem Ammoniakspiegel zwischen 500 ppb und 1000 ppb und 18 Reinigungszyklen bei einer Ammoniakkonzentration von über 1000 ppb in dem Messsystem angewandt [42].

Nach dem Anschließen der mit Ausatemluft der Dialysepatienten gefüllten Tedlar-Beutel an das Einlasssystem wurde die Langwegzelle, mit einer Länge von 210 m, mit der endexpiratorischen Luft aus dem Beutel gefüllt. Der reduzierte Druck in der Messzelle von 73 mbar [42] maximierte die Sensitivität und Selektivität der Spektroskopie und schaffte somit eine bessere Auflösung zwischen den unterschiedlichen Absorptionslinien. Das Spektrometer wurde mit zwei Infrarotlasern (A und B) ausgestattet, wobei für diese Studie Laser B zur Ermittlung der Ammoniakkonzentration von wichtiger Bedeutung war (Abb. 2) [42].

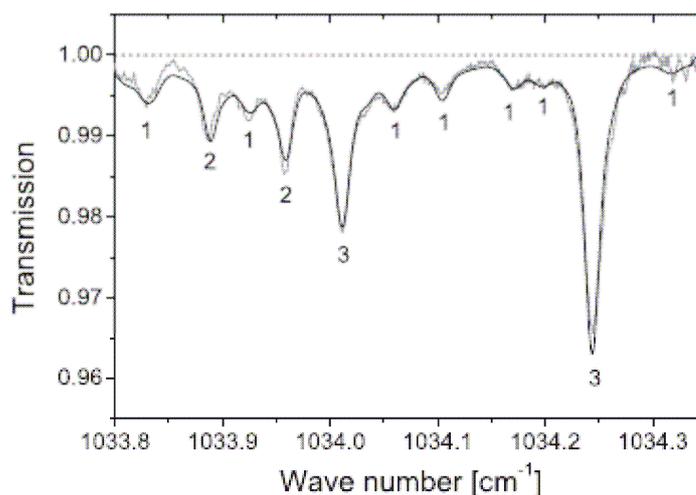


Abbildung 2: Beispielspektrum gemessen mit der Laserdiode B.
Graue Linie: gemessenes Spektrum, schwarze Linie: fit, gestrichelte Linie: baseline.
1: CH₃OH, 2: CO₂, 3: NH₃.

Mit einer Erlaubnis vom Verlag ist diese Abbildung aus der Studie von Hannemann et al. entnommen worden [42].

Die Signale beider Infrarotlaser wurden von der Langwegzelle unabhängig voneinander auf zwei unterschiedliche Detektoren übertragen. Mithilfe des Softwareprogramms (TDL-Wintel 11.15; Aerodyne Research Inc.; Billerica; MA; USA) war es möglich die erhaltenen Daten in eine Datenbank zu übertragen.

3.5 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Daten wurden als Median, 25. und 75. Perzentile und kategorische Daten als absolute Werte und Prozente beschrieben (Tabelle 1). In der gesamten Studie gilt ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant.

Die Unterschiede zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor und nach der Dialyse sowie die Unterschiede der Ammoniakkonzentration im Blut vor und nach der Dialyse wurden mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests analysiert.

Assoziationen mutmaßlicher Einflussfaktoren, wie Vorerkrankungen und das kardiovaskuläre Risikoprofil (Hämoglobin A1c, Tabak- und Alkoholkonsum) auf die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (in der Tabelle 2 als „baseline“ bezeichnet) wurden mittels einer linearen Regressionsanalyse adjustiert für Alter und Geschlecht analysiert. In den Modellen wurden die endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen vor der Dialyse log-transformiert, da die Residuen im untransformierten Regressionsmodell nicht normalverteilt waren.

Des Weiteren wurden die oben genannten Faktoren mit der log-transformierter endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nach der Dialyse (in der Tabelle 3 als follow up bezeichnet) mittels einer Kovarianzanalyse assoziiert; welche für „baseline“, Alter und Geschlecht adjustiert wurde.

Für den Zusammenhang von Ammoniakkonzentrationen im Atem mit Ammoniakkonzentrationen und Harnstoffgehalt im Blutplasma wurden Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet (Tabelle 4).

Für alle statistischen Analysen wurde in dieser Arbeit Stata 13.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) genutzt.

Vor der Durchführung des experimentellen Anteils dieser Arbeit wurde im Vorfeld ein Analyseprotokoll angefertigt und bei der Ethikkommission eingereicht, sodass die Erlaubnis zu Durchführung dieser Studie im Vorfeld vorlag. Neben der Konzeption des Studiendesigns als auch des Interviews zusammen mit der Abteilung SHIP/ Klinisch-Epidemiologische Forschung des Institutes für Community Medicine bestand meine Aufgabe des Weiteren an der

Ausarbeitung und Mitformulierung der Standardarbeitsanweisung für die Durchführung der Messung als auch für die Analyse der endexpiratorischen Atemkonzentration zusammen mit den Kollegen des Leibniz Institutes für Plasmaforschung und Technologie e.V. in Greifswald. Eine weitere Aufgabe war es neben der Erhebung der Datensätze, die Mitbeteiligung an der statistischen Datenanalyse.

4. Ergebnisse

In der Tabelle 1 werden die Charakteristika der untersuchten Studienpopulation zusammenfassend dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass statistisch gesehen, die mediane endexpiratorische Ammoniakkonzentration sich im Verlauf der Dialyse von 236,3 ppb auf 120,6 ppb ($p < 0,001$) verringerte. Laut Abbildung 3, welche den individuellen Verlauf der Atemammoniakkonzentration sowohl vor als auch nach der Dialyse für jeden einzelnen Patienten aufzeigt, ist zu erkennen, dass 18 Patienten mit einer hohen endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (über 300 ppb) einen deutlichen Abfall (> 100 ppb) im Verlauf der Behandlung aufwiesen. Von denjenigen Patienten, die einen niedrigen Ammoniakspiegel vor der Dialyse (< 300 ppb) hatten, zeigten fünf Probanden einen deutlichen Abfall, elf Probanden einen geringeren Abfall von Atemammoniak (< 100 ppb) und vier Probanden keine signifikante Veränderung während der Dialyse (± 10 ppb). Eine Erhöhung der endexpiratorischen Ammoniakwerte während der Dialyse weisen sieben Teilnehmer auf (mindestens 12 ppb, max. 212 ppb).

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation.

Variablen	n=45	Variablen	n=45
Ammoniak im Atem vor der Dialyse; ppb	236.3 (118.6; 839.0)	Alter; Jahren	72.0 (65.0; 76.0)
Ammoniak im Atem nach der Dialyse; ppb	120.6 (89.6; 170.0)	Männer	23 (51.1%)
Ammoniak im Blut vor der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$	10.0 (8.2; 17.6)	Diabetische Nephropathie	22 (48.9%)
Ammoniak im Blut nach der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$	10.0 (7.6; 14.1)	Hypertensive Nephropathie	6 (13.3%)
Ammoniak im Atem (nachher - vorher)	-100.2 (-603.6; -18.0)	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	17 (37.8%)
Alaninaminotransferase; $\mu\text{katal/l}$	0.26 (0.18; 0.40)	Tumor	11 (24.4%)

Aspartataminotransferase; μ katal/l	0.29 (0.20; 0.37)	Nephrektomie	3 (6.7%)
Gamma-Glutamyltransferase; μ katal/l	0.42 (0.25; 1.00)	Schlaganfall	6 (13.3%)
Kreatinin; μ mol/l	482.0 (258.0; 756.0)	Hyperurikämie	16 (35.6%)
Harnstoff; mmol/l	18.0 (13.0; 23.0)	Gastritis/Ösophagitis	8 (17.8%)
Hämoglobin A1C; %	5.4 (4.9; 6.3)	Chronische Glomerulonephritis	5 (11.1%)
Body – Mass – Index; kg/m^2	28.4 (24.2; 31.4)	Chronische Pyelonephritis	6 (13.3%)
Dialysedauer; h/Woche	12.0 (12.0; 12.0)	Nephroangiosklerose	3 (6.7%)
Aktueller Tabakkonsum	4 (8.9%)	Zystennieren	2 (4.4%)
Alkoholkonsum, g/Tag	0.0 (0.0; 0.7)	Harnstau	2 (4.4%)
Lupus Erythematoses	1 (2.2%)	Interstitiale Nephritis	1 (2.2%)
IgA-Nephropathie	1 (2.2%)	Zytostatikabedingtes Nierenversagen	1 (2.2%)
Rheumatoide Arthritis	1 (2.2%)		

Die kategorischen Daten werden als Zahlen in Prozent und die kontinuierlichen Daten als Median mit der 25 und 75. Perzentile angegeben.

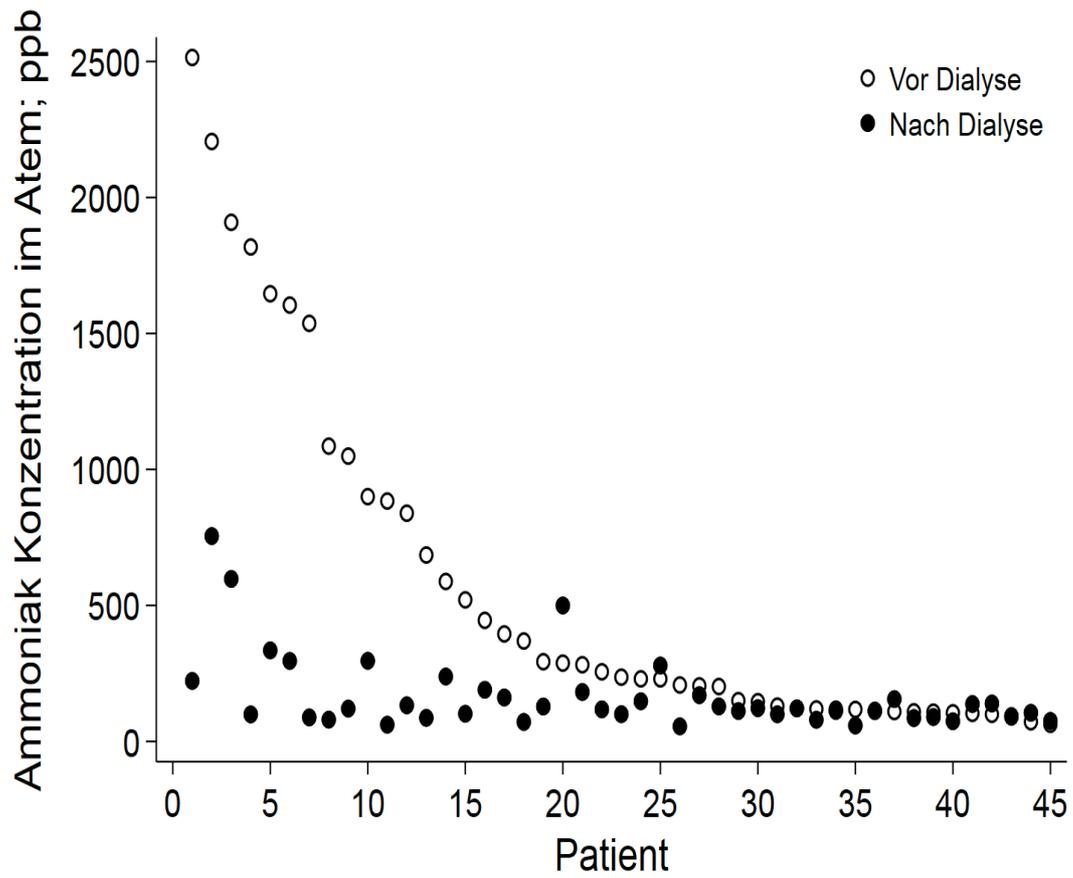


Abbildung 3: Der individuelle Verlauf der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration in parts per billion [ppb] vor der Dialyse (weiße Punkte) und nach der Dialyse (schwarze Punkte).

Tabelle 2: Querschnittanalyse (Baseline Ammoniak im Atem).

Unabhängige Variablen	β (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Diabetische Nephropathie	-0.32 (-1.04; 0.39)	0,4
Hypertensive Nephropathie	-0.29 (-1.30; 0.71)	0,6
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-0.39 (-1.06; 0.28)	0,2
Tumor	0.61 (-0.15; 1.36)	0,1
Nephrektomie	1.65 (0.43; 2.87)*	0,01
Restdiurese / Standardabweichung (Restdiurese)	0.65 (0.37; 0.94)*	< 0,001
Restdiurese / Standardabweichung (Restdiurese); nach Ausschluss aller Patienten mit Nephrektomie	0.59 (0.30; 0.87)*	< 0.001
Schlaganfall	-0.30 (-1.28; 0.68)	0.5
Hyperurikämie	-0.14 (-0.83; 0.56)	0.7
Gastritis/Ösophagitis	-0.26 (-1.11; 0.59)	0.5
Alaninaminotransferase; μ katal/l	0.42 (-2.27; 3.10)	0.8
Aspartataminotransferase; μ katal/l	-1.16 (-3.96; 1.64)	0.4
Gamma-Glutamyltransferase; μ katal/l	-0.05 (-0.32; 0.23)	0.7
Creatinin; μ mol/l	-0.00 (-0.00; 0.00)	0.7
Harnstoff; mmol/l	0.01 (-0.04; 0.05)	0.7
Hämoglobin A1C; %	-0.04 (-0.31; 0.24)	0.8
Body - Mass – Index; kg/m ²	0.01 (-0.04; 0.06)	0.6
Alter; Jahre	-0.01 (-0.04; 0.01)	0.3
Alkoholkonsum; g/Tag	0.01 (-0.03; 0.05)	0.7
Aktueller Tabakkonsum	0.24 (-1.11; 1.59)	0.7

Jeder Test ist für Alter und Geschlecht adjustiert. Mittels dieser linearen Regressionsanalyse konnte eine signifikante Assoziation zwischen der vor der Dialyse entnommenen endexpiratorischen Ammoniakkonzentration (baseline) und der Restdiurese nachgewiesen werden. Weitere signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (baseline) und den Patienten mit Nephrektomie.

Log-lineare Regression; *p< 0,05

Tabelle 3: Längsschnittanalyse für Follow-Up log(Ammoniak) im Atem.

Unabhängige Variablen	β (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Ammoniak im Atem (Baseline)	0.25 (0.09; 0.41)*	0.003
Ammoniak im Blut (Baseline)	0.00 (-0.01; 0.02)	0.9
Diabetische Nephropathie	-0.18 (-0.54; 0.18)	0.3
Hypertensive Nephropathie	0.03 (-0.48; 0.54)	0.9
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-0.17 (-0.52; 0.17)	0.3
Tumor	-0.24 (-0.64; 0.16)	0.2
Nephrektomie	-0.25 (-0.98; 0.47)	0.5
Restdiurese / Standardabweichung (Restdiurese)	0.07 (-0.15; 0.29)	0.5
Restdiurese / Standardabweichung (Restdiurese); nach Ausschluss der Patienten mit Nephrektomie	0.06 (-0.16; 0.28)	0.6
Schlaganfall	0.09 (-0.40; 0.59)	0.7
Hyperurikämie	0.20 (-0.15; 0.54)	0.3
Gastritis/Ösophagitis	-0.04 (-0.47; 0.40)	0.9
Alaninaminotransferase; μ katal/l	0.70 (-0.62; 2.03)	0.3
Aspartataminotransferase; μ katal/l	1.06 (-0.34; 2.46)	0.1
Gamma-Glutamyltransferase; μ katal/l	0.05 (-0.07; 0.17)	0.4
Creatinin; μ mol/l	-0.00 (-0.00; 0.00)	0.6
Harnstoff; mmol/l	-0.00 (-0.03; 0.02)	0.9
Hämoglobin A1C; %	0.00 (-0.14; 0.14)	0.9
Body - Mass - Index; kg/m ²	0.00 (-0.02; 0.02)	0.9
Alter; Jahre	-0.01 (-0.02; 0.01)	0.4
Alkoholkonsum; g/Tag	0.01 (-0.01; 0.03)	0.3
Aktueller Tabakkonsum	-0.05 (-0.74; 0.63)	0.9

Jeder Test ist für log(Ammoniak) zu Baseline, Alter und Geschlecht adjustiert.

Kovarianzanalyse mit log (Ammoniak); *p < 0,05.

Die dargestellten Ergebnisse der Kovarianzanalyse zeigen lediglich eine signifikante Assoziation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (baseline) zu der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nach der Dialyse (follow up). Weitere in der Tabelle aufgeführten Parameter wiesen keine signifikante Assoziation zu der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nach der Dialyse (follow up) auf.

Laut der Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Tab. 4) wurden in dieser Arbeit folgende Korrelationen ermittelt:

1. Es besteht eine mäßig positive Korrelation zwischen den endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen vor der Dialyse und den endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen nach der Dialyse ($r_s = 0,38$).
2. Es wurde eine deutlich positive Korrelation zwischen Ammoniakkonzentrationen im Blut vor und nach der Dialyse ($r_s = 0,51$) ermittelt.
3. Eine negative Korrelation ($r_s = -0,22$) zwischen den vor der Dialyse entnommenen endexpiratorischen Ammoniakwerten und den vor der Dialyse entnommenen Ammoniakwerten im Blut wurde festgestellt.
4. Keine Korrelation lag zwischen der vor der Dialyse bestimmten endexpiratorischen Ammoniakkonzentration mit der nach der Dialyse bestimmten Blutammoniakkonzentration ($r_s = 0,10$) vor.
5. Ebenfalls zeigte sich keine Korrelation zwischen den endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse und den Ammoniakkonzentrationen im Blut vor der Dialyse ($r_s = -0,10$). Jedoch konnte statistisch eine schwach positive Korrelation zwischen den endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse und dem nach der Dialyse bestimmten Ammoniakspiegel im Blut nachgewiesen werden ($r_s = 0,28$).
6. Keine Korrelation konnte zwischen der vor der Dialyse bestimmten Harnstoffkonzentration im Blutplasma und den endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen sowohl vor der Dialyse ($r_s = 0,05$) als auch mit dem endexpiratorischen Ammoniakspiegel nach der Dialyse ($r_s = 0,04$) erfasst werden.

Tabelle 4: Vergleich der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und Ammoniakkonzentration im Blutplasma; Vergleich der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration mit Harnstoff im Blutplasma.

	Ammoniak- konzentration im Atem vor der Dialyse; ppb	Ammoniak- konzentration im Atem nach der Dialyse; ppb	Ammoniak- konzentration im Blut vor der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$	Ammoniak- konzentration im Blut nach der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$	Harnstoff- konzentration im Blut; mmol/l
Ammoniak- konzentration im Atem vor der Dialyse; ppb	421003.0	0.38	-0.22	0.10	0.05
Ammoniak- konzentration im Atem nach der Dialyse; ppb		19954.4	-0.10	0.28	0.04
Ammoniak- konzentration im Blut vor der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$			163.1	0.51	
Ammoniak- konzentration in Blut nach der Dialyse; $\mu\text{mol/l}$				70.8	

Korrelationen nach Spearman. Auf der Diagonale Darstellung von Varianzen.

In der Tabelle 2 und in der Abbildung 4 zeigen die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation von Nephrektomie mit der vor der Dialyse gemessenen endexpiratorischen Ammoniakkonzentration (baseline Ammoniakkonzentration). Diese signifikante Assoziation blieb auch nach Ausschluss aller nephrektomierten Patienten bestehen (Tab. 2, Abb. 4).

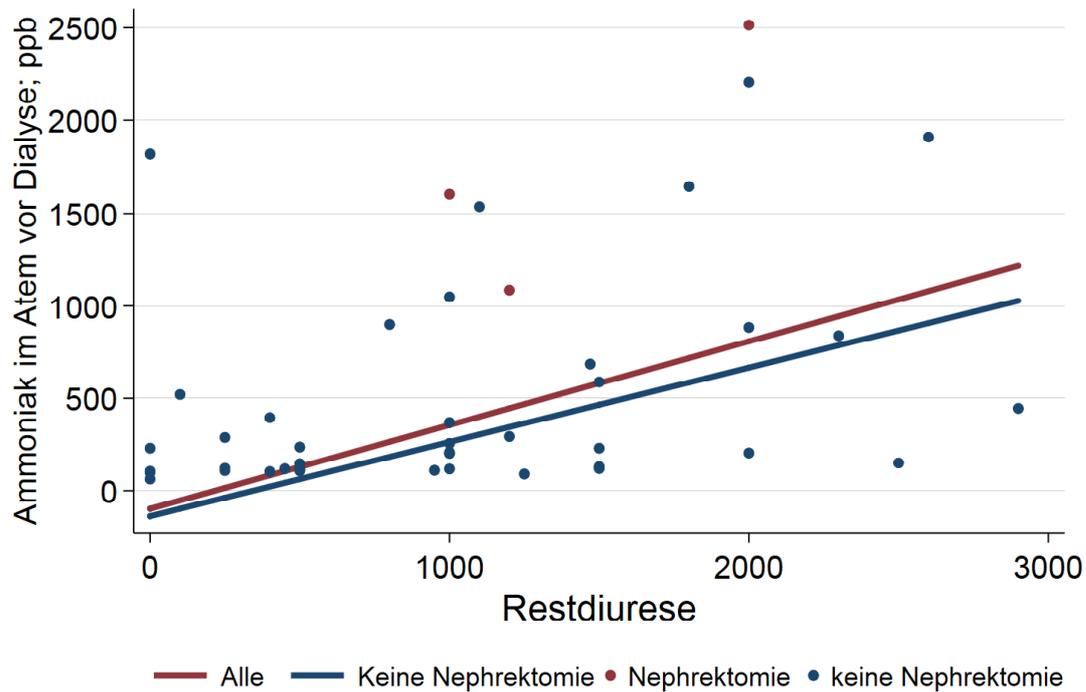


Abbildung 4: Darstellung der positiven Assoziation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse mit Restdiurese bezogen auf alle Probanden (rote Linie), bezogen auf alle Patienten ohne Nephrektomie in der Vorgeschichte (blaue Linie). Blaue Punkte sind einzelne Patienten ohne Nephrektomie und rote Punkte sind Patienten mit Nephrektomie als Vordiagnose.

Die in der Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) zeigen eine Assoziation endexpiratorischer Ammoniakkonzentration als baseline mit der log-transformierten endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nach der Dialyse zum Follow-up. Zwischen der Nephrektomie sowie der Restdiurese bestand keine Assoziation zu den endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen nach der Dialyse.

5. Diskussion

Diese Studie untersucht die endexpiratorische Ammoniakkonzentration von 45 Dialysepatienten im Verlauf einer Dialysebehandlung, mit dem Ziel die Veränderungen der Ammoniakspiegel in der Ausatemluft festzustellen.

Des Weiteren wurde erfasst, welche mutmaßlichen Faktoren wie Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren einen Einfluss auf die Ammoniakkonzentration vor der Dialyse aufweisen. Es wurde eruiert, ob die Atemgasanalyse ein nicht invasiver und sicherer Marker im Vergleich zur Bestimmung von Ammoniak im Blutplasma vor und nach der Dialyse darstellen könnte. Zuletzt erfolgte eine Überprüfung, ob eine positive Korrelation zwischen endexpiratorischer Ammoniakkonzentration und Harnstoffkonzentration im Blut existiert.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Wir konnten einen statistisch signifikanten Abfall der Ammoniakkonzentration während der Dialyse nachweisen. Insbesondere bei Patienten mit hohen Ammoniakwerten vor der Dialyse (> 300 ppb) ist ein deutlicher Abfall der Ammoniakkonzentration nach der Dialyse zu sehen. Bei Patienten mit geringerem Ammoniakausgangswert im Atem (< 300 ppb) waren nach der Dialyse eine deutliche (> 100 ppb) und eine geringe (< 100 ppb) Reduktion sowie ein konstanter Verlauf (± 10 ppb) und bei sieben Probanden eine Erhöhung ($12 - 212$ ppb) der Ammoniakkonzentration zu sehen.

Ebenfalls konnte eine mäßige positive Korrelation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse und den endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse gefunden werden.

2. Als Einflussfaktoren auf die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse konnte mittels linearer Regressionsanalyse die Restdiurese und der Zustand nach Nephrektomie erfasst werden. Folgende Faktoren waren in unserer Analyse nicht signifikant mit der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse assoziiert: diabetische und hypertensive Nephropathie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Tumor, Schlaganfall, Gastritis/Ösophagitis, Hyperurikämie, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alter des Patienten sowie weitere laborchemischen Parameter wie ALT, AST, GGT und Kreatinin.

3. Eine deutlich positive Korrelation lag zwischen Ammoniakkonzentrationen im Blutplasma vor Dialyse mit den Ammoniakkonzentrationen im Blutplasma nach der Dialyse vor.

Beim Vergleich der Ammoniakkonzentrationen in der Ausatemluft vor und nach der Dialyse mit dem Ammoniakspiegel im Blut vor und nach der Dialyse konnte eine schwach positive Korrelation zwischen endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse mit Blutammoniakkonzentration nach der Dialyse gezeigt werden. Des Weiteren lag eine negative Korrelation zwischen Atemammoniak vor der Dialyse mit Blutammoniakwerten vor der Dialyse vor.

Keine Korrelationen lagen zwischen den vor der Dialyse entnommenen endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen mit dem nach der Dialyse bestimmten Ammoniakspiegel im Blut sowie zwischen den endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse mit den Blutammoniakwerten vor der Dialyse vor.

4. Als weiteren Untersuchungspunkt konnte in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen endexpiratorischer Ammoniakkonzentration vor der Dialyse sowie nach der Dialyse mit der Harnstoffkonzentration im Blutplasma nachgewiesen werden.

5.2 Endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor und nach der Dialyse

Die erste aufgestellte Hypothese in der vorliegenden Arbeit besagt, dass die endexpiratorische Ammoniakkonzentration nach der Dialyse signifikant niedriger als vor der Dialyse ist. Diese Hypothese konnte mittels unserer statistischen Analyse sowohl mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test als auch mit der Berechnung der Korrelation nach Spearman (Tabelle 4) bestätigt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit vorherigen Studien überein [5-10, 13].

Interessanterweise fällt beim Betrachten einzelner Atemammoniakspiegel vor und nach der Dialyse (Abb. 3) auf, dass bei elf Patienten mit einem niedrigen Ammoniakausgangswert (< 300 ppb) ein nur geringer Abfall (bis zu 100 ppb als Differenz) im Verlauf beobachtet wurde. Dies könnte daran liegen, dass bei diesen Probanden aufgrund der geringen Menge an Ammoniak vor Analyse weniger Ammoniak während des Dialysevorgangs eliminiert wird, sodass ein Grundspiegel an Ammoniak im Körper unabhängig von dem Dialysevorgang verbleibt.

Des Weiteren zeigen sieben Teilnehmer mit einem niedrigen endexpiratorischen Ammoniakwert vor der Dialyse (< 300 ppb) eine Erhöhung der Ammoniakkonzentrationen nach der Dialyse. Dieses Teilergebnis ist etwas ungewöhnlich. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte folgende sein: Es wurde beschrieben, dass nach dem Ende der Dialyse innerhalb von wenigen Minuten ein sogenanntes Harnstoff-Rebound Phänomen entstehen kann; sprich einer Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration durch die Rückverteilung des Harnstoffes aus dem Gewebe [47]. Möglicherweise könnte Ammoniak ebenfalls einem Rebound Phänomen unterliegen und es könnte auf diese Weise zu einer Umverteilung der Ammoniakkonzentration im Gewebe kommen. Von einer Erhöhung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen im Verlauf der Dialyse, wie es bei den sieben Patienten beobachtet wurde, berichtete ebenfalls die Studie von Endre et al. [9]. Dabei wurde dieser Verlauf durch mögliche zusätzliche Ammoniakproduktion während der Dialyse oder durch eine Veränderung der Transportmechanismen von Ammoniak zwischen den einzelnen Kompartimenten bei einigen Patienten erklärt [9].

Einen anderen Erklärungsansatz für die Erhöhung bietet die mögliche Beeinflussung der Ammoniakkonzentration durch endogene Einflussfaktoren. Beispielsweise wird bei Nahrungskarenz vermehrt Ammoniak gebildet [34]. Ein Anstieg der Ammoniakkonzentration im Atem von zwei Probanden wurde während des Fastens nachgewiesen [23]. Nach dem Beenden des Fastens wurde bei einem Probanden ein Anstieg endexpiratorischer Ammoniakkonzentrationen beschrieben [23]. Nach Einnahme proteinhaltiger Nahrung wurden ebenfalls erhöhte Atemammoniakspiegel von Probanden erfasst [23, 39, 48, 49]. Auch in der Arbeit von Spanel et al. wird eine Zunahme der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nach Einnahme von flüssiger proteinreicher Nahrung beschrieben, wobei initial in den ersten 30 Minuten ein Abfall der Ammoniakkonzentration festgestellt wurde. Dieser wird mit dem Anfluten von Ammoniak im portalen Blut zum Abbau in der Leber erklärt, infolge dessen die Atemammoniakkonzentration zunahm [50]. Dagegen beschrieben Turner et al. [27] keine Korrelation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und der proteinhaltigen oder nicht proteinhaltigen aufgenommenen Nahrung. Die Daten bezüglich des Nahrungsverhaltens (proteinreich oder nicht) vor der Dialyse wurden in dieser Arbeit nicht ausgewertet. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor wäre die Ammoniakkonzentration in der Umgebungsluft, welcher in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt wurde.

Ein weiterer in der Literatur beschriebener Einflussfaktor für die erhöhten Ammoniakwerte ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori*, wobei erhöhte Ammoniakkonzentration im Magensaft [51-53] und auch in der Ausatemluft [49, 50] bei Patienten festgestellt wurden. Eine andere Arbeit von Watanabe et al. fand signifikant erhöhte Ammoniakspiegel im Magensaft von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und gleichzeitigem Vorliegen der *Helicobacter pylori* Infektion im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe oder Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen jedoch ohne einen Hinweis auf *Helicobacter pylori* Infektion [54]. Im Gegensatz zu den vorherigen Studien zeigten Kearney et al. [55] niedrige endexpiratorische Ammoniakspiegel bei Patienten mit *Helicobacter pylori* Infektion im Vergleich zu den gesunden Probanden. Bezogen auf die medizinischen Unterlagen weisen acht Dialysepatienten in unserer Studie als Nebendiagnose eine Gastritis oder Ösophagitis auf, wobei bei einem Teilnehmer diese beiden Erkrankungen überlappend vorlagen. Leider wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht genauer differenziert, ob eine *Helicobacter pylori* positive Gastritis vorliegt oder nicht. Des Weiteren lagen bei den Patienten sowohl mit erhöhten Atemammoniakwerten vor der Dialyse (> 300 ppb) als auch mit niedrigen Atemammoniakwerten vor der Dialyse (< 300 ppb) die Diagnose einer Gastritis vor. Unsere Analyse (Tabelle 2) zeigte allerdings keinen Einfluss von Gastritis auf die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse.

Auch die bakterielle Flora in der Mundhöhle kann einen erhöhten Ammoniakspiegel verursachen [29], wobei eine spätere Studie von Endre et al. [9] diesen Einfluss für unbedeutend erachtet hatte. Das Atementnahmegerät wurde bei der Durchführung unserer Studie mit einem CO₂-Sensors ausgerüstet, damit das Totraumvolumen nicht in den Probebeutel geleitet wird und nur die alveoläre Luft des Patienten für die Atemgasanalyse gewonnen wurde, um den möglichen Einfluss der bakteriellen Flora in der Mundhöhle zu reduzieren oder zu verhindern.

Bei vier Probanden wurde ein konstanter Verlauf von Ammoniakkonzentration während der Dialyse beobachtet; deren Ausgangsatemammoniakwert unter 300 ppb lag. Bezüglich des konstanten Verlaufs der Ammoniakkonzentration vor und nach der Dialyse wäre es möglich, dass ein gewisser Ammoniakgrundspiegel im Körper des Patienten trotz des Dialyseverfahrens verbleibt und nicht verringert werden kann. Dass bei einigen Teilnehmern ein geringerer endexpiratorischer Ammoniakwert vor der Dialyse vorliegt, könnte mit dem Erfolg des

häufigen Dialyseverfahrens erklärt werden, unter der Annahme, dass die Ammoniakwerte zwischen den einzelnen Dialysesessionen nicht deutlich angestiegen sind. Um diesen wichtigen Punkt zu überprüfen, müssten die endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen zwischen den einzelnen Dialysesitzungen ermittelt werden, was in dieser Arbeit nicht untersucht wurde.

Eine potentielle Limitation unserer Studie ist, dass die Atemgasproben in dieser Studie nicht schnell genug analysiert werden konnten und sich so das Ammoniak möglicherweise an der Oberfläche des Beutels anlagerte [7, 29, 50, 56] und sich damit eine falsch niedrige endexpiratorische Ammoniakkonzentration für einzelne Patienten ergeben haben könnte.

Als einen weiteren Einflussfaktor beschrieb eine Studie von Hunt et al., dass bei Patienten mit Asthma bronchiale eine geringere Ammoniakkonzentration im Atemkondensat im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe gemessen wurde [57]. Aus diesem Grund wurden die Patienten in dieser Studie auch nach Lungenerkrankungen befragt. Dabei jedoch zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der Lungenerkrankungen der Patienten auf die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (Tabelle 2).

Zusammenfassend konnte mittels der Atemgasanalyse bestätigt werden, dass vor und nach der Dialyse ein signifikanter Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nachgewiesen werden konnte; sowohl bei den Patienten mit erhöhten Atemammoniakausgangswerten (> 300 ppb), als auch mit niedrigeren endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen vor der Dialyse (< 300 ppb). Damit wurden die stickstoffhaltigen Substanzen aus dem Körper mittels der Dialyse entfernt.

5.3 Endexpiratorische Ammoniakkonzentration und die mutmaßlichen Einflussfaktoren

Die zweite Hypothese wurde aufgestellt, um mutmaßlichen Einflussfaktoren wie Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Restdiurese, welche die Atemammoniakkonzentration vor der Dialyse beeinflussen könnten, zu erörtern. Es zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse und der Restdiurese. In der Literatur wird beschrieben, dass 90-95 % von Ammoniak in Harnstoff umgewandelt wird, die restlichen 5-10% werden als freies Ammoniak über die Niere mittels Urin ausgeschieden [34]. Damit wird gezeigt, dass Patienten mit einer Restdiurese durch die Elimination von Ammoniak mittels der Ausscheidung einen niedrigeren Ammoniakspiegel

haben und somit nach der Dialyse auch einen deutlichen Abfall der Ammoniakkonzentration vorweisen. Zusammenfassend profitieren die Dialysepatienten von der vorhandenen Restdiurese.

Des Weiteren konnte in unserer Studie eine signifikante Assoziation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse und einer Nephrektomie gefunden werden (Tab. 2, Abb. 4).

In einer experimentellen Studie von Benyajati et al. [58] wurde bei Ratten eine Zunahme an Ammoniakproduktion in den Restnephronen nach subtotaler Nephrektomie beschrieben. In einer weiteren Studie [59] wurde ebenfalls eine Zunahme der Ammoniakproduktion bei Ratten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz festgestellt. Eine Arbeit von Buerkert et al. [60] verdeutlichte eine Abnahme der Ammoniakausscheidung bei Ratten nach der Reduzierung des Nierengewebes. Und die Arbeit von Hayslett et al. [61] konnte ebenfalls eine Abnahme der Ammoniakausscheidung bei Probanden mit reduzierter renaler Masse aufzeigen, sodass die Blutammoniakkonzentration erhöht war. Demzufolge kann angenommen werden, dass dadurch die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ebenfalls erhöht sein muss. Der Verlust der restlichen Nierenfunktion [62] oder eine signifikant schnelle Abnahme der Diurese [63] wurde in einigen Studien bei Patienten mit Hämodialyse im Vergleich zu den Patienten, die eine Peritonealdialyse als Behandlung erhielten, ab dem Beginn der Dialysebehandlung festgestellt. In der Arbeit von Iest et al. wurde ebenfalls ein Verlust der Nierenrestfunktion bei Hämodialysepatienten [64] beschrieben und in einer anderen Arbeit von Rottembourg et al. wurde eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate während der Hämodialyse im Vergleich zu der Peritonealdialyse nachgewiesen [65]. Mit dem Verlust der funktionsfähigen renalen Masse müsste die Ammoniakkonzentration im Blut und somit auch die endexpiratorische Ammoniakkonzentration erhöht sein.

In diesem Zusammenhang wird die in der vorliegenden Arbeit eruierte positive Assoziation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse mit dem Zustand nach Nephrektomie bestätigt. Auch wenn in der Studie von Davies et al. [7] zwischen dem endexpiratorischen Ammoniakspiegel und der Nierenrestfunktion kein Zusammenhang festgestellt wurde. Die mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wäre die geringere Fallzahl in der genannten Studie [7].

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit vorhandener Restdiurese als auch Patienten nach Nephrektomie (und damit reduzierter Nierenmasse) von der Dialyse profitierten, da die endexpiratorische Ammoniakkonzentration deutlich während der Dialyse abnahm.

Die in der Studie von Turner et al. [27] erfasste positive Korrelation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und dem Alter von männlichen Probanden konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

5.4.1 Verlauf der Blutammoniakspiegel vor und nach der Dialyse

Eine deutlich positive Korrelation ($r_s = 0,51$) zwischen der Blutammoniakkonzentration vor der Dialyse und dem Blutammoniakspiegel nach der Dialyse wurde nachgewiesen (Tab. 4). In der Studie von Davies et al. [7] wurde ebenfalls eine signifikante Veränderung des Blutammoniakspiegels im Verlauf der Dialyse gezeigt. Dabei wurden die Kontrollmessungen der Ammoniakkonzentrationen im Blutplasma häufiger als in der vorliegenden Studie durchgeführt [7].

5.4.2 Vergleich zwischen endexpiratorischer Ammoniakkonzentration und dem Blutammoniakspiegel

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigen eine negative Korrelation zwischen endexpiratorischer Ammoniakkonzentration vor der Dialyse und den Ammoniakwerten im Blut vor der Dialyse. Demnach kann angenommen werden, dass vermehrt Ammoniak aus dem Blut über die Blut-Luft-Schranke in die Alveolen übergeht und somit ein höherer Ammoniakkonzentrationswert endexpiratorisch gemessen wird. Eine weitere mögliche Erklärung ist folgende: die Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut kann vielen Fehlerquellen unterliegen. Es können falsch erhöhte Werte durch längere Stauung der Venen und konsekutiver Hämolyse sowie durch langen Transport und Lagerung der Blutproben [66] entstehen. Aus diesem Grund ist die Anweisung wichtig, dass die Bestimmung von Ammoniak im Blut innerhalb von spätestens 30 Minuten stattfinden [66] und ein Transport von Blutproben gekühlt erfolgen sollte [20].

Eine schwach positive Korrelation nach Spearman zwischen Atemammoniakkonzentration nach der Dialyse mit dem Blutammoniakspiegel, welcher ebenfalls nach der Dialyse erfasst wurde,

zeigt auf, dass ein Grundspiegel an Ammoniak sowohl im Blut als auch alveolär verbleiben müsste. Es gab Studien wie beispielsweise Shimamoto et al. und DuBois et al., die ebenfalls den Zusammenhang zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und der Blutammoniakkonzentration von Patienten mit Lebererkrankungen [36, 67] untersuchten. Die Arbeit von DuBois et al. [67] konnte keine Korrelation zwischen der Ammoniakkonzentration im Atem und dem Ammoniakspiegel im arteriellen Blut nachweisen, dagegen stellte die Studie von Shimamoto et al. [36] eine positive Korrelation zwischen Atemammoniakspiegel und dem venösen Ammoniakblutspiegel von 20 Patienten mit Leberzirrhose fest. Diese positive Korrelation zwischen den ausgeatmeten Ammoniakkonzentrationen und dem Ammoniakblutspiegel wurde ebenfalls von Wakabayashi et al. [68] bei 32 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen beschrieben.

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die nicht-invasive Atemgasanalyse im Vergleich zu Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blutplasma sicherer ist.

5.5 Bestimmung endexpiratorischer Ammoniakkonzentration zur Beurteilung des Dialyseerfolges

Schon in einer früheren Arbeit [6] wurde die Möglichkeit und der Nutzen einer Messung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration als eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Dialyseeffektivität und zur Bestimmung des Endpunktes einer Dialysesitzung erwähnt. Anhand der Messung der Ammoniakkonzentrationen im Atem könnte auch die Dialysedauer verkürzt werden oder an jeden einzelnen Patienten optimal angepasst werden. Jedoch wird in der Studie von Lacson et al. [69] betont, dass vier Stunden dreimal wöchentlich als Minimum dem Dialysepatienten empfohlen werden sollten. Demzufolge kann die Bestimmung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration als eine Qualitätskontrolle der Dialysebehandlung und nicht als Parameter zur Verkürzung der Dialysedauer angesehen werden. Zudem ist die Bestimmung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration nicht invasiv im Vergleich zu der Bestimmung der laborchemischen Parameter im Blut und zeigt einen signifikanten Abfall der Ammoniakkonzentration vor und nach der Dialyse sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in den Vergleichsstudien [5-13]. Jedoch veranschaulicht die vorliegende Arbeit, dass bei sieben Probanden eine Erhöhung der Ammoniakkonzentration und bei vier Probanden ein konstanter Verlauf vorlag, sodass diese Ergebnisse in der Entscheidung

mitberücksichtigt werden sollten und damit ein individualisiertes Verfahren angewendet werden sollte.

5.6 Endexpiratorischer Ammoniakspiegel und die Harnstoffkonzentration im Blutplasma

Die vierte Hypothese der vorliegenden Arbeit sagt aus, dass eine positive Korrelation zwischen der Harnstoffkonzentration im Blut und der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration existiert. Laut den biochemischen Vorgängen ist bekannt, dass Ammoniak als Zellgift von dem Körper über die Bildung von Harnstoff mittels des Harnstoffzyklus aus dem Körper eliminiert wird [34]. Dieser Prinzip wird u.a. in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie angewendet, in dem die Harnstoffsynthese gesteigert wird [20].

Diese positive Korrelation zwischen Harnstoffkonzentration im Blut und der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration wurde in der Arbeit von Davies et al. [7] bei 26 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, welche eine ambulante Peritonealdialyse als Behandlung erfuhren, festgestellt. Dabei wurden in der Studie von Davies et al. [7] Harnstoffspiegel im Blutplasma zu unterschiedlich festgelegten Zeiten nach Beginn der Dialyse gemessen.

Weitere Studien [5, 6, 9, 10, 12, 13] neben Davies et al. [7] zeigten ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Atemammoniak und der Harnstoffkonzentration im Blut. Limers et al. [12] konnten eine signifikante Korrelation zwischen Atemammoniak und der Harnstoffwerte im Blut sowohl mit vor der Dialyse entnommenen, als auch nach der Dialyse bestimmten Harnstoffwerten zeigen. In unserer Studie dagegen konnte keine Korrelation zwischen Atemammoniakkonzentration und Harnstoffkonzentration im Blutplasma festgestellt werden. Eine mögliche Begründung für dieses Ergebnis ist, dass in der vorliegenden Untersuchung die Harnstoffkonzentration im Plasma nur vor der Dialyse gemessen wurde, sodass keine Kontrollmessungen des Harnstoffspiegels während oder nach der Dialyse erfolgten. Diese Tatsache könnte die fehlende Korrelation zwischen den Atemammoniakspiegel und den Harnstoffkonzentrationen in der vorliegenden Arbeit erklären.

5.7 Bewertung - Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke dieser Studie ist die Verwendung der Infrarot-Laser-Absorptionsspektroskopie, welche unterschiedliche Vorteile aufweist, wie zum Beispiel die hohe Selektivität und hohe

Sensitivität für die Bestimmung der Konzentration einzelner Moleküle [25, 33, 70], ein sehr schneller Nachweis molekularer Spezies, keine Notwendigkeit der Absoluteichung der Messapparatur [45], die Möglichkeit, gleichzeitige Messung mehrerer flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs) in dem ppb-Bereich sowie eine gute Zeitauflösung [71]. Die Sensitivität des genutzten Systems für die Bestimmung von Ammoniak beträgt in dieser Studie 4 ppb [42]. Auch die höhere Anzahl an rekrutierten Patienten in dieser Studie im Vergleich zu den aufgeführten Studien [5-11] könnte als eine Stärke angesehen werden und damit den statistischen Fehler etwas reduzieren.

Zu den Schwächen dieser Analyse zählt beispielsweise das Verhalten von Ammoniak, welches eine hohe Affinität aufweist an den Oberflächen des Messsystems [72] und an der Oberfläche des Beutels [7, 50, 56], in dem die Atemproben bis zu der Analyse aufbewahrt wurden, haften zu bleiben. Um diese Probleme zu lösen, wurden von bisherigen Studien [7, 42] Lösungen entwickelt, um die Akkumulation und Kondensation von Ammoniak sowohl im Messsystem als auch in den Probebeuteln zu verhindern. Beispielsweise wurden die Anzahl der Spülvorgänge erhöht [42] und die Leitungen sowie die Langwegzelle beheizt [42], damit das an den Wänden des Systems haftende Ammoniak eliminiert wird. Des Weiteren zeigte Ammoniak eine zeitabhängige Umsetzung im Beutel, in dem sich die Konzentration von dem Ammoniak durch die Anhaftung an der Oberfläche des Beutels verringert, sodass die Aufbewahrung der Atemprobe im Tedlar-Beutel nicht länger als nötig sein sollte. Die Atemgasproben wurden in dieser Studie innerhalb von 6,45 Stunden als Median (25. Perzentile 4,93 Stunden; 75. Perzentile 11,58 Stunden) analysiert. Dabei hatte statistisch gesehen die Zeit bis zu der Analyse keine signifikante Assoziation mit der Atemammoniakkonzentration vor der Dialyse ($p=0.638$) sowie der Atemammoniakkonzentration nach der Dialyse ($p=0.061$).

Als eine weitere Schwäche dieser Studie zeigte sich die „offline“ Messung des Ammoniakspiegels und die dafür notwendige Nutzung von Transportbeuteln. Eine frühere Arbeit [7] berichtete über den Unterschied zwischen direktem Ausatmen in das SIFT-MS-Messgerät und der offline-Methode, in der die Atemgasproben in den Tedlar-Beutel gesammelt wurden. Dabei zeigte sich, dass das direkte Ausatmen in das System ein 1,5 bis 2-fach höheren Gehalt an Ammoniakkonzentration als das Aufbewahren in den Beutel aufwies [7].

Wenn man alle möglichen Fehlerquellen - wie das Verhalten von Ammoniak im Beutel oder im Messsystem - mitberücksichtigt, so sind in dieser Studie ± 20 ppb als ein Gesamtfehler des Systems zu betrachten, dabei stellen 1 bis 3 ppb reine Schwankungen des Systems dar.

5.8 Empfehlung dieser Studie

In Anlehnung an die Ergebnisse dieser Studie, dass während der Dialyse bei den meisten Patienten ein signifikanter Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vorlag, empfehlen wir weitere Untersuchungen zur klinischen Etablierung der Ammoniakkonzentrationsmessung vor und nach der Dialyse als nicht-invasiven Marker zur Kontrolle des Dialyseerfolges bei allen Patienten. Am besten sollte die Messung nicht offline mittels Sammeln der Atemproben im Tedlar-Beutel, sondern durch direktes Ausatmen in das Messsystem erfolgen, um den Verlust von an der Oberfläche des Beutels haftendem Ammoniak zu verhindern. Wenn jedoch die offline Methode bevorzugt wird, sollte gewährleistet werden, dass die Atemgasproben so schnell wie möglich analysiert werden.

6. Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen statistisch signifikanten Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen während der Dialyse, welche offline mittels der infraroten Laserabsorptionsspektroskopie gemessen wurden. Diese Technik weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, um die Veränderungen der Ammoniakkonzentrationen zu überwachen. Das direkte Ausatmen in das Messsystem als online Messung wäre präziser, weil der Verlust von Ammoniak an der Oberfläche des Behälters (Tedlar-Beutel) verhindert werden könnte. Falls die offline Methode sich etablieren sollte, müsste gewährleistet sein, dass die Atemgasproben zügig analysiert werden.

Insgesamt stellt die Messung des endexpiratorischen Ammoniakspiegels eine gute nicht-invasive Möglichkeit der therapeutischen Überwachung von Dialysepatienten und der Beurteilung des Dialyseerfolgs dar. Weiterhin konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es eine positive Korrelation zwischen der Atemammoniakkonzentration und der Restdiurese sowie einer erfolgten Nephrektomie vorliegt.

7. Zusammenfassung

Die Messung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz während der Dialyse stellt eine neue nicht-invasive Methode zur Evaluation des Dialyseerfolges dar.

Ziel dieser Studie ist es die endexpiratorische Ammoniakkonzentration von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz während der Dialyse zu messen, um einen signifikanten Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration während des Dialysevorganges nachzuweisen. Des Weiteren gilt es Einflussfaktoren auf die endexpiratorische Ammoniakkonzentration vor der Dialyse zu finden sowie eine mögliche positive Korrelation zwischen der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration und der Harnstoffkonzentration im Blut zu untersuchen.

Insgesamt wurden 45 Dialysepatienten (22 Frauen, 23 Männer) im Alter zwischen dem 28. und dem 85. Lebensjahren für diese Studie rekrutiert. Es erfolgte eine standardisierte Befragung der Patienten bezüglich ihrer Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren. Die restlichen relevanten Diagnosen wurden aus den Krankenunterlagen entnommen. Neben der Messung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration erfolgten laborchemische Bestimmungen der Ammoniakkonzentration im EDTA-Blut ebenfalls vor und nach der Dialyse. Auch weitere Laborparameter, wie Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Harnstoff, Kreatinin sowie Hämoglobin HbA1c wurden mitbestimmt. Die Analyse der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration erfolgte mittels des durchstimmbaren Infrarotdiodenlasers unter der Anwendung der Absorptionsspektroskopie als eine hoch sensitive und selektive Methode zur Bestimmung der organischen Atembestandteile.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen im Verlauf der Dialyse (mediane Werte: von 236,3 ppb auf 120,6 ppb ($p < 0,001$)). Beim genaueren Betrachten des individuellen Verlaufs von Dialysepatienten fällt auf, dass 18 Patienten mit einer hohen endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vor der Dialyse (über 300 ppb) einen deutlichen Abfall (> 100 ppb) im Verlauf der Behandlung aufweisen. Von den Patienten, bei denen vor der Dialyse ein niedriger Atemammoniakspiegel (< 300 ppb) erfasst wurde, zeigten sich bei fünf Probanden ein

deutlichen Abfall, bei elf Probanden ein geringerer Abfall (< 100 ppb), bei vier Probanden keine signifikante Veränderung (± 10 ppb) und bei sieben Teilnehmern eine Erhöhung der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration während der Dialyse.

Die statistische Analyse ergab weiterhin eine deutlich positive Korrelation zwischen den Ammoniakkonzentrationen im Blut vor der Dialyse mit den Blutammoniakwerten nach der Dialyse und eine mäßig positive Korrelation zwischen den endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen vor der Dialyse mit den Ammoniakspiegel im Atem nach der Dialyse. Eine schwach positive Korrelation wurde zwischen den endexpiratorischen Ammoniakwerten nach der Dialyse mit den Blutammoniakwerten nach der Dialyse gefunden. Die lineare Regressionsanalyse ergab eine signifikante Assoziation von Nephrektomie und Restdiurese mit den endexpiratorischen Ammoniakwerten, welche vor der Dialyse gemessen wurden. Damit wird verdeutlicht, dass nephrektomierte Patienten und Patienten mit einer höheren Restdiurese einen deutlichen Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentrationen während der Dialyse aufzeigten und somit vermehrt von der Dialyse als Behandlung profitieren.

In Anlehnung an die Ergebnisse dieser Studie, dass im Verlauf der Dialyse ein signifikanter Abfall der endexpiratorischen Ammoniakkonzentration vorliegt, wird eine klinische Etablierung der nicht-invasiven Ammoniakkonzentrationsmessung vor und nach der Dialyse als eine gute Möglichkeit der Überwachung einer Dialysesitzung empfohlen. Aus unserer Sicht sollte am besten die Messung nicht offline mittels Sammeln der Atemproben im Tedlar-Beutel, sondern durch direktes Ausatmen in das Messsystem erfolgen, um den Verlust von an der Oberfläche des Beutels haftenden Ammoniaks zu verhindern. Falls jedoch die offline Methode bevorzugt werden sollte, müsste gewährleistet werden, dass die Atemgasproben so schnell wie möglich analysiert werden, um die Messgenauigkeit zu stärken.

8. Literaturverzeichnis

1. Potthoff, F., Münscher, Ch., Weber, W., Gerß, J., *Jahresbericht 2016 zur Qualität in der Dialyse*. 2017: p. 4, 40, 49.
2. Zoccali, C., Kramer, A., Jager K.J., *Chronic kidney disease and end-stage renal disease- a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: towards a healthier Europe'*. NDT Plus, 2010. 3(3): p. 213-224.
3. Baigent, C., Burbury, K., Wheeler, D., *Premature cardiovascular disease in chronic renal failure*. Lancet, 2000. 356(9224): p. 147-52.
4. Kuhlmann, U.B., Joachim; Luft, Friedrich; Walb, Dieter, *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 5 ed. 2008: Stuttgart: Thieme: p. 18, 667.
5. Ishida, H., Satou, T., Tsuji, K., Kawashima, N., Takemura, H., Kosaki, Y., Shiratori, S., Agishi, T., *The breath ammonia measurement of the hemodialysis with a QCM-NH3 sensor*. Biomed Mater Eng, 2008. 18(2): p. 99-106.
6. Narasimhan, L.R., Goodman, W., Patel, C.K., *Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(8): p. 4617-21.
7. Davies, S., Spanel, P., Smith, D., *Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure*. Kidney Int, 1997. 52(1): p. 223-8.
8. Rolla, G., Bruno, M., Bommarito, L., Heffler, E., Ferrero, N., Petrarulo, M., Bagnis, C., Bugiani, M., Guida, G., *Breath analysis in patients with end-stage renal disease: effect of haemodialysis*. Eur J Clin Invest, 2008. 38(10): p. 728-33.
9. Endre, Z.H., Pickering, J.W., Storer, M.K., Hu, W.P., Moorhead, K.T., Allardyce, R., McGregor, D.O., Scotter, J.M, *Breath ammonia and trimethylamine allow real-time monitoring of haemodialysis efficacy*. Physiol Meas, 2011. 32(1): p. 115-30.
10. Hibbard, T., Crowley, K., Kelly, F., Ward, F., Holian, J., Watson, A., Killard, A.J., *Point of care monitoring of hemodialysis patients with a breath ammonia measurement*

- device based on printed polyaniline nanoparticle sensors*. Anal Chem, 2013. 85(24): p. 12158-65.
11. Neri, G., Lacquaniti, A., Rizzo, G., Donato, N., Latino, M., Buemi, M., *Real-time monitoring of breath ammonia during haemodialysis: use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques*. Nephrol Dial Transplant, 2012. 27(7): p. 2945-52.
 12. Limeres, J., Garcez, J.F., Marinho, J.S., Loureiro, A., Diniz, M., Diz, P., *A breath ammonia analyser for monitoring patients with end-stage renal disease on haemodialysis*. Br J Biomed Sci, 2017. 74(1): p. 24-29.
 13. Chuang, M.Y., Chen, C.C., Zan, H.W., Meng, H.F., Lu, C.J., *Organic Gas Sensor with an Improved Lifetime for Detecting Breath Ammonia in Hemodialysis Patients*. ACS Sens, 2017. 2(12): p. 1788-1795.
 14. Cao, W. and Y. Duan, *Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment*. Clin Chem, 2006. 52(5): p. 800-11.
 15. Logan, R.P., *Urea breath tests in the management of Helicobacter pylori infection*. Gut, 1998. 43 Suppl 1: p. S47-50.
 16. Gisbert, J.P., Pajares, J.M., *Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 20(10): p. 1001-17.
 17. Rubio-Escudero, C., Valverde-Fernández, J., Nepomuceno-Chamorro, I., Pontes-Balanza, B., Hernández-Mendoza, Y., Rodríguez-Herrera, A., *Data Mining Techniques Applied to Hydrogen Lactose Breath Test*. PLoS One, 2017. 12(1): p. e0170385.
 18. Risby, T.H., Solga, S.F., *Current status of clinical breath analysis*. Appl. Phys. B (Applied Physics B), 2006. 85(2-3): p. 421-426.
 19. Madea, *Praxis Rechtsmedizin: Befunderhebung, Rekonstruktion, Begutachtung*. 2 ed. 2006, Heidelberg: Springer: p. 434.
 20. Wilhelm, W., *Praxis der Intensivmedizin*. 2. ed. 2013: Springer Verlag: p. 198.

21. Phillips, M., Boehmer, J.P., Cataneo, R.N., Cheema, T., Eisen, H.J., Fallon, J.T., Fisher, P.E., Gass, A., Greenberg, J., Kobashigawa, J., Mancini, D., Rayburn, B., Zucker, M.J., *Prediction of heart transplant rejection with a breath test for markers of oxidative stress*. Am J Cardiol, 2004. 94(12): p. 1593-4.
22. Phillips, M., Boehmer, J.P., Cataneo, R.N., Cheema, T., Eisen, H.J., Fallon, J.T., Fisher, P.E., Gass, A., Greenberg, J., Kobashigawa, J., Mancini, D., Rayburn, B., Zucker, M.J., *Heart allograft rejection: detection with breath alkanes in low levels (the HARDBALL study)*. J Heart Lung Transplant, 2004. 23(6): p. 701-8.
23. Amann, A., Smith, D., *Breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring*. 1 ed. 2005: World Scientific Publishing Co Pte Ltd: p. 16; 23; 27; 67; 251; 268; 278; 293; 320; 321.
24. Smith, D., Turner, C., Spanel, P., *Volatile metabolites in the exhaled breath of healthy volunteers: their levels and distributions*. J Breath Res, 2007. 1(1): p. 014004.
25. Wang, C., Sahay, P., *Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits*. Sensors (Basel), 2009. 9(10): p. 8230-62.
26. Spanel, P., Dryahina, K., Smith, D., *The concentration distributions of some metabolites in the exhaled breath of young adults*. J Breath Res, 2007. 1(2): p. 026001.
27. Turner, C., Spanel, P., Smith, D., *A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS*. Physiol Meas, 2006. 27(4): p. 321-37.
28. Epstein, M., *Aging and the kidney*. J Am Soc Nephrol, 1996. 7(8): p. 1106-22.
29. Smith, D., Wang, T., Pysanenko, A., Spanel, P., *A selected ion flow tube mass spectrometry study of ammonia in mouth- and nose-exhaled breath and in the oral cavity*. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008. 22(6): p. 783-9.
30. Smith, D., Spanel, P., *The challenge of breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring*. Analyst, 2007. 132(5): p. 390-6.
31. Marczin, N., Yacoub, M.H., *Disease markers in exhaled breath*. 1 ed. 2002, Amsterdam; Washington, DC: IOS Press: p. 113-120.

32. Dörner, K., Battista, H.J., Deufel, T., Dörner, R., Gibitz, H.J., Klingmüller, D., Löffler, H., Lütjohann, D., Madlener, K., Pötzsch, B., Sommer, R., Witt, I., *Klinische Chemie und Hämatologie*. 6 ed. 2006, Stuttgart: Thieme: p. 398.
33. McCurdy, M.R., Bakhirkin, Y.A., Wysocki, G., Lewicki, R., Tittel, F.K., *Recent advances of laser-spectroscopy-based techniques for applications in breath analysis*. J Breath Res, 2007. 1(1): p. 014001.
34. Löffler, G., Petrides, P.E., *Biochemie und Pathobiochemie*. 7 ed. 2003: Berlin: Springer: p. 468, 515.
35. McClatchey, K.D., *Clinical laboratory medicine*. 2 ed. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: p. 387-388.
36. Shimamoto, C., Hirata, I., Katsu, K., *Breath and blood ammonia in liver cirrhosis*. Hepatogastroenterology, 2000. 47(32): p. 443-5.
37. Barsotti, R.J., *Measurement of ammonia in blood*. J Pediatr, 2001. 138(1 Suppl): p. S11-9;discussion S19-20.
38. Lockwood, A.H., McDonald, J.M., Reiman, R.E., Gelbard, A.S., Laughlin, J.S., Duffy, T.E., Plum, F., *The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia*. J Clin Invest, 1979. 63(3): p. 449-60.
39. Spacek, L.A., Strzepka, A., Solga, S.F., *Repeated Measures of Blood and Breath Ammonia in Response to Control, Moderate and High Protein Dose in Healthy Men*. Sci Rep, 2018. 8(1): p. 2554.
40. Diskin, A.M., Spanel, P., Smith, D., *Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: a quantitative SIFT-MS study over 30 days*. Physiol Meas, 2003. 24(1): p. 107-19.
41. Lirk P, Bodrogi, F., Rieder, J., *Medical applications of proton transfer reaction-mass spectrometry: ambient air monitoring and breath analysis*. International Journal of Mass Spectrometry, 2004. 239: p. 221-226.
42. Hannemann, M., Antufjew, A., Borgmann, K., Hempel, F., Ittermann, T., Welzel, S., Weltmann, K.D., Völzke, H., Röpcke, J., *Influence of age and sex in exhaled breath*

- samples investigated by means of infrared laser absorption spectroscopy.* J Breath Res, 2011. 5(2): p. 027101.
43. Westhoff, M., Litterst, P., Freitag, L., Urfer, W., Bader, S., Baumbach, J.I., *Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study.* Thorax, 2009. 64(9): p. 744-8.
44. Völzke, H., Alte, D., Schmidt, C.O., Radke, D., Lorbeer, R., Kroemer, H.K., Hoffmann, W., *Cohort profile: the study of health in Pomerania.* Int J Epidemiol, 2011. 40(2): p. 294-307.
45. McManus, J.B., Nelson D., Zahniser, M., Mechold, L., Osiac, M., Röpcke, J., Rousseau, A., *TOBI: A two-laser beam infrared system for time-resolved plasma diagnostics of infrared active compounds.* Review of Scientific Instruments, 2003. 74(5): p. 2709–2713.
46. Rothman, L.S., Jacquemart, D., Barbe, A., Benner, D.C, Birk, M., Brown, L.R., Carleer, M.R., Chackerian, C., Chance, K., Coudert, L.H., Dana, V., Devi, V.M., Flaud, J.M., Gamache, R.R., Goldman, A., Hartmann, J.M. Jucks, K.W., Maki, A.G.; Mandin, J.Y., Massie, S.T., Orphal, J., Perrin, A., Rinsland, C.P., Smith, M.A.H., Tennyson, J., Tolchenov, R.N., Toth, R.A., Vander Auwera, J., Varanasi, P., Wagner, G., *The HITRAN 2004 molecular spectroscopic database.* Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer, 2005. 96(2): p. 139–204.
47. Nowack, R., Birck, R., Weinreich Th., ed. *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal.* 2009, Springer-Verlag: p. 193.
48. Spacek, L.A., Mudalel, M.L., Lewicki, R., Tittel, F.K., Risby, T.H., Stoltzfus, J., Munier, J.J., Solga, S.F., *Breath ammonia and ethanol increase in response to a high protein challenge.* Biomarkers, 2015. 20(2): p. 149-56.
49. Spanel, P., Smith, D., *What is the real utility of breath ammonia concentration measurements in medicine and physiology?* J Breath Res, 2017.
50. Spanel, P., Davies, S., Smith, D., *Quantification of ammonia in human breath by the selected ion flow tube analytical method using H₃₀⁺ and O₂⁺ precursor ions.* Rapid Commun Mass Spectrom, 1998. 12(12): p. 763-66.

51. Mokuolu, A.O., Sigal, S.H., Lieber, C.S., *Gastric juice urease activity as a diagnostic test for Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol, 1997. 92(4): p. 644-8.
52. Kearney, D.J., Ritchie, K., Peacock, J.S., *Gastric-juice ammonia assay for diagnosis of Helicobacter pylori infection and the relationship of ammonia concentration to gastritis severity*. Am J Gastroenterol, 2000. 95(12): p. 3399-403.
53. Verdu, E.F., Armstrong, D., Sabovcikova, L., Idström, J.P., Cederberg, C., Blum, A.L., Bercik, P., *High concentrations of ammonia, but not volatile amines, in gastric juice of subjects with Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 1998. 3(2): p. 97-102.
54. Watanabe, H., Hiraishi, H., Ishida, M., Kazama, J.J., Terano, A., *Pathophysiology of gastric acid secretion in patients with chronic renal failure: influence of Helicobacter pylori infection*. J Intern Med, 2003. 254(5): p. 439-46.
55. Kearney, D.J., Hubbard, T., Putnam, D., *Breath ammonia measurement in Helicobacter pylori infection*. Dig Dis Sci, 2002. 47(11): p. 2523-30.
56. Toda, K., Li, J., Dasgupta, P.K., *Measurement of ammonia in human breath with a liquid-film conductivity sensor*. Anal Chem, 2006. 78(20): p. 7284-91.
57. Hunt, J.F., Erwin, E., Palmer, L., Vaughan, J., Malhotra, N., Platts-Mills, T.A.E., Gaston, B., *Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in the human airway epithelium*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(1): p. 101-7.
58. Benyajati, S., Goldstein, L., *Relation of ammonia excretion adaptation to glutaminase activity in acidotic, subtotalnephrectomized rats*. Kidney Int, 1978. 14(1): p. 50-7.
59. MacClean, A.J., Hayslett, J.P., *Adaptive change in ammonia excretion in renal insufficiency*. Kidney Int, 1980. 17(5): p. 595-606.
60. Buerkert, J., Martin, D., Trigg, D., Simon, E., *Effect of reduced renal mass on ammonium handling and net acid formation by the superficial and juxtamedullary nephron of the rat. Evidence for impaired reentrainment rather than decreased production of ammonium in the acidosis of uremia*. J Clin Invest, 1983. 71(6): p. 1661-75.
61. Hayslett, J.P., *Functional adaptation to reduction in renal mass*. Physiol Rev, 1979. 59(1).

62. Moist, L.M., Port, F.K., Orzol, S.M., Young, E.W., Ostbye, T., Wolfe, R.A., Hulbert-Shearon, T., Jones, C.A., Bloembergen, W.A., *Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2000. 11(3): p. 556-64.
63. Cancarini, G.C., Brunori, G., Camerini, C., *Renal function recovery and maintenance of residual diuresis in CAPD and hemodialysis*. Perit Dial Int, 1986. 6(2): p. 77–79.
64. Iest, C.G., Vanholder, R.C., Ringoir S.M., *Loss of residual renal function in patients on regular haemodialysis*. Int J Artif Organs, 1989. 12(3): p. 159-64.
65. Rottembourg, J., Issad, B., Gallego, J.L., Degoulet, P., Aime, F., Gueffaf, B., Legrain, M., *Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1983. 19: p. 397-403.
66. Labor-Berlin. 2020 [cited Mai/2020; Available from: www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?k=1&uel=22.]
67. DuBois, S., Eng, S., Bhattacharya, R., Rulyak, S., Hubbard, T., Putman, D., Kearney, D.J., *Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy*. Dig Dis Sci, 2005. 50(10): p. 1780-4.
68. Wakabayashi, H., Kuwabara, Y., Murata, H., Kobashi, K., Watanabe, A., *Measurement of the expiratory ammonia concentration and its clinical significance*. Metab Brain Dis, 1997. 12(2): p. 161-9.
69. Lacson, E., Jr., Lazarus, M., *Dialysis time: does it matter? A reappraisal of existing literature*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011. 20(2): p. 189-94.
70. Miekisch, W., Schubert, J., *From highly sophisticated analytical techniques to life-saving diagnostics: Technical developments in breath analysis*. Trends in Analytical Chemistry, 2006. 25(7): p. 665–673.
71. Sigrist, M.W., Bartlome, R., Marinov, D., Rey, J.M., Vogler, D.E., Wächter, H., *Trace gas monitoring with infrared laser-based detection schemes*. Appl. Phys. B (Applied Physics B), 2008. 90(2): p. 289–300.

72. Webber, M.E., Pushkarsky, M., Patel, C.K., *Fiber-amplifier-enhanced photoacoustic spectroscopy with near-infrared tunable diode lasers*. Appl Opt, 2003. 42(12): p. 2119-26.

9. Danksagung

Ich möchte mich herzlich für die Bereitstellung des interessanten Themas beim Prof. Dr. med. Henry Völzke bedanken. Auch dem Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e.V. in Greifswald danke ich aufrichtig für die Möglichkeit der Durchführung der Experimente und für die Möglichkeit der Bearbeitung des Dissertationsthemas, insbesondere dem Atemgasanalyse-Team, Herrn Prof. Rübcke, Herrn Dr. Hannemann, Herrn Dr. Stefan Welzel und Frank Hempel. Sie waren stets eine große Hilfe bei der Lösung der aufgetretener Probleme während der Durchführung der Experimente.

Ich danke vor allem meiner Familie für die Unterstützung und Inspiration.

10. Anhang

10.1 Probandeninformation und Einwilligung - Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

10.2 Interview „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

10.3 Entnahmeprotokoll „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

10.4 Posterpräsentation

10.1 Probandeninformation und Einwilligung - Studie

„Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

Probandeninformation

Wer führt die Studie durch?

Die Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“ wird im Rahmen vom Institut für Community Medicine der Universität Greifswald (verantwortlicher Studienleiter PD. Dr. med. Henry Völzke; Projektleiter: Frau Anna Antufjew, Till Ittermann, Katja Borgmann) in Kooperation mit der Dialyse-Praxis Dr. Guth und dem Institut für Niedertemperatur und Plasmaphysik (INP) Greifswald durchgeführt.

Warum bitten wir Sie, an unserer Studie teilzunehmen?

Mithilfe dieser Studie möchten wir herausfinden, ob die Atemgasanalytik als eine einfach durchzuführende, wenig belastende Methode bei der Diagnose von Erkrankungen Verwendung finden kann. In Ihrem speziellen Fall wollen wir untersuchen, ob sich Ihre Ammoniakspiegel der Ausatemluft im Vergleich zu nierengesunden Menschen unterscheiden und ob die Dialysebehandlung die Ammoniakspiegel der Ausatemluft senkt. Unsere Untersuchungen werden eine der ersten wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema sein.

Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Interview

Sie werden zu verschiedenen Lebensbereichen wie Familie und Beruf, zu Risikofaktoren und Ihnen bekannten Erkrankungen befragt.

Laborbasisprogramm

Es werden zur Qualitätskontrolle der Dialysebehandlung vor und nach der Dialyse 10 ml Blut entnommen, um den Harnstoff- und Kreatininspiegel zu bestimmen. Für die Studie sind keine zusätzlichen Blutentnahmen vorgesehen.

Medizinische Basisuntersuchungen

Größe, Gewicht und Körperrumfangen werden unter standardisierten Bedingungen gemessen. Diese Messungen sind schmerzfrei und ohne bekannte Risiken.

Methode der Atemgasentnahme

Sie atmen zur Atemgasentnahme in ein Röhrrchen aus, welches an ein Atementnahmegerät angeschlossen ist. Ihre Ausatemluft wird dabei in einen Beutel gefüllt, um diese zu einem späteren Zeitpunkt analysieren zu können. Die Methode ist völlig schmerzfrei und nicht belastend.

Des Weiteren würden wir Sie gern bitten, Einsicht in Ihre Krankenakte nehmen zu dürfen, um Informationen zu Laborparametern und ärztlich gesicherten Diagnosen zu erhalten.

Können Sie einen Nachteil erleiden, wenn Sie an der Studie teilnehmen?

Es liegen keine Risiken und keine Nachteile vor, wenn Sie sich entscheiden, an der Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“ teilzunehmen.

Die Befunde der Atemgasanalyse werden ausschließlich für Forschungszwecke verwendet. Die Ergebnisse der Untersuchung werden an Sie nicht weitergeleitet.

Wie sicher sind Ihre Daten?

Alle Mitarbeiter, die im Rahmen der Untersuchungen und Auswertungen der Daten der Studie beschäftigt sind, werden zur Einhaltung der Bestimmungen laut Landesdatenschutzgesetz verpflichtet und unterliegen der Schweigepflicht.

Es erfolgt in der Studie die räumlich und rechentechnisch getrennte Speicherung der personenbezogenen Daten (Name und Adresse) und der Daten, die bei den Befragungen und Untersuchungen erhoben werden. Alle während der Befragungen und Untersuchungen erhobenen Daten werden ohne Namen und Adresse gespeichert, sondern sind mit einer aus 6 Ziffern bestehenden Identifikationsnummer kodiert (sogenannte Pseudonymisierung). Zugang

zu den Personendaten haben nur die Kollegen des Probandenmanagements, alle wissenschaftlichen Analysen werden mit den pseudonymisierten Daten durchgeführt.

Bei Fragen und Problemen zum Datenschutz können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten der Studie wenden (André Werner, Institut für Community Medicine, Walther-Rathenau-Str. 48, 17487 Greifswald). Für die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen ist der wissenschaftliche Leiter der Studie verantwortlich.

Wer darf wofür die Studiendaten verwenden?

Die Studiendaten werden für wissenschaftliche Untersuchungen verwendet. Die Darstellung der wissenschaftlichen Ergebnisse (zum Beispiel für Vorträge oder schriftliche Veröffentlichungen) erfolgt grundsätzlich zusammengefasst in Gruppen und nicht in Bezug auf Ihre Person. Eine Weitergabe Ihrer persönlichen Daten (also Name, Anschrift usw.) an Dritte erfolgt grundsätzlich nicht.

Wie lange werden die Daten gespeichert und können Sie sie löschen lassen?

Sie können jederzeit Ihre Teilnahme schriftlich mit Wirkung für die Zukunft widerrufen, auch ohne Angabe von Gründen. Dann werden Name und Adresse aus der geschützten Personendatei gelöscht, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Die bis zu diesem Zeitpunkt für wissenschaftliche Zwecke verwendeten pseudonymisierten Daten können nicht gelöscht werden. Die qualitätsgesicherte Speicherung der Daten erfolgt mindestens 20 Jahre und soweit möglich auf unbegrenzte Zeit.

Weitere Hinweise zur Untersuchung:

Ort: Praxis von Dr. Hans - Jürgen Guth,
Am Ziegelhof 30 in Greifswald

Dauer: wenige Minuten vor und nach der ablaufenden Dialyse

Teilnahme: freiwillig und kostenlos

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

**Institut für Community Medicine Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
Walther-Rathenau-Str. 48
17487 Greifswald**

Sehr geehrte/r Teilnehmer/in,

1. Allgemeines

- Ich bin durch eine(n) Mitarbeiter(in) über die Bedeutung, Ziele, Methoden und Risiken der Studie mündlich aufgeklärt worden.
- Alle meine darüber hinaus aufgetretenen Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.
- Ich erkläre mich bereit, freiwillig an den unten näher bezeichneten Untersuchungen teilzunehmen.

2. Einwilligung in die Untersuchungen

Ich bin mit der Durchführung einverstanden:

- Interview
- Laborbasisuntersuchungen (Kreatinin- und Harnstoffspiegel)
 - Medizinische Basisuntersuchungen (Bestimmung von Gewicht, Körpergröße und Körperumfang)
- Abgabe der Atemgasprobe für die Atemgasanalyse
 - ja nein

3. Einholung weiterer Informationen

Ich bin damit einverstanden, dass Mitarbeiter der Studie meinen behandelnden Dialysearzt Dr. Guth, Am Ziegelhof 30 in Greifswald, kontaktieren, um weitere Informationen über Laborparameter und ärztlich gesicherte Diagnosen einzuholen.

- ja nein

4. Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

- Ich stimme zu, dass alle in der Studie erhobenen Daten, die meine Person betreffen, unter Verantwortung des Institutes für Community Medicine Greifswald in pseudonymisierter Form gespeichert werden. Pseudonymisiert bedeutet, dass meine Identifikationsmerkmale wie Name und Anschrift durch eine Codenummer ersetzt werden. Damit ist eine Zuordnung zu meiner Person nur über Kollegen des Probandenmanagements möglich, für die der Zugang zu den wissenschaftlichen Daten versperrt ist.
- Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Daten ganz oder teilweise jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber dem Institut für Community Medicine Greifswald widerrufen kann. Ich bin damit einverstanden, dass aber die pseudonymisierten Krankheitsdaten zu Kontrollzwecken weiter gespeichert bzw. aufbewahrt werden dürfen.
- Ich bin darüber informiert worden, dass das Institut für Community Medicine außerhalb gesetzlicher Verpflichtungen ohne meine persönliche Anfrage und gesonderte Zustimmung keine personenidentifizierenden Ergebnisse meiner Untersuchungen an Dritte übermitteln darf.

5. Schlussbemerkung

- Ich bin mir darüber bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantiemen oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise mit meinen Gesundheitsdaten erlangt werden.

6. Inhalt der mündlichen Aufklärung

Folgende Punkte wurden zusätzlich zur schriftlichen Probandeninformation im mündlichen Aufklärungsgespräch besprochen:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Ort, Datum:

.....

Name der Probandin/ des Probanden:

Unterschrift:

.....

Ort, Datum:

.....

Name der/des aufklärenden Studienmitarbeiterin/Studienmitarbeiters:

.....

Unterschrift:

.....

Ort, Datum:

.....

10.2 Interview „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

Kapitelübersicht

Kapitel 1 : Probandenidentifikation (ident).....	54
Kapitel 2 : Herz-Kreislauf-Erkrankungen (khk)	55
Kapitel 3 : Diabetes (diab)	56
Kapitel 4 : Leber (bgl).....	57
Kapitel 5 : Lungenerkrankungen (lunge)	59
Kapitel 6 : Krebserkrankungen (krebs)	59
Kapitel 7 : Alkoholkonsum (alko).....	60
Kapitel 8 : Tabakkonsum (rau)	63

LEGENDE: Genutzte Styles/Formate

Filter

Frage

Intervieweranweisung

Antwort

Sprung

Kapitel 1 : Probandenidentifikation (ident)

1 Name, Vorname

Proband = |____|

2 Ich stelle Ihnen nun Fragen mit vorgegeben Antwortkategorien. Bitte geben Sie auf jede Frage die Antwort, die auf Sie am ehesten zutrifft.

3 Bitte geben Sie das Alter des Probanden ein!

ident_02 = |____|

4 Untersuchungsdatum, Uhrzeit/ Interviewbeginn

ident_03 = |____|

5 Sie sind geboren am?

INT: Geben Sie das Datum ein (TT.MM.JJJJ)!

____.____.____

ident_05 = |____|

6 Bitte tragen Sie das Geschlecht des Probanden ein!

1 männlich

2 weiblich

ident_06 = |____|

Kapitel 2 : Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK)

Zunächst haben wir einige Fragen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen.

7 Ist bei Ihnen jemals von einem Arzt ein erhöhter oder zu hoher Blutdruck festgestellt worden?

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 1 Ja | |
| 2 Nein | → Frage 9 |
| 998 Weiß nicht | → Frage 9 |
| 999 Antwortverweigerung | → Frage 9 |

khk_01 = |____|

8 Hat Ihnen ein Arzt im Laufe des letzten Jahres Medikamente gegen hohen Blutdruck verschrieben?

- | | |
|-------------------------|--|
| 1 Ja | |
| 2 Nein | |
| 998 Weiß nicht | |
| 999 Antwortverweigerung | |

khk_02 = |____|

9 Hatten Sie jemals einen oder mehrere Schlaganfälle?

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 1 Ja | |
| 2 Nein | → herz_01 |
| 998 Weiß nicht | → herz_01 |
| 999 Antwortverweigerung | → herz_01 |

stro_01 = |____|

Wenn ja, wie viele?

- | | |
|-------------------------|--|
| _____ (Anzahl) | |
| 998 Weiß nicht | |
| 999 Antwortverweigerung | |

stro_02 = |____|

10 Hatten Sie jemals eine von einem Arzt festgestellte Herzinsuffizienz?

INT: Herzinsuffizienz: Herzschwäche

- 1 Ja
- 2 Nein
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

herz_01 = |____|

11 Haben Sie am Abend oft geschwollene Beine?

- 1 Ja
- 2 Nein
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

herz_02 = |____|

Kapitel 3 : Diabetes (diab)

12 Ist bei Ihnen jemals eine Zuckerkrankheit von einem Arzt festgestellt oder bestätigt worden?

- 1 Ja
- 2 Nein → zum nächsten Kapitel
- 998 Weiß nicht → zum nächsten Kapitel
- 999 Antwortverweigerung → zum nächsten Kapitel

diab_01 = |____|

13 Welcher Diabetestyp liegt nach Ihrem Wissen vor?

- 1 Jugendlicher Diabetes (Typ 1)
- 2 Altersdiabetes (Typ 2)
- 3 Schwangerschaftsdiabetes
- 4 Diabetes nach Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

diab_01b = |____|

14 Wie werden Sie derzeit behandelt?

1	nur diätetisch	→ zum nächsten Kapitel
2	nur mit Tabletten	→ zum nächsten Kapitel
3	nur mit Insulin	
4	mit Insulin und Tabletten	
5	keine Behandlung	
998	Weiß nicht	
999	Antwortverweigerung	

diab_02 = |____|

15 Seit wie vielen Jahren spritzen Sie regelmäßig Insulin oder wenden eine Pumpe an?

INT: Wenn Anzahl der Jahre nicht erinnert werden kann, Alter bei Beginn der Therapie eingeben!

_____	Jahre
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

diab_03 = |____|

_____	(Alter)
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

diab_03a = |____|

Kapitel 4 : Leber (bgl)

16 Wurden bei Ihnen jemals eine Erkrankung der Leber festgestellt?

1	Ja
2	Nein
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

leber_01 = |____|

INT: Falls der Patient an der Leber erkrankt ist, sollte eine genauere Nachfrage nach Leberzirrhose, Fettleber und Gelbsucht erfolgen.

17 Wenn ja, um welche Erkrankung handelt es sich?

Leberzirrhose

1 Ja

0 Nein

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

leber_02 = |____|

Fettleber

1 Ja

0 Nein

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

leber_03 = |____|

Gelbsucht (Hepatitis)

1 Ja

0 Nein

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

leber_04 = |____|

Kapitel 5 : Lungenerkrankungen (lunge)

18 Besteht bei Ihnen derzeit ein Infekt der Atemwege?

INT: gemeint sind akute Erkrankungen (Erkältung, Angina, Bronchitis, Grippe)

- 1 Ja
- 2 Nein
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

lunge_01 = |____|

Kapitel 6 : Krebserkrankungen (krebs)

19 Ist bei Ihnen jemals im Leben eine Krebserkrankung aufgetreten?

- 1 Ja
- 2 Nein → zum nächsten Kapitel
- 998 Weiß nicht → zum nächsten Kapitel
- 999 Antwortverweigerung → zum nächsten Kapitel

krebs_01 = |____|

20 Um welche Krebserkrankung handelt es sich?

.....
.....

21 Bitte geben Sie das Jahr an, in dem der Krebs zum ersten Mal diagnostiziert wurde!

- ____ (JJJJ)
- 998 ich weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

krebs_02a = |____|

INT: Falls eine weitere Krebserkrankung diagnostiziert wurde.

Bitte geben Sie das Jahr an, in dem eine weitere Krebserkrankung zum ersten Mal diagnostiziert wurde!

____ (JJJJ)

998 ich weiß nicht

999 Antwortverweigerung

krebs_02b = |____|

Kapitel 7 : Alkoholkonsum (alko)

Nun möchten wir einige Fragen zu Ihren Trinkgewohnheiten stellen.

22 Haben Sie jemals in Ihrem Leben ein alkoholhaltiges Getränk getrunken (z.B. Bier, Wein/Sekt, Schnaps, Cognac, Whisky, Likör, Mixgetränke)?

1 Ja

2 Nein

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

→ zum nächsten Kapitel

→ zum nächsten Kapitel

→ zum nächsten Kapitel

alko_01 = |____|

23 Wenn Sie an die letzten 30 Tage (4 Wochen, 1 Monat) denken, an wie vielen Tagen haben Sie Bier, Wein/Sekt oder Spirituosen (z.B. Schnaps, Cognac, Whisky, Likör, Mixgetränke) getrunken?

Bier

an _____ Tagen

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_04a = |____|

Wein/Sekt

an _____ Tagen

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_04b = |____|

Spirituosen

an _____ Tagen

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_04c = |____|

24 Wieder bezogen auf die letzten 30 Tage (4 Wochen, 1 Monat): An so einem Tag, an dem Sie Alkohol trinken, wie viel Bier, Wein/Sekt oder Spirituosen trinken Sie dann im Durchschnitt? Geben Sie bitte an, wie viele Gläser pro Tag!

kleine Gläser/Dosen/Flaschen Bier

INT: Nur wenn alko_04a mit > 0 angegeben wurde

_____ kleine Gläser/Dosen/Flaschen Bier (0,2 bis 0,33 Liter)

0 Nichts

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_05a = |____|

große Gläser/Dosen/Flaschen Bier

INT: Nur wenn alko_04a mit > 0 angegeben wurde

_____ große Gläser/Dosen/Flaschen Bier (0,4 bis 0,5 Liter)

0 Nichts

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_05b = |____|

kleine Gläser Wein/Sekt

INT: Nur wenn alko_04b mit > 0 angegeben wurde

_____ kleine Gläser Wein (0,1 bis 0,15 Liter)

0 Nichts

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

alko_05c = |____|

große Gläser Wein/Sekt

INT: Nur wenn alko_4b mit > 0 angegeben wurde (mit mehr als Nichts)

_____	große Gläser Wein (0,2 bis 0,25 Liter)
0	Nichts
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

alko_05d = |____|

kleine Gläser Schnaps

INT: Nur wenn alko_04c mit > 0 angegeben wurde

_____	kleine Gläser Schnaps („Einfacher“ = 0,02 Liter)
0	Nichts
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

alko_05e = |____|

große Gläser Schnaps

INT: Nur wenn alko_04c mit > 0 angegeben wurde

_____	große Gläser Schnaps („Doppelter“ = 0,04 Liter)
0	Nichts
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

alko_05f = |____|

25 Haben Sie gestern oder heute Alkohol getrunken?

1	Heute
2	Gestern
3	Weder gestern noch heute
998	Weiß nicht
999	Antwortverweigerung

alko_06 = |____|

Kapitel 8 : Tabakkonsum (rau)

Nun haben wir einige Fragen, die sich auf das Zigarettenrauchen beziehen.

26 Rauchen Sie zurzeit Zigaretten?

- 1 Ja
- 2 Nein → Frage 30 - rau_05
- 998 Weiß nicht → Frage 30 - rau_05
- 999 Antwortverweigerung → Frage 30 - rau_05

rau_01 = |____|

27 Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen haben?

- ____ Jahre
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

rau_02 = |____|

28 Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich? (gelegentlich heißt gewöhnlich weniger als eine Zigarette pro Tag)

- 1 Regelmäßig
- 2 Gelegentlich → Ende
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

rau_03 = |____|

29 Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?

- ____ (Anzahl) → Frage 34 - rau_09
- 998 Weiß nicht → Frage 34 - rau_09
- 999 Antwortverweigerung → Frage 34 - rau_09

rau_04 = |____|

30 Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?

1	Ja	
2	Nein	→ Ende
998	Weiß nicht	→ Ende
999	Antwortverweigerung	→ Ende

rau_05 = |____|

31 Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen haben?

_____	Jahre	
998	Weiß nicht	
999	Antwortverweigerung	

rau_06 = |____|

32 Haben Sie damals regelmäßig oder gelegentlich geraucht? (gelegentlich heißt gewöhnlich weniger als eine Zigarette pro Tag)?

1	Regelmäßig	
2	Gelegentlich	
998	Weiß nicht	
999	Antwortverweigerung	

rau_07 = |____|

33 Wann haben Sie mit dem Zigarettenrauchen aufgehört?

1	Innerhalb der letzten 6 Monate	
2	Vor 7 bis 12 Monaten	
3	Vor mehr als 12 Monaten	
998	Weiß nicht	
999	Antwortverweigerung	

rau_08 = |____|

In welchem Jahr haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?

_____	(Jahr)	
9998	Weiß nicht	
9999	Antwortverweigerung	

rau_08a = |____|

34 Was war die größte Anzahl Zigaretten, die Sie täglich über ein Jahr geraucht haben?

_____ (Anzahl)

998 Weiß nicht

999 Antwortverweigerung

rau_09 = |____|

Vielen Dank für Ihre Angaben. Das Interview endet hier.

Ich bedanke mich für Ihre Unterstützung!

10.3 Entnahmeprotokoll für die Studie „Atemgasuntersuchung bei Dialysepatienten“

Name des Probanden.....

Vorname des Probanden

Geburtsdatum

Beutelnummer

Station

Beginn der Atemgasentnahme

Art der Atemgasprobe:

- 1. Patientenprobe vor der Dialyse
- 2. Patientenprobe nach der Dialyse
- 3. Mitarbeiterprobe
- 4. Umgebungsluftprobe

→ Wenn 4, dann entfallen alle weiteren Fragen

probe_01= |____|

Ende der Atemgasentnahme.....

Besonderheiten:

Wird die Atemgasentnahme verweigert?

- 1 Ja
- 2 Nein

atem_01= |____|

Ist der Flow < 80

- 1 Ja
- 2 Nein

atem_02= |____|

Um mögliche Einflüsse zu klären, welche die Atemgasprobe verfälschen könnten, sollten dem Patienten folgende Fragen gestellt werden:

Wann hat der Patient zuletzt gegessen?

- 1 Vor der Dialyse
- 2 Während der Dialyse

atem_03= |____|

Hat der Patient heute bereits Nahrung zu sich genommen?

- 1 Ja, innerhalb der letzten Stunde
- 2 Ja, vor 1 – 3 Stunden
- 3 Ja, vor mehr als Stunden
- 4 Ja, aber weiß nicht, wann
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

atem_04= |____|

Hat der Patient vor oder während des Dialysevorgangs folgende Nahrungsmittel zu sich genommen?

Knoblauch	Zwiebeln	Fisch
1 Ja, gestern	1 Ja, gestern	1 Ja, gestern
2 Ja, heute	2 Ja, heute	2 Ja, heute
3 Ja, weiß nicht wann	3 Ja, weiß nicht wann	3 Ja, weiß nicht wann
4 Nein	4 Nein	4 Nein
998 Weiß nicht	998 Weiß nicht	998 Weiß nicht
999 Antwortverweigerung	999 Antwortverweigerung	999 Antwortverweigerung
atem_05vor= ____	atem_06vor= ____	atem_07vor= ____
atem_05nach= ____	atem_06nach= ____	atem_07nach= ____

Hat der Patient Kaffee getrunken?

- 1 Innerhalb der letzten Stunde
- 2 Vor 1-3 Stunden
- 3 Vor mehr als Stunden
- 4 Weiß nicht, wann
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

atem_08= |____|

Hat der Patient vor der Atemgasentnahme eine Zigarette, Zigarre oder Pfeife geraucht?

- 1 Ja, innerhalb der letzten Stunde
- 2 Ja, vor 1 – 3 Stunden
- 3 Ja, vor mehr als Stunden
- 4 Ja, aber weiß nicht, wann
- 998 Weiß nicht
- 999 Antwortverweigerung

atem_09= |____|

Ist der Patient zum jetzigen Punkt erkältet?

- 1 Ja
- 2 Nein

atem_10= |____|

Hat er Husten, Fieber, einen grippalen Infekt?

- 1 Ja
- 2 Nein

atem_11= |____|

Sind während der Atemgasentnahme weitere Besonderheiten aufgefallen?

- 1 Ja
- 2 Nein

atem_12= |____|

wenn ja, welche:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

10.4 Posterpräsentation

Teilnahme an der „Breath Konferenz 2009“ in Dortmund mit der Posterpräsentation.



Ammonia concentrations in exhaled human breath before and after renal hemodialysis.

A. Antufjew^{1,2}, K. Borgmann^{1,2}, T. Ittermann², S. Welzel¹, F. Hempel¹, M. Hannemann¹, H.-J. Guth³, J. Röpcke¹, H. Völzke²

¹INP Greifswald – Leibniz – Institute for Plasma Science and Technology, Greifswald, Germany
²Institute for Community Medicine, Ernst – Moritz – Arndt – University, Greifswald, Germany
³Center of Hemodialysis, Greifswald, Germany

BACKGROUND: According to the German Association of Nephrology one of 10.000 West Europeans suffers from chronic renal insufficiency as a sequel of mainly hypertension, diabetic nephropathy or chronic glomerulonephritis. Chronic renal insufficiency manifests through failure of natural ammonia excretion. Ammonia leaves the system with breath after being transported to the lungs by blood. This alternative ammonia excretion offers new non-invasive ways of renal insufficiency diagnosis through ammonia concentration analysis in exhaled human breath. Exhaled ammonia analysis before and after renal hemodialysis provides insight into the dialysis progress and may facilitate an objective decision on the treatment termination.

Objectives: The aim of our study was to measure ammonia concentration in human exhaled breath before and after hemodialysis to determine the effectiveness of the treatment.

METHODS

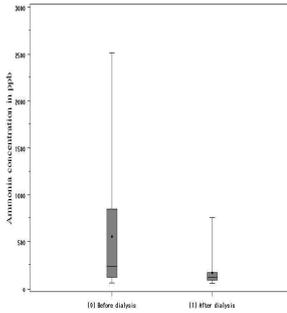
RESULTS

STUDY POPULATION

The research data set contains ammonia concentration values in human exhaled breath collected in Tedlar® Bags with capacity of three liters from 46 hemodialysis patients (22 women and 24 men) aged 28 to 85 years by breath sampler.

A total of 46 hemodialysis patients were interviewed about cardiovascular diseases, diabetes mellitus, liver diseases, respiratory infection, cancer and behavioral risk factors including alcohol and smoking. Furthermore, information about established diagnoses, kind of hemodialysis, weight without fluid retention and body height was collected.

AMMONIA CONCENTRATION IN EXHALED BREATH BEFORE AND AFTER DIALYSIS



INDIVIDUAL TREND OF AMMONIA CONCENTRATION [ppb] IN EXHALED BREATH BEFORE AND AFTER DIALYSIS

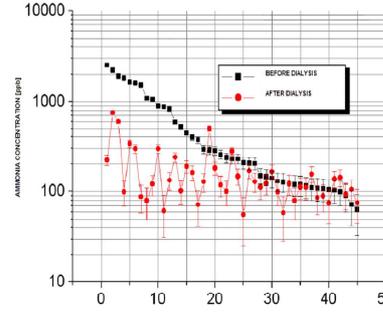


TABLE I. CHARACTERISTICS OF THE COHORT

Variable	n=46	Variable	n=46
Ammonia in breath before dialysis; ppb	233.15 (119.6; 839.0)	Age; years	71.5 (65.0; 76.0)
Ammonia in breath after dialysis; ppb	121.1 (89.6; 170.0)	Men	24 (52.2%)
Ammonia in blood before dialysis; µmol/l	10.3 (8.2; 19.1)	Diabetes mellitus type II	27 (58.7%)
Ammonia in blood after dialysis; µmol/l	10.0 (7.6; 14.4)	Hypertension	35 (76.1%)
ALT; µkat/l	0.26 (0.18; 0.41)	Nephropathie	20 (44.4%)
AST; µkat/l	0.29 (0.20; 0.38)	Liver disease	5 (10.9%)
GGT; µkat/l	0.41 (0.25; 1.00)	Lung disease	9 (19.6%)
Creatinine; µmol/l	479.5 (246.0; 756.0)	Heart insufficiency	15 (34.9%)
Urea; mmol/l	18.0 (13.0; 23.0)	Cancer	9 (19.6%)
HbA1C; %	5.5 (4.9; 6.3)	Smoking Status	4 (8.7%)
Body mass index; kg/m ²	28.4 (24.2; 31.4)	Alcohol consumption; g/day	0.0 (0.0; 0.9)

Categorical data are given as numbers (percentages), and continuous data are given as median (25%; 75% percentiles).

TOBI - Two-laser beam infrared system

Ammonia concentrations in human exhaled breath were measured using a two-laser beam infrared system (TOBI), based on infrared absorption spectroscopy employing tuneable lead salt diode lasers. TOBI enables the highly sensitive detection of molecular concentrations in the range of ppb (parts per billion) without requiring an absolute calibration [1].

CONCLUSION

There are significant changes of ammonia concentrations in human exhaled breath before and after hemodialysis. Our results demonstrate that infrared laser absorption spectroscopy with the TOBI system is able to detect significant differences in ammonia concentrations, so that it is possible to monitor achievements of treatment by infrared laser absorption spectroscopy. Ammonia determination in human exhaled breath by TOBI system may represent an alternative non-invasive and reliable method for monitoring renal insufficiency in clinical practice.

STATISTICAL ANALYSES

Differences in ammonia concentrations before and after dialysis were tested by a Wilcoxon-signed-rank-test.

[1] – J.B. McManus, L. Mechold, J. Röpcke et al.: TOBI: A two-laser beam infrared system for time-resolved plasma diagnostics of infrared active compounds, Review of scientific instruments 74(5), 2709-2713 (2003)

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

12. Lebenslauf