Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Georg- August- Universität zu Göttingen

Quantifizierung von Sevofluran an Anästhesiearbeitsplätzen mittels Ionenmobilitätsspektrometrie

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Cathrin M. Weigel
aus
Marsberg

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Quintel

2. Berichterstatter: PD Dr. med. A. Heutelbeck

3. Berichterstatter: Prof. Dr. dent. R. Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 11.08.2014

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 1

1.1. Allgemeine Problematik 1

1.2. Fragestellung 2

1.3. Theoretischer Hintergrund 3

1.3.1. Das Narkosegas Sevofluran 3

1.3.2. Konzentrationen von Sevofluran und Belastung am Arbeitsplatz 4

1.3.3. Allgemeine Anforderungen an Techniken der Raumluftanalyse . 5

1.4. Verfahren zur Raumluftanalyse 7

1.4.1. Flammenionisationsdetektor 7

1.4.2. Infrarotspektrometer 8

1.4.3. Ionenmobilitätsspektrometrie 9

1.5. Grundlagen der Ionenmobilitätsspektrometrie 11

1.5.1. Ionisationsmethoden 12

1.5.2. Ionenmobilität in Gasen 15

1.5.3. Kopplung der Ionenmobilitätsspektrometrie mit gaschromatographischen Techniken 17

2. Methodik 19

2.1. Verwendetes Ionenmobilitätsspektrometer 19

2.2. Probennahme im Aufwachraum 25

2.2.1. Technische Daten des Aufwachraums 25

2.3. Probennahme bei der Narkoseeinleitung via Maske in den Räumen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 27

2.3.1. Technische Daten des Operationssaals der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 27

2.3.2. Narkoseverfahren im Rahmen der inhalativen Narkoseeinleitung 29

2.4. Datenerfassung und Verarbeitung 30
2.4.1. Visualisierung 30
2.4.2. Normierungsprozesse 31
2.4.3. Auswertung 33
2.5. Kalibrationsreihe 33
2.5.1. Kalibrationsreihe MCC- IMS 33
2.5.2. Messprotokoll 36
2.5.3. Schichtmittelwert 36
2.6. Statistik 37
3. Ergebnisse 38
3.1. Raumluftkonzentration von Sevofluran im Aufwachraum 38
3.1.1. Zeitgewichtete Mittelwerte für Sevofluran im Aufwachraum ... 39
3.2. Sevofluran- Messungen während der Maskeneinleitung 40
3.2.1. Schichtmittelwerte für Sevofluran in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie 41
4. Diskussion 43
4.1. Identifizierung von Sevofluran in der Raumluft 44
4.2. Quantifizierung von Sevofluran in der Raumluft 45
4.3. Erfassung von anderen volatilen Substanzen 46
4.4. Aspekt „Zeit" in der Raumluftanalyse 46
4.5. Aspekt „Standort" in der Raumluftanalyse 47
4.6. Aspekt „Klimaanlage" in der Raumluftanalyse 48
4.7. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien 49
4.8. Gibt es eine gefährliche Exposition der Mitarbeiter in Göttingen? 53
5. Zusammenfassung 55
6. Anhang 58

6.1. Abbildungen 58
6.2. Tabellen 59
7. Literatur 60
Lebenslauf 67

Abkürzungsverzeichnis

$1/K_0$	inverse reduzierte Ionenmobilität
Ω_d (T_{eff})	temperaturabhängiger Stoßquerschnitt
A	Analytmolekül
AH^+	Analytion
C_{Gs}	Gasgemische mit definierten Sevofluran- Konzentrationen
COPD	*chronic obstructive pulmonary disease*
CPS	*counts per second*, auftreffende Ionen pro Sekunde
DNT	2,6- Dinitrotoluene
E_d	elektrisches Feld (Driftstrecke) [V/cm]
FID	Flammenionisationsdetektor
FN+	Feuchte Null in positiver Polarität
FN-	Feuchte Null in negativer Polarität
FTIR	Fournier- Transform- Technik
GC	Gaschromatograph
GC-MS	Gaschromatograph- Massenspektrometer
h	Stunde
H^+	Wasserstoff
H_2O	Wasser
H_3O^+	Hydroniumionen
IMR-MS	Ionenmolekülreaktions- Massenspektrometer
IMS	Ionenmobilitätsspektrometer
IR	Infrarotspektrometer
ISAS	*Institute for Analytical Sciences*
i.v.	intravenös

K_0	reduzierte Ionenmobilität
k_B	Boltzmann- Konstante
K	Ionenmobilität [cm^2/V_s]
kPa	Kilopascal
l_d	Länge (Driftstrecke) [cm]
LOD	*limit of detection*, Nachweisgrenze
LOQ	*limit of quantification*, Quantifizierungsgrenze
m	Ionenmasse
M_m	Masse der neutralen Driftgasmoleküle
MBq	Megabecquerel
ms	Millisekunden
MAC	*minimal alveolar concentration*, minimale alveolare Konzentration
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen
MCC	*Multi- Capillary- Column*, Multikapillarsäule
MCC- IMS	Multikapillarsäulen- Ionenmobilitätsspektrometer
MS	Massenspektrometer
n	Patientenanzahl
N	Molekülzahl
ng	Nanogramm
NH_4^+	Ammonium
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NO	Stickstoffmonoxid
N_2	Stickstoff
N_2O	Lachgas
$p_{partial}$	Partialdruck

p	Druck
p_0	Druck unter Standardbedingungen
pg	Pikogramm
ppb	*parts per billion* = 10^{-9} Teile pro Milliarde
ppm	*parts per million* = 10^{-6} Teile pro Million
ppt	*parts per trillion* = 10^{-12} Teile pro Billion
q	Ladung
qIMS	Bedienungssoftware ISAS
RIP	Reaktionsionenpeak
t_d	Driftzeit [s]
T	Temperatur
T_0	Temperatur unter Standardbedingungen
T_{eff}	Temperatur des Driftgases
TIC	*total ion current*, Totalionenstrom
TNT	2,4,6- Trinitrotoluene
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe des „Ausschuss für Gefahrenstoffe“
TWA	*time- weighted average*, zeitgewichteter Mittelwert
TWA- S	Schichtmittelwert
V_d	Driftgeschwindigkeit [cm/s]
Vol%	Volumenprozent
VOCs	*volatile organic compounds*, flüchtige organische Verbindungen
γ	Korrekturfaktor (nach Revercomb und Mason 1975)

1. Einleitung

1.1. **Allgemeine Problematik**

Im Interesse der Sicherheit am Arbeitsplatz ist es von Bedeutung, wie sich die chronische Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Inhalationsanästhetika auf das medizinische Personal auswirkt. Akute toxische Effekte wie Halothanhepatitis oder Nierenschädigung sind mittlerweile mit Sicherheit auszuschließen, da die entsprechenden Schwellenwerte nicht erreicht werden. Bezüglich der chronischen Toxizität hat es nicht an Hinweisen auf kongenitale Malformationen oder eine erhöhte Spontanabortrate z.B. unter Halothan oder Lachgas, gefehlt (Stoklov et al. 1983). Bisher ist nur für Lachgas und Halothan ein teratogenes Potential im Tierversuch zweifelsfrei nachgewiesen worden (Bussard et al. 1976), während davon ausgegangen werden kann, dass sämtliche Inhalationsanästhetika weder mutagene noch karzinogene Effekte haben (Suva, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt 2000).

Mittlerweile existieren aus Sicherheitsgründen Richtwerte der Arbeitsschutzbehörden für die zulässige Raumkonzentration von Inhalationsanästhetika am Arbeitsplatz. Beim Überschreiten dieser Grenzwerte müssen bestimmte Maßnahmen zum Gesundheitsschutz ergriffen werden. Erhöhte Arbeitsplatzkontaminierung kann bei ungenügender Dichtigkeit der Beatmungs- und Gasversorgungssysteme, Fehlfunktionen der Narkosegasabsauganlagen, zu hoher Raumluftrezirkulation und zu geringer Luftwechselrate sowie bei mangelnder Arbeitsdisziplin des Personals entstehen (Schulte am Esch et al. 2006).

Obwohl bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen Expositionshöhe und Schädigung nachgewiesen wurde, sind, um ein potentielles Risiko zu minimieren, maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) zumindest für einen Teil der gebräuchlichen Narkosegase festgelegt worden. Die MAK- Werte sind Schichtmittelwerte und gelten für eine durchschnittliche Exposition während eines 8h- Tages und einer 40- Stunden- Woche. Das bedeutet u.a., dass bei verkürzter Expositionsdauer der Grenzwert überschritten werden darf. So ist zum Beispiel bei

Teilzeitarbeit von 4h täglich der doppelte Grenzwert zulässig (Hobbhahn et al. 1998). Nach den „Technischen Regeln für Gefahrstoffe" (TRGS) des „Ausschuss für Gefahrstoffe" (Bundesarbeitsministerium 1997) betragen z.B. die MAK- Werte für Isofluran 10 ppm (*parts per million*) und für Halothan 5 ppm. Für Sevofluran liegen in der aktuellen Verordnung keine Grenzwerte vor. Des Weiteren sind Obergrenzen für die Kurzzeitbelastung definiert: Die oben genannten Grenzwerte dürfen für einen Zeitraum von 30 Minuten nicht mehr als das Doppelte der MAK betragen. Dabei muss der Abstand zur nächsten Kurzzeitbelastung mindestens 90 Minuten betragen. Es dürfen maximal 4 Kurzzeitbelastungen pro Schicht erfolgen (Hoerauf et al. 1996).

1.2. **Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals mittels Ionenmobilitätsspektrometrie die qualitative und quantitative Bestimmung des Inhalationsanästhetikums Sevofluran in der Raumluft untersucht. Wir verwendeten ein Ionenmobilitätsspektrometer (IMS), das mit einer Multikapillarsäule ausgestattet, auch in komplexen Gasgemischen eine Quantifizierung von Gaskomponenten im ppm/ ppb (*parts per billion*)- Bereich vornehmen kann.

Ziel der Studie war es, die Arbeitsplatzkonzentrationen von Sevofluran im Aufwachraum und bei kinderanästhesiologischen Einleitungen mittels inhalativer Narkosegasapplikation zu untersuchen. Dabei wurden die allgemeine ortsgebundene Belastung im Aufwachraum und die Arbeitsplatzbelastung des Anästhesisten bei der inhalativen Narkoseeinleitung gemessen.

1. Ist eine Detektion des Inhalationsanästhetikums Sevofluran in der Raumluft mittels Ionenmobilitätsspektrometrie möglich?
2. Ist eine Quantifizierung des detektierten Sevoflurans mittels Ionenmobilitätsspektrometrie möglich?

3. Kommt es im Aufwachraum oder im Rahmen inhalativer Maskeneinleitungen mit Sevofluran zu einer erhöhten Arbeitsplatzbelastung des Anästhesiepersonals?

1.3. **Theoretischer Hintergrund**

1.3.1. Das Narkosegas Sevofluran

Sevofluran (Handelsname Sevorane) ist ein volatiles Anästhetikum aus der Gruppe der Flurane. Es hat eine gute hypnotische, jedoch nur schwach analgetische und muskelrelaxierende Wirkung. Die Verwendung von Sevofluran zur Narkoseführung ist weit verbreitet, vor allem in der Kinderanästhesie.

Der Blut- Gas- Verteilungskoeffizient von Sevofluran ist ca. 0,69, das heißt, bei einer Konzentration von 1 Volumenprozent (Vol%) in den Lungenbläschen beträgt die Konzentration im Blut 0,69 Vol%. Die geringe Löslichkeit bewirkt eine schnelle Einschlaf- und Aufwachphase. Die minimale alveoläre Konzentration beträgt 2,05 %, Sevofluran ist damit weniger potent als Isofluran. Da Sevofluran nicht schleimhautreizend ist und einen angenehmen „ätherartigen" Geruch hat, eignet es sich auch für die inhalative Narkoseeinleitung. Dies erklärt den häufigen Einsatz in der Kinderanästhesie (Behne et al. 1999). Die Dichte von Sevofluran beträgt als Flüssigkeit 1,52 g/ml, der Siedepunkt liegt bei 58,5 °C, der Dampfdruck beträgt bei 20 °C 20,9 kPa (Suva Schweizerische Unfallversicherungsanstalt 2000).

Die Metabolisierungsrate von Sevofluran liegt zwischen 3 und 5 %. Dabei fallen als Metaboliten Hexafluoroisopropanol, der als Glukuronsäure- Konjugat mit dem Urin ausgeschieden wird, und Fluoridionen an (Frink et al. 1992). Weder bei Gesunden noch bei Nierenerkrankten konnte eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Nephrotoxizität) durch diese Stoffwechselprodukte gezeigt werden. Eine Besonderheit von Sevofluran ist die Reaktion mit dem Atemkalk der halbgeschlossenen Narkosesysteme. Dabei entstehen verschiedene Abbauprodukte (Compound A-E), begünstigend sind dabei ein niedriger Frischgasfluss (Low- Flow-, Minimal- Flow- Narkose), trockener Atemkalk, der

Natriumhydroxid oder Bariumhydroxid als Katalysator enthält sowie hohe Gaskonzentrationen. Compound A wirkt im Tierversuch in hohen Konzentrationen nierenschädigend (nephrotoxisch), was aber bei der klinischen Anwendung beim Menschen keine Rolle spielt. Für Compound B-E konnte bisher keine schädigende Wirkung nachgewiesen werden. Sevofluran ist in Deutschland für Low- Flow- und Minimal- Flow- Narkosen ohne zeitliche Begrenzung zugelassen (Rossaint et al. 2011).

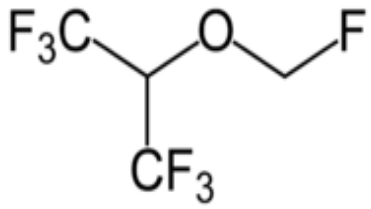

Abbildung 1: Strukturformel Sevofluran ($C_4H_3F_7O$)

1.3.2. Konzentrationen von Sevofluran und Belastung am Arbeitsplatz

Sowohl bei der Durchführung von Maskeneinleitung im Rahmen der Kindernarkose als auch postoperativ im Aufwachraum ergeben sich zwangsläufig Situationen, bei denen vom Patienten exspirierte Gase frei in die Umgebungsluft abgegeben werden. Die Narkoseeinleitung mittels inhalativer Sevoflurangabe über eine Maske ist eine bei ambulanten Operationen mit nicht prämedizierten Kindern häufig angewendete Einleitungstechnik. Für die vorliegende Untersuchung wurden diese beiden Szenarien gewählt, da unter diesen Umständen durchaus hohe Sevofluran-Konzentrationen in der Umgebungsluft erreicht werden können (Hoerauf et al. 1999 b, Westphal et al. 1997).

Verschiedene Gesundheitsbehörden haben Grenzwerte und Empfehlungen für Konzentrationen von Anästhesiegasen am Arbeitsplatz aufgestellt, welche bei 8stündiger Exposition nicht überschritten werden sollten, um das Risiko von Gesundheitsschäden möglichst gering zu halten. In den USA empfiehlt das National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) einen Grenzwert von Iso- oder Enfluran von 2 ppm (NIOSH 1997). Für das Anfang 1996 in Deutschland

zugelassene Inhalationsanästhetikum Sevofluran sind noch keine maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) festgelegt worden. Das Amt für Arbeitsschutz empfiehlt, dass Arbeitsplatzbelastungen mit Isofluran im Mittel 10 ppm pro Arbeitsschicht nicht überschreiten dürfen (Amt für Arbeitsschutz 2006). In Anlehnung an diese Grenzwertempfehlung dürfte auch dieser Wert für Sevofluran empfohlen werden (Westphal et al. 1997). Weiterhin sieht die Gesetzgebung vor, dass der Grenzwert für einen Zeitraum von 30 Minuten nicht größer als das Doppelte der MAK (Kurzzeitbelastung) betragen darf, der Abstand zur nächsten Kurzzeitbelastung mindestens 90 Minuten betragen muss, bei maximal 4 Kurzzeitbelastungen pro Schicht (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1996).

1.3.3. Allgemeine Anforderungen an Techniken der Raumluftanalyse

Die Luft besteht hauptsächlich aus den zwei Gasen Stickstoff (rund 78 %) und Sauerstoff (rund 21 %) (siehe Abbildung 2). Daneben gibt es noch Wasserstoff (0,5 ppm) und Distickstoffmonoxid (0,3 ppm), sowie die Nebenbestandteile Wasserdampf (0,001 %- 0,02 %) und Kohlendioxid (0,037 %). Außerdem sind Edelgase wie Argon (0,934 %), Neon (18,18 ppm), Helium (5,24 ppm) oder Xenon (0,087 ppm) und Spurengase wie u.a. Methan vorhanden (Möller et al. 2003).

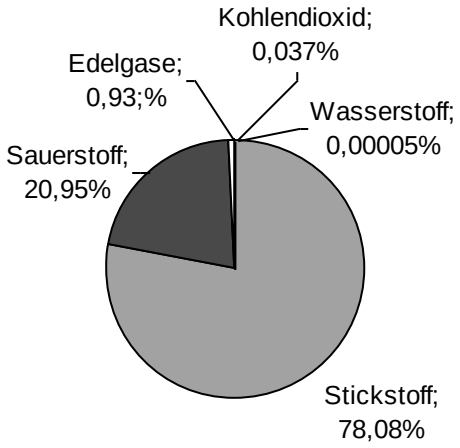

Abbildung 2: Zusammensetzung der Raumluft

Neben den in Abbildung 2 genannten Gasen enthält die Luft noch (Klose et al. 2008):

- Wasser in wechselnder Konzentration und in allen drei Aggregatzuständen (fest, flüssig, gasförmig)
- Schwebeteilchen und Staubpartikel
- flüchtige organische Verbindungen wie:
  Schwefelwasserstoff und Schwefeldioxid
- Stickstoffdioxid
- Methan
- Ammoniak
- Ozon
- Kohlenmonoxid

Die geringe Konzentration der nachzuweisenden flüchtigen organischen Verbindungen (VOCs), welche zum Teil nur in einer Größenordnung von wenigen ppt (*parts per trillion*) bis ppb (*parts per billion*) in einem komplexen Gasgemisch vorliegen, erfordert eine niedrige Nachweisgrenze der Messmethode.

Die meisten VOCs sind Stoffwechselprodukte, die von den Patienten abgeatmet werden und somit die Stoffwechselprozesse im Körper widerspiegeln. Die Metabolismen sind aber nur zum Teil bekannt (Prazeller 2000). Ebenso korrelieren bestimmte VOCs in der Ausatemluft mit verschiedenen Krankheiten. Deswegen wird der veränderte Geruch der Ausatemluft z.B. bei diabetischen Entgleisungen, bei Leber- oder Nierenerkrankungen oder bei Lungenabszessen als diagnostisches Merkmal verwendet (Phillips et al. 1992).

Ein Verfahren zur Raumluftanalyse erfordert eine Messmethode mit einer niedrigen Nachweisgrenze. Es sollte möglichst unanfällig für äußere Störfaktoren wie Druck, Temperatur und Feuchtegehalt sein (Ruzsányi 2005). Die Probennahme sollte einfach zu handhaben sein. Außerdem sollten kostengünstig schnelle, reproduzierbare Ergebnisse geliefert werden (Eiceman und Karpas 2005). Die Mehrzahl der Techniken, die zur Raumluftanalyse und zur Sevoflurandetektion eingesetzt werden, basiert auf massenspektrometrischen Verfahren. Messverfahren zur Durchführung von Arbeitsplatzmessungen müssen die Leistungsanforderung nach DIN EN 482 (Deutsches Institut für Normung 2006) erfüllen.

1.4. **Verfahren zur Raumluftanalyse**

1.4.1. Flammenionisationsdetektor

Neben der Verwendung eines IMS- Gerätes gibt es noch weitere Messverfahren für Inhalationsanästhetika. Als gaschromatographisches Standardverfahren wird seit Mai 2004 im Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitsschutz (BIA) der Flammenionisationsdetektor (FID) eingesetzt (Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz 2004). Flammenionisationsdetektoren sind als vielseitige Vor-

Ort- Messgeräte etabliert. Mit ihnen kann in der Arbeitsplatzluft die Ermittelung der Summe aller brennbaren Gase und Dämpfe, die CH- Gruppen enthalten, realisiert werden. Die angesaugte Luft wird über eine integrierte Pumpe einer Wasserstoffflamme zugeführt. Die bei der Verbrennung entstehenden Ionen und Elektronen erzeugen im elektrischen Feld einen Stromfluss. Anhand der Höhe des fließenden Stromes wird die Konzentration der brennbaren Gase und Dämpfe ermittelt. Das aufgezeichnete Signal ist dabei etwa proportional zur Zahl der Kohlenstoff- Atome und zur Menge der zugeführten Probe.

Der Flammenionisationsdetektor ist zwar mobil, jedoch nicht für die personengetragene Messung geeignet. Die hohe zeitliche Auflösung ermöglicht es, Konzentrationsverläufe aufzuzeichnen und Expositionsspitzen festzustellen. Dies ist der Vorteil des FID. Allerdings ist eine stoffspezifische Messung bei gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer Stoffe in der Arbeitsplatzluft nicht möglich. Damit liefert der FID in der Regel ein Summensignal für alle auftretenden Lösungsmitteldämpfe und Gase. Außerdem ist der Einsatz eines FID an manchen Arbeitsplätzen wegen der Wasserstoffflamme und der mitzuführenden Druckgasflasche mit Wasserstoff nicht zulässig (Hebisch et al. 2012).

1.4.2. Infrarotspektrometer

In verschiedenen Untersuchungen erfolgte die Messung der Narkosegasexposition mittels photoakustischer Infrarotspektrometer (Hoerauf et al. 1999 a, Schiewe-Langgartner et al. 2005).

Die Infrarotspektrometrie (IR) beruht darauf, dass durch Absorption infraroter Strahlung im zu bestimmenden Molekül Schwingungen induziert werden. Zur quantitativen und qualitativen Bestimmung der interessierenden Stoffe können dabei die absorbierte Strahlungsenergie und die zugehörige Wellenlänge verwendet werden. Dass der Detektor nicht direkt mit den zu bestimmenden Stoffen in Kontakt kommt, ist ein wesentlicher Vorteil der IR- Messgeräte. Mittels optischer Teile sind nämlich Messzelle und Detektor voneinander getrennt. Somit können, ohne dass die Messvorrichtung in Mitleidenschaft gezogen wird, neben

permanenten Gasen und Lösungsmitteldämpfen auch korrosive und reaktive Gase und Dämpfe ggf. gleichzeitig und selektiv in der Arbeitsplatzluft bestimmt werden. Tragbare IR- Spektrometer sind zwar mobil, lassen jedoch aufgrund ihrer Abmessungen keine personengetragenen Messung am Beschäftigten zu. Die Arbeitsplatzluft durchströmt beim Einsatz eines IR- Spektrometers eine Messküvette. Üblicherweise wird dabei mit einer oder mehreren vorgegebenen Wellenzahlen gemessen. Eine nachträgliche Auswertung bisher nicht berücksichtigter Substanzen ist mittels Fourier- Transform- Technik (FTIR) möglich, da dabei das gesamte IR- Spektrum aufgezeichnet wird. Allerdings, wenn ein oder mehrere unbekannte Stoffe zusätzlich in der Arbeitsplatzluft auftreten, stößt diese Vorgehensweise an ihre Grenzen (Hebisch et al. 2012).

Die Modifikation mit einem photoakustischen Detektor kommt als besondere Form der Infrarotspektrometrie für die Arbeitsplatzüberwachung zum Einsatz. Druckänderungen werden dabei mit einem Mikrofon gemessen und lassen somit Rückschlüsse auf Art und Konzentration der untersuchten Moleküle zu. Die Vorteile der photoakustischen Spektrometrie liegen darin, dass keine Störsignale auftreten, kleine Messzellen wegen der kurzen Absorptionswege verwendet werden können und eine Messung bei Atmosphärendruck möglich ist (Hebisch et al. 2012).

1.4.3. Ionenmobilitätsspektrometrie

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) ist ein analytisches Messverfahren zum schnellen, selektiven und identifizierenden Nachweis von organischen Substanzen, die bei Raumtemperatur gasförmig in der Luft vorliegen. Dabei bewegen sich die durch ionisierte Wassermoleküle und Ladungstransfer erzeugten Ionen in einem elektrischen Feld entgegen der Strömungsrichtung eines Driftgases zur Detektorelektrode. Auf Grund unterschiedlicher Masse und Struktur erreichen die Ionen dabei unterschiedliche Driftgeschwindigkeiten, so dass sie in zeitlicher Abfolge zum Detektor gelangen. Für die zu bestimmenden Stoffe wird die daraus resultierende Ionenmobilität durch Kalibration ermittelt und in einer Datenbank

gespeichert. Die ermittelten Ionenmobilitäten können dann zur Identifizierung dieser Stoffe in der Arbeitsplatzluft verwendet werden. Die IMS benötigt keine Probenvorbereitung. Direkt in der Gasphase können flüchtige organische Verbindungen gemessen werden. Es können sowohl Summenparameter- wie die gemeinsam erfassbaren Stoffgruppen der Stickoxide oder Kohlenwasserstoffe- detektiert werden, oder, nach entsprechender Kalibration, auch Einzelstoffe bestimmt werden (Hebisch et al. 2012).

Die Anwendung der IMS- Geräte ist sehr vielfältig. Initial kamen sie im militärischen Bereich zum Einsatz. Sie wurden zur Detektion von Sprengstoffen, wie 2,6- Dinitrotoluene (DNT), 2,4,6- Trinitrotoluene (TNT) und Nitroglycerin (Lee et al. 2012), von Drogen wie z.B. Heroin und Kokain (Karasek et al. 1976) und von chemischen Kampfstoffen eingesetzt (Mäkinen et al. 2010). Unter anderem werden IMS- Geräte im medizinischen Bereich zur Atemluftdiagnostik eingesetzt. Somit können Emissionsspektren spezieller Bakterien in der Atemluft von Patienten detektiert werden. Dies könnte in der Zukunft zur Diagnostik von Infektionskrankheiten des Respirationstraktes verwendet werden (Ruzsányi 2005). Es gelang bereits, 15 human pathogene Keime anhand ihrer VOCs zu differenzieren, nachdem sie 24h auf einer Blutagar- Platte bebrütet worden waren. Alle Erregerstämme zeigten ein unterschiedliches Profil in ihren Mustern (Jünger et al. 2012). Ebenfalls war es möglich, *Aspergillus fumigatus* und vier *Candida*spezies mittels Gas- bzw. Massenspektrometrie zu unterscheiden (Perl et al. 2011). Außerdem kann ein IMS- Gerät zur Diagnostik von Lungenkarzinomen (Westhoff et al. 2009, Darwiche et a. 2011) oder der COPD eingesetzt werden (Hauschild et al. 2012). Auch gibt es erste Ansätze, Sarkoidose mittels Atemluftanalyse zu diagnostizieren (Westhoff et al. 2007). Ebenfalls gelang der Nachweis von Propofol in der Ausatemluft, welches mit der Serumpropofol- Konzentration korreliert (Perl et al. 2009). Es existieren verschiedene handliche Geräte auf dem Markt, die aufgrund ihres Gewichtes für den mobilen Einsatz, jedoch nicht für eine personengetragene Messung geeignet sind. Die absolute Nachweisgrenze liegt zwischen 100pg und 1ng und die relative Nachweisgrenze im unteren ppb- Bereich ($\mu g/m^3$) (Hebisch et al. 2012).

1.5. **Grundlagen der Ionenmobilitätsspektrometrie**

Dieses Kapitel über die Grundlagen der Ionenmobilitätsspektrometrie orientiert sich an der Monographie „*Ion mobility spectrometry*" von Eiceman und Karpas 2005.

Ein Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) besteht aus den Hauptkomponenten Ionisationsraum, Driftraum und Detektor (siehe Abbildung 4). Durch den Driftraum strömt ein Gas, welches als Driftgas bezeichnet wird, in Richtung des Ionisationsraums. Es bilden sich dort über eine Reaktionskette, bei der ß-Strahler als Ionisationsquelle verwendet werden, die sogenannten Reaktionsionen (protonierte Wassercluster). Bei der Einleitung eines zusätzlichen Analyten in den Ionisationsraum werden dessen Moleküle mittels Protonentransfer ionisiert.

Das elektrische Schaltgitter, welches den Ionisationsraum vom Driftraum trennt, öffnet sich periodisch, um dann jeweils einen Ionenschwarm in den Driftraum einzulassen. Dort wird mittels einer Widerstandskette von Ringen aus Metall und Isolationsmaterial ein homogenes elektrisches Feld erzeugt, in welchem sich die Ionen entlang der Feldlinien in Richtung des Detektors bewegen. Die Ionen kollidieren während ihrer Drift zum Detektor -abhängig von ihrer Form und Größe- mit den Driftgasmolekülen. Dadurch stellt sich für jedes Molekül eine charakteristische Driftgeschwindigkeit ein. Die für den Durchlauf der Driftstrecke von den Ionen benötigte Zeit ist das Maß für ihre Mobilität in dem verwendeten Gas. Diese Driftzeit wird in Millisekunden (ms) angegeben. Schließlich erhält man durch eine Normierung auf die Driftstrecke, das elektrische Feld sowie Druck und Temperatur die reduzierte Ionenmobilität (K_0).

Ein Aperturgitter, welches der kapazitiven Entkopplung der Ionen in der Driftstrecke und der Faraday-Platte dient, ist dem Detektor (im Allgemeinen Faraday- Platte) vorgeschaltet. Ein Signal, welches durch einen Strom-/Spannungswandler verstärkt wird, wird beim Auftreffen der Ionen auf die

Faraday- Platte erzeugt. Die Darstellung der verstärkten Signale erfolgt computergestützt. Dadurch entsteht ein Driftzeitspektrum, welches die Signalintensität in Abhängigkeit der Driftzeit wiedergibt. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung eines IMS.

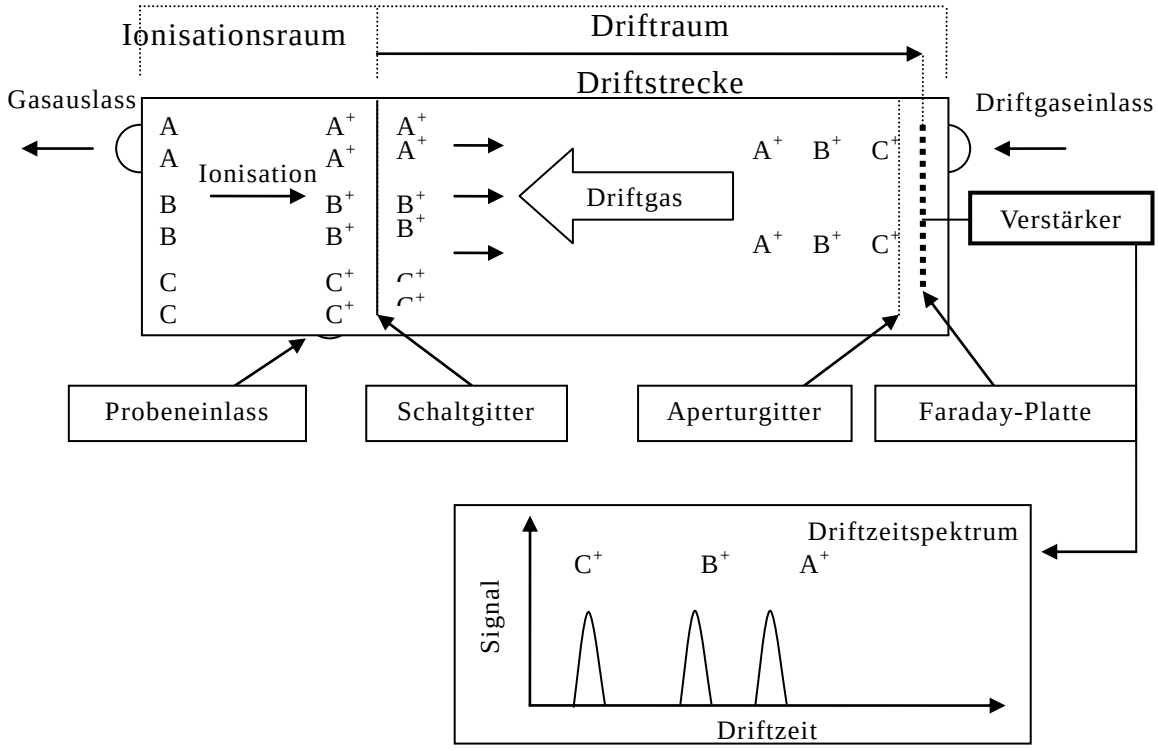

Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers. (vgl. Sielemann 1999, S.6) A, B, C kennzeichnen Analytmoleküle, A+, B+, C+ kennzeichnen ionisierte Analytmoleküle.

1.5.1. Ionisationsmethoden

In dem Ionisationsraum eines IMS können auf verschiedene Weise die Gase ionisiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein IMS verwendet, welches mittels einer radioaktiven ^{63}Nickel-Strahlungsquelle (550 MBq) β- Teilchen

(maximale Energie von 67 Kiloelektronenvolt) aussendet, die bei einer Kollision mit Gasmolekülen zu deren Ionisation führen. Weitere Ionisationsmethoden beruhen auf UV-Strahlungsquellen, Elektrospray, Laser oder Teilentladung. Wird wie in der vorliegenden Arbeit synthetische Luft (N_2+O_2 Synthetische Luft *Scientific*, Air Liquid, Düsseldorf, Deutschland) als Trägergas verwendet, ionisieren die β-Teilchen den molekularen Stickstoff (N_2) wie folgt:

$$N_2 + \beta^- \rightarrow N_2^+ + \beta` + e^- \qquad (2)$$

Hierbei entspricht β` einem β mit reduzierter Energie (Sielemann 1999).

Der ionisierte Stickstoff reagiert anschließend mit denen in der synthetischen Luft enthaltenen Spuren von Wassermolekülen, Ammoniak oder Stickstoffmonoxid. Als Ladungsträger entstehen prozentual am häufigsten $(H_2O)_*H^+$- Ionen neben $(H_2O)_*NO^+$ und $(H_2O)_*NH_4^+$. Die $(H_2O)_*H^+$- Ionen werden als Reaktionsionen bezeichnet, da sie beim Einbringen einer Probe in den Ionisationsraum als Reaktionspartner der Analytmoleküle fungieren. In einem IMS- Spektrum sind sie als Reaktionsionenpeak (RIP) sichtbar, ebenso wie die $(H_2O)_*NH_4^+$ als kleiner Peak links vom RIP. Die $(H_2O)_*NO^+$ sind nicht zu erkennen, da ihre Anzahl zu gering ist (siehe Abbildung 4).

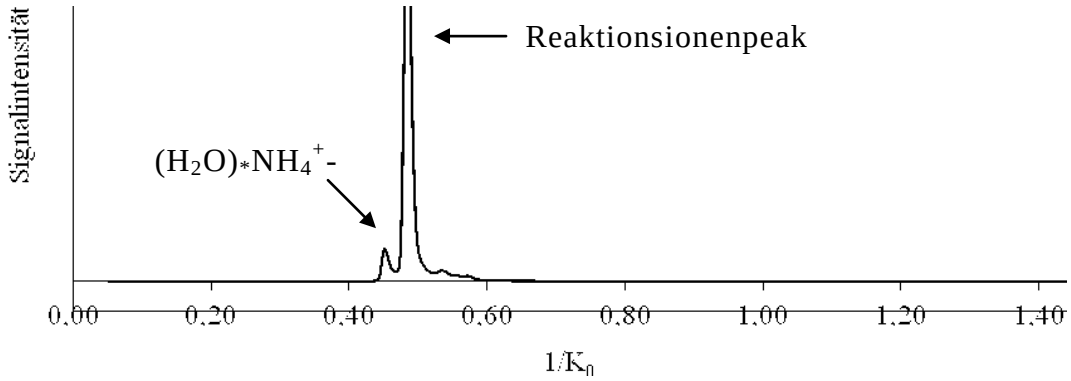

Abbildung 4: Ionenmobiltitätsspektrum des verwendeten IMS- Gerätes (vgl. Carstens 2009 S. 19).

Durch die höhere Protonenaffinität der Analytmoleküle (A), verglichen mit den Reaktionsionen, erfolgt durch Protonentransfer die Bildung der Analytionen (AH^+):

$$(H_2O)_xH^+ + A \rightarrow AH^+ + xH_2O \qquad (3)$$

In der Regel sind die so gebildeten Analytionen stabil, eine Dissoziation oder Fragmentierung tritt selten auf. Zur Bildung von Dimeren kann es auch abhängig von der Protonenaffinität und der Konzentration der Substanz kommen:

$$A + AH^+ \rightarrow A_2H^+ \qquad (4)$$

Auch die Bildung höherwertiger Polymere ist möglich.

1.5.2. Ionenmobilität in Gasen

Auf Grund der Beschleunigung der Ionen im elektrischen Feld und dem Abbremsen durch Kollisionen mit den neutralen Driftgasmolekülen führt die Mobilität der Ionen zu einer resultierenden mittleren Geschwindigkeit innerhalb der Driftstrecke. Diese Driftgeschwindigkeit v_d [cm/s] ist charakteristisch für das ionisierte Molekül (Masse, Form und Ladung). Bei einem homogenen elektrischen Feld innerhalb der Driftstrecke E_d [V/cm] besteht direkte Proportionalität zwischen v_d und E_d.

$$v_d = K \times E_d \quad (5)$$

Die Mobilität der Ionen wird als Proportionalitätskoeffizient K [cm²/Vs] bezeichnet. Aus der Länge der Driftstrecke l_d [cm] und der gemessenen Driftzeit t_d [s] bis zur Detektion errechnet sich die Geschwindigkeit v_d.

$$v_d = \frac{l_d}{t_d} \quad (6)$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung (6) lässt sich Gleichung (5) umformen zur direkten Bestimmung der Ionenmobilität K aus der gemessenen Driftzeit:

$$K = \frac{l_d}{t_d \times E_d} \quad (7)$$

Eine Änderung des Druckes p beziehungsweise der Temperatur T führt nach dem idealen Gasgesetz zu einer Änderung der Moleküldichte eines Gases. Folglich ist es

daher bei der Beurteilung der Ionenmobilitätsspektrometrie wichtig, die daraus resultierenden Veränderungen der Ionenmobilität K zu berücksichtigen. Durch die reduzierte Ionenmobilität K_0 [cm^2/Vs], welche die Einflüsse der Temperatur und des Druckes korrigiert (Standardbedingungen p_0 = 1013,2 hPa und T_0 = 273,2 K), wird eine bessere Vergleichbarkeit von Messergebnissen sichergestellt.

$$K^0 = \left(\frac{p}{p_0}\right)\left(\frac{T_0}{T}\right) \quad (8)$$

Die Mobilität der Ionen lässt sich unter Einbeziehung der gaskinetischen Gesetze wie folgt nach Revercomb und Mason über ihre 1975 postulierte Gleichung berechnen:

$$K = \frac{3}{16}\frac{q}{N}\left(\frac{m + M_m}{mM_m}\right)^{1/2}\left(\frac{2\pi}{k_B T_{eff}}\right)^{1/2}\frac{(1+\gamma)}{\Omega_d(T_{eff})} \quad (9)$$

Hierbei kennzeichnet q die Ladung des Ions, N die Molekülzahl des Driftgases, m die Ionenmasse, M_m die Masse der neutralen Driftgasmoleküle, k_B die Boltzmann-Konstante, T_{eff} die Temperatur des Driftgases, γ einen Korrekturfaktor, welcher für $m > M_m$ kleiner 0,02 ist, und $\Omega_d(T_{eff})$ den temperaturabhängigen Stoßquerschnitt zwischen den Ionen und Gasmolekülen. Die Mobilität von Ionen ist nach dieser Gleichung (9) abhängig von ihrer Masse und umgekehrt proportional zu ihrer Größe. Für atomare Ionen ist die Größe konstant und ihre Mobilität somit durch ihre Masse bestimmt. Da Molekülionen, welche die häufigsten Analytionen sind, einen größeren Stoßquerschnitt aufweisen, resultiert daraus auch eine geringere Mobilität.

Des Weiteren beeinflusst die spezifische Driftzeit der (Molekül-)Ionen die Diffusion. Eine gaußförmige Verteilung eines Ionenschwarms innerhalb der Driftstrecke führt zu einem Peakmaximum, welches die durchschnittliche Mobilität identischer Ionen bezeichnet (Sielemann 1999).

1.5.3. Kopplung der Ionenmobilitätsspektrometrie mit gaschromatographischen Techniken

Eine Vortrennung der Probe ist unerlässlich, um mittels IMS Bestandteile komplexer Gasgemische wie beispielsweise der Raumluft zu analysieren. Sonst könnte es zu chemischen Reaktionen und Clusterbildungen innerhalb der Ionisationskammer oder der Driftstrecke kommen. Die Auswertung selber würde durch mögliche Überlappung einzelner Peaks beeinträchtigt werden (Baumbach et al. 2000). Zusätzliche Identifizierungsmerkmale der einzelnen Substanzen werden durch die bei der gaschromatographischen Vortrennung entstehende Retentionszeit gewonnen.

Bereits kurz nach der Einführung der Ionenmobilitätsspektrometrie in die analytische Praxis erfolgte eine Kopplung an einen Gaschromatographen (Karasek und Keller 1972). Trotzdem, dass die dabei auftretenden Probleme durch verschiede technische Modifikationen behoben werden konnten, blieb die herkömmliche Gaschromatographie eine zeitintensive und nur bedingt miniaturisierbare Technik. Eine Alternative zur herkömmlichen Vortrennung stellt eine in der ehemaligen Sowjetunion entwickelte Multikapillarsäule (*Multi- Capillary-Column*, MCC) dar (Baumbach et al. 1997). Diese patentierte Technik besteht nach Herstellerangaben aus 900-1200 gebündelten Kapillaren mit einem jeweiligen Durchmesser von 43 µm und einer stationären Phase mit einer Filmdicke von 0,2 µm. Der weite Gasflussbereich der MCC von 5-250 mL/min entspricht im Vergleich zur herkömmlichen GC (0,4-1,5 mL/min) den gebräuchlichen Probengasflüssen eines IMS, was eine Kopplung vereinfacht. Der Betrieb ist im Gegensatz zur GC sowohl bei Raumtemperatur als auch bis zu 250°C möglich und es sind keine Temperaturprogramme notwendig. Bei konstanten Temperaturen erfolgt die

Auftrennung komplexer Gasgemische idealerweise innerhalb von Sekunden und ist spätestens nach wenigen Minuten abgeschlossen (Baumbach et al. 2000, Ruzsányi et al. 2005). Abbildung 5 zeigt einen Querschnitt durch eine in der Studie verwendete MCC.

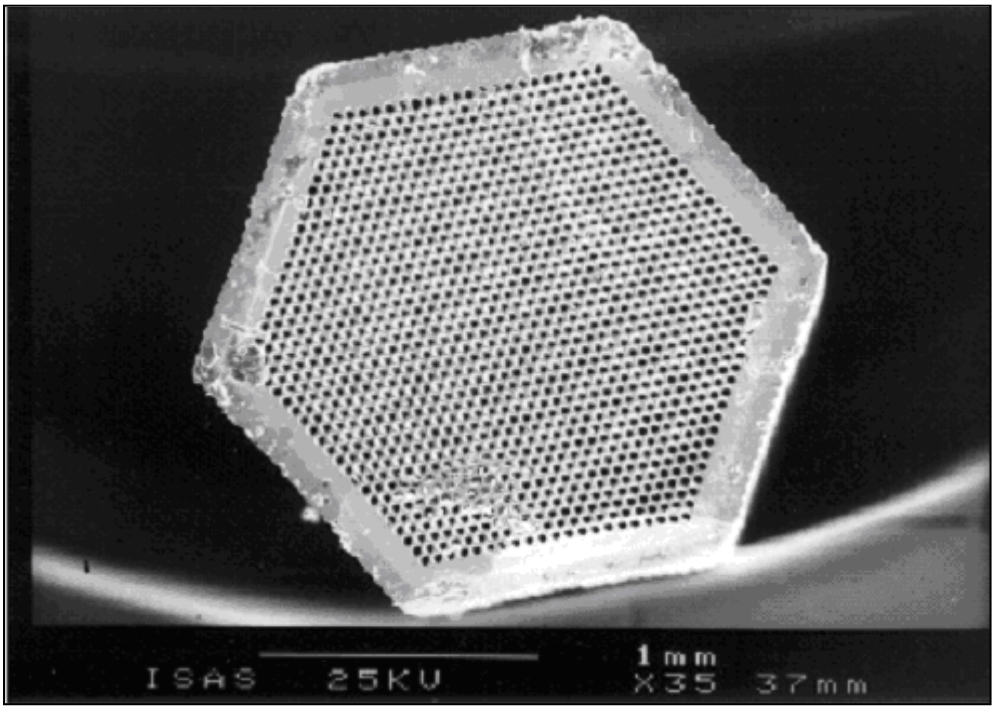

Abbildung 5: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule. MCC OV-5 der Firma Sibertech Ltd., Novosibirsk, Russland. (Vgl. Sielemann 1999 S. 18)

2. Methodik

2.1. **Verwendetes Ionenmobilitätsspektrometer**

Es handelte sich bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten IMS um einen im ISAS - *Institute for Analytical Sciences* in Dortmund entwickelten Prototypen zur Atemgasanalytik. Generell entsprach der Aufbau den in Kapitel 2 dargestellten Grundlagen eines Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometers (MCC- IMS) mit den im Folgenden erläuterten Spezifikationen.

Das IMS (Ionisationsraum, Driftstrecke und Detektor) war mit einer ^{63}Nickel-Strahlungsquelle ausgestattet. Der Driftraum, der aus Teflon angefertigt war, hatte eine Driftlänge von 12 cm. Durch in gleichen Abständen angeordnete Messing-Ringe an der Außenseite der Driftröhre wurde das homogene elektrische Feld (Driftspannung) in der Driftstrecke erzeugt.

Die Steuerung des IMS erfolgte durch eine im ISAS entwickelte Versorgungseinheit, mit welcher die Öffnungszeit und Impulsrate des Schaltgitters, die Driftspannung und die Polarität reguliert werden konnte. Eine Multikapillarsäule (MCC- OV- 5, Sibertech Ltd., Novosibirsk, Russland), welche durch einen konstanten Gasfluss (Trägergas) mit dem IMS verbunden war, wurde dem Probeneinlass in den Ionisationsraum vorgeschaltet. Die Multikapilarsäule hatte eine apolare Beschichtung OV- 5, welche eine hohe Temperaturgrenze hat. Die in der vorliegenden Studie verwendete 20 cm lange stabförmige Säule wies einen Durchmesser von 3 mm auf und konnte somit in einem transportablen IMS eingesetzt werden. Die apolare stationäre Phase der MCC setzte sich aus 95% Dimethylsiloxan und 5% Phenylsiloxan zusammen. Über eine externe digitale Steuereinheit (Säulenheizung) erfolgte die Temperaturregulierung der MCC zwischen 20°C und 70°C. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Einstellungsmöglichkeiten der Versorgungseinheit.

	Einstellung Sevofluran-Studie	*Minimum*	*Zwischenschritte*	*Maximum*
Gitter	Puls	Aus	Puls	Ein
Gitterimpulse	100 ms	25 ms	50 ms	100 ms
Gitteröffnungszeit	300 µs	30 µs	100 µs , 300 µs	1000 µs
Driftspannung	4,38 kV	0	stufenlos	5,0 kV
Polarität	Negativ	-		+
Säulenheizung	40°C	20°C	stufenlos	70°C

Tabelle 1: Übersicht über Einstellungen, Versorgungseinheit und Säulenheizung des verwendeten MCC- IMS.

Synthetische Luft (AirLiquid, Düsseldorf, Deutschland) wurde als Drift- und Trägergas verwendet. Extern über einen Mass- Flow- Controller erfolgte die Flusssteuerung. Durch den Mass- Flow- Controller wurde das MCC- IMS kontinuierlich mit synthetischer Luft über die Anschlüsse „Driftgas" (100 mL/min) und „Trägergas" (150 mL/min) versorgt. Die Gasanschlüsse des MCC- IMS waren mit Swagelok®-Fittings (Swagelok, Solon, Ohio, USA) versehen. Als Gasleitungen dienten Teflonschläuche mit einem Innendurchmesser von 1,6 mm (Firma Bohlender GmbH, Grünsfeld, Deutschland). Tabelle 2 zeigt die verwendeten Einstellungen.

Ionenquelle	^{63}Nickel β-Strahler, 550 MBq
Länge der Driftstrecke	12 cm
Elektrische Feldstärke	362 V/cm
Driftspannung	4,38 kV
Gitteröffnungszeit	300 µs
Drift- und Trägergas	Synthetische Luft
Driftgasfluss	100 mL/min
Trägergasfluss	150 mL/min
Säulentemperatur	40°C
Temperatur	Umgebungstemperatur
Druck	Umgebungsdruck

Tabelle 2: Hauptparameter des verwendeten MCC- IMS.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen den in der Studie verwendeten Prototypen MCC-IMS.

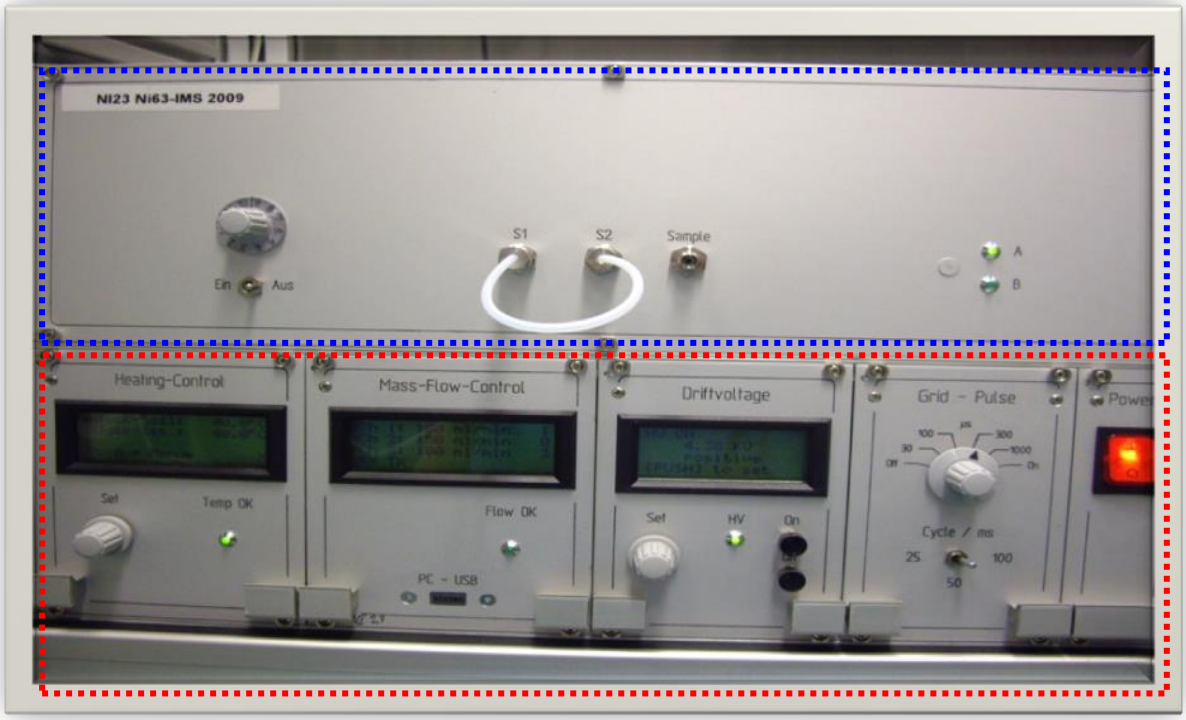

Abbildung 6: Frontansicht MCC- IMS. Blau markiert: Außenanschlüsse Gasversorgung, Pumpe, manuelle Ventilschaltung. Rot markiert: Versorgungseinheit mit den in Tabelle 3 dargestellten Einstelloptionen, nicht im Bild: Säulenheizung und Mass- Flow- Controller.

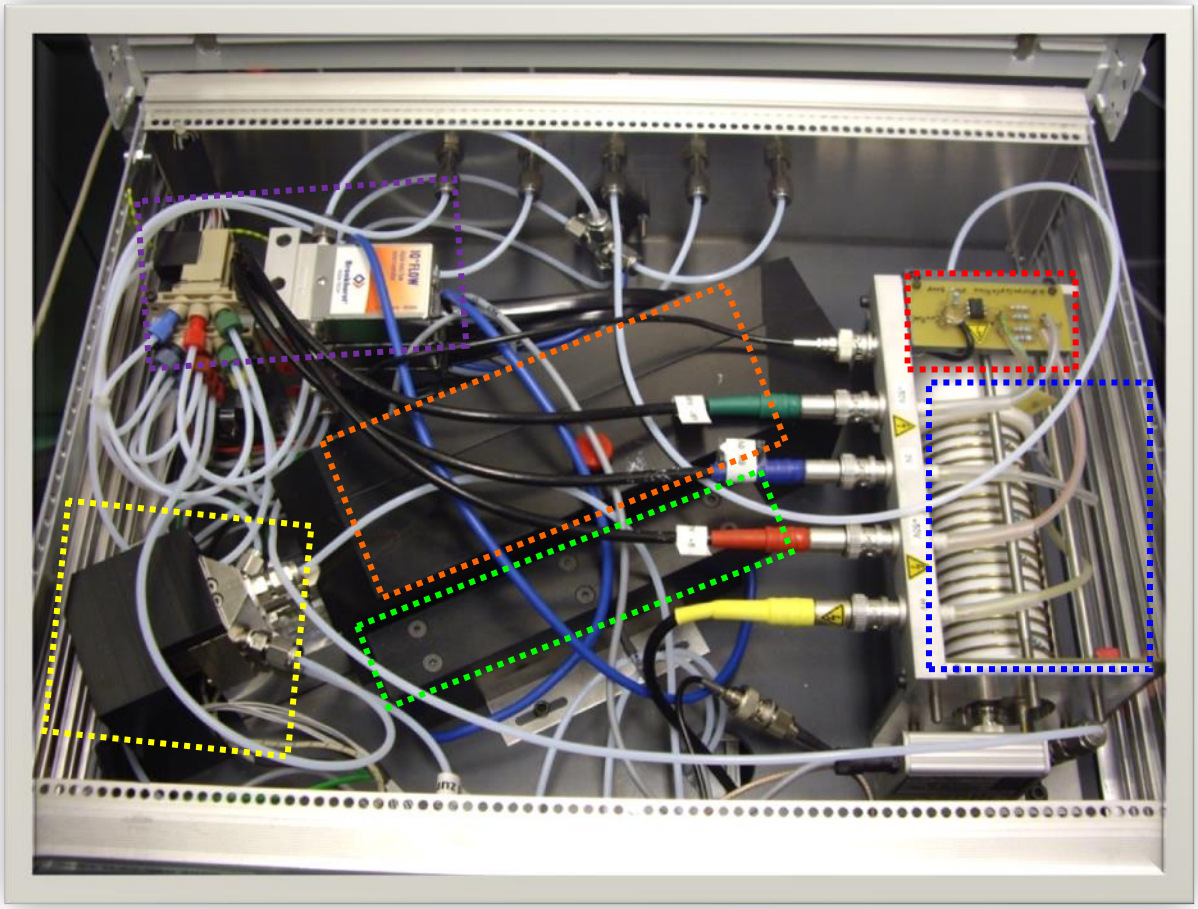

Abbildung 7: Innenansicht MCC- IMS. Blau markiert: Driftraum, rot markiert: Ionisationsraum, gelb markiert: 6- Wege- Ventil, orange markiert: Probenschleife beheizt, grün markiert: MCC, violett markiert: Mass- Flow- Controller.

Über eine so genannte Probenschleife (Volumen 8mL) wurde eine zu untersuchende Probe der MCC zu geführt. Eine 6- Wege- Ventilschaltung ermöglicht zwei unterschiedliche Gasflüsse für die Probenschleife (siehe Abbildungen 8 und 9).

Die Ventilstellung A, welche als die Grundstellung des Ventils gilt, kann zwei unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Sie ermöglicht einen kontinuierlichen Spülvorgang mit einem Gasfluss von 100 mL/min synthetischer Luft, welcher die Probenschleife durchläuft und über einen Ausgang als Abgas entweichen kann, ohne mit dem IMS in Kontakt zu treten. Somit kann durch die Reinhaltung der Probenschleife mit dem Spühlgas Verschmutzungen der Proben durch das System

minimiert werden. Des Weiteren erfolgt in Ventilstellung A das Spülen der Probenschleife mit der zu untersuchenden gasförmigen Probe. Dabei wird anstelle der synthetischen Luft die zu untersuchende Probe eingeleitet oder durch eine Pumpe am Anschluss „Abgas" angesogen. In Ventilstellung A gelangt neben dem Driftgas lediglich das Trägergas über die MCC in das IMS.

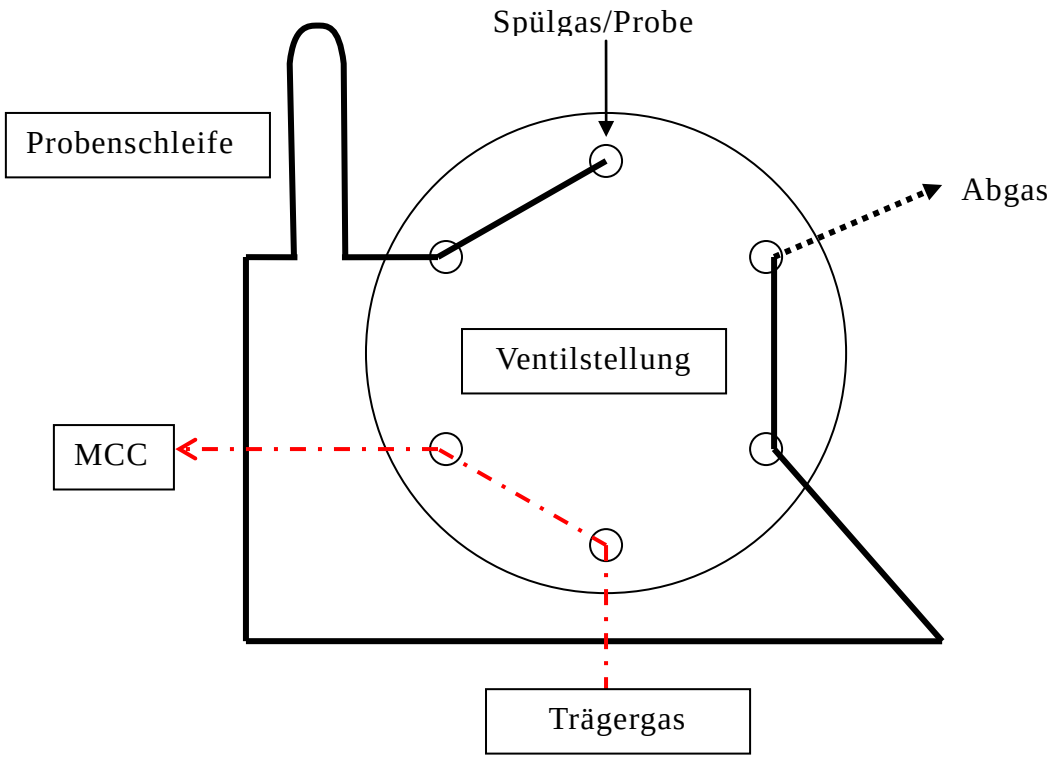

Abbildung 8: 6- Wege- Ventil, Ventilstellung A. Spülen der Probenschleife mit Probengas oder Spülgas, Trägergasfluss über die MCC in den Ionisationsraum des IMS (vgl. Carstens 2009 S. 28).

In der Ventilstellung B wird die Probe in die Multikapillarsäule injiziert, um sie anschließend im IMS zu analysieren. Durch das Umschalten auf Ventilstellung B wird der Glasfluss derart verändert, dass durch das Einströmen von Trägergas das Volumen der Probenschleife in die MCC ausgespült wird. In dieser Ventilstellung wird das Spülgas direkt in den Raum ausgeleitet. (Abbildung 9).

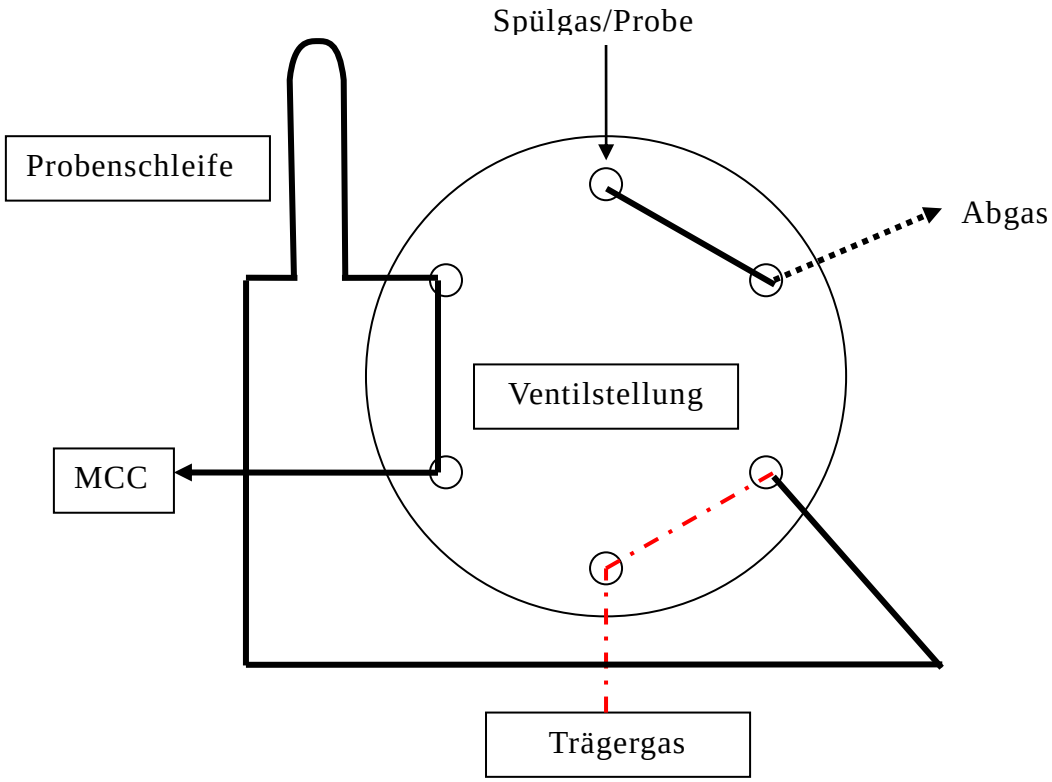

Abbildung 9: 6- Wege- Ventil, Ventilstellung B. Spülgas entweicht als Abgas in die Umgebung, Trägergas spült das Volumen der Probenschleife in die MCC (vgl. Carstens 2009 S. 29).

2.2. **Probennahme im Aufwachraum**

Über einen Zeitraum von 2 Tagen wurde an einem zentralen Ort im Aufwachraum das IMS- Gerät positioniert. Automatisch wurden dort stündlich Proben der Raumluft genommen und auf die Sevoflurankonzentration untersucht. Außerdem wurden die Patientenanzahl im Aufwachraum und deren Narkoseverfahren (TIVA oder balancierte Narkose) dokumentiert.

2.2.1. Technische Daten des Aufwachraums

Der Aufwachraum im Uniklinikum Göttingen hat eine Größe von 251,04 m². Nicht an der Patientenversorgung nehmen der Personalaufenthaltsraum mit 16,45 m² (Raum 01. C1 305), sowie die beiden Lagerräume mit insgesamt 20.9 m² (Raum 01.C1 494 bzw. 493), die Sanitäranlagen mit insgesamt 5,29 m² (Raum 01. C1

492 bzw. 491) und die Raumschleuse mit 16,45 m² (Raum 01. C1 325) teil (siehe Abbildung 10).

Im Raum 01.C1 307 wurden vorrangig präoperative Patienten überwacht.

Bei einer Raumhöhe von 2,85m beträgt das Raumvolumen 715,46 m³.

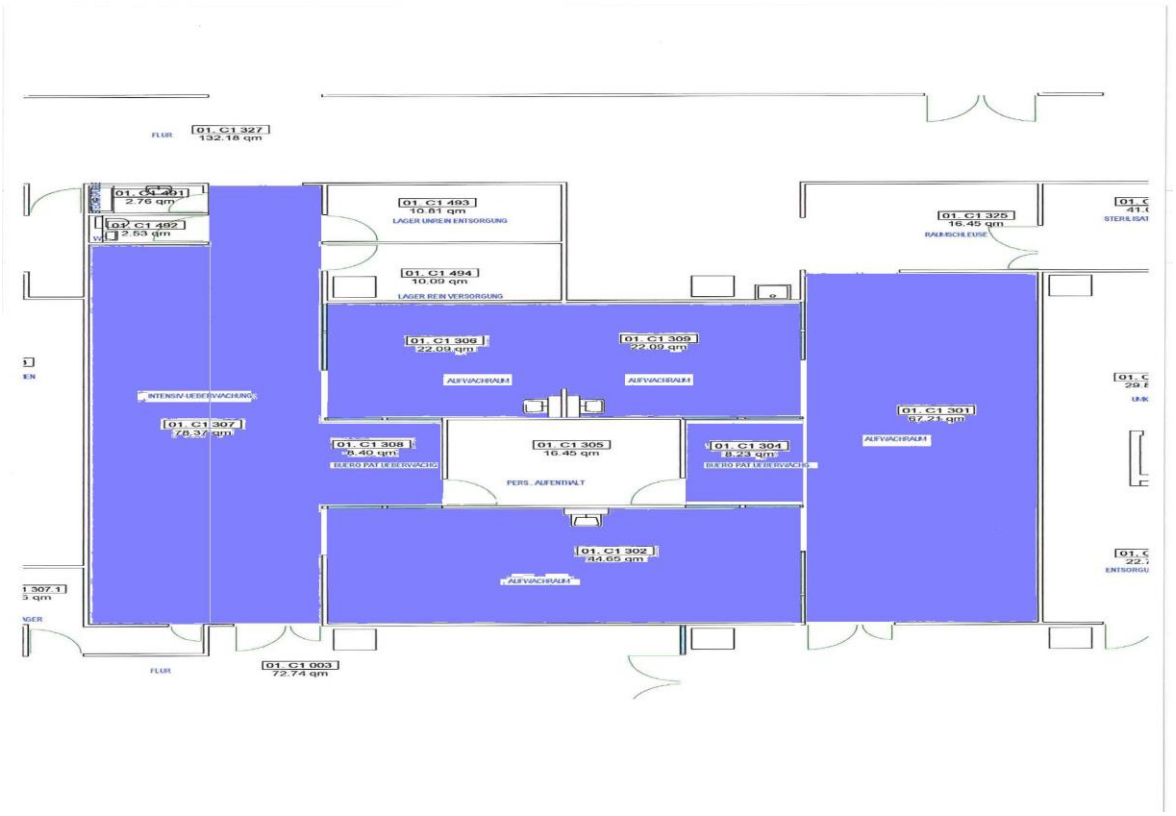

Abbildung 10: Plan des Aufwachraums

Die Lüftungsanlage lief in einem 24- stündigem Betrieb. Die Luft wurde mit 3900 m^3/h zugeführt und mit 3600 m^3/h abgesogen.

2.3. **Probennahme bei der Narkoseeinleitung via Maske in den Räumen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

An verschiedenen Tagen wurde in den ambulanten Operationsräumen der Abteilung Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie die Raumluftkonzentrationen bei inhalativer Narkoseeinleitung gemessen.

2.3.1. Technische Daten des Operationssaals der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Die ambulanten Operationssäle der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Uniklinikum Göttingen haben eine Größe von jeweils 36,96 m². Nicht an der Patientenversorgung nehmen der Personalaufenthaltsraum mit 12,25 m² (Raum 4.B2 392) sowie die beiden Einleitungsräume mit insgesamt 20,3 m² (Raum 4.B2 396 bzw. 386), die Waschräume mit insgesamt 11,9 m² (Raum 4. B2 384 bzw. 398) und die Entsorgungs bzw. Umkleideräume mit insgesamt 19,38 m² (Raum 4. B2 388 bzw. 390 bzw. 393 bzw. 394) teil (siehe Abbildung 11).

Bei einer Raumhöhe von 2,85 m beträgt das Raumvolumen jeweils 95,36 m³.

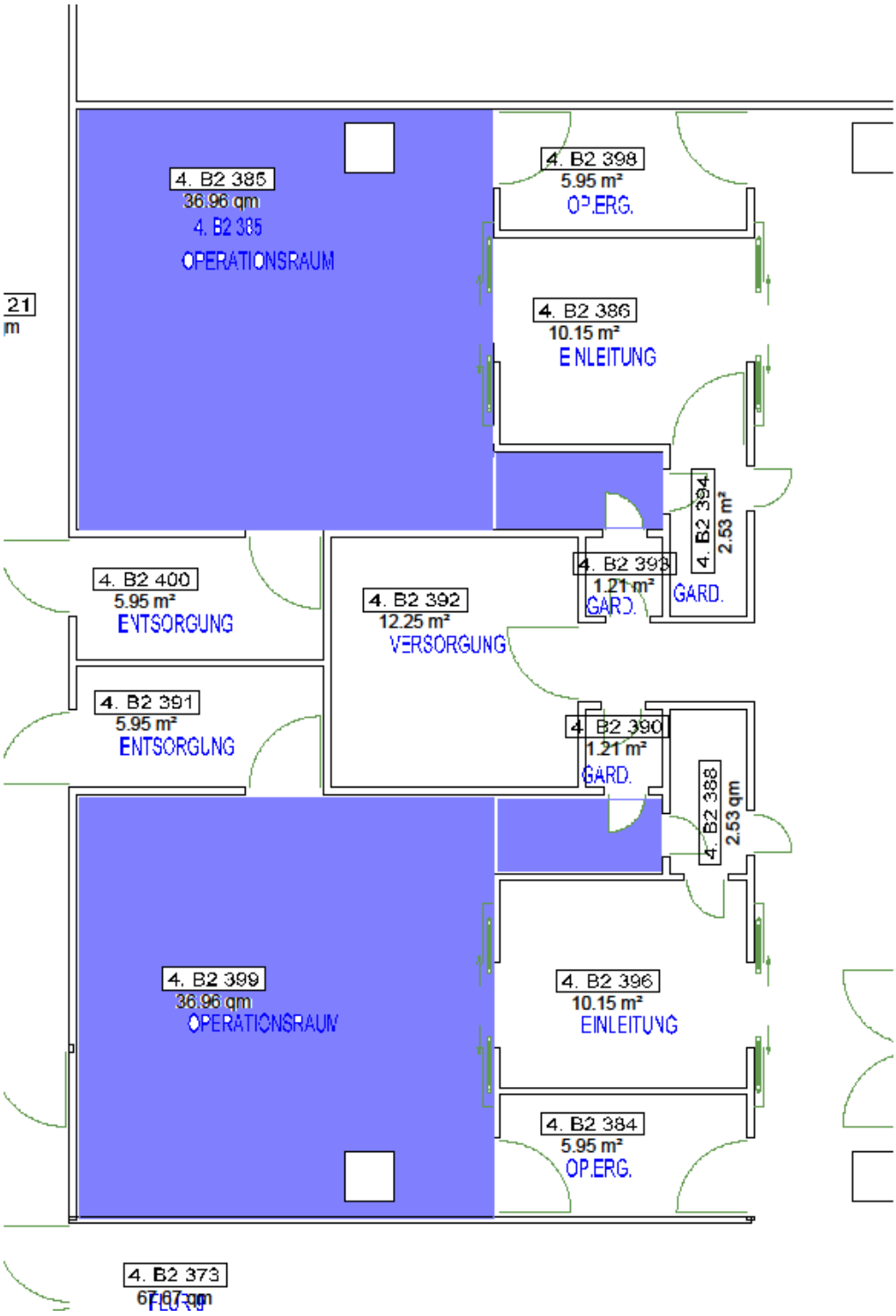

Abbildung 11: Plan der Operationssäle der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Die Lüftungsanlage lief in einem 24- stündigen Betrieb. Die Luft wurde mit 3900 m^3/h zugeführt und mit 3600 m^3/h abgesogen.

Außerdem verfügten die Operationssäle der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie über eine Narkosegasabsaugung mit 40 l/min, die direkt mit dem Überdruckventil verbunden war. Dadurch wurde überschüssiges Narkosegas, das von dem Patienten ausgeatmet wurde, aus dem Arbeitsraum entfernt. Zu Beginn eines Arbeitstages wurde sichergestellt, dass die Narkosegasabsaugung angeschlossen und in Betrieb war. In Deutschland sind die Instandsetzung und Wartung von Narkosegasabsaugungen nach der DIN 13260 vorgeschrieben (Marx et al. 1997).

2.3.2. Narkoseverfahren im Rahmen der inhalativen Narkoseeinleitung

Alle Narkosen wurden von verschiedenen Anästhesisten durchgeführt, um eine möglichst große Breite der Technik der inhalativen Maskennarkoseeinleitung zu erfassen. Die mindestens 4h nüchternen Kindern kamen in Begleitung ihrer Eltern und waren nicht medikamentös prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die inhalative Gabe von Sevofluran mit einem hohen Frischgasfluss. Nach Erlöschung des Lidreflexes wurde ein venöser Zugang etabliert. Anschließend wurde zur Narkosevertiefung das Medikament Disoprivan mit 2 mg/kg KG und das Opiat Remifentanil mit einer Laufrate von 0,5 µg/kg/min verwendet. Zusätzlich wurde zur Erleichterung der trachealen Intubation das Muskelrelaxans Rocoronium (Esmeron) in einer Dosis von 0,6 mg/kg i.v. verabreicht. Die Aufrechterhaltung der Narkose resultierte aus der kontinuierlichen Applikation von Disoprivan mit einer Dosis von 4-6 mg/kg KG/h und Remifentanil mit 0,2- 0,3 µg/kg/min nach klinischem Bedarf. Die Patienten wurden während der Narkose mit einer handelsüblichen Beatmungsmaschine (Cato, Dräger, Lübeck, Deutschland) ventiliert. Der eingestellte *AirFlow* (Frischgasfluss) mit einer inspiratorischen Sauerstoff Fraktion von 0,5 überschritt das Atemminutenvolumen, um eine Rückatmung zu verhindern. Die Messung wurde beim Öffnen des Sevofluranverdampfers mit hohem Frischgasfluss gestartet. Anschließend wurden alle 13-14 Minuten automatisch erneute Messungen vorgenommen. Nach jeder Messung wurde automatisch zunächst eine Reinigung des Gerätes durchgeführt, um eine Verfälschung der nächsten Messung durch Restbestände der Zielsubstanz zu verhindern.

2.4. **Datenerfassung und Verarbeitung**

Die Steuerung der Probennahme des MCC- IMS sowie die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe eines Notebooks (IBM, Lenovo R60) und einer im ISAS entwickelten Bedienungssoftware (qIMS v0.29). Die Messsignale, welche durch die Faraday-Platte des IMS erzeugt wurden, lagen im Nanoampere- Bereich und wurden mit Hilfe eines 10^{10}- Volt/Ampere- Strom- Spannungsumwandlers (Entwicklung ISAS) verstärkt. Durch eine Analog- Digital- Wandlerkarte (usbADC3, Entwicklung ISAS) wurde das verstärkte Signal digitalisiert und via USB-Anschluss übermittelt. Die Speicherung der Messdaten erfolgte als *„Comma Separated Values*" – *Files*, welche anschließend mit Hilfe einer Auswertungs- und Visualisierungssoftware (BB_IMSAnalyse v1.0, Entwicklung ISAS) ausgewertet wurden.

2.4.1. Visualisierung

Jeder Datensatz beinhaltete die drei erfassten Parameter Ionenmobilität, Retentionszeit und Signalintensität. Die Ionenmobilität wurde durch die Visualisierungssoftware als inverse reduzierte Ionenmobilität $1/K_0$ [Vs/cm^2] dargestellt. Diese Werte sind proportional zur tatsächlich gemessenen Driftzeit und die Auflösung der Achsen repräsentiert somit die tatsächliche gemessene Auflösung. Die Darstellung der Retentionszeit erfolgte in Sekunden und die der Signalintensität in Volt. Hieraus resultierte eine zweidimensionale Darstellung der Daten (Bödeker et al. 2008 a). Siehe dazu Abbildung 12.

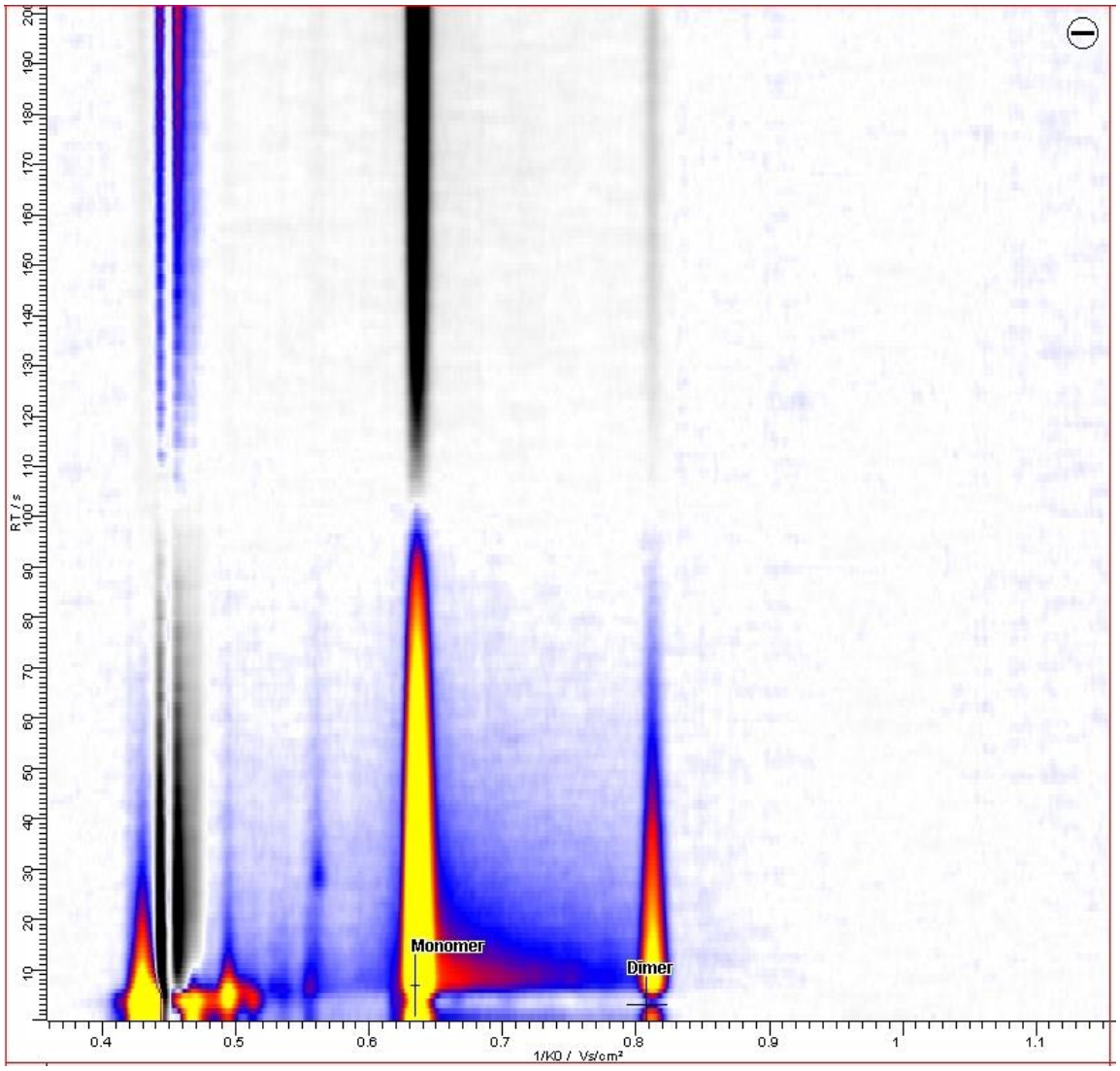

Abbildung 12: Zweidimensionale Darstellung der Messergebnisse mittels Visualisierungssoftware BB_IMSAnalyse 1.1. Die y- Achse zeigt die aus der Vortrennung durch die MCC resultierende Retentionszeit in Sekunden. Die X- Achse stellt die reduzierte Ionenmobilität in der Darstellung $1/K_0$ [Vs/cm^2] dar. Die Signalintensität in Volt wird zweifach in Bezug jeweils zur x- (unten) und y- Achse (rechts) dargestellt. Hier markiert für die Substanz Sevofluran der Monomer ($1/K_0$ 0,635; tR 7 sec.) und Dimer ($1/K_0$ 0,809; tR 3 sec.). Ebenso ist die relative Signalintensität aus der Farbe innerhalb der graphischen Darstellung abzulesen: gelb steht für die höchste Spannung, weiß steht für spannungsfrei.

2.4.2. Normierungsprozesse

Die Spektren wurden verschiedenen Normierungsprozessen unterzogen, um eine hohe Reliabilität und Validität der Daten zu gewährleisten.

Bereits bei der Datenerfassung erfolgte durch die Bedienungssoftware qIMS die Normierung der reduzierten Ionenmobilität. Die reduzierte Ionenmobilität der Reaktionsionen wurde hierfür als konstant betrachtet. Bei jeder Messung normierte die Software den Reaktionsionen- Peak auf eine identische reduzierte Ionenmobilität. Hierdurch konnte in einer 1200 Messungen umfassenden Studie für verschiedene Substanzen eine präzisere Bestimmung der substanzspezifischen reduzierten Ionenmobilität gezeigt werden. Die Standardabweichung konnte für alle untersuchten Substanzen deutlich reduziert werden (Vautz et al. 2009 a).

Die Normierung der Signalintensität und der Retentionszeit erfolgte durch die Auswertungs- und Visualisierungssoftware BB_IMSAnalyse. Die Signalintensität eines gesamten Spektrums wurde auf die Intensität des Reaktionsionen- Peaks von 1,0 Volt normiert. Das Signal von Benzothiazol wurde für die Normierung der Retentionszeit verwendet. In Atemgasanalysen verschiedener Patientenkollektive konnte diese Substanz konstant nachgewiesen werden. Bei den hier verwendeten Geräteeinstellungen lag die mittlere Retentionszeit von Benzothiazol bei 118,3 Sekunden. In multiplen Messungen konnten keine weiteren Substanzen in diesem Retentionszeitbereich (Benzothiazol- Region) nachgewiesen werden. In der Benzothiazol- Region ermittelte die Auswertungs- und Visualisierungssoftware das Signalmaximum und setzte dieses mit der mittleren Retentionszeit für Benzothiazol von 118,3 Sekunden gleich (Perl et al. 2010).

Als *Alignment* wurden zusammenfassend die Normierungsprozesse der reduzierten Ionenmobilität, die Retentionszeit und die Signalintensität bezeichnet. Die Datensätze wurden über das *Alignment* hinaus automatisch weiteren Normierungsprozessen unterzogen, mit dem Ziel, die Deutlichkeit des Substanz-Peaks zu erhöhen. Um Substanzen bereits bei geringer Menge und somit niedriger Signalintensität zu detektieren, war eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses erforderlich. Dies geschah durch Anwendung mathematischer Algorithmen (Bader et al. 2008).

2.4.3. Auswertung

Es war möglich durch das Programm BB_IMSAnalyse mehrere Spektren direkt miteinander zu vergleichen. Ein als IMS- Set bezeichneter Datensatz wurde hierfür aus den zu untersuchenden Spektren gebildet. Regionen innerhalb der Spektren, die miteinander verglichen wurden, konnten durch den Anwender für die Analyse festlegt werden. Binnen weniger Sekunden verglich die Software diese Region in allen Spektren des Datensatzes. Die maximale Signalintensität innerhalb der Region wurde durch die Software ermittelt und lieferte die zugehörige reduzierte Ionenmobilität und Retentionszeit. Die Ergebnisse der Vergleichsanalyse konnten visualisiert werden. Die Analyse zeigte, ob und mit welcher Signalintensität identische Substanzen in den jeweiligen Proben vorhanden waren (Bödeker et al. 2008 b).

2.5. **Kalibrationsreihe**

Vor Beginn der Messungen der Raumluft wurde für die eingesetzten Messtechniken MCC- IMS eine Kalibrationsreihe durchgeführt. Hierfür wurden definierte Mengen Sevofluran in dem jeweiligen Untersuchungsmedium (Luft) analysiert.

2.5.1. Kalibrationsreihe MCC- IMS

Für die Bestimmung der Sevofluran- Raumluftkonzentration mittels MCC- IMS wurde folgende Kalibrationsreihe durchgeführt. Mit Hilfe eines Kalibrationsgasgenerators (HovaCal 3834SP-VOC, Inspire Analytical Systems GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) wurden die hierfür benötigten Gasgemische mit definierten Sevofluran- Konzentrationen (C_{Gs}) erstellt. Es wurde als Kalibrationsgenerator der HovaCAL I mit extra großer Kapillare für die Kalibration von Sevofluran eingesetzt. Die ursprünglich zur Kontrolle von Emissionsüberwachung entwickelte Technik ermöglichte eine kontrollierte Anreicherung von Luft mit Wasser, Säuren, Laugen und organischen Lösungen (Vautz et al. 2009 b). Sevofluran wurde bei einer Luftfeuchtigkeit von 40 % mittels

MCC-^{63}Ni- IMS gemessen. In die aus Teflon bestehende Probenschleife des MCC-^{63}Ni- IMS wurden die Kalibrationsgase bei 40 °C mit einem Volumen von 8ml eingeleitet und analysiert. Synthetische Luft mit je 100 bzw. 150 ml/min wurde sowohl als Driftgas als auch Trägergas verwendet. Als Probegas wurde Stickstoff mit 150 ml/min hinzugenommen und es wurde über 38 Sekunden die Probenahme mit dem Sampling Programm aufgenommen.

Für die verschiedenen Konzentrationen wurden je 5 Messungen unter identischen Bedingungen durchgeführt.

Für die Quantifizierung des Sevofluran wurde das Peak- Maximum im negativen Modus bestimmt. Im positiven Modus waren keine Peaks zu sehen. Die Peak-Maxima wurden als Signalintensität in Volt [V] detektiert und mit der definierten Sevofluran- Konzentration [ppb] in Korrelation gesetzt. Das Bestimmtheitsmaß betrug 0,977 (siehe Abbildung 13).

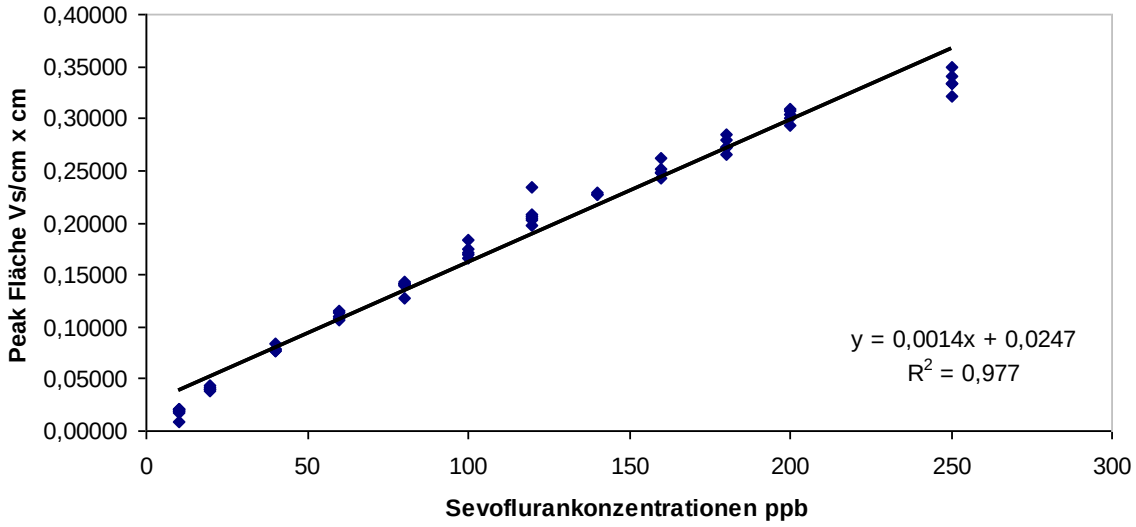

Abbildung 13: Signalintensitäten des Sevofluran Monomers (1/K_0 0,635 / tR 7 sec.) definierter Sevofluran- Konzentrationen

Um die Sevofluran- Konzentration in den höheren Konzentrationen besser an die *Peak Area* anzupassen, wandelten wir die lineare Gleichung in eine polynomische Gleichung um. Die Ergebnisse der Kalibrationsreihe ergaben eine polynomische Korrelation der 5. Ordnung zwischen den definierten Sevofluran- Konzentrationen (C_{GS}) und der aus der IMS- Analyse stammenden Peak- Fläche mit einem Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,993 (siehe Abbildung 14).

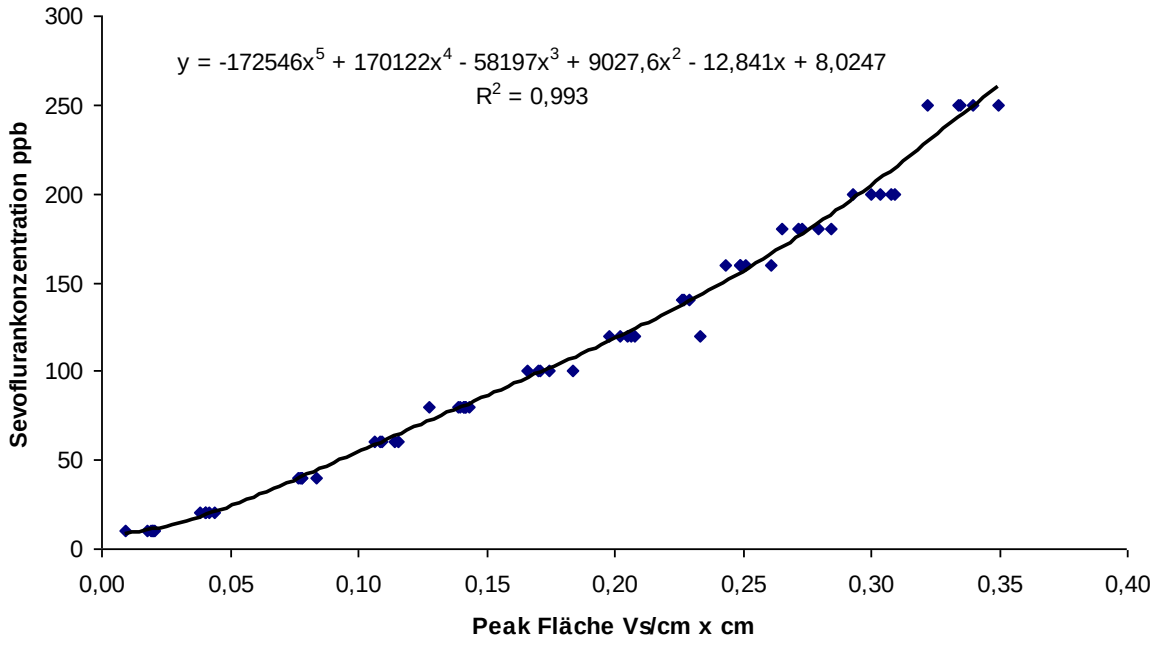

Abb. 14: Polynomische Korrelation zwischen definierten Sevofluran-Konzentrationen und der Peak- Fläche

Aus den erhobenen Daten wurden der mittlere $1/K_0$-Wert und die mittlere Retentionszeit für Sevofluran bestimmt. Der mittlere $1/K_0$-Wert für den Sevofluran-Monomer lag bei 0.635 und die mittlere Retentionszeit bei 7,0 Sekunden. Die Standardabweichung betrug 0,10 mit einem minimal Wert von 0,009 und einem maximal Wert von 0,35. Diese Werte lieferten für die Identifizierung des Sevofluran- Monomers in den Raumluftproben die zu erwartende *Peak Area*.

Für die definierten Sevofluran- Serumkonzentrationen zwischen 10 und 250 ppb wurden Signalintensitäten im Bereich 0,635 [Vs/cm^2] und 7,0 Sekunden gemessen. Zur Beurteilung der Messqualität der Kalibrationsreihe IMS wurde für

jede der definierten Konzentrationen die absolute und relative Standardabweichung bestimmt.

Zur Bestimmung der Sensitivität der Kalibrationsreihe MCC- IMS wurden die Nachweisgrenze (LOD, *limit of detection*) sowie die Quantifizierungsgrenze (LOQ, *limit of quantification*) bestimmt. Hierzu wurde das Signal-Rausch-Verhältnis multipler Null-Messungen an Patienten in der *Peak Area* gemittelt und die Standardabweichung berechnet. Das LOD wurde definiert als ein Signal größer der dreifachen und das LOQ größer der zehnfachen Standardabweichung (MacDougall und Crummett 1980).

Die Nachweisgrenze lag bei 0,0068 ppb, eine Quantifizierung war möglich ab 0,0189 ppb

2.5.2. Messprotokoll

Die Narkoseeinleitung erfolgte inhalativ mit Sevofluran mit einem MAC von 2,0 bis 2,5 Vol%. Zuvor wurden Null- Messungen (sogenannte „Feuchte Null in negativer Polarität", FN-) durchgeführt. Diese dienten der Überprüfung des Systems auf Kontaminationen, der Reinigung der Probenschleife und lieferten für die Auswertung eine Null- Referenz. Es erfolgte die Raumluft- Messung an dem Anästhesiearbeitsplatz, indem der Sensor an dem Beatmungsgerät befestigt wurde. Dieser wurde an das MCC- IMS angeschlossen. Die Bestimmung der Raumluftkonzentration von Sevofluran erfolgte basierend auf den Ergebnissen der Kalibrationsreihe MCC- IMS. Innerhalb der *Peak Area* wurde das Peak- Maximum bestimmt. Die Signalintensität diente der Berechnung der Sevofluran-Konzentration in ppm.

2.5.3. Schichtmittelwert

Die Berechnung des zeitgewichteten Mittelwerts (TWA, *time- weighted average*) als vergleichbare Größe wurde für jede Narkose nach folgender Formel berechnet:

$$\text{TWA} = \frac{c_1 * t_1 + c_2 * t_2 + \cdots c_n * t_n}{t_1 + t_2 + \cdots t_n}$$

Hierbei war $c_1 - c_n$ die Konzentration an einem Messpunkt für den Zeitraum $t_1 - t_n$. Die Summe dieser Konzentrationszeitprodukte wurde durch die Gesamtzeit dividiert. Daraus ergab sich der zeitgewichtete Mittelwert der Arbeitsplatzbelastung. Um daraus den Schichtmittelwert (TWA- S) zu berechnen, musste dieser, wenn die Expositionszeiträume kürzer als 8h waren, mit der tatsächlichen Expositionszeit ($t_{exp[h]}$) multipliziert und durch die normale Arbeitszeit von 8h dividiert werden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2011):

$$\text{TWA- S} = \frac{TWA * t_{exp[h]}}{8h}$$

So ergaben sich Schichtmittelwerte für jeden Messtag. Da die Messungen im Aufwachraum kontinuierlich über die Expositionszeit von 8h aufgezeichnet wurden, wurde dort lediglich der zeitgewichtete Mittelwert bestimmt. Im Gegensatz dazu betrugen die Expositionszeiten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie weniger als 8h und somit bestand keine kontinuierliche Exposition. Für diesen Bereich ohne kontinuierliche Exposition wurde ein Schichtmittelwert berechnet.

2.6. **Statistik**

Die Daten wurden, wenn nicht anderes gekennzeichnet, als Median (Minimum ↔ Maximum) präsentiert.

Die Auswertung der Kalibrationsreihen erfolgte durch Polynome der 5. Ordnung. Zur Ermittlung der Präzision der Kalibrationsreihen wurden die absolute und relative Standardabweichung bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von Statistica für Windows Version 8.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).

3. Ergebnisse

3.1. **Raumluftkonzentration von Sevofluran im Aufwachraum**

Die Messung der Sevofluran- Raumluftkonzentration im Aufwachraum erfolgte vom 27.10.2009 von 10Uhr bis zum 29.10.2009 um ca. 16Uhr. Der Mittelwert lag bei einer Sevofluran- Konzentration von 0,0279 ppm. Der Minimalwert lag bei 0,008 ppm und der Maximalwert bei 0,1702 ppm (siehe Abbildung 15).

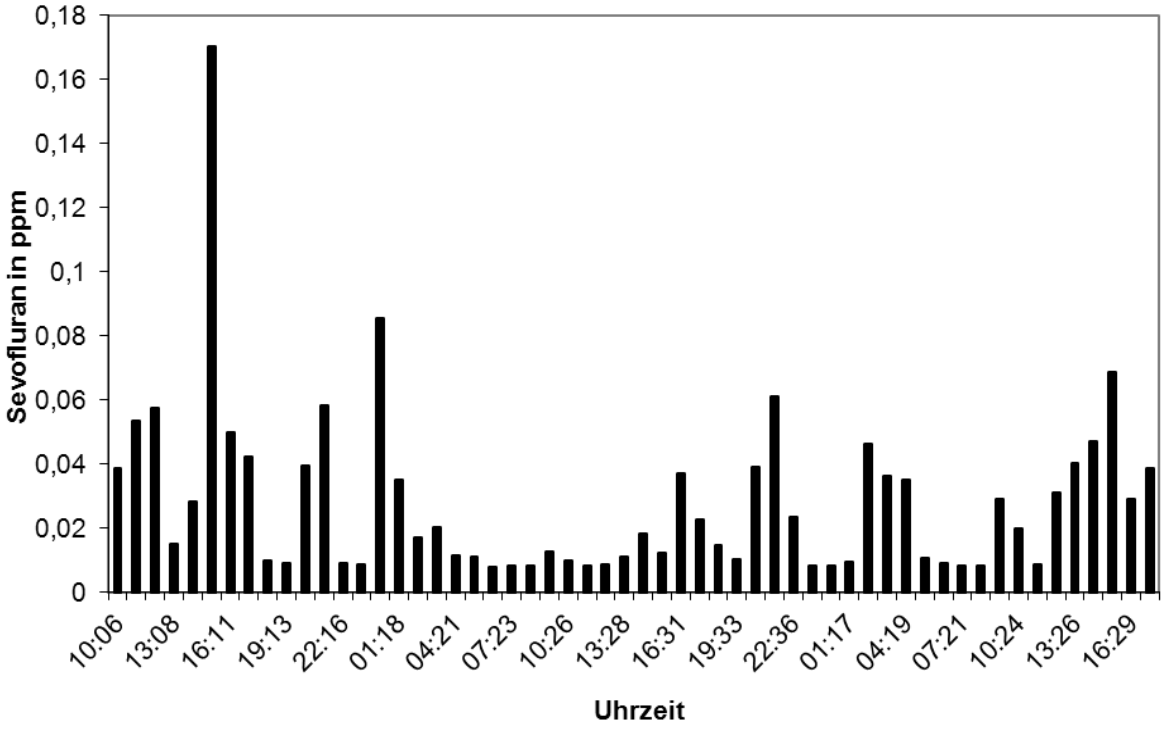

Abbildung 15: Sevofluran- Raumluftkonzentration [ppm] über die Zeitpunkte der Messung verteilt.

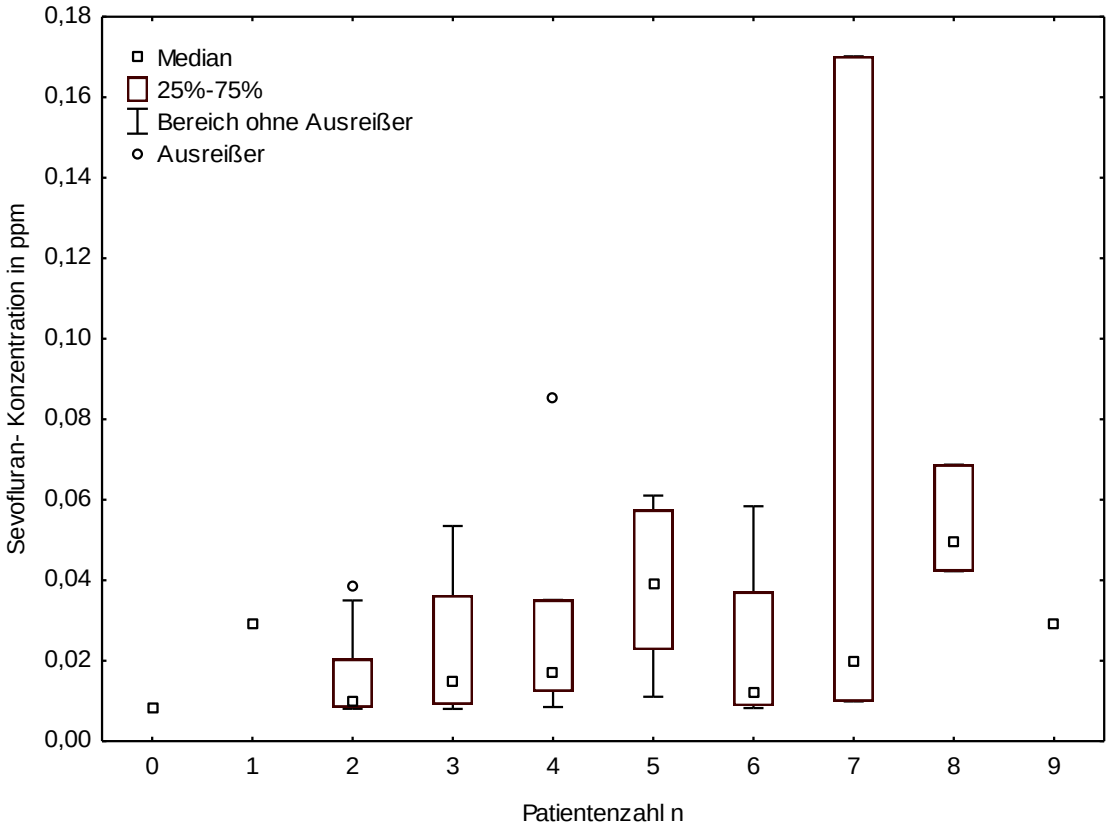

Abbildung 16: Sevofluran- Konzentration [ppm] in Abhängigkeit von der Patientenzahl n

3.1.1. Zeitgewichtete Mittelwerte für Sevofluran im Aufwachraum

Die über 2 Tage ermittelten Sevofluran- Konzentrationen wurden in Abhängigkeit von den Arbeitszeiten des Pflegepersonals dort in die verschiedenen Arbeitsschichten zusammengefasst. Aus den Werten wurde für jede Schicht der zeitgewichtete Mittelwert ermittelt. Der zeitgewichtete Mittelwert lag minimal bei 0,0093 ppm und maximal bei 0,0967 ppm. Der Mittelwert lag bei 0,0362 ppm (siehe Tabelle 3).

	TWA (ppm)
Frühdienst 27.10.2009	0,0399
Spätdienst 27.10.2009	0,0508
Nachtdienst 27.10./ 28.10.2009	0,0248
Frühdienst 28.10.2009	0,0093
Spätdienst 28.10.2009	0,0269
Nachtdienst 28.10./29.10.2009	0,0222
Frühdienst 29.10.2009	0,0193
Spätdienst 29.10.2009	0,0967

Tabelle 3: Zeitgewichteter Mittelwert für Sevofluran- Raumluftkonzentration im Aufwachraum

3.2. **Sevofluran- Messungen während der Maskeneinleitung**

Es wurden bei 12 Kindern im Alter von 1 Jahr bis 10 Jahren an verschiedenen Operationstagen wiederholte Messungen ab der Einleitung mittels inhalativer Sevoflurangabe durchgeführt. Die Messung wurde zu Beginn der Narkoseeinleitung gestartet und ca. alle 10 Minuten wiederholt. Die Anzahl der Messungen während einer Operation variierte durch die unterschiedliche Operationsdauer. Zwischen den einzelnen Messungen wurden jeweils Feuchte Nullen durchgeführt, um Verunreinigungen und somit falsch erhöhten Messwerte auszuschließen.

Die mittlere Sevofluran Konzentration lag bei 0,4602 ppm. Der Maximalwert betrug 3,1473 ppm, der Minimalwert betrug 0,0754 ppm (siehe Abbildung 17).

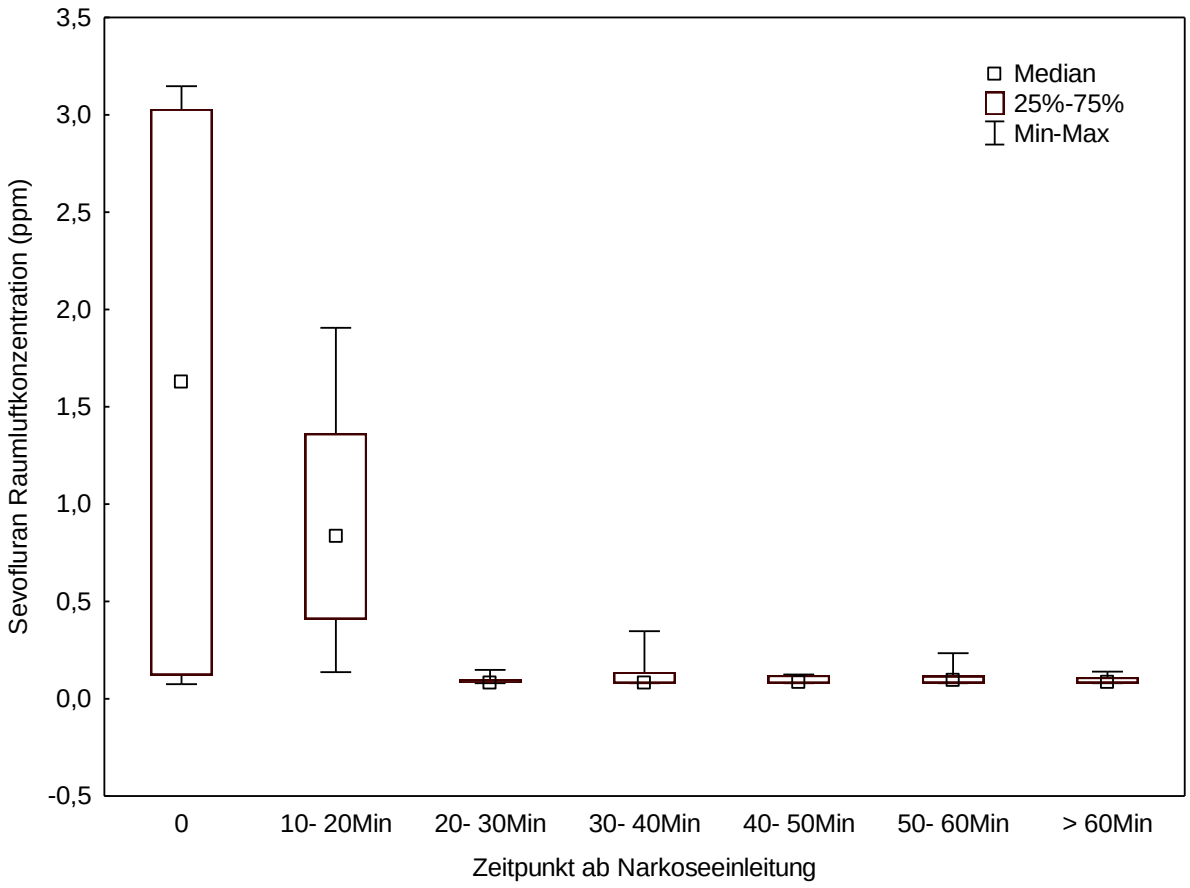

Abbildung 17: Sevofluran- Raumluftkonzentration [ppm] im Verlauf der Maskennarkose

3.2.1. Schichtmittelwerte für Sevofluran in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

An insgesamt 5 Messtagen wurde bei inhalativer Narkoseeinleitung gemessen. Um daraus die Arbeitsplatzbelastung zu objektivieren und vergleichen zu können, wurden für jeden Tag die Schichtmittelwerte errechnet. Der Mittelwert der Schichtmittelwerte lag bei 0,0131 ppm. Der Minimalwert betrug 0,0052 ppm, der Maximalwert 0,0365 ppm und die Standardabweichung bei 0,0118 ppm (siehe Tabelle 4).

	TWA (ppm)	TWA-S (ppm)
Tag 1	0,0391	0,0052
Tag 2	0,0230	0,009
Tag 3	0,0257	0,0069
Tag 4	0,0698	0,0365
Tag 5	0,0608	0,0077

Tabelle 4: Schichtmittelwerte für Sevofluran- Raumluftkonzentration im Verlauf der Maskennarkose

4. Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe der IMS- Analyse möglich ist, Sevofluran in der Raumluft zu detektieren und zu quantifizieren. Somit ist die Arbeitsplatzbelastung im Aufwachraum bzw. während einer Maskeneinleitung bei Kindern zu erfassen. Die in unserer Untersuchung gemessenen Schichtmittelwerte lagen unter den Grenzwertempfehlungen.

In den USA empfiehlt das National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) einen Grenzwert von Iso- oder Enfluran von 2 ppm (NIOSH 1977).

Das Amt für Arbeitsschutz empfiehlt, dass Arbeitsplatzbelastungen mit Isofluran im Mittel 10 ppm pro Arbeitsschicht bzw. 8- stündiger Exposition nicht überschritten werden dürfen (Amt für Arbeitsschutz 2006). Für das Anfang 1996 in Deutschland zugelassene Inhalationsanästhetikum Sevofluran sind noch keine maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) festgelegt worden. Es dürfte allerdings in Anlehnung an die in Deutschland geltende Grenzwertempfehlung für Isofluran von 10 ppm bei Monoexposition auch dieser Wert für Sevofluran empfohlen werden (Westphal et al. 1997). Weiterhin sieht die Gesetzgebung vor, dass der Grenzwert für einen Zeitraum von 30 Minuten nicht größer als das Doppelte der MAK (Kurzzeitbelastung) betragen darf, der Abstand zur nächsten Kurzzeitbelastung mindestens 90 Minuten betragen muss bei maximal 4 Kurzzeitbelastungen pro Schicht (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1996).

Die IMS- Analyse ist ein Messverfahren zum Nachweis von flüchtigen organischen Verbindungen im Bereich von ppb. Die Ionenmobilitätsspektren liegen innerhalb kürzester Zeit vor und die Ergebnisse sind reproduzierbar (Ruzsány 2005).

Viele Studien haben sich bereits mit der Exposition gegenüber Inhalationsanästhetika befasst. Allerdings bestand fast immer eine Mischexposition gegenüber volatilen Anästhetika und N_2O. Studien zur alleinigen Exposition gegenüber Sevofluran liegen für Bronchoskopien bei Kindern (Westphal et al. 1997) und für Sedierungen über Nasenmaske (Hoerauf et al. 1999 a) vor.

Damit ist die vorliegende Studie eine der ersten, die sich mit der alleinigen Arbeitsplatzbelastung durch Sevofluran während der Maskeneinleitungen bei Kindern beschäftigt.

Auch gab es bereits Datenerhebungen, die sich mit der Belastung des Personals im Aufwachraum gegenüber Inhalationsanästhetika beschäftigten. Auch da wurden nur Mischexpositionen von verschiedenen Inhalationsanästhetika erfasst (Sessler und Badgwell 1998, Westphal et al. 1998). Studien zur alleinigen Messung der Expositionshöhe von Sevofluran- Konzentrationen im Aufwachraum gab es bisher nicht.

4.1. **Identifizierung von Sevofluran in der Raumluft**

Der Nachweis von Sevofluran gelang bisher mit unterschiedlichen Verfahren. Sowohl der Flammenionisationsdetektor als auch das Infrarotspektrometer sind zur Arbeitsplatzüberwachung von Inhalationsanästhetika geeignet. Diese Studie beschreibt erstmals die Anwendung eines Ionenmobilitätsspektrometers zur Bestimmung der Raumluftkonzentration eines Narkosegases.

Der Flammenionisationsdetektor ist zwar mobil, jedoch nicht für die personengetragene Messung geeignet. Außerdem ist eine stoffspezifische Messung bei Mischbelastung durch mehrere volatile Anästhetika in der Arbeitsplatzluft nicht möglich. Somit liefert der Flammenionisationsdetektor in der Regel ein Summensignal für alle auftretenden Gase (Hebisch et al. 2012).

Zur Anwendung kam in verschiedenen Untersuchungen auch ein Infrarotspektrometer, mit welchem ebenfalls der Nachweis von Sevofluran in der Raumluft gelang (Westphal et al. 1997 und Hoerauf et al. 1997b). Die Nachweisgrenze für Sevofluran in der Raumluft beträgt bei diesem Messgerät 0,019 ppm (Schiewe- Langgartner et al. 2005).

Die Infrarotspektrometrie ist zwar auch mobil, lässt aber auch keine personengetragene Messung zu. Die Messung von Narkosegasen mittels Infrarotspektrometrie ist nur bei einem Gemisch aus Lachgas und volatilen

Anästhetika möglich, da Lachgas als Leitkomponente anzusehen ist. Werden ausschließlich volatile Anästhetika eingesetzt, ist eine messtechnische Überwachung der Narkosegaskonzentration mit Infrarotmessgeräten nicht möglich (Hebisch et al. 2012).

Das Ionenmobilitätsspektrometer ist im Gegensatz zum Flammenionisationsdetektor auch in der Lage, Einzelstoffe in Stoffgemischen zu bestimmen. Somit können Störeinflüsse oder Querempfindlichkeiten nahezu ausgeschlossen werden (Hebisch et al. 2012).

4.2. **Quantifizierung von Sevofluran in der Raumluft**

Neben der Identifizierung von Sevofluran in der Raumluft ist auch die quantitative Bestimmung notwendig. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass, ausgehend von der hohen Korrelation (r2 =0,993) aus der Kalibrationsreihe MCC-IMS, die Quantifizierung von Sevofluran in der Raumluft präzise möglich ist. Für die Kalibration haben wir ein Gasgemisch aus Sevofluran in unterschiedlichen Konzentrationen mit 40% Luftfeuchtigkeit in der synthetischen Luft verwendet. Somit ist die Quantifizierung des in der Raumluft nachgewiesenen Sevoflurans möglich, da somit die Vergleichbarkeit von Kalibrationsgas und Raumluft vorausgesetzt ist.

Um die Quantifizierung des Sevoflurans anhand der gemessenen Signalintensität zu standardisieren, wurde der Reaktionsionen- Peak als kontinuierliche, interne Kalibration genutzt (Carstens 2009). Die gemessene Signalintensität des Analyten wurde auf eine definierte Intensität (1 Volt) der Reaktionsionen korrigiert. Das auf diese Weise am RIP normierte Signal wurde über die Kalibrationsreihe zur Kalkulation der Analytmenge genutzt. Diese Methodik bietet somit nach der Kalibration die Möglichkeit einer präzisen Quantifizierung (Carstens 2009).

4.3. **Erfassung von anderen volatilen Substanzen**

Neben Sevofluran werden bei der Probennahme aus der Raumluft auch noch andere Substanzen und Metabolite erfasst und bestimmt. Die Quantifizierung von anderen Substanzen in der Raumluft kann durch die Erfassung möglicher Metabolite des Sevoflurans oder anderer volatiler Substanzen erschwert werden. Sevofluran wird zu etwa 5% metabolisiert. Der Rest wird unverändert abgeatmet. Beim Abbau in der Leber entstehen Hexafluoroisopropanol und anorganische Fluoridionen. Das Hexafluoroisopropanol wird als Glukuronsäure- Konjugat mit dem Urin ausgeschieden. Die Fluoridionen werden ebenfalls zum großen Teil renal eliminiert, aber auch in kalzifiziertem Gewebe (Knochen, Zähne) eingelagert oder auch über Schweiß und Faeces ausgeschieden (Nuscheler et al. 1998). Somit wird unsere Messung nicht durch diese Metabolite beeinflusst.

Hypothetisch gibt es das Problem, das sich Stoffe in ihrem Peak überlappen, da sie fast identische 1/ko und Tr haben. Somit wären die errechneten Peak- Maxima fälschlich erhöht. Dieses Problem trat bei uns nicht auf. Außerdem wurden zwischen jeder Messung Feuchte Nullen mit synthetischer Luft durchgeführt, um eine Verunreinigung des Systems und somit falsch erhöhte Messwerte auszuschließen.

4.4. **Aspekt „Zeit" in der Raumluftanalyse**

Mit Beginn der Maskeneinleitung wurde die Messung mittels IMS- Gerät gestartet. Dabei kam es zu einer Probenaufnahme aus der Raumluft am Arbeitsplatz des Anästhesisten über 60 Sekunden. Vor einer erneuten Messung ist die Probenschleife gespült worden, um eine Verunreinigung mit Sevofluran bei der nächsten Messung auszuschließen. Aus diesem Grund wurden die Messungen ca. alle 13- 14 Minuten vorgenommen, so dass auch noch höhere Sevoflurankonzentrationen tendenziell möglich sind, die aber nicht erfasst werden konnten. Somit wäre ein kontinuierliches Messverfahren gegenüber dem hier verwendeten diskontinuierlichen IMS- Verfahren von Vorteil gewesen.

4.5. **Aspekt „Standort" in der Raumluftanalyse**

Im Aufwachraum wurde das Gerät an einem zentralen Standort positioniert. Dabei war es natürlich unvermeidlich, dass es in einem unterschiedlichen Abstand zu den verschiedenen Bettenplätzen stand. Die gemessenen Sevofluran-Raumluftkonzentrationen können somit an den einzelnen Bettenplätzen prinzipiell höher liegen, gerade auch, wenn der Patient erst im Aufwachraum extubiert worden ist (siehe Abbildung 18). Somit repräsentiert die Messung lediglich die durchschnittliche Sevofluranbelastung an 2 Tagen. Da die Anzahl der Patienten jedoch an den verschiedenen Tagen der Woche stark variiert, ist die Messung fraglich repräsentativ und müsste für eine höhere Aussagekraft mindestens über 5 Tage unter der Woche durchgeführt werden.

Abbildung 18: Der Aufwachraum der Uniklinik Göttingen

In einer anderen Studie wurde über 12 Tage die Arbeitsplatzbelastung von Sevofluran und Desfluran im Aufwachraum erfasst. Dabei wurde eine Sevofluranbelastung von 3,2 +/- 0,62 ppm gemessen. Die Autoren gingen davon

aus, dass die Belastung des Personals höher gewesen sein konnte, aber nicht die zulässigen Grenzwerte überschritten hat (Westphal et al. 1998).

Im Operationssaal in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wurde die Probe am Arbeitsplatz des Anästhesisten auf Arbeitshöhe gewonnen. Bei der Intubation im Rahmen der Laryngoskopie besteht die Notwendigkeit, deutlich näher am Kopf des Patienten zu arbeiten. Dabei wurden die Kollegen wahrscheinlich noch höheren Sevofluran- Konzentrationen ausgesetzt als während der intermittierenden Messung am Arbeitsplatz detektiert wurde.

Denn zweifelsfrei ergeben sich auch innerhalb eines Raumes erhebliche Konzentrationsunterschiede. So werden beispielsweise bei Arbeiten in Nachbarschaft von Leckagen oder Tätigkeiten wie dem Befüllen von Verdampfern wesentlich höhere Mengen der Anästhetika aufgenommen, als dies bei gleichzeitiger Arbeit in anderen Bereichen der Fall ist (Conzen 1994). Die tatsächliche Belastung des Personals im Operationssaal oder im Aufwachraum ist somit stark unterschiedlich.

4.6. **Aspekt „Klimaanlage" in der Raumluftanalyse**

In der Uniklinik Göttingen sind alle Operationsräume und auch der Aufwachraum mit einer Klimaanlage ausgestattet. Diese Lüftungsanlage läuft in einem 24-stündigen Betrieb.

Bei Messungen der Arbeitsplatzbelastungen durch inhalative Anästhetika in einer osteuropäischen Universitätsklinik mit nahezu fehlender Klimatechnik wurden sehr hohe Arbeitsplatzbelastungen durch volatile Anästhetika und N_2O gefunden. Bei der ersten Messung 1996 mit einem photoakustischen Infrarotspektrometer lagen 89 % der gemessenen Lachgaswerte über dem europäischen Grenzwert von 100 ppm, während 1997 nach Einbau einer Klimaanlage nur noch 50 % der Werte über diesem Limit lagen. Die Werte für Halothan und Isofluran lagen bereits 1996 unter 5 bzw 10 ppm, konnten aber unter der neuen Klimatechnik noch weiter reduziert werden (Wiesner et al. 2001).

Sind die technischen Voraussetzungen nicht optimal, wird z.B. in einem nicht oder nur unzureichend klimatisierten Raum eine Narkose mit einem volatilen Anästhetikum und einem halboffenen Beatmungsgerät durchgeführt, so steigt die Arbeitsplatzbelastung deutlich an (Westphal et al. 1997).

Ebenfalls eine deutliche Kontamination des Arbeitsplatzes wurde bei Anästhesien mit Sevofluran zur diagnostischen Bronchoskopie mit starrem Rohr beschrieben. Hier wurden in einem Raum ohne Klimatechnik beim Anästhesisten Werte über 40 ppm, beim Bronchoskopieren über 50 ppm gemessen. Unter suffizienter Klimatechnik wurden im Mittel ca. 15- 25 ppm gemessen (Westphal et al 1997).

Somit stellen raumlufttechnische Anlagen einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion der Arbeitsplatzbelastung dar. Die Luftwechselrate in Operationssälen ist nach DIN 1946, Teil 4 geregelt (Deutsches Institut für Normung e.V. 2008). Während ursprünglich für den Betrieb von Klimaanlagen in Krankenhäusern nur Frischluft zugelassen war, ist seit 1989 die Zumischung von Umluft gestattet, wenn die Mindestzufuhr von Frischluft 1200 m^3 pro Stunde beträgt. Trotz hoher Luftwechselraten ist aber nicht ausgeschlossen, dass der Anästhesie- Arbeitsplatz durch Abdecktücher und Geräte unter Umständen teilweise vom Luftaustausch ausgeschlossen bleibt. Dies ist bei Messungen der Arbeitsplatzbelastung zu berücksichtigen. Auch im Aufwachraum muss für einen ausreichenden Raumluftwechsel gesorgt werden (Hobbahn et al 1998). In der Uniklinik Göttingen wird über die Klimaanlage die Luft mit 3900 m^3/h zugeführt und mit 3600 m^3/h abgesogen.

4.7. **Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien**

2005 wurde untersucht, ob durch den Verzicht von N_2O eine höhere Exposition gegenüber volatilen Anästhetika wie Sevofluran besteht. Es wurden sowohl Raumluftkonzentrationen mithilfe einer photoakustischen Infrarotspektrometrie als auch personenbezogene Exposition mittels Diffusionssammler im Einatembereich gemessen. Man fand Sevofluran- Konzentrationen bei der Einleitung am Kopf des Patienten zwischen 0,02- 1,62 ppm (Median 0,21 ppm). Bei der

personenbezogenen Messung für 14 Anästhesisten lagen die Werte zwischen 0,08-2,24 ppm (Median 0,19 ppm) (Schiewe- Langgartner et al. 2005). Somit waren diese Ergebnisse ähnlich den unseren.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen in der Literatur finden sich ähnliche Werte, allerdings lagen in diesen Untersuchungen fast immer Mischexpositionen gegenüber Sevofluran und N_2O vor. So in einer Untersuchung zur Arbeitsplatzbelastung des Personals, in der mittels Photoakustischen Infrarotspektrometers in verschiedenen klimatisierten Operationssälen und im nicht klimatisierten Untersuchungsraum der Kinderklinik Messungen im Einatmungsbereich des Anästhesisten durchgeführt wurden. Zur Anästhesie wurden dort Sevofluran bzw. Desfluran und N_2O verwendet. Die Schichtmittelwerte lagen hier für Sevofluran im klimatisierten Herz- Thorax- OP bei 0,01 ppm +/- 0,002. Im nicht- klimatisierten Untersuchungsraum der Kinderklinik allerdings bei 3,07 ppm +/- 0,97 (Byhan et al. 1999).

Eine andere Untersuchung dieser Arbeitsgruppe von Byhan et al. beschäftigt sich mit der Exposition des Anästhesisten in der Kinderanästhesie bei inhalativer Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose mit Sevofluran und N_2O. Die höchsten durchschnittlichen Konzentrationen während der Einleitungsphase betrugen für Sevofluran 3.35 +/- 4.23 ppm. Aufgrund der kurzen Einleitungsphase zur Gesamtnarkosedauer war die Gesamtexposition sehr gering, und die Autoren gehen davon aus, dass eine inhalative Einleitung in der Kinderanästhesie unter modernen Arbeitsplatzbedingungen die Gesundheit des Personals nicht beeinträchtigt (Byhahn et al. 2000).

Während der inhalativen Einleitung bei Kindern entweder mit Sevofluran und N_2O oder mit Halothan und N_2O lagen die Arbeitsplatzkonzentration der beiden halogenierten Inhalationsanästhetika, die mit einem photoakustischen Infrarotspektrometer gemessen wurden, bei 3,7- 11,9 ppm für Sevofluran und 2,2- 18,2 ppm für Halothan. Der Median betrug 5,4 ppm. Schichtmittelwerte wurden nicht bestimmt. Aus dieser Untersuchung ging hervor, dass die Hauptarbeitsplatzbelastung durch volatile Anästhetika während der Maskeneinleitung mit Sevofluran entsteht. Nach der endotrachealen Intubation

sind die Konzentrationen genauso gering wie bei Narkosen von Erwachsenen (Hoerauf et al. 1997 a).

Wenn erst nach intravenöser Narkoseinduktion mit Intubation inhalative Anästhetika wie Sevofluran und N_2O zum Einsatz kamen, so lagen die Konzentrationen für Sevofluran bei 0,13- 1,95 ppm für den Anästhesisten. Der Schichtmittelwert für den Anästhesisten betrug 0,49 ppm und lag somit unterhalb der Empfehlungen des NIOSH (Hoerauf et al. 1997b).

Eine Messung der Exposition bei unterschiedlichen Formen der inhalativen Einleitung mit Sevofluran und N_2O, entweder mit Rückatmungsbeutel oder Kreissystem, ergab erhöhte Sevofluran- und N_2O Konzentrationen. Während der inhalativen Einleitung wurden Sevofluranwerte gemessen, die 20 ppm überschritten. Der Median- Wert bei der Narkoseaufrechterhaltung betrug 2 ppm für Sevofluran. Somit wurden bei der inhalativen Einleitung die NIOSH- Richtwerte von 2 ppm überschritten (Hoerauf et al. 1999 b).

Studien zur alleinigen Exposition gegenüber Sevofluran, also ohne N_2O, liegen für Bronchoskopien bei Kindern (Westphal et al. 1997) und für Sedierung über eine Nasenmaske (Hoerauf et al. 1999 a) vor. In der Arbeit über Bronchoskopien bei Kindern konnte gezeigt werden, dass mit einer suffizienten Klimatechnik die Arbeitsplatzbelastung deutlich gesenkt werden konnte. Die durchschnittlichen Expositionswerte im Raum ohne Klimatechnik lagen während der Narkosen für den Anästhesisten über 40 ppm und für den Kinderarzt über 50 ppm. Unter suffizienter Klimatechnik kam es zwar zu einer schnellen Abnahme der gemessenen Konzentrationen von Sevofluran auf einen Durchschnittswert von 0,4 ppm während der Einleitung und 15 ppm während der Narkose. Unerwünscht hohe Konzentrationen konnten allerdings z.B. bei der Bronchoskopie nicht verhindert werden. Bei der Sedierung mit Sevofluran über Nasenmaske lag die durchschnittliche Narkosegaskonzentration bei 0,36 ppm. Der Schichtmittelwert TWA- S betrug 0,58 ppm. Somit waren die Ergebnisse unseren ähnlich und es konnte festgestellt werden, dass eine Sedierung über Nasenmaske nicht mit einer hohen Arbeitslatzbelastung einhergeht.

Publikation	**Meßverfahren**	**Meßort/ Narkose Einleitung**	**Anästhetikum**	**Sevofluran Konzen tration /TWA-S**
2005 Schiewe- Langgartner et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	OP Saal (Kopf des Patienten in der Einleitung)	Sevofluran	0,02- 1,62 ppm (TWA-S)
	Diffusionssammler	Eingriffsräume (Kopf des Patienten, Narkosegerät)	Sevofluran	0,08- 2,24 ppm (TWA-S)
1999 Byhahn et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	Atemzone des Anästhesisten Herz- Thorax OP mit Klimaanlage	Sevofluran (Desfluran, Lachgas)	0,01 ppm (TWA-S)
		Kinderklinik ohne Klimaanlage		3,07 ppm (TWA-S)
2000 Byhahn et al.	Direktanzeigendes Infrarotspektrometer	Atemzone des Anästhesisten	Sevofluran, Lachgas	3,35 +/- 4,23 ppm
1997a Hoerauf et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	OP Saal (Kopf des Anästhesisten und in 4m Abstand)	Sevofluran (N_2O, Halothan)	3,7- 11,9 ppm
1997b Hoerauf et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	Atemzone des Anästhesisten	Sevofluran, Lachgas	0,49 ppm (TWA-S)
1999 Hoerauf et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	Atemzone des Anästhesisten	Sevofluran, Lachgas	>20 ppm
1997 Westphal et al.	Direktanzeigendes infrarotspektrometer	Umgebung des Anästhesisten (ohne Klimatechnik)	Sevofluran	15 ppm (Einleitung) 45,3 ppm (Narkose)

		Umgebung des Anästhesisten (mit Klimatechnik)	Sevofluran	0,4 ppm (Einleitung) 15 ppm (Narkose)
1999a Hoerauf et al.	Photoakustisches Infrarotspektrometer	Kopf des Anästhesisten	Sevofluran	0,58 ppm (TWA-S)

Tabelle 5: Ergebnisse anderer Untersuchungen

In den Studien zur Belastung des Personals im Aufwachraum wurden zum einen die Arbeitsplatzkonzentrationen von Lachgas (Hoerauf et al. 1995) oder Isofluran und Desfluran (Sessler et al. 1998) untersucht. Zum anderen wurde Sevofluran in zwei Studien zusammen mit anderen Inhalationsanästhetika erfasst. In einer wurde die Arbeitsplatzbelastung von Sevofluran zusammen mit Desfluran im Aufwachraum gemessen. In dieser Studie lagen die Sevofluran- Konzentrationen bei 3,2 +/- 0,62 ppm und somit höher als in unserer Messung (Westphal et al. 1998). In der zweiten Erhebung wurde die Raumluftkonzentration von Sevofluran zusammen mit Desfluran und Lachgas im Aufwachraum festgestellt. Dabei lag die Sevofluran- Konzentration bei 1,66 +/- 0,23 ppm (Byhahn et al. 1999). In beiden Studien lagen die gemessenen Konzentrationen über den von uns gemessenen Bereichen, aber trotzdem konnte keine Arbeitsplatzgefährdung festgestellt werden. Studien zur alleinigen Messung der Expositionshöhe von Sevofluran-Konzentrationen im Aufwachraum gab es bisher nicht.

4.8. **Gibt es eine gefährliche Exposition der Mitarbeiter in Göttingen?**

Es wurden in der Vergangenheit von verschiedenen Gesundheitsbehörden Grenzwerte und Empfehlungen erstellt, die bei 8- stündiger Exposition nicht überschritten werden sollten, um das Risiko von Gesundheitsschäden möglichst gering zu halten. Für das 1996 in Deutschland zugelassene Sevofluran sind noch keine maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen festgelegt worden. Allerdings dürfte der in Deutschland geltende Wert von 10 ppm für Isofluran bei Monoexposition auch für Sevofluran empfohlen werden (Westphal et al. 1997). Das National

Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in den USA empfiehlt einen Grenzwert für Iso- und Enfluran von 2 ppm (NIOSH 1997).

Im Aufwachraum wurden Expositionswerte zwischen 0,008 ppm und 0,1708 ppm gefunden. Der Mittelwert lag bei 0,0279 ppm. Die Konzentrationen schwankten im Tagesverlauf, abhängig von der Patientenzahl und der Uhrzeit. Am ersten Tag der Messung um 15:10 Uhr gab es eine erhöhte Konzentration, die unter Umständen durch eine Extubation eines Patienten nach Sevoflurannarkose in der Nähe des Meßortes zu erklären ist. Die ansonsten gemessenen niedrigen Konzentrationen können zum einen auf die Effektivität der Klimaanlage zurückgeführt werden. Zum anderen konnte der Patient auf dem Transport vom Operationsaal zum Aufwachraum Restkonzentrationen von Sevofluran abatmen. Die ermittelten zeitgewichteten Mittelwerte nach den Arbeitszeiten des Pflegepersonals im Aufwachraum lagen mit einem Mittelwert von 0,0362 ppm unter der vom NIOSH empfohlenen Grenze von 2 ppm für Sevofluran. Somit sind die Mitarbeiter im Aufwachraum der Uniklinik Göttingen keinen kritischen Sevofluran-Konzentrationen ausgesetzt.

Bei der inhalativen Einleitung von nicht prämedizierten ambulanten Kindern, ist die Exposition gegenüber Sevofluran unvermeidbar. Natürlich hängt es auch zu einem gewissen Grad von der Arbeitsweise des Anästhesisten ab. Trotzdem setzt die Notwendigkeit, das Kind inhalativ einzuleiten und näher am Kopf zu arbeiten, den Anästhesisten höheren Narkosegaskonzentrationen aus.

In unserer Untersuchung mithilfe des IMS- Gerätes wurden Schichtmittelwerte gemessen, die unter den Grenzwertempfehlungen des NIOSH von 2 ppm für Sevofluran lagen. Der Mittelwert der Schichtmittelwerte lag bei 0,0131 ppm. Wir können somit feststellen, dass bei inhalativer Narkoseeinleitung via Maske bei Kindern die potentiellen Grenzwerte für Sevofluran nicht überschritten werden.

5. Zusammenfassung

Es existieren mittlerweile aus Sicherheitsgründen Richtwerte der Arbeitsschutzbehörden für die zulässige Raumkonzentration von Inhalationsanästhetika am Arbeitsplatz. Für das Anfang 1996 in Deutschland zugelassene Inhalationsanästhetikum Sevofluran sind noch keine maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) festgelegt worden. Die Verwendung von Sevofluran ist weit verbreitet und wird gerade in der Kinderanästhesie bei der Maskeneinleitung eingesetzt. Um die Arbeitsplatzkonzentrationen von Sevofluran im Aufwachraum und bei der inhalativen Einleitung nicht prämedizierter Kinder zu erfassen, verwendeten wir ein Ionenmobilitätsspektrometer (IMS). Dies wurde im ISAS- *Institute for Analytical Sciences* in Dortmund entwickelt und ist mit einer Multikapillarsäule ausgestattet. Somit ist es in der Lage, komplexe Gasgemische im ppm/ppb- Bereich zu quantifizieren.

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob eine Detektion des Inhalationsanästhetikums Sevofluran in der Raumluft mittels Ionenmobilitätsspektrometers möglich ist. Neben der Identifizierung von Sevofluran in der Raumluft ist aber auch die quantitative Bestimmung notwendig. Dafür wurde vor Beginn der Messung eine Kalibrationsreihe für das MCC- IMS mit Hilfe eines Kalibrationsgenerators (HovaCal 3834SP- VOC, Inspire Analytical Systems GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) durchgeführt. Nur dann ist es möglich zu erfassen, ob es im Aufwachraum oder im Rahmen inhalativer Maskeneinleitungen mit Sevofluran zu einer erhöhten Arbeitsplatzbelastung des Anästhesiepersonals kam.

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) ist ein analytisches Messverfahren zum schnellen, selektiven und identifizierenden Nachweis von organischen Substanzen in der Raumluft. Für die zu bestimmenden Stoffe werden die daraus resultierenden Ionenmobilitätskonstanten durch Kalibration ermittelt. Diese Konstanten können dann zur Identifizierung dieser Stoffe verwendet werden. Es können sowohl Summenparameter in Stoffgruppen als auch Einzelstoffe bestimmt werden.

Im Aufwachraum wurde das IMS- Gerät über 2 Tage an einem zentralen Ort positioniert und stündlich wurden automatisch Raumluftproben genommen. Die erhobenen Werte wurden in Relation zu den zum Messzeitpunkt anwesenden Patienten mit Sevoflurannarkosen gesetzt. Außerdem wurden an verschiedenen Tagen bei 12 Kindern im Alter von 1- 10 Jahren wiederholte Messungen während der Einleitung mittels inhalativer Sevoflurangabe durchgeführt. Bei beiden Datenerhebungen wurden zwischen den einzelnen Messungen jeweils Feuchte Nullen durchgeführt, um Verunreinigungen und somit falsch erhöhte Messwerte auszuschließen.

Im Rahmen der Kalibration konnten wir feststellen, dass Sevofluran im negativen Modus identifizierbar ist. Zur Quantifizierung wurde der mittlere $1/K_0$ - Wert und die mittlere Retentionszeit für Sevofluran bestimmt. Der mittlere $1/K_0$ - Wert für den Sevofluran- Monomer lag bei 0,635 und die mittlere Retentionszeit bei 7,0 Sekunden. Zur Bestimmung der Sensitivität der Kalibrationsreihe wurde die Nachweisgrenze (LOD, *limit of detection*) sowie die Quantifizierungsgrenze (LOQ*, limit of quantification*) bestimmt. Die Nachweisgrenze lag bei 0,0068 ppb und eine Quantifizierung war ab 0,0189 ppb möglich. Die Ergebnisse der Kalibrationsreihe ergaben eine Korrelation zwischen den definierten Sevofluran- Konzentrationen (C_{GS}) und der aus der IMS- Analyse stammenden Peak- Fläche mit einem Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,993.

Bei den Messungen im Aufwachraum über 2 Tage lag die mittlere Sevofluran-Konzentration bei 0,0279 ppm (Min. 0,008 ppm, Max. 0,1702 ppm). Der zeitgewichtete Mittelwert betrug 0,0362 ppm (Min. 0,0093 ppm, Max. 0,0967 ppm). Während der Messungen bei der inhalativen Narkoseeinleitung lag die mittlere Sevofluran- Konzentration bei 0,4602 ppm (Min. 0,0754 ppm, Max. 3,1473 ppm). Der Schichtmittelwert konnte mit 0,0131 ppm (Min. 0,0052 ppm, Max. 0,0365 ppm) errechnet werden.

Im Aufwachraum wurden Expositionswerte zwischen 0,008 ppm und 0,1702 ppm gefunden. Der Mittelwert lag bei 0,0279 ppm. Die Konzentrationen schwankten im Tagesverlauf, abhängig von der Patientenzahl und der Uhrzeit. Die gemessenen niedrigen Konzentrationen können zum einen auf die Effektivität der Klimaanlage

zurückgeführt werden. Zum anderen konnte der Patient auf dem Transport vom Operationsaal zum Aufwachraum Restkonzentrationen von Sevofluran abatmen. Die ermittelten zeitgewichteten Mittelwerte nach den Arbeitszeiten des Pflegepersonals im Aufwachraum lagen mit einem Mittelwert von 0,0362 ppm unter der vom NIOSH empfohlenen Grenze von 2 ppm für Sevofluran. Somit sind die Mitarbeiter im Aufwachraum der Uniklinik Göttingen keinen kritischen Sevofluran- Konzentrationen ausgesetzt.

Bei der inhalativen Einleitung von nicht prämedizierten ambulanten Kindern ist die Exposition gegenüber Sevofluran unvermeidbar. Natürlich hängt es auch zu einem gewissen Grad von der Arbeitsweise des Anästhesisten ab. Trotzdem setzt die Notwendigkeit, das Kind inhalativ einzuleiten und näher am Kopf zu arbeiten, den Anästhesisten höheren Narkosegaskonzentrationen aus. Der Mittelwert der Schichtmittelwerte lag bei 0,0131 ppm. Wir können somit feststellen, dass bei inhalativer Narkoseeinleitung via Maske bei Kindern die potentiellen Grenzwerte für Sevofluran nicht überschritten werden.

6. Anhang

6.1. **Abbildungen**

Abbildung 1: Strukturformel Sevofluran……S. 4

Abbildung 2: Zusammensetzung der Raumluft……S. 6

Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers…S. 12

Abbildung 4: Ionenmobilitätsspektrum des verwendeten IMS- Gerätes……S. 14

Abbildung 5: Querschnitt durch eine Multikapillarsäule……S. 18

Abbildung 6: Frontansicht MCC- IMS……S. 22

Abbildung 7: Innenansicht MCC- IMS……S. 23

Abbildung 8: 6- Wege Ventil, Ventilstellung A……S. 24

Abbildung 9: 6- Wege Ventil, Ventilstellung B……S. 25

Abbildung 10: Plan des Aufwachraums……S. 26

Abbildung 11: Plan der Operationssäle der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie……S. 28

Abbildung 12: Zweidimensionale Darstellung der Messergebnisse mittels Visualisierungssoftware BB_IMSAnalyse 1.1 ……S. 31

Abbildung 13: Signalintensitäten des Sevofluran Monomers ($1/K_0$ 0,635 / tR 7 sec.) definierter Sevofluran- Konzentrationen……S. 34

Abbildung 14: Polynomische Korrelation zwischen definierten Sevofluran-Konzentrationen und der Peak- Fläche……S. 35

Abbildung 15: Sevofluran Raumluftkonzentrationen über die Zeitpunkte der Messung verteilt……S. 38

Abbildung 16: Sevofluran- Konzentration [ppm] in Abhängigkeit von der Patientenzahl n……S. 39

Abbildung 17: Sevofluran Raumluftkonzentrationen [ppm] im Verlauf der Maskennarkose……S. 41

Abbildung 18: Der Aufwachraum der Uniklinik Göttingen……..S. 47

6.2. **Tabellen**

Tabelle 1: Übersicht der Einstellungen Versorgungseinheit und Säulenheizung des verwendeten MCC- IMS……..S. 20

Tabelle 2: Hauptparameter des verwendeten MCC- IMS……S. 21

Tabelle 3: Zeitgewichteter Mittelwert für Sevofluran Raumluftkonzentrationen im Aufwachraum……S. 40

Tabelle 4: Schichtmittelwerte für Sevofluran Raumluftkonzentrationen im Verlauf der Maskennarkose……S. 42

Tabelle 5: Ergebnisse anderer Untersuchungen……S. 52/ 53

7. Literatur

Amt für Arbeitsschutz, Hamburg (2006): Umgang mit Narkosegasen. Merkblatt M9. Seite 2ff

Bader S, Urfer W, Baumbach JI (2008): Preprocessing of ion mobility spectra by lognormal detailing and wavelet transform. Int J Ion Mobil Spec 11, 43- 49

Baumbach JI, Eiceman GA, Klockow D, Sielemann S, Irmer AV (1997): Exploration of a Multicapillary Column for Use in Elevated Speed Gas Chromatography. Int J Env Anal Chem 66, 225- 239

Baumbach JI, Sielemann S, Pilzecker P (2000): Coupling of Multi-Capillary Columns with two Different Types of Ion Mobility Spectrometer Int J Ion Mobil Spec 3, 28- 37

Behne M, Wilke HJ, Harder S (1999): Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. Clin Pharmacokinet 36(1), 13- 26

Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BIA) (2004): Messverfahren zur Bestimmung von Inhalationsanästhetika, BIA Projekt Nr. 2056

Bödeker B, Vautz W, Baumbach JI (2008 a): Visualisation of MCC/IMS- data. Int J Ion Mobil Spec 11, 77- 81

Bödeker B, Vautz W, Baumbach JI (2008 b): Peak comparison in MCC/IMS- data - searching for potential biomarkers in human breath data Int J Ion Mobil Spec 11, 89- 93

Bundesarbeitsministerium (1997): Gefahrenstoffe- Änderungen und Ergänzungen der TRGS 900 „Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz". BArbBt 4/1197:57- 63

Bussard DA (1976): Congenital anomalies and inhalation anaesthetics. J Am Dent Assoc 93(3), 606- 609

Byhahn C, Lischke V, Westphal K (1999): Arbeitsplatzbelastung im Krankenhaus mit Lachgas und den neuen Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran. Dtsch Med Wochenschr 124, 137– 141

Byhahn C, Strouhal U, Westphal K (2000): Exposition des Anästhesisten gegenüber Sevofluran und Lachgas während inhalativ eingeleiteter Narkosen in der Kinderanästhesie. Anaesthesiol Reanim 25, 12– 16

Carstens E (2009): Quantifizierung von Propofol in der Atemluft mittels endtidaler Ionenmobilitätsspektrometrie. Med Diss Göttingen

Conzen P (1994): Gesundheitliche Risiken von Inhalationsanästhetika. Anästhesiolo. Intensivmed. Notfallmed. Schmerztherape 29, 10- 17

Darwiche K, Baumbach JI, Sommerwerck U, Teschler H, Freitag L (2011): Bronchoscopically obtained volatile biomarkers in lung cancer. Lung 189, 445- 452

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996): MAK- und BAT- Werte- Liste 32. Mittelung, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) e.V. und dem Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. (2011): Entschließung- Empfehlung- Vereinbarungen- Leitlinien. Aktiv Druck & Verlag GmbH, Ebelsbach ISBN: 978-3-932653-36-0, Seite 513- 520

Deutsches Institut für Normung (DIN) EN 482 (2006): Arbeitsplatzatmosphäre- Allgemeine Anforderungen an die Leistungsfähigkeit von Verfahren zur Messung chemischer Arbeitsstoffe, Beuth Verlag Berlin

Deutsches Institut für Normung (DIN) 1946 Teil 4 (2008): Raumlufttechnische Anlagen in Gebäuden und Räumen des Gesundheitswesens. Beuth Verlag Berlin

Eiceman GA, Karpas Z (2005): Ion mobility spectrometry, 2. Auflage CRC Press, London

Frink EJ, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcolmon M, Brown BR Jr (1993): Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO_2 absorbants during low- flow anaesthesia in surgical patients. Anaesthesiology 77, 1064- 1069

Hauschild A- C, Baumbach JI, Baumbach J (2012): Integrated statistical learning of metabolic ion mobility spectrometry profiles for pulmonary disease identification. Genetics and Molecular Research 11(3), 2733- 2744

Hebisch R, Emmel C, Maschmeier C- P, Meyer zu Reckendorf R, Nitz G, Pannwitz K-H (2012): Einfache messtechnische Überwachung von Mehrkomponentensystemen an Arbeitsplätzen mittels mobiler Messgeräte [Air Monitoring Methods in German language, 2009]. Published Online Wiley Online Library 31. Januar 2012. DOI: 10.1002/3527600418. ammobildevd0016

Hobbhahn J, Wiesner G, Taeger K (1998): Arbeitsplatz- und Umweltbelastung durch Inhalationanästhetika unter besonderer Berücksichtigung von Sevofluran. Anästhesist 47, 77- 86

Hoerauf K, Koller Ch, Fröhlich D, Taeger K, Hobbahn J (1995): Lachgasexposition des Aufwachraumpersonals unter moderner Klimatechnik. Der Anaesthesist 44(8), 590- 594

Hoerauf K, Hosemann W, Wild K, Hobbhahn J (1996): Belastung des Operationspersonals durch Narkosegase bei HNO Eingriffen. HNO 44, 567- 571

Hoerauf K, Funk W, Harth M, Hobbahn J (1997 a): Occupational exposure to sevofluran, halothan und nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Anaesthesia 52, 215- 219

Hoerauf KH, Koller C, Taeger K, Hobbahn J (1997 b): Occupational exposure to sevoflurane and nitrous oxide in operating room personnel. Int Arch Occup Environ Health 69, 134- 138

Hoerauf KH, Hartmann T, Zavrski A, Adel S, Burger HJ, Koinig H, Zimpfer M (1999 a): Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. Int Arch Occup Environ Health 72, 174- 177

Hoerauf KH, Wallner T, Akca O, Taslimi R, Sessler DI (1999 b): Exposure to sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction. Anesth Analg 88, 925– 929

Jünger M, Vautz W, Kuhns M, Hofmann L, Ulbricht S, Baumbach JI, Quintel M, Perl T (2012): Ion mobility spectrometry for microbial volatile organic compounds: a new identifikation tool for human pathogenic bacteria. Appl Microbiol Biotechnol 93, 2603- 2614

Karasek FW, Keller RA (1972): Gas chromatograph/plasma chromatograph interface and its performance in the detection of musk ambrette. J Chromatogr Sci 10, 626- 628

Karasek FW, Hill HH Jr, Kim SH (1976): Plasma chromatography of heroin and cocain with mass identified mobility spectra. Journal of Chromatography 117, 327-336

Klose B (2008): Meteorologie. Eine interdisziplinäre Einführung in die Physik der Atmosphäre. Springer Verlag S. 10ff

Lee MS (2012): Mass spectrometry handbook. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, ISBN 978- 0- 470- 53673- 5, Seite 480 ff

MacDougall D, Crummett WB (1980): Guidelines for data acquisition and data quality evaluation in environmental chemistry. Anal Chem 52, 2242- 2249

Mäkinen MA, Anttalainen OA, Sillanpää MET (2010):Ion Mobility Spectrometry and its application in detection of chemical warfare agents. Anal Chem 82, 9594- 9600

Marx T, Fröba G, Zwing M, Knobloch V, Georgieff M (1997): Effektivität der Narkosegasabsaugung nach EN 740 unter Berücksichtigung der Geräteleckage und des Frischgasflows. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32, 101- 104

Möller D (2003): Luft: Chemie, Physik, Biologie, Reinhaltung, Recht. Walter de Gruyter, ISBN 978- 3-11-0164312-2 Seiten 12- 14

National Institute for Occupational Safety and Health (1977): Criteria for a re commended standard: occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. US Department of Health, Education and Welfare (DHEW), Cincinnati, Ohio, USA, Publication number 77– 140

Nuscheler M, Conzen P, Peter K (1998): Sevofluran: Metabolismus und Toxizität. Anaesthesist (Suppl 1) 47, 524: 532

Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009): Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. British Journal of Anaesthesia 103 (6), 822- 7

Perl T, Bödeker B, Jünger M, Nolte J, Vautz W (2010): Alignment of retention time obtained from multicapillary column gas chromatography used for VOC analysis with ion mobility spectrometry. Anal Bioanal Chem 397, 2385- 2394

Perl T, Jünger M, Vautz W, Nolte J, Kuhns M, Borg- von Zeppelin M, Quintel M (2011): Detection of characteristic metabolites of *Aspergillus fumigates* and *Candida* species using ion mobility spectrometry- metabolic profiling by volatile organic compounds. Mycoses 54, e828- e837

Phillips M (1992): Breath tests in medicine. Scientific American 267:74- 79

Prazeller P (2000): Quantifizierung organischer Spurenkomponenten in der menschlichen Atemluft. Dissertation Universität Innsbruck

Revercomb HE, Mason EA (1975): Theory of plasma chromatography/gaseous electrophoresis- A Review. Anal Chem 47, 970- 982

Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Nollert U (2011): Die Anästhesiologie: allgemeine und spezielle Anästhesiologie. Springer Verlag Seiten 303ff

Ruzsányi V (2005): Analyse flüchtiger Metaboliten in der Ausatemluft mittels Ionenmobilitätsspektrometer. Dissertation, Universität Dortmund

Ruzsányi V, Baumbach JI, Sielemann S, Litterst P, Westhoff M, Freitag L (2005): Detection of human metabolites using multi-capillary columns coupled to ion mobility spectrometers J Chromatogr A 1084, 145-151

Schiewe- Langgartner F, Wiesner G, Gruber M, Hobbhahn J (2005): Exposition des Personals gegenüber Sevofluran. Anaesthesist 54, 667- 672

Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H (2006): Anästhesie und Intensivmedizin. Duale Reihe Thieme Verlag Seite 147- 161

Sessler DI, Badgwell JM (1998): exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. Anest Analg 87, 1083- 1088

Sielemann S (1999): Detektion flüchtiger organischer Verbindungen mittels Ionenmobilitätsspektrometrie und deren Kopplung mit Multi-Kapillar-Gas-Chromatographie, Chem. Diss. Dortmund, Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

Stoklov M, Trouiller P, Stieglitz P, Lamalle Y, Vincent F, Perdrix A, Marka C, de Gaumaris R, Mallion JM, Faure J (1983): Exposure to anesthetics gases: risk and prevention. Sem Hop 59(29- 30), 2081- 2087

Suva, Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Abteilung Arbeitsmedizin 2000: Umgang mit Anästhesiegasen. Bestellnummer 2869/29.d

Vautz W, Bödeker B, Baumbach JI, Bader S, Westhoff M, Perl T (2009 a): An implementable approach to obtain reproducible reduced ion mobility. Int J Ion Mobil Spec 12, 47- 57

Vautz W, Schmäh M (2009 b): HovaCAL® - a generator for multi-component humid calibration gases. Int J Ion Mobil Spec 12, 139- 147

Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Baumbach JI (2007): Ion mobility spectrometry in the diagnosis of sarcoidosis: results of a feasibility study. J Physiol Pharmacol 58 (5), 739- 51

Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach JI (2009): Ion mobility spectrometry for detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. Thorax 64, 744- 748

Westphal K, Strouhal U, Kessler P, Schneider J (1997): Arbeitsplatzbelastung durch Sevofluran. Anaesthesist 46, 677– 682

Westphal K, Byhahn C, Strouhal U, Wilke HJ, Lischke V, Behne M (1998): Exposure of recovery room personnel to inhalation anesthetics. Anaesthesiol Reanim 23(6), 157- 160

Wiesner G, Harth M, Szulc R, Jurczyk W, Sobczynski P, Hoerauf K H, Hobbahn J, Taeger K (2001): A follow- up study on occupational exposure to inhalated anaesthetics in eastern European surgeons and circulating nurses. Int Arch Occup Environ Health 74, 16- 20

Lebenslauf

Mein Name ist Cathrin Maria Weigel, geboren am 27.04.1978 in Marsberg als erstes Kind meiner Eltern Sigrid Weigel (geborene Hester, Erzieherin) und Dr. med. dent. Joachim Weigel (Zahnarzt). Ich habe zwei jüngere Geschwister, Ann-Christin Weigel (15. Dezember 1984) und Florian Andreas Weigel (09. August 1990).

Nach Absolvierung der Grundschule in Burgweinting/ Regensburg von 1984- 1988 besuchte ich ab Sommer 1988 das Albrecht- Altdorfer- Gymnasium in Regensburg. Im Frühjahr 1993 wechselte ich aufgrund beruflicher Veränderungen meines Vaters zum Gymnasium Petrinum in Brilon. Dort absolvierte ich im Jahr 1997 meine Abiturprüfung erfolgreich.

Im Frühjahr 1998 begann ich eine Ausbildung zur Krankenschwester am St. Vincenz- Krankenhaus in Paderborn.

Zum Sommersemester 2001 erhielt ich einen Studienplatz der Humanmedizin der Georg- August. Universität Göttingen. Während meines Studiums der Humanmedizin arbeitete ich weiterhin als Krankenschwester auf der Notaufnahme in der Uniklinik Göttingen. Ich famulierte in verschiedenen Fachgebieten (Anästhesiologie an der Universitätsmedizin Göttingen, Praxis für Kardiologie in Brilon, Kardiologie im Herzzentrum Bad Oeynhausen, Unfallchirurgie im AKH Wien). Mein Praktisches Jahr absolvierte ich an der Uniklinik in Göttingen am Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, in der Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie und in der Abteilung für Unfallchirurgie und Wiederherstellungschirurgie.

Im Herbst 2007 approbierte ich als Ärztin und bin nun seit Januar 2008 als Assistenzärztin im Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Direktor Prof. Dr. Michael Quintel) im Uniklinikum Göttingen tätig.

Seit Januar 2011 konnte ich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Michael Quintel und Dr. med. Thorsten Perl in der Forschungsgruppe Raumluft- und Atemgasanalyse die Datenerhebung zu meiner Dissertationsschrift durchführen.