

Mathematische Modellierung in der Atemgasanalyse

JULIAN KING (ÖAW), KARL UNTERKOFER (FH VORARLBERG), ANTON AMANN (MED. UNIV. INNSBRUCK UND ÖAW), SUSANNE TESCHL (FH TECHNIKUM WIEN) UND GERALD TESCHL (UNIV. WIEN)

Die Analyse des menschlichen Atems ist so alt wie die Medizin als Wissenschaft. Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Pauling 1971 ist bekannt, dass die menschliche Atemluft über 200 flüchtige organische Verbindungen (volatile organic compounds, VOCs) in picomolaren Konzentrationen enthält. Diese VOCs erlauben wichtige Rückschlüsse auf den klinischen Zustand von PatientInnen und bilden eine neue nicht-invasive Diagnosemöglichkeit in der Medizin. Aber nicht nur der Nachweis einzelner Substanzen, sondern auch der Rückschluss von Atemgas- auf Blutkonzentrationen spielt dabei eine wichtige Rolle. Insbesondere für letztere Aufgabe gilt es präzise mathematische Modelle zu entwickeln. Der Artikel soll eine kleine Einführung in dieses spannende Gebiet der Biomathematik am Beispiel von Isopren geben.

1. Einleitung

Bereits zur Zeit des Hippocrates (vgl. Modak (2010)) war die Atemanalyse Teil der medizinischen Diagnostik. Die moderne Ära der Atemgasanalyse wurde durch den Nobelpreisträger Linus Pauling eingeleitet, der aufzeigte, dass die menschliche Atemluft über 200 flüchtige organische Verbindungen (volatile organic compounds, VOCs) in picomolarer Konzentration enthält. Der Vorteil von Atemtests im Vergleich zu z.B. Bluttests liegt auf der Hand: Sie sind nicht-invasiv und können daher beliebig oft (sogar kontinuierlich in Echtzeit) durchgeführt werden. Dementsprechend ist die Atemgasanalyse ein wichtiges aktuelles Forschungsgebiet in der Medizin. Österreich ist hier mit dem Institut für Atemgasanalytik der Österreichischen Akademie der Wissenschaften international an vorderster Front vertreten.

Der wohl bekannteste Atemtest ist der Alkomat, der zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration bei Verkehrskontrollen im Straßenverkehr verwendet wird. Die Idee dahinter ist, dass der Alkohol im Blut beim Gasaustausch in den Lungenbläschen (Alveolen) an die eingeatmete Luft abgegeben und danach ausgeatmet wird. Über die Messung der Alkoholkonzentration in der Ausatemluft können also Rückschlüsse über die Alkoholkonzentration im Blut gemacht werden (vgl. Hlastala (1998)). Dass das in der Praxis allerdings nicht ganz so einfach ist wie es klingt, kann man daraus ablesen, dass aus rechtlicher Sicht der Atemtest oft nur einen Anfangsverdacht begründet, der durch einen Bluttest bestätigt werden muss (die Gerichte in Europa sind sich da aber nicht immer ganz einig).

2. Wozu Modellierung?

Während es bei einer Reihe von Atemtests ausreicht nur den Nachweis der Existenz einer bestimmten Substanz zu erbringen, so ist in anderen Situationen, so wie zum Beispiel im eingangs erwähnten Alkoholtest, die Blutkonzentration die entscheidende Größe. Beim Alkoholtest geht man oft von der vereinfachten Annahme aus, dass das Verhältnis zwischen Blut- und Atemkonzentration durch 2100:1 gegeben ist. Dabei handelt es sich aber um einen Durchschnittswert der sowohl von der Person als auch vom momentanen physiologischen Zustand abhängt und dessen tatsächlicher Wert erheblich davon abweichen kann (in diversen Studien werden 50% und mehr angegeben).

Da Alkohol etwas schwieriger zu modellieren ist, wollen wir uns hier auf Isopren beschränken, ein Stoff, dem in der Medizin hohe Bedeutung beigemessen wird, der aber immer noch viele Fragen aufwirft. In Bajtarevic et al. (2009) wurde die Isoprenkonzentration in der Atemluft von Patienten mit Lungenkrebs untersucht und festgestellt, dass sie unter dem für gesunde PatientInnen üblichen Grenzwert von circa 80 ppb liegt. Abbildung 1 zeigt jedoch, dass die Isoprenkonzentration von gesunden PatientInnen durch Erhöhung der Atemfrequenz zwischen beiden Bereichen problemlos wechseln kann.

Unterstützt vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) unter Projekt Nr. Y330.

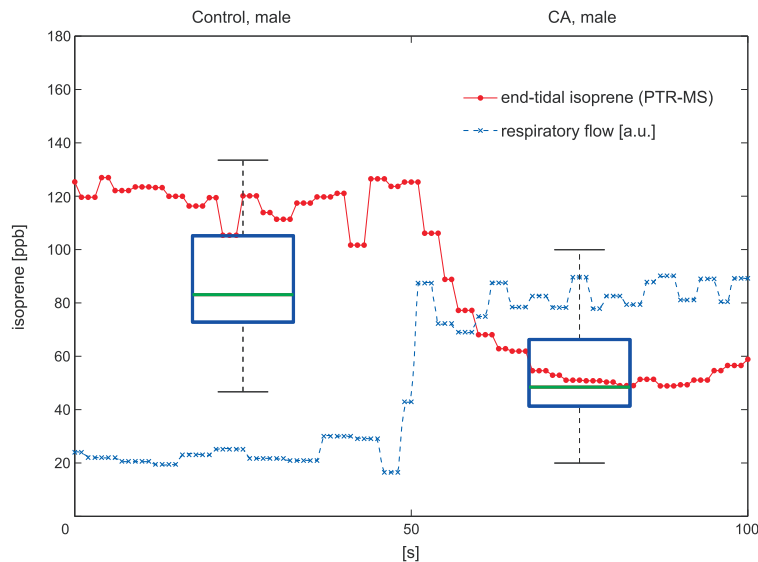


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Isoprenkonzentration (rote Punkte) in der Ausatemluft bei Hyperventilation eines gesunden Probanden überlagert mit dem Boxplot für gesunde (links) und lungenkranke (rechts) PatientInnen aus Bajtarevic et al. (2009). Zusätzlich ist noch der zeitliche Verlauf des Atemflusses (blaue Kreuze) dargestellt.

Dieses Beispiel zeigt, dass es wichtig ist den genauen Zusammenhang zwischen Atmung und Atem- bzw. Blutkonzentrationen zu verstehen um standardisierte Meßmethoden zu entwickeln die diese Probleme vermeiden.

3. Ein erster Einblick in die Modellierung

Einen ersten Einblick erhält man, indem man den Gasaustausch in den Alveolen mit Hilfe einer Massenbilanzgleichung modelliert (vgl. Abbildung 2).

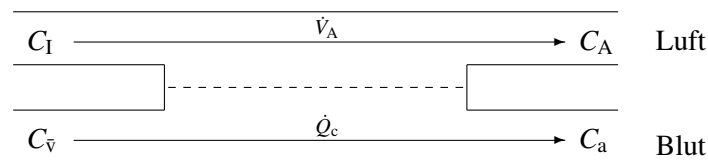


Abb. 2: Schematischer Gasaustausch (symbolisiert durch die strichlierte Linie) in einer Alveole.

Die Isoprenmenge in der Lunge zur Zeit t ist gegeben durch das effektive Lungenvolumen V_A multipliziert mit der Konzentration in den Alveolen $C_A(t)$. Diese Menge ändert sich einerseits durch Zutransport aus dem Blut, gegeben durch

$$\dot{Q}_c(t)(C_{\bar{v}}(t) - C_a(t)),$$

wobei \dot{Q}_c die Menge des Blutflusses durch die Lunge (Herzzeitvolumen) ist und $C_{\bar{v}}$ bzw. C_a die mittlere Konzentration im venösen bzw. arteriellen Blut bezeichnet, und andererseits durch Abatmen

$$\dot{V}_A(t)(C_I - C_A(t)),$$

wobei \dot{V}_A den Luftfluss durch die Lunge (Alveolarventilation) und C_I die Konzentration in der Umgebungsluft bezeichnet (wird als konstant angenommen).¹ Insgesamt erhalten wir also folgende Massenbi-

¹ In der Wirklichkeit erfolgt die Atmung bekanntlich nicht durch einen kontinuierlichen Strom wie hier angenommen; die Größen hier sind daher als Mittelwert über einen Atemzug zu verstehen.

lanzgleichung für die Isoprenmenge in der Lunge:

$$\underbrace{V_A \frac{d}{dt} C_A(t)}_{\text{zeitliche Änderung}} = \underbrace{\dot{V}_A(t)(C_I - C_A(t))}_{\text{Abtransport über die Atemluft}} + \underbrace{\dot{Q}_c(t)(C_{\bar{v}}(t) - C_a(t))}_{\text{Zutransport aus dem Blut}}. \quad (1)$$

Als Nächstes bringen wir etwas Physik ins Spiel: Das Gesetz von Henry besagt, dass die Konzentration eines in einer Flüssigkeit gelösten Gases direkt proportional zum Partialdruck des entsprechenden Gases über der Flüssigkeit ist.² Aus der thermischen Zustandsgleichung idealer Gase folgt, dass der Partialdruck P_X aber proportional zur Konzentration C_X ist: $P_X = (R \cdot T)C_X$, wobei T die Temperatur (in Kelvin) und R die spezifische Gaskonstante ist. Gehen wir davon aus, dass die Temperatur in den Alveolen konstant ist, erhalten wir

$$C_a = \lambda_{b:\text{air}} C_A, \quad (2)$$

wobei der Partitionskoeffizient $\lambda_{b:\text{air}}$ für Isopren ca. 0.95 beträgt.

Befindet sich das System im Gleichgewicht,

$$0 = \dot{V}_A (C_I - C_A) + \dot{Q}_c (C_{\bar{v}} - C_a),$$

und ist in der Umgebungsluft kein Isopren vorhanden, $C_I = 0$, so erhalten wir durch Auflösen die Farhi Gleichung (vgl. Farhi (1967))

$$C_A = \frac{C_{\bar{v}}}{\lambda_{b:\text{air}} + \frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}_c}}. \quad (3)$$

Das Ventilation-Perfusion-Verhältnis $\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}_c}$ liegt im Ruhezustand ungefähr bei 1 und kann somit für schwer lösliche Stoffe mit kleinem Partitionskoeffizient wie Isopren nicht vernachlässigt werden.

Aber auch für leicht wasserlösliche Stoffe wie Aceton (mit $\lambda_{b:\text{air}} \approx 340$) oder Ethanol (Alkohol) (mit $\lambda_{b:\text{air}} \approx 1750$) ist die Farhi Gleichung keine ausreichende Beschreibung. Außerdem werden diese Stoffe nicht nur in den Alveolen, sondern auch in den oberen Atemwegen über die Schleimhaut ausgetauscht, sodass eine detailreichere Modellierung notwendig ist (vgl. King et al. (2011a)).

4. Kompartimentmodelle

Für eine genauere Modellierung wird der Körper in einzelne Kompartimente zerlegt, zwischen denen wie im letzten Abschnitt Massenbilanzgleichungen aufgestellt werden. Für die Modellierung von Isopren wurde zum Beispiel in King et al. (2010) das in Abbildung 3 skizzierte Modell vorgeschlagen.

Die Bilanzgleichungen für das Lungenkompartiment kennen wir ja schon,

$$V_A \frac{dC_A}{dt} = \dot{V}_A (C_I - C_A) + \dot{Q}_c (C_{\bar{v}} - C_a), \quad (4)$$

und für die beiden anderen Kompartiments kann man analog vorgehen: Das arterielle Blut mit der Isoprenkonzentration C_a trennt sich in zwei Teile $q_{\text{per}}\dot{Q}_c$, $(1 - q_{\text{per}})\dot{Q}_c$ die beiden Gewebekompartiments durchströmen. Der erste Teil $(1 - q_{\text{per}})\dot{Q}_c$ tritt in das stark durchblutete Gewebe mit der Konzentration C_a ein und verlässt es mit einer Konzentration $\lambda_{b:\text{rpt}}C_{\text{rpt}}$ die proportional der Isoprenkonzentration C_{rpt} im Gewebe ist. Der Proportionalitätsfaktor $\lambda_{b:\text{rpt}}$ entspricht wie zuvor einem Partitionskoeffizient. Die über das Blut abtransportierte Menge ist somit $(1 - q_{\text{per}})\dot{Q}_c (C_a - \lambda_{b:\text{rpt}}C_{\text{rpt}})$. Zusätzlich gehen wir von einer konstanten Produktionsrate $k_{\text{pr}}^{\text{rpt}}$ und einem metabolischen Abbau $-k_{\text{met}}^{\text{rpt}}C_{\text{rpt}}$ aus, wobei letzterer

² Hier wird angenommen, dass die Diffusion in den Alveolen ausreichend schnell erfolgt, so dass sich ein Gleichgewicht einstellt.

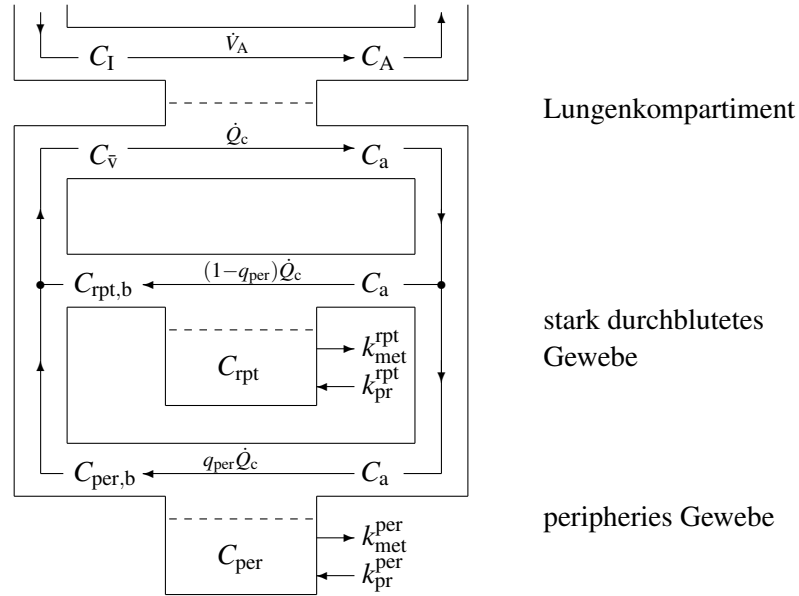


Abb. 3: Drei-Kompartimentmodell für Isopren: Lungenkompartiment (Gasaustausch), stark durchblutetes Gewebe (Metabolismus und Produktion) und peripheres Gewebe (Speicherung, Metabolismus und Produktion).

proportional zur vorhandenen Konzentration im Kompartiment angesetzt wird. In Summe erhalten wir also folgende Massenbilanzgleichung für die Isoprenmenge im ersten Gewebekompartiment

$$V_{\text{rpt}} \frac{dC_{\text{rpt}}}{dt} = (1 - q_{\text{per}}) \dot{Q}_c (C_a - \lambda_{\text{b:rpt}} C_{\text{rpt}}) + k_{\text{pr}}^{\text{rpt}} - k_{\text{met}}^{\text{rpt}} C_{\text{rpt}}, \quad (5)$$

wobei V_{rpt} das zugehörige effektive Volumen des Kompartiments ist. Vollkommen analog erhält man für das zweite Gewebekompartiment

$$V_{\text{per}} \frac{dC_{\text{per}}}{dt} = q_{\text{per}} \dot{Q}_c (C_a - \lambda_{\text{b:per}} C_{\text{per}}) + k_{\text{pr}}^{\text{per}} - k_{\text{met}}^{\text{per}} C_{\text{per}}. \quad (6)$$

Die Konzentration im arteriellen Blut ist wie vorher durch das Gesetz von Henry (2) gegeben und die Konzentration im venösen Blut ergibt sich aus den gemischten Anteilen der beiden Gewebekompartiments zu

$$C_{\bar{v}} := (1 - q_{\text{per}}) \lambda_{\text{b:rpt}} C_{\text{rpt}} + q_{\text{per}} \lambda_{\text{b:per}} C_{\text{per}}. \quad (7)$$

Setzt man all diese Informationen in die drei Massenbilanzgleichungen ein, so erhält man ein gekoppeltes System von drei Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dt} \mathbf{x}(t) = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}(t)) \quad (8)$$

für die drei unbekannt Funktionen

$$\mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} C_a(t) \\ C_{\text{rpt}}(t) \\ C_{\text{per}}(t) \end{pmatrix}. \quad (9)$$

Die Funktionen $\dot{V}_A(t)$ und $\dot{Q}_c(t)$ und die Konstanten $\lambda_{\text{b:air}}$, C_I können gemessen und somit als bekannt vorausgesetzt werden. Nicht direkt gemessen und damit a priori unbekannt sind die Parameter $\lambda_{\text{b:rpt}}$, $\lambda_{\text{b:per}}$, q_{per} , V_{rpt} , V_{per} , $k_{\text{pr}}^{\text{rpt}}$, $k_{\text{met}}^{\text{rpt}}$, $k_{\text{pr}}^{\text{per}}$, $k_{\text{met}}^{\text{per}}$. Außerdem kann die Konzentration in der Ausatemluft gemessen werden, von der man ansetzt, dass sie gleich der Konzentration in den Alveolen ist:

$$y(t) := C_{\text{meas}}(t) = C_A(t) = \lambda_{\text{b:air}}^{-1} C_a(t). \quad (10)$$

Man wird also versuchen die unbekannt Parameter zu bestimmen indem man die Modellgleichungen löst und dann durch Optimieren der Parameterwerte den *Fehler* zwischen Modell und Messung minimiert. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Parameteridentifikation. Am Ende erwartet man ein Modell, das die Messwerte entsprechend genau wiedergibt und bei dem die Parameterwerte innerhalb bestimmter physiologisch sinnvoller Grenzen liegen; man versucht also das Modell zu validieren.

Nun könnte man einwenden, dass dieses Modell immer noch eine viel zu grobe Abbildung der Wirklichkeit ist und man in Anbetracht der Rechenkapazitäten moderner Computer doch leicht noch weitere Kompartiments hinzunehmen könnte. Das Problem ist aber, dass dieses (und damit auch jedes andere Modell) eine Reihe von Größen und Parametern enthält, die nicht (zerstörungsfrei am Patienten) gemessen werden können. Natürlich erhält man mit einem komplexeren Modell mehr Freiheitsgrade für die Optimierung und somit zwangsläufig eine bessere Übereinstimmung mit dem Experiment. Bei falschen Modellannahmen entfernt man sich aber zu weit von der physiologischen Wirklichkeit und etwaige Schlussfolgerungen aus dem Modell werden wertlos.

Deshalb gilt für das Modell (frei nach Einstein): Es muss so einfach wie möglich sein, aber nicht einfacher.

5. Das Problem der Validierung von Modellen und der Parameteridentifikation

Um genauer zu verstehen, was das Problem mit zu komplexen Modellen ist betrachten wir ein einfaches Modell, das durch ein System von Differentialgleichungen beschrieben ist:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x}(t) = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}(t)), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0. \quad (11)$$

Wir gehen davon aus, dass das Modell eine eindeutige Lösung $\mathbf{x}(t, \mathbf{x}_0)$ besitzt, die stetig von den Anfangsbedingungen \mathbf{x}_0 abhängt.

In unserer Situation kann nur ein Teil der Größen,

$$y(t, \mathbf{x}_0) = h(\mathbf{x}(t, \mathbf{x}_0)), \quad (12)$$

beobachtet (=gemessen) werden.

Betrachten wir dazu ein einfaches Beispiel:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x_1(t) &= -(x_2(t) + x_3(t))x_1(t), & x_1(0) &= a, \\ \frac{d}{dt}x_2(t) &= 0, & x_2(0) &= b, \\ \frac{d}{dt}x_3(t) &= 0, & x_3(0) &= c, \end{aligned}$$

mit

$$y(t) = x_1(t).$$

Dann gilt

$$y(t, (a, b, c)) = ae^{-(b+c)t}$$

und nur die Summe $b + c$ kann beobachtet werden.³ Die Forderung von Einstein ist also verletzt! Unser Modell ist zu kompliziert und wir können x_3 ersatzlos streichen.

In unserem einfachen Beispiel ist das natürlich offensichtlich, aber wie geht man bei einem komplexeren Modell vor? Dazu brauchen wir etwas Differentialgeometrie. Der Ausdruck

$$L_{\mathbf{g}}(h)(x) = g(\mathbf{x})\nabla h(\mathbf{x}), \quad (13)$$

³ Insbesondere ist es unmöglich die Anfangsbedingungen b und c aus den Messwerten zu bestimmen.

mit $\nabla = (\frac{\partial}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial}{\partial x_n})$ dem üblichen Gradienten, ist als Lie-Ableitung von h in Richtung des Vektorfelds \mathbf{g} bekannt. Sind zwei Anfangsbedingungen \mathbf{x}_0 und $\tilde{\mathbf{x}}_0$ nicht unterscheidbar in dem Sinn, dass

$$y(t, \mathbf{x}_0) = y(t, \tilde{\mathbf{x}}_0), \quad (14)$$

dann folgt wegen

$$\begin{aligned} y(t, \mathbf{x}_0) \Big|_{t=0} &= h(\mathbf{x}(0, \mathbf{x}_0)) = h(x_0) \\ \frac{d}{dt} y(t, \mathbf{x}_0) \Big|_{t=0} &= \nabla h(\mathbf{x}(0, \mathbf{x}_0)) \frac{d\mathbf{x}}{dt}(0, \mathbf{x}_0) = \nabla h(\mathbf{x}_0) \mathbf{g}(\mathbf{x}_0) = L_{\mathbf{g}}(h)(x_0) \\ \frac{d^2}{dt^2} y(t, \mathbf{x}_0) \Big|_{t=0} &= \dots = L_{\mathbf{g}}(L_{\mathbf{g}}(h))(x_0) \\ &\vdots \end{aligned}$$

dass alle iterierten Lie-Ableitungen gleich sind,

$$L_{\mathbf{g}}^{(k)}(h)(\mathbf{x}_0) = L_{\mathbf{g}}^{(k)}(h)(\tilde{\mathbf{x}}_0), \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (15)$$

Ist nun

$$\det \nabla \begin{pmatrix} h \\ L_{\mathbf{g}}(h) \\ \vdots \\ L_{\mathbf{g}}^{(n-1)}(h) \end{pmatrix} (\mathbf{x}_0) \neq 0, \quad (16)$$

so folgt aus dem inversen Funktionensatz, dass (14) für $\tilde{\mathbf{x}}_0$ in einer Umgebung nur gelten kann, wenn $\mathbf{x}_0 = \tilde{\mathbf{x}}_0$ ist.

Dieses Kriterium lässt sich sofort (ohne Kenntnis der Lösung) nachrechnen und zu komplizierte Modelle können somit leicht erkannt werden.

6. Die Experimente

Im Atemgaslabor des Instituts für Atemgasanalytik können die Konzentrationen mit modernsten Massenspektrometern in Echtzeit gemessen und mit dem Modell verglichen werden. Dabei sitzt der Proband auf einem Ergometer und zusätzlich zu den Atemkonzentrationen werden verschiedene medizinische Parameter gemessen (Abbildung 4).

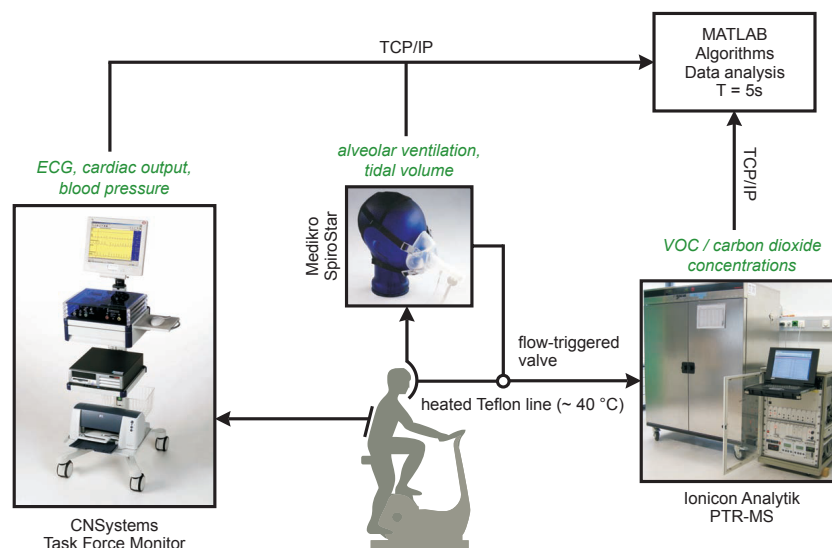


Abb. 4: Schematischer Aufbau eines Ergometerexperiments

Die fehlenden Parameter können dann identifiziert werden und das Modell kann mit der Messung verglichen werden. Abbildung 5 zeigt das Ergebnis für die Atemgaskonzentration von Isopren, einem Stoff, der aktuell als potentieller Indikator für verschiedene metabolische Vorgänge im Körper diskutiert wird. Trotz dieses großen Interesses ist der Ursprung und die Funktion von Isopren im menschlichen Körper immer noch nicht ausreichend geklärt. Zur Zeit ist nur die Möglichkeit der Produktion von Isopren in der Leber bekannt, da der zugehörige Mechanismus aber nur langsam abläuft, geht man davon aus, dass es noch weitere Möglichkeiten geben muss. Im Experiment war der Proband zunächst fünf Minuten in Ruhe und Abbildung 5 zeigt einen konstanten Isoprenlevel. Danach musste er für ca. 15 Minuten Rad fahren, gefolgt von 12 Minuten Pause, 15 Minuten Rad fahren, 3 Minuten Pause, 5 Minuten Rad fahren. Das Experiment zeigt, dass es beim Übergang von Ruhe auf Aktivitätsphasen zu einer stark erhöhten

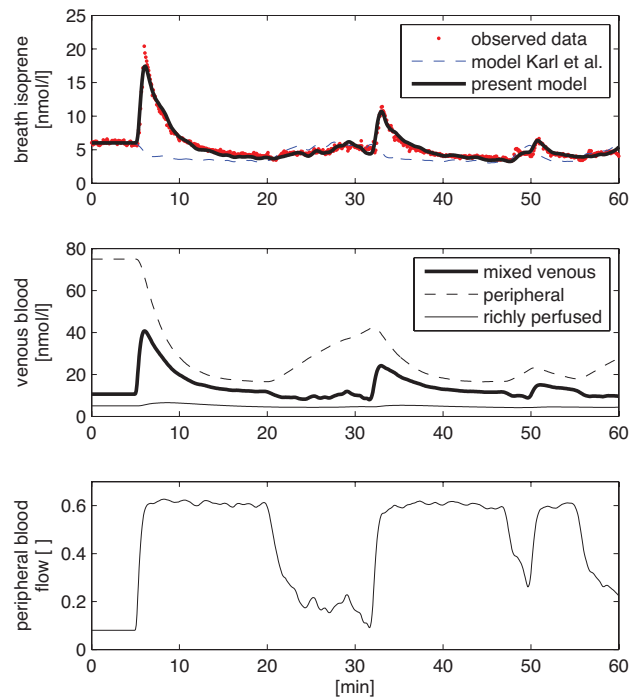


Abb. 5: Messergebnisse für Isoprenkonzentrationen bei einem Ergometerexperiment und Vergleich mit dem älteren Modell aus Karl et al. (2001).

Isoprenkonzentration kommt, die nicht alleine durch die Änderung des Ventilation-Perfusion-Verhältnis erklärt werden kann (vgl. das strichliert eingezeichnete Modell aus Karl et al. (2001), welches die gemessenen Konzentrationen nicht befriedigend beschreiben kann). Weiters ersieht man, dass bei weiteren Belastungen der Anstieg wesentlich kleiner ausfällt, was durch einen Auswaschungseffekt erklärt werden kann. Die Modellierung liefert einen Hinweis, dass Isopren im Muskelkompartiment erzeugt wird — eine Vermutung, die inzwischen durch weitere Experimente mit Muskeldystrophiepatienten, die eine stark erniedrigte Isoprenkonzentration aufweisen, erhärtet wurde; siehe King et al. (2012).

Eine weiteres vielversprechendes Anwendungsgebiet der Atemgasanalyse ist die Anästhesie, wo es wünschenswert ist, die Blutkonzentration des Anästhetikums im Gehirn während einer Operation zu überwachen; siehe King et al. (2011b).

Literatur

Bajtarevic, A., Ager, C., Pienz, M., Klieber, M., Schwarz, K., Ligor, M., Ligor, T., Filipiak, W., Denz, H., Fiegl, M., Hilbe, W., Weiss, W., Lukas, P., Jamnig, H., Hackl, M., Haidenberger, A., Buszewski, B., Miekisch, W., Schubert, J., and Amann, A. (2009). Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer*, 9:348. doi: 10.1186/1471-2407-9-348

- Farhi, L. E. (1967). Elimination of inert gas by the lung. *Respir Physiol*, 3:1–11. doi: 10.1016/0034-5687(67)90018-7
- Hlastala, M. P. (1998). The alcohol breath test: a review. *Journal of Applied Physiology*, 84:401–408. <http://jap.physiology.org/content/84/2/401>
- Karl, T., Prazeller, P., Mayr, D., Jordan, A., Rieder, J., Fall, R., and Lindinger, W. (2001). Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *J Appl Physiol*, 91:762–770. <http://jap.physiology.org/content/91/2/762>
- King, J., Koc, H., Unterkofler, K., Mochalski, P., Kupferthaler, A., Teschl, G., Teschl, S., Hinterhuber, H., and Amann, A. (2010). Physiological modeling of isoprene dynamics in exhaled breath. *J Theor Biol*, 267:626–37. doi: 10.1016/j.jtbi.2010.09.028
- King, J., Mochalski, P., Unterkofler, K., Teschl, G., Klieber, M., Stein, M., Amann, A., and Baumann, M. (2012). Breath isoprene: muscle dystrophy patients support the concept of a pool of isoprene in the periphery of the human body. *Biochem Biophys Res Commun*, 423:526–530. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.159
- King, J., Unterkofler, K., Teschl, G., Teschl, S., Koc, H., Hinterhuber, H., and Amann, A. (2011a). A mathematical model for breath gas analysis of volatile organic compounds with special emphasis on acetone. *J Math Biol*, 63:959–999. doi: 10.1007/s00285-010-0398-9
- King, J., Unterkofler, K., Teschl, S., Amann, A., and Teschl, G. (2011b). Breath gas analysis for estimating physiological processes using anesthetic monitoring as a prototypic example. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pages 1001–1004. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090232
- Modak, A. (2010). Single time point diagnostic breath tests: A review. *J Breath Res*, 4:017002. doi: 10.1088/1752-7155/4/1/017002

Anschrift des korrespondierenden Authors

Gerald Teschl
Fakultät für Mathematik
Universität Wien
Oskar-Morgenstern-Platz 1
1090 Wien
Gerald.Teschl@univie.ac.at
<http://www.mat.univie.ac.at/~gerald/>