

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Kohlendioxidreflexion der Anästhetikareflektoren
MIRUS[®] versus AnaConDa[®]
unter verschiedenen Bedingungen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:
Maximilian Martin Veddeler
geboren am 28.07.1984 in Gronau

Tag der Promotion:

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

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Heinrich Groesdonk

2. Berichterstatter:

Meiner Familie
gewidmet

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	IV
II	Abbildungsverzeichnis	VII
III	Tabellenverzeichnis	XI
IV	Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1	Zusammenfassung.....	- 1 -
1.1	Abstract	- 3 -
2	Einleitung	- 4 -
2.1	Die Applikation inhalativer Anästhetika auf der Intensivstation.....	- 7 -
2.2	Das „Anaesthetic conserving device“	- 9 -
2.3	Das MIRUS-System	- 11 -
2.4	Die Analgosedierung auf der Intensivstation	- 12 -
2.5	Die Fragestellung der Arbeit.....	- 17 -
3	Material und Methode	- 18 -
3.1	Geräte und Material.....	- 18 -
3.1.1	Geräte.....	- 18 -
3.1.2	Material	- 20 -
3.2	Der Versuchsaufbau.....	- 21 -
3.2.1	Die Ventilation der Testlunge.....	- 22 -
3.2.2	Die Erwärmung der Testlunge	- 22 -
3.2.3	Die Einleitung von Kohlendioxid in die Testlunge	- 23 -
3.2.4	Die Messung von Kohlendioxid und Isofluran	- 23 -
3.3	Die Versuchsdurchführung und Auswertung	- 24 -
3.3.1	Versuchsvorbereitende Maßnahmen	- 24 -
3.3.2	Die Versuchsdurchführung der Versuchsreihe I.....	- 27 -

3.3.3	Die Versuchsdurchführung der Versuchsreihe II.....	- 29 -
3.3.4	Die Auswertung der Daten	- 32 -
4	Ergebnisse	- 33 -
4.1	Messungen unter ATP-Bedingungen.....	- 33 -
4.1.1	Die expiratorischen CO ₂ -Konzentrationen	- 34 -
4.1.2	Die inspiratorischen CO ₂ -Konzentrationen.....	- 35 -
4.1.3	Das kompensierte Atemzugvolumen	- 37 -
4.2	Messungen unter BTPS-Bedingungen	- 39 -
4.2.1	Die expiratorischen CO ₂ -Konzentrationen.....	- 40 -
4.2.2	Die inspiratorischen CO ₂ -Konzentrationen.....	- 41 -
4.2.3	Das kompensierte Atemzugvolumen	- 42 -
4.3	Messungen unter BTPS-Bedingungen und 0,4 Vol.-% Isofluran	- 44 -
4.3.1	Die expiratorischen CO ₂ -Konzentrationen mit Isofluran 0,4 Vol.-%. -	- 45 -
4.3.2	Die inspiratorischen CO ₂ -Konzentrationen mit Isofluran 0,4 Vol.-%.. -	- 46 -
4.3.3	Das kompensierte Atemzugvolumen mit Isofluran 0,4 Vol.-%	- 47 -
4.4	Messungen unter BTPS-Bedingungen und 1,2 Vol.-% Isofluran	- 49 -
4.4.1	Die expiratorischen CO ₂ -Konzentrationen mit Isofluran 1,2 Vol.-%. -	- 50 -
4.4.2	Die inspiratorischen-CO ₂ Konzentrationen mit Isofluran 1,2 Vol.-%.. -	- 51 -
4.4.3	Das kompensierte Atemzugvolumen mit Isofluran 1,2 Vol.-%	- 53 -
5	Diskussion.....	- 55 -
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	- 55 -
5.2	Kritik der Methoden	- 57 -
5.3	Ausblick zur Messung der CO ₂ -Reflexion.....	- 61 -
5.4	Definition und Diskussion der Ergebnisse	- 62 -
5.5	Der Stellenwert der CO ₂ -Reflexion und der inhalativen Sedierung.....	- 67 -
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	- 73 -
V	Literaturverzeichnis.....	XIII

Inhaltsverzeichnis

VI	Danksagung.....	XXV
VII	Publikationen	XXVII
VIII	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

II Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 2.1* William T. G. Morton beim Einsatz von Äther als Anästhetikum am 16. Oktober 1846 (Gemälde von Ernest Board, ca. 1920, PD-old)
- Abbildung 2.2* *Der Morton Inhaler als Beispiel für ein halboffenes Narkosesystem*
(Rechte: Photo number: L0058159, Library reference: Science Museum A625379, Creative Commons Attribution 4.0 International license)
- Abbildung 2.3* *Schematischer Aufbau eines halbgeschlossenen Systems.*
(Rechte: Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported, Uwe Thormann, 15.05.2004)
- Abbildung 2.4* *AnaConDa im Querschnitt*
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Sedana Medical)
- Abbildung 2.5* *AnaConDa-System*
(mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG)
- Abbildung 2.6* *MIRUS Controller und MIRUS Exchanger*
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Pall Medical)
- Abbildung 3.1* *Schematischer Versuchsaufbau*
- Abbildung 3.2* *Bildschirmanzeige des Beatmungsgerätes Evita: Werte VT, VTE in ml und die Leckage in l/min*

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 3.3</i>	<i>Screenshot der Benutzeroberfläche der Software „Visia“</i>
<i>Abbildung 3.4</i>	<i>Schematische Darstellung des Ablaufs der Versuchsreihe eins</i>
<i>Abbildung 3.5</i>	<i>Schematische Darstellung des Ablaufs der Versuchsreihe zwei</i>
<i>Abbildung 4.1.1</i>	CO ₂ -Konzentrationen [mmHg] innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter ATP-Bedingungen
<i>Abbildung 4.1.2</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Expiration unter ATP-Bedingungen
<i>Abbildung 4.1.3</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Inspiration unter ATP-Bedingungen
<i>Abbildung 4.1.4</i>	Differenz der gemessenen CO ₂ -Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO ₂ -Testlungenseite minus CO ₂ -Respiratorseite)
<i>Abbildung 4.1.5</i>	kompensiertes Atemzugvolumen zur Erreichung einer Normokapnie unter ATP-Bedingungen
<i>Abbildung 4.2.1</i>	CO ₂ -Konzentrationen [mmHg] innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen
<i>Abbildung 4.2.2</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Expiration unter BTPS-Bedingungen
<i>Abbildung 4.2.3</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen

<i>Abbildung 4.2.4</i>	Differenz der gemessenen CO ₂ -Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO ₂ -Testlungenseite minus CO ₂ -Respiratorseite)
<i>Abbildung 4.2.5</i>	benötigtes Atemzugvolumen der verschiedenen Filter bzw. Reflektoren zur Erreichung der CO ₂ Konzentration bei 40 mmHg auf der Testlungenseite unter BTPS Bedingungen
<i>Abbildung 4.3.1:</i>	CO ₂ -Konzentrationen [mmHg] innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen und 0,4 Vol.-% Isofluran
<i>Abbildung 4.3.2</i>	CO ₂ Konzentrationen während der Expiration unter BTPS-Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran
<i>Abbildung 4.3.3</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran
<i>Abbildung 4.3.4</i>	Differenz der gemessenen CO ₂ -Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO ₂ Testlungenseite minus CO ₂ Respiratorseite)
<i>Abbildung 4.3.5</i>	benötigtes Atemzugvolumen der verschiedenen Filter bzw. Reflektoren zur Erreichung einer Normokapnie auf der Testlungenseite unter BTPS-Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran
<i>Abbildung 4.4.1</i>	CO ₂ -Konzentrationen innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen und 1,2 Vol.-% Isofluran
<i>Abbildung 4.4.2</i>	CO ₂ -Konzentrationen während der Expiration unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran

- Abbildung 4.4.3* CO₂-Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran
- Abbildung 4.4.4* Differenz der gemessenen CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO₂ Testlungenseite minus CO₂ Respiratorseite)
- Abbildung 4.4.5* benötigtes Atemzugvolumen zur Erreichung einer Normokapnie auf der Testlungenseite unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran

III Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 2.1</i>	Richmond Agitation-Sedation Scale
<i>Tabelle 3.1</i>	Für den Versuchsaufbau verwendete Geräte
<i>Tabelle 3.2</i>	Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte für den Vamos, die EVITA IV und das Feuchte-/Temperatur-Messgerät
<i>Tabelle 3.3</i>	Verwendete Material
<i>Tabelle 3.4</i>	Einstellung der Standardbeatmungsparameter am Intensivrespirator
<i>Tabelle 3.5</i>	Durchgeführte Versuche aus Versuchsreihe I
<i>Tabelle 3.6</i>	Durchgeführte Versuche aus Versuchsreihe II

IV Abkürzungsverzeichnis

ACD	Anaesthetic conserving device (AnaConDa)
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	ambient temperature, pressure
BTPS	body temperature, pressure, saturated
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
et-CO ₂	expiratorische Kohlendioxidkonzentration
HME	heat and moisture exchanger
HZV	Herzzeitvolumen
insp-CO ₂	inspiratorische Kohlendioxidkonzentration
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAC	minimal alveolar concentration
NNT	number needed to treat
NIV	non-invasive ventilation
PD	public domain
PEEP	positive end-expiratory pressure
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
STPD	standard temperature, pressure, dry
VALI	Ventilator-associated lung injury
V _d	Volume dead space
VILI	Ventilator-induced lung injury
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonien
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Zielsetzung: Als Alternative zur intravenösen Sedierung erlangt die Applikation volatiler Anästhetika durch das Reflexionsprinzip zunehmende Verbreitung auf Intensivstationen und wurde in die S3-Leitlinie der DGAI aufgenommen. Bei der Anwendung von AnaConDa® (Sedana Medical, Uppsala, Schweden) wurde eine Beeinträchtigung der Elimination von Kohlendioxid (CO₂) nachgewiesen. Kürzlich wurde ein neuer Anästhetikarefektor eingeführt, MIRUS (Pall Medical, Dreieich, Deutschland), über dessen CO₂-Elimination keine Daten vorliegen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die Reflektoren von AnaConDa® und MIRUS in zwei unterschiedlichen Versuchsabläufen in Bezug auf die CO₂-reflektierenden Eigenschaften unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Methoden: Ein konstanter CO₂-Fluss wurde in eine Testlung geleitet, die mit einer Frequenz von 10 min⁻¹ und einem Tidalvolumen von 500 ml beatmet wurde. Ein heat moisture exchanger (inneres Volumen: 35 ml), MIRUS (100 ml) und AnaConDa (100 ml) wurden nacheinander konnektiert. Im Versuchsteil I wurden die inspiratorischen und expiratorischen CO₂-Konzentrationen (Insp-CO₂, Et-CO₂) unter ambient temperature pressure (ATP), body temperature pressure saturated (BTPS) Bedingungen, ohne und mit Isoflurane 0,4 Vol.-% (ISO-0.4) und 1,2 Vol.-% (ISO-1.2) gemessen. In Versuchsteil II wurde mit MIRUS und AnaConDa das Tidalvolumen angepasst, um Normokapnie beizubehalten.

Ergebnisse: In Teil I fielen Insp-CO₂ und Et-CO₂ mit AnaConDa höher aus als mit Mirus, ebenso unter ATP verglichen mit BTPS-Bedingungen. Isofluran erniedrigte Insp-CO₂ wie Et-CO₂. Unterschiede zwischen AnaConDa und Mirus verschwanden. In Teil II musste das Tidalvolumen nicht nur um 65 ml erhöht werden, um das größere Volumen der Reflektoren zu kompensieren, sondern es fand zusätzlich eine Erhöhung um 198/58/35/25 ml unter ATP/BTPS/ISO-0.4/ISO-1.2 mit AnaConDa, bzw. 72/25/25/25 ml unter den gleichen Bedingungen mit MIRUS statt.

Schlussfolgerung: Beide Reflektoren erschweren die CO₂-Elimination, zum einen aufgrund ihres höheren inneren Volumens (volumetrischer Totraum: 100 ml), zum anderen aufgrund ihrer CO₂-reflektierenden Eigenschaften (reflektiver Totraum). Der reflektive Totraum wird durch Isofluran drastisch reduziert. Daher sollten beide Reflektoren nicht ohne Inhalationsanästhetika angewandt werden. Beatmungsparameter und

Blutgasparameter sollten engmaschig kontrolliert werden. Für beide Produkte scheint ein minimales Atemzugvolumen von 350 ml gerechtfertigt. Die Verwendung von spezifischerem Reflektormaterial, vor allem eine Reduktion der Größe der Reflektoren, wäre wünschenswert.

1.2 Abstract

Background: Inhalation sedation is increasingly applied in some intensive care units, not least since its recommendation in the German S3-Guidelines, facilitated by anesthetic reflectors. An impaired carbon dioxide (CO₂) elimination in the use of AnaConDa® (Sedana Medical, Uppsala, Sweden) has been shown. Recently, another anesthetic reflection device has been introduced, the MIRUS (Pall Medical, Dreieich, Germany), whose CO₂ elimination has not yet been examined. In this doctoral research study, the reflectors of AnaConDa and MIRUS were examined in two different tests to determine the CO₂-reflecting properties under various conditions.

Methods: A constant flow of CO₂ was passed into a test lung, ventilated with a frequency of 10 min⁻¹ and a tidal volume of 500 ml. A heat moisture exchanger (internal volume 35 ml), MIRUS (100 ml) and AnaConDa (100 ml) were connected successively. In the first part of the study, inspired and endtidal CO₂ concentrations (insp-CO₂, et-CO₂) were determined under ambient temperature pressure (ATP), as well as under body temperature pressure saturated (BTPS) conditions with and without isoflurane 0,4 Vol.-% (ISO-0.4) and 1,2 Vol.-% (ISO-1.2). In part II, the tidal volume with MIRUS and Ana-ConDa was adjusted to keep et-CO₂ around 39-41 mmHg.

Results: In part I of the study, et-CO₂ and insp-CO₂ were higher with AnaConDa compared to MIRUS, and higher under ATP compared to BTPS conditions. Isoflurane decreased insp-CO₂ and et-CO₂ and abolished the difference in CO₂ elimination between AnaConDa and MIRUS. In part II, tidal volume had to be increased not only by 65 ml to compensate the higher internal volume, but in addition by 198/58/35/25 ml under ATP/BTPS/ISO-0.4/ISO-1.2 conditions for AnaConDa, and 72/25/25/25 ml under the same conditions for MIRUS.

Conclusions: Both reflectors are causing carbon dioxide retention on the one hand due to their high internal volume (volumetric dead space: 100 ml), on the other hand because of their CO₂ reflective properties (reflective dead space). Reflective dead space is decreased by isoflurane. As a result, the reflectors should not be used without inhalation anesthetics. Furthermore ventilation parameters and blood gases should be closely monitored, for both devices a minimal tidal volume of 350 ml seems justified. The use of more specific reflector materials, but most of all, a reduction in size of the two devices would be desirable.

2 Einleitung

„Und Gott der Herr ließ einen tiefen Schlaf fallen über Adam, und er schlief. Dann nahm er eine seiner Rippen und verschloss darüber das Fleisch.“ (Genesis II, 21)

Obwohl die moderne Anästhesie erst ca. 170 Jahre alt ist und in der Vergangenheit schon als jüngste Tochter der Chirurgie betitelt wurde, spiegelt das Zitat aus dem Alten Testament das Verlangen wider, physische Schmerzen lindern zu wollen. Dieses Verlangen muss geradezu als der Beginn sämtlicher medizinischer Tätigkeit aufgefasst werden.

Schon vor dem dritten vorchristlichen Jahrtausend wurden in Mesopotamien und Indien schmerzlindernde Rezepturen aus Bilsenkrautsamen verabreicht (Hossli and Jenny, 1987), während im antiken Griechenland der Weidenrindensaft gegen Fieber und Schmerzen verabreicht wurde (Lafont, 2007). Gegen Ende des 18. Jahrhunderts wurde die medizinische Wirkung durch die Inhalation von verschiedenen Gasen beschrieben (Brandt, 1997). Dabei kamen Stoffe wie Äther, Lachgas und Chloroform zu anästhetischen Zwecken zum Einsatz (Porter, 2003). Ihre Geburtsstunde fand die moderne Anästhesie in der öffentlichen Äther-Narkose am 16. Oktober 1846 durch den Zahnarzt William Thomas Green Morton (siehe Abb. 2.1) im Massachusetts General Hospital in Boston (Ridder, 1993).

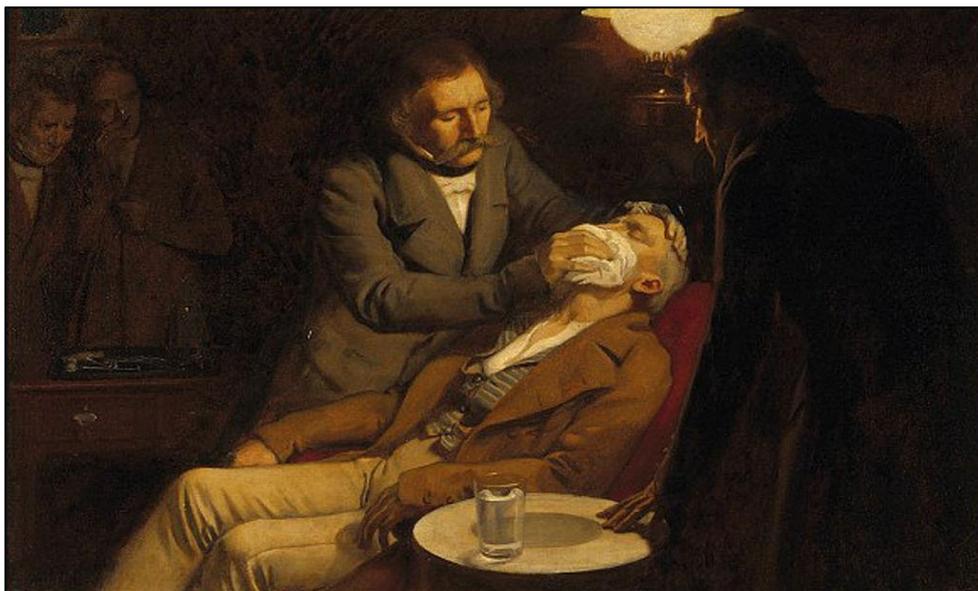


Abbildung 2.1: William T. G. Morton beim Einsatz von Äther als Anästhetikum am 16. Oktober 1846 (Gemälde von Ernest Board, ca. 1920, PD-old).

Morton platzierte einen mit Äther getränkten Schwamm in einen Glaskolben, der zwei Öffnungen enthielt, so wie in Abbildung 2.2 dargestellt. Der Patient atmete durch diesen Glaskolben hindurch eine Mischung aus Raumluft und Äther ein. Die Expiration erfolgte jedoch über ein Ventil direkt in die umgebende Luft. Das erste halboffene Narkosesystem war erfunden (Brandt und Krauskopf, 1996).



Abbildung 2.2: Der Morton Inhaler als Beispiel für ein halboffenes Narkosesystem (Rechte: Photo number: L0058159, Library reference: Science Museum A625379, Creative Commons Attribution 4.0 International license).

Die offene Tropfmethode war in diesem Zeitalter jedoch die wohl am weitesten verbreitete Methode einen Patienten zu narkotisieren. Eine aus einem Drahtgestell gefertigte Maske enthielt Mull und wurde vor Mund und Nase gehalten. Dann wurde das Narkotikum auf die mit Mull ausgekleidete Maske getropft. Bei diesem Vorgang verdunstete das Narkotikum und wurde bei der Einatmung des Patienten aufgenommen, sodass dieser nach einigen Atemzügen narkotisiert war (Schmidt-Rimpler, 2008; Strätling und Schmucker, 2003). Bei der Narkose der Patienten kamen vorwiegend Äther oder Chloroform zum Einsatz (Schmidt-Rimpler, 2008). Im offenen System besteht keine Trennung zwischen der In- und Expirationsluft. Im halboffenen System besteht eine strikte Trennung zwischen der In- und Expirationsluft. Eine Rückatmung der Expirationsluft findet bei beiden Systemen nicht statt.

Mit der Entwicklung des Reduzierventils im Jahre 1889 ergaben sich neue Möglichkeiten zur Dosierung. Die Technik wurde erstmals im Jahr 1902 zur Sauerstoff-Chloroformnarkose angewendet und erlaubte eine hinreichend exakte Dosierung für Sauerstoff und Narkosemittel. Durch die Beimengung von Sauerstoff reduzierte sich das Hypoxie-Risiko (Strätling und Schmucker, 2003; Engelmann, 1902). Im Jahr 1906 beschrieb Franz Kuhn ein Atem-Kreissystem, in welchem ein CO₂-Absorber zwischengeschaltet war. Da sich das Chloroform aufgrund der Toxizität und Explosionsgefahr nicht als Atemgas in einem geschlossenen System eignete, wurde in den 1920er Jahren die Entwicklung von Atem-Kreissystemen durch die Wiederentdeckung von reinem Azetylen beschleunigt (Schmidt-Rimpler, 2008; Zindler, 1987). Die Entwicklung von halbgeschlossenen und geschlossenen Systemen, welche die Rückatmung nutzen, versprach ein großes Einsparpotenzial von Sauerstoff, Lachgas und Äther (Schmidt-Rimpler, 2008). Aufgrund der ökologischen und ökonomischen Vorteile sollte sich diese Methode mit der Zeit durchsetzen.

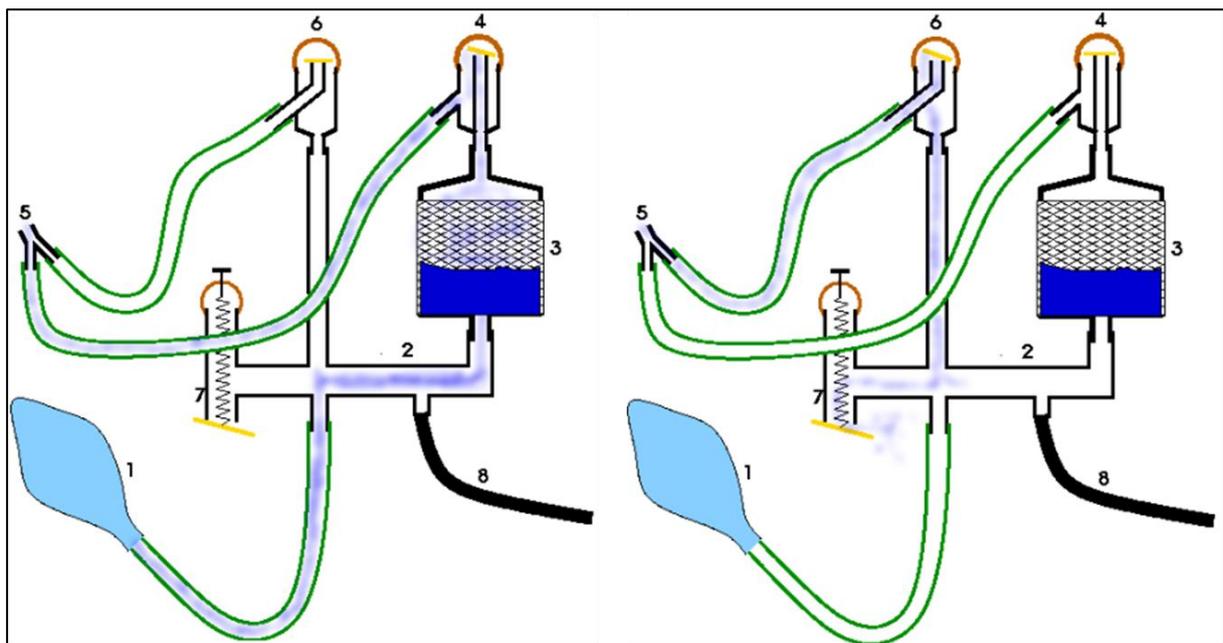


Abbildung 2.3: Schematischer Aufbau eines halbgeschlossenen Systems, links Funktionszustand während der Inspiration, rechts während der Expiration (Rechte: Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported, Uwe Thormann, 15.05.2004)

Durch die Kompression eines Atembeutels (1), eines Beatmungsgerätes oder passiv während der Expiration des Patienten, wird in dem halbgeschlossenen System ein Überdruck aufgebaut. Ein Unterdruck entsteht während der Inspiration des Patienten, zumindest bei erhaltender Spontanatmung. Der Patient ist über das Y-Stück (5) mit

den Beatmungsschläuchen verbunden. Die periodischen Druckschwankungen führen im halbgeschlossenen System zum Öffnen und Schließen von Ventilen (4, 6), die die Richtung der Luftströmung bestimmen. Der linke Teil der Abbildung 2.3 zeigt den Funktionszustand während der Inspiration. Die Luftströmung gelangt durch die Druckerhöhung im Atembeutel über den Narkosearm (2) in den Kohlendioxid-Absorber (3). Das Inspirationsventil (4) öffnet sich, sodass der Patient über den inspiratorischen Beatmungsschlauch beatmet wird. Das Atemgas wird bei der Passage durch den Kohlendioxid-Absorber vom CO₂ befreit. Bei der Expiration gelangt das Atemgas über den expiratorischen Beatmungsschlauch in den Narkosearm. Ein Teil des Atemgases wird über das Überdruckventil (7) ins Freie geleitet. Der übrige Anteil des "gebrauchten" Atemgases kann erneut verwendet werden. Es findet eine sogenannte Rückatmung statt. Hierdurch kann die benötigte zugeführte Frischgasmenge (8) reduziert werden. Je höher der Anteil der Rückatmung, desto geringer ist die benötigte neu zugeführte Frischgasmenge (Kretz und Schäffer, 2008).

Seit 1956 wurde der halogenierte Kohlenwasserstoff Halothan zunehmend in der Anästhesie verwendet (Klinge, 1965). Der Vorteil von Halothan bestand vor allem darin, dass dieses Gas in für die Anästhesie relevanten Konzentrationen mit Sauerstoff oder Lachgas nicht entflammbar war, ganz im Gegensatz zu dem explosionsfreudigen Äther. Zugleich erforderte Halothan aufgrund seiner sehr schmalen therapeutischen Breite aber eine richtige und präzise Dosierung, wiederum ganz im Gegensatz zum Äther. Dies war die Geburtsstunde des Vapor, einem Halothan-Verdunster, der eine bis dahin nicht mögliche Präzisionsdosierung zuließ (Klinge, 1965). Allerdings konnte in den folgenden Jahren belegt werden, dass Halothan zu einem erheblichen Anteil verstoffwechselt wird (20 Prozent) und Trifluoracetat-Epitope das Risiko einer getriggerten Autoimmunhepatitis erhöhen (Goldfarb et al., 1989; Njoku et al., 1997). Heute haben die fluorierten Etherverbindungen Isofluran, Sevofluran und Desfluran das Halothan abgelöst (Martin et al., 2003; Larsen, 2013).

2.1 Die Applikation inhalativer Anästhetika auf der Intensivstation

Um volatile Anästhetika von der flüssigen in die gasförmige Phase zu überführen, werden im Operationssaal Vaporen zum Verdunsten von Anästhetika in Verbindung mit

Atemkreisteilen verwendet (Loscar et al., 2012). Durch das Kreisteil können die Atemgase über einen inspiratorischen und einen expiratorischen Schenkel zirkulieren. Ökonomisch und ökologisch sinnvoll können hierdurch die Bestandteile der Ausatemluft (z. B. nicht verbrauchter Sauerstoff oder volatiles Anästhetikum) wiederholt für die Inspiration verwendet werden. Das vom Patienten abgeatmete Kohlenstoffdioxid reagiert chemisch im CO₂-Absorber. Der Atemkalk bindet das CO₂, damit es zu keiner Rückatmung von Kohlendioxid kommt (Dorsch und Dorsch, 2008).

Allerdings reagieren auch die volatilen Anästhetika mit dem Atemkalk des Kreisteils, wodurch Kohlenstoffmonoxid und Compound A freigesetzt werden (Fang et al., 1995). Diese kumulieren bei niedriger Frischgaszufuhr im Anästhesiesystem, gerade wenn unter ökonomisch und ökologisch effizientem Betrieb mit Minimalflow (0,5 l min⁻¹) narkotisiert werden soll. Was bei Patienten bei kurzzeitigen Narkosen im Operationssaal vielleicht weniger Bedeutung hat, hätte für eine länger andauernde Analgosedierung auf der Intensivstation umso größere Nachteile. Auch aufgrund der räumlichen Einschränkungen einer Intensivstation wäre ein sperriges Anästhesiesystem für die routinemäßige Anwendung der inhalativen Sedierung insgesamt nicht empfehlenswert. Verglichen mit einem Intensivrespirator ist mit den herkömmlichen Anästhesiesystemen eine protektive Beatmungsstrategie aufgrund unzureichender Beatmungsformen nicht möglich. Bei fehlenden differenzierten Alarmierungsmöglichkeiten ist ein sicherer, personalunabhängiger und alleinstehender (stand-alone) Betrieb des Anästhesiesystems zu komplikationsträchtig (Wessendorf, 2016). Modifizierte aber auch kostenintensive Anästhesiesysteme, die Intensivrespirator vergleichbare Eigenschaften zeigen, vertreiben bislang ausschließlich die Hersteller Dräger (Zeus®) und Maquet (Maquet Flow-I®).

Seit der Markteinführung der Medizinprodukte AnaConDa® der Firma Sedana Medical und des MIRUS der Firma Pall Medical ist das Prinzip der Anästhetikarefektion zur Einsparung volatiler Anästhetika in der Klinik nutzbar (Wessendorf, 2016). Durch das Prinzip der Anästhetikarefektion ist der ökonomische Gebrauch der volatilen Anästhetika in Kombination mit Intensivrespiratoren möglich. Im Gegensatz zu einem Anästhesiesystem ist kein aufwendiges Rückatemsystem mit Absorberkalk notwendig.

2.2 Das „Anaesthetic conserving device“

Seit 2004 gibt es die Möglichkeit, mit Hilfe des „Anaesthetic conserving device“ – AnaConDa® (ACD), volatile Anästhetika auch auf der Intensivstation zu applizieren. Hierfür wird kein Narkosegerät inkl. Kreisteil und Vapor benötigt. AnaConDa wird stattdessen wie ein klassischer Beatmungsfilter („heat and moisture exchanger“, HME) einfach zwischen Y-Stück des Intensivrespirators und Endotrachealtubus konnektiert (siehe Abb. 2.4).

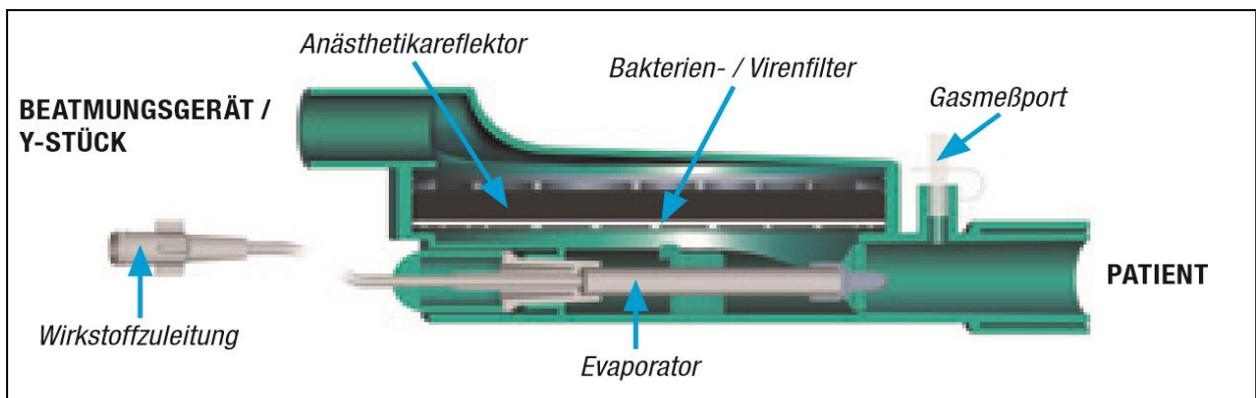


Abbildung 2.4: AnaConDa im Querschnitt. Der Funktionsmechanismus besteht aus dem Evaporator (Verdampfer), einem Bakterien- und Virenfilter und dem Anästhetikareflektor mit Befeuchtungsfiler (mit freundlicher Genehmigung der Firma Sedana Medical).

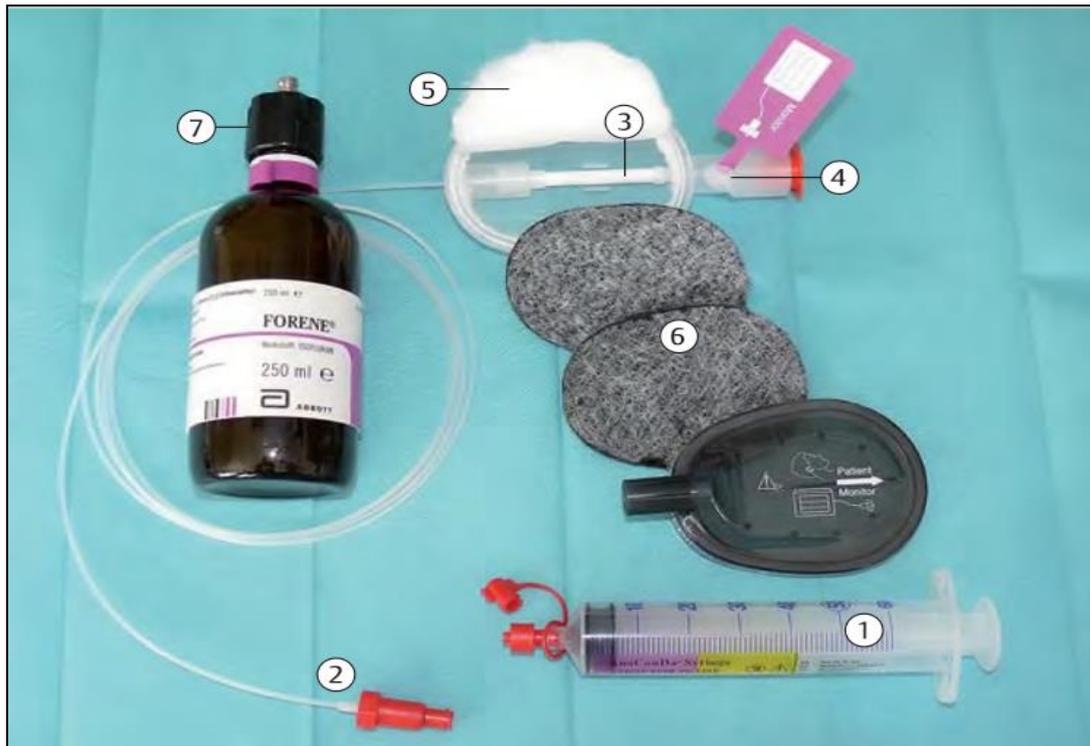


Abbildung 2.5: AnaConDa-System: 1) AnaConDa-Spritze mit Schraubanschluss und Verschlusskappe, 2) Wirkstoffzuleitung mit Rückschlagventil und Schraubanschluss, 3) Evaporator (Verdampfer), 4) Gasmessport, 5) Bakterien- und Virenfilter, 6) Anästhetikareflektor und 2 BefeuchtungsfILTER, 7) Fülladapter (Bellgardt et al., 2013, mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York).

Hauptbestandteil der AnaConDa ist der Anästhetikareflektor (6), der in Abbildung 2.5 gezeigt wird. Der Reflektor besteht aus aktivierten Karbonfasern, die mit einem wattenartigen BefeuchtungsfILTER verwoben sind. Deshalb ist bei der Verwendung des ACD auch kein weiterer HME-Filter notwendig. Der Reflektor funktioniert hierbei wie ein molekulares Sieb mit einer großen Oberfläche, an das sich die lipophilen Anästhesiemoleküle anlagern. Die Bindungsstärke der Anästhesiemoleküle ist jedoch nur gering, so dass sich die Moleküle bei der nächsten Inspiration wieder lösen und erneut die Alveolen des Patienten durchfluten.

Das Reflektormaterial besitzt eine begrenzte Kapazität, bis zu der es Moleküle anlagern kann. Wird diese Kapazitätsgrenze überschritten, passieren die überschüssigen Moleküle das Reflektormaterial ungehindert. Durch die Reflexion des Anästhetikums kann der Verbrauch von Isofluran und Sevofluran gegenüber einem offenen System um etwa 90 Prozent reduziert werden.

Die Anästhetikmenge, die bei jedem Atemzug verloren geht oder vom Patienten metabolisiert wird, wird durch kontinuierliche Zufuhr aus der Spritze (s. Abb. 2.5) wieder ersetzt. Mit Hilfe eines Fülladapters (7) kann flüssiges Isofluran oder Sevofluran in die AnaConDa-Spritze mit Schraubanschluss aufgezogen werden. Über eine Spritzenpumpe wird das Inhalationsanästhetikum dann kontinuierlich über die Wirkstoffzuleitung (2) gefördert. Die Wirkstoffzuleitung transportiert das flüssige Inhalationsanästhetikum in den Evaporator (3), wo das flüssige Anästhetikum aus den Poren tritt und sofort verdampft. Zur Messung der Anästhesiegaskonzentration wird ein Narkosegasmonitor über eine Gasmessleitung mit dem Gasmessport (4) verbunden. Die endtidale Anästhesiegaskonzentration kann dann über die Spritzenpumpe reguliert werden. Außerdem sollte der Auslass des Intensivrespirators und der Gasauslass des Narkosegasmonitors an eine Narkosegasabsaugung oder einen Restgasfilter angeschlossen werden, um die Kontamination der Umgebungsluft zu unterbinden (Pickworth et al., 2013).

2.3 Das MIRUS-System

Das MIRUS-System (siehe Abb. 2.6) kann als Weiterentwicklung des Prinzips der Anästhetikareflexion verstanden werden. Das System ist seit 2013 auf dem Markt (Bellgardt et al., 2013).

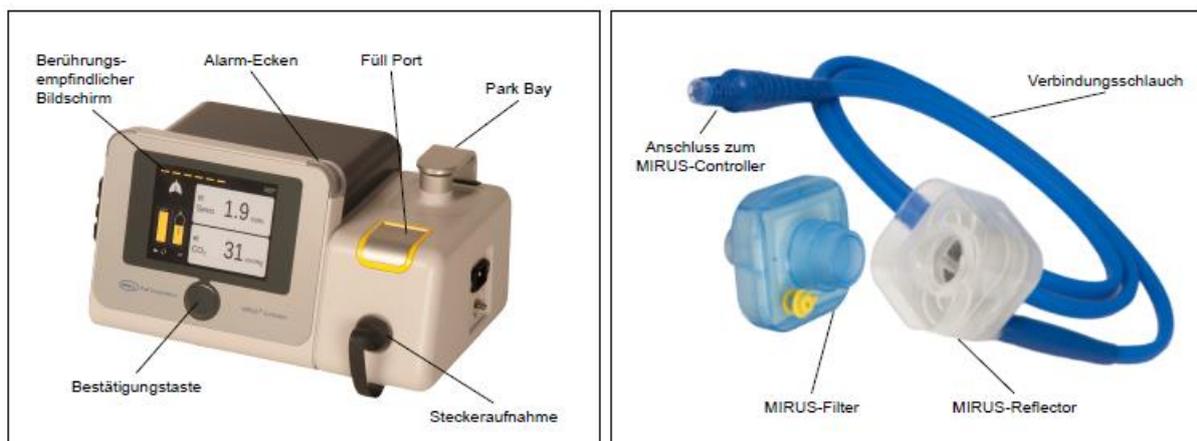


Abbildung 2.6: MIRUS Controller (links) und MIRUS Exchanger (rechts), bestehend aus Filter und Reflektor (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pall Medical).

Der MIRUS Controller ist über einen Verbindungsschlauch mit dem Interface (MIRUS Exchanger) verbunden. Der Verbindungsschlauch seinerseits enthält mehrere Gasleitungen. Das Interface wird analog zum AnaConDa-System zwischen dem Y-Stück des Intensivrespirators und dem Endotrachealtubus konnektiert. Der MIRUS Controller beinhaltet einen Verdampfer (250 ml Fassungsvermögen) mit Gas- sowie Beatmungsmonitor. Im Interface sind Druck- und Flussmesser, ein Anästhetikareflektor und eine Auslassöffnung für das Anästhetikum untergebracht. Hier enden auch die Gasproben- und Probengasrückführleitungen. Dem Interface wird ein austauschbarer HME mit Bakterien- und Virenfilter (MIRUS-Filter) vorgeschaltet. Das Anästhetikum wird im Controller verdampft und pulsatil in die inspiratorische Hochflussphase abgegeben. Die gewünschte endtidale Anästhetikakonzentration kann an der Kontrolleinheit eingestellt werden und unabhängig von Atemminutenvolumen und eventuellen Leckagen konstant geregelt werden (Bellgardt et al., 2013; Bomberg et al., 2014).

Im Unterschied zum AnaConDa-System verfügt das MIRUS-System über eine integrierte Gasüberwachung der endtidalen Anästhetikakonzentration sowie der Kohlendioxid-Konzentration. Damit entfällt eine Überwachung dieser Parameter durch einen zusätzlichen Narkosegasmonitor. Neben Isofluran und Sevofluran, kann mit dem MIRUS-System aufgrund des integrierten Verdampfers auch Desfluran appliziert werden (Bomberg et al., 2014).

2.4 Die Analgosedierung auf der Intensivstation

Die Ziele einer adäquaten Analgosedierung auf einer Intensivstation sind die bestmögliche Reduktion von Schmerzen, die schnelle Entwöhnung von der Beatmung mit frühzeitiger Extubation und eine verkürzte intensivmedizinische Behandlungsdauer. Daher sollte bereits bei der Auswahl der Analgetika und Hypnotika die zu erwartende Dauer der Analgesie und Sedierung berücksichtigt werden (Baron et al., 2015). Die Ziele der Analgosedierung sollten für jeden Patienten individuell und klar definiert werden und bedürfen einer regelmäßigen Adaptation, (DIVS S3-Leitlinie, 2008; Coventry et al., 2006; Whipple et al., 1995) an veränderliche klinische Situationen (Kress et al., 2000). Dabei soll die Sedierungstiefe mit validen Scores bestimmt werden, z. B. mit der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS, siehe Tab. 2.1) (Sessler et al., 2002; Ely et al.

2003). Von dieser existiert eine validierte deutschsprachige Übersetzung (Schäfer et al., 2009).

Tabelle 2.1: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

	Ausdruck	Beschreibung
+ 4	Sehr streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter; aggressiv
+ 2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+ 1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
- 1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (> 10 s)
- 2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme
- 3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber kein Augenkontakt)
- 4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
- 5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Eine tiefe Sedierung oder neuromuskuläre Blockade sollte nur wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein (z. B. schwierige maschinelle Beatmung, chirurgische Indikationen oder Hirndrucksymptomatik mit drohender Einklemmung) (Baron et al., 2015; Girard et al., 2008; Murdoch und Cohen, 2000).

Sind Patienten auf der Intensivstation über längere Zeit zu tief sediert (RASS > 2), führt dies zu einer unnötigen Verlängerung der Beatmungsdauer. Dies führt durch die längere Immobilisation zu einer erhöhten Inzidenz venöser Thrombosen. Weiterhin kommt es zu erhöhter Infektneigung, zu Entzugssymptomen und Störungen der Magen-Darmmotilität (Tonner et al., 2007). Die dadurch bedingte Verlängerung der Intensiv- und Krankenhausbehandlungsdauer ist mit einer erhöhten Mortalität und Kostensteigerungen verbunden (Mc Millian et al., 2011). Ist die Sedierungstiefe für den Patienten dagegen zu flach, kommt es zu Stress-Situationen, die sich negativ auf den

Stoffwechsel und das kardiovaskuläre System auswirken (Hypermetabolismus, Tachykardien, erhöhtem Sauerstoffverbrauch). Dadurch kann es zu myokardialen Ischämien kommen (Tonner et al., 2007). Entwickeln sich Angst- und Unruhezustände, bedeutet dies eine erhebliche Patientenunzufriedenheit (Sydow und Neumann, 1999).

In Deutschland wird zur kurzzeitigen Sedierung bevorzugt Propofol eingesetzt, das über eine Spritzenpumpe intravenös appliziert wird (Martin et al., 2007). Laut den Produktinformationen des Herstellers ist Propofol zur Sedierung bis zu einer Dauer von sieben Tagen zugelassen. Unerwünschte Wirkungen wie das Propofol-Infusionssyndrom werden durch hohe Dosierungen und lange Dauer der Sedierung getriggert (Arzneimittelkommission, 2004). Mit einer Mortalität von 30 Prozent ist das Propofol-Infusionssyndrom eine schwere Stoffwechselerkrankung, die ausschließlich symptomatisch therapiert werden kann (Fong et al., 2009; Roberts et al., 2009).

Erste Wahl bei langzeitsedierten Patienten ist das Benzodiazepin Midazolam, ferner sind Ketamin, Alpha2-Adrenozeptoragonisten, Etomidate und Barbiturate zu nennen (Martin et al., 2007). Allen gemeinsam sind weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere durch Akkumulation bei längerer Applikation und vorhandenen Organinsuffizienzen durch eine mehr oder weniger ausgeprägte organabhängige Metabolisierung. Eine Toleranzentwicklung, teils deutliche Entzugssymptome und das Delir sind nach Beendigung der Zufuhr keine Seltenheit (Larsen, 2013). Zum Teil starke hämodynamische Nebenwirkungen bei ohnehin schon kreislaufinstabilen Patienten erschweren die suffiziente Sedierung zudem.

Eine theoretisch ideale Analgosedierung umfasst eine gute Steuerbarkeit und individuelle Anpassung der Sedierungstiefe, verbunden mit einem schnellen Wirkeintritt. Der schnelle Abbau der Pharmaka sollte organunabhängig sein und ohne Kumulation aktiver Metaboliten einhergehen. Die Wirkung sollte kalkulierbar sein, keine Beeinträchtigung durch unerwünschte Organfunktionen (insbesondere des kardiopulmonalen Systems und des Magen-Darm-Trakts) mit sich bringen, möglichst gering mit anderen Medikamenten interagieren und keine Abhängigkeitsentwicklung bei Langzeitanwendung generieren (Bellgardt et al., 2013; Fragen, 1997).

Die volatilen Anästhetika kommen in Verbindung mit gering dosierten Opioiden dieser Idealvorstellung relativ nahe (Gehlbach und Kress, 2002). Bis dato gibt es mehrere wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die die inhalative Sedierung als alternative Methode zur intravenösen Sedierung untersucht haben (Kong et al., 1989; Spencer und Willatts, 1992; Bedi et al., 2003). Werden Patienten über einen Trachealtubus oder ein Tracheostoma beatmet, können sie alternativ zur intravenösen Sedierung auch inhalativ sediert werden (Sackey et al., 2004; Hanafy et al. 2005; Rohm et al., 2008), vor allem dann, wenn schnelle Aufwachzeiten und die Erholung kognitiver Funktionen in Verbindung mit schneller Mobilisierung angestrebt werden (Meiser et al., 2003; Loscar et al., 2012, Baron et al., 2015). Niedrige Metabolisierungsraten zeichnen Isofluran und insbesondere Desfluran aus. Durch die große Strukturstabilität im Körper entstehen nahezu keine Metaboliten, die über die Leber oder Niere abgebaut werden müssen. Lediglich für Sevofluran wird eine Langzeitanwendung über 48 Stunden nicht empfohlen. Da ca. zwei bis fünf Prozent des aufgenommenen Sevoflurans in der Leber verstoffwechselt werden, konnte ein Anstieg der Serumfluoridkonzentration nachgewiesen werden (Kharasch et al., 1995).

Zudem lässt der Einsatz volatiler Anästhetika eine protektive Wirkung für fast alle Organsysteme des Körpers vermuten und dies sowohl bei einer zeitlich davor liegenden kritischen Ischämie als auch bei neuerlichen Ischämien, etwa im Rahmen eines septischen Schocks (Bein und Meybohm, 2010). Beispielsweise konnten nach herzchirurgischen Eingriffen und inhalativer Sedierung durch Sevofluran im Vergleich zu Propofol geringere Troponinanstiege beobachtet werden (Steurer et al., 2012; Hellström et al., 2011). Die Arbeitsgruppen um Mesnil und Sackey beschrieben nach inhalativer Sedierung ein reduziertes Auftreten von Halluzinationen und wahnhaften Erinnerungen nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation, welche Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen auslösen können (Mesnil et al., 2011; Sackey et al., 2008). Der klinische Bedarf nach einer Alternative zu einer konventionellen Sedierung mit Propofol kann auch durch Verkaufszahlen aus dem Jahre 2013 mit rund 30.000 allein in Deutschland verkauften AnaConDa-Systemen bestätigt werden (zitiert nach Bomberg et al., 2014).

Es wurde allerdings beobachtet, dass es bei der Verwendung des AnaConDa-Systems zu einer CO₂-Retention kam. Diese war nicht alleine durch das vergrößerte Volumen

des Reflektors erklärbar (Sturesson et al., 2009). In einer weiteren experimentellen Studie wurde gezeigt, dass hohe Luftfeuchtigkeit und eine Erhöhung der Temperatur diese Effekte zwar abschwächen, aber nicht beseitigen (Sturesson et al., 2013). Zusätzlich wurde unter Verwendung von Sevofluran die Rückatmung von Kohlendioxid abgeschwächt (Sturesson et al., 2014a). Um die erschwerte CO₂-Elimination auszugleichen, ist eine Erhöhung der Atemfrequenz bzw. des Atemhubvolumens notwendig, was jedoch insgesamt gegen die lungenprotektiven Beatmungsformen mit 6 ml pro kgKG (ARDS-Network, 2000) spricht. Eine Reflexion von Kohlendioxid wurde für das MIRUS-System bisher nicht beschrieben.

2.5 Die Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser experimentellen Arbeit ist es, die Kohlendioxidreflexion der Medizinprodukte AnaConDa (Sedana Medical) und MIRUS (Pall Medical) unter möglichst aussagekräftigen Bedingungen zu messen und zu vergleichen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollen zwei unterschiedliche Versuchsmethoden entwickelt werden, die die Reflexion von Kohlendioxid unter verschiedenen Versuchsbedingungen bestimmen.

Im ersten Versuchsteil sollen die expiratorischen und die inspiratorischen CO₂-Konzentrationen bei der Verwendung eines HME-Filters, des AnaConDa- und des MIRUS-Systems verglichen werden. Die Versuche sollen sowohl unter ATP- und BTPS-Bedingungen als auch ohne und mit Isofluranzufuhr bei wiederum unterschiedlicher Isoflurankonzentration erfolgen.

Im zweiten Versuchsteil soll das kompensierte Atemzugvolumen bestimmt werden, das unter der Verwendung von AnaConDa und MIRUS unter unterschiedlichen Bedingungen eine Normokapnie (et-CO₂ konstant bei 40 mmHg) gewährleistet.

3 Material und Methode

Der Versuchsaufbau und die Versuchsdurchführung wurden selbstständig entwickelt. Innerhalb eines halben Jahres wurden wiederholt Probemessungen durchgeführt, um den Versuchsaufbau und die Durchführung der Versuche zu optimieren. Alle Versuche wurden in einem isolierten, gesperrten Patientenzimmer der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI, Gebäude 57.3) des Universitätsklinikums des Saarlandes (Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar) durchgeführt. Auf der Intensivstation war eine konstante Raumlufttemperatur von 22 °C gegeben. Einer zu hohen Arbeitsplatzbelastung infolge von Versuchsdurchführungen mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran konnte durch eine hohe Raumluftwechselrate vorgebeugt werden.

3.1 Geräte und Material

3.1.1 Geräte

Tabelle 3.1: Für den Versuchsaufbau verwendete Geräte

Intensivrespirator EVITA IV®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Gasmonitor Vamos®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Spritzenpumpe Perfusor® compact	B. Braun, Sparte Medical Melsungen, Deutschland
Schwebekörper Durchflussmesser Rotameter	Dräger Medical, Testequipment Lübeck, Deutschland
Aquarium 15 l	Fluval, Vollglas-Aquarium
Wasserumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat	Kryo-Thermostat WK5 Colora Messtechnik, Lorch, Deutschland

Feuchte-/Temperatur Messgerät	
Testo 610	Testo AG, Lenzkirch, Deutschland
CO ₂ Flasche	Kohlendioxid, Medical, Air Liquide Medical GmbH, Düsseldorf, Deutschland
Druckminderer	Präzival II, Greggensen Gastechnik GmbH, Hambrug, Deutschland
Microsoft® Windows XP, Personal Computer inkl. Microsoft® Excel, Microsoft® Word, und Software Visia	Microsoft Corporation, Redmond, USA Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Serielle RS232-Kabel	

Tabelle 3.2: Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte für den Vamos, die EVITA IV und das Feuchte-/Temperatur-Messgerät

	Messparameter	Herstellerangaben zur Abweichung
Vamos	Absaugrate 200 ml min ⁻¹	ISO 21647
	Isofluran-Konzentration	ISO 21647
Evita IV	V _T (BTPS)	± 10% oder ± 25 ml; der größere Wert gilt
	V _{Te} (BTPS)	± 8 %
	MV (BTPS)	± 8 %
	MV _{Leak} (BTPS)	± 18 %
Testo 610	Temperatur	±0.5 °C
	Relative Luftfeuchtigkeit	±2,5 % rF (5 ... 95 % rF)

3.1.2 Material

Tabelle 3.3: Verwendetes Material

HME-Filter (heat and moisture exchanger)	Humid Vent Filter Compact, Gibeck® Nr:19402 Teleflex, 3015 Carrington, USA
Anaesthetic conserving device AnaConDa® System mit Spritze 50 ml	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
MIRUS-Exchanger®, MIRUS-Reflektor® + MIRUS-Filter®	Pall Medical, Dreieich, Deutschland
Einmalschlauchsystem EVITA IV®	Teleflex, Research Triangle Park, USA
Flowsensor	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Restgasfilter Flur Absorb® inkl. Adapter und 22 mm Flexschlauch	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
Tubusverlängerung mit rechtwinkligem Drehkonnektor und Bronchoskopieöff- nung	Int` AirMèdical, Bourg-en-Bresse, Frankreich
Adapter mit Druckmess-Möglichkeit	Medisize Deutschland GmbH, Neunkir- chen-Seelscheid, Deutschland
Handbeatmungsbeutel, MX50048 Anästhesie System, Zeus®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
O ₂ -Applikationsschlauch	Teleflex, Research Triangle Park, USA
Messgasleitung	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Wasserfalle für den Vamos®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
AnaConDa® Wirkstoffleitung	Sedana Medical, Upsalla, Schweden
Fülladapter Isofluran	Sedana Medical, Upsalla, Schweden
Isofluran Baxter®, Isofluran	Baxter, Deerfield, Illinois, USA

15 l volldemineralisiertes Wasser	Schmidt Chemie, Berlin, Deutschland
Sauger mit Metallhaken	Art.Nr.: 1.200.44, Varel, Deutschland

3.2 Der Versuchsaufbau

Um den Versuchsaufbau exakt und leicht verständlich beschreiben zu können, wird dieser im Folgenden in die unterschiedlichen Funktionen unterteilt. Die Abbildung 3.1 zeigt den schematischen Versuchsaufbau.

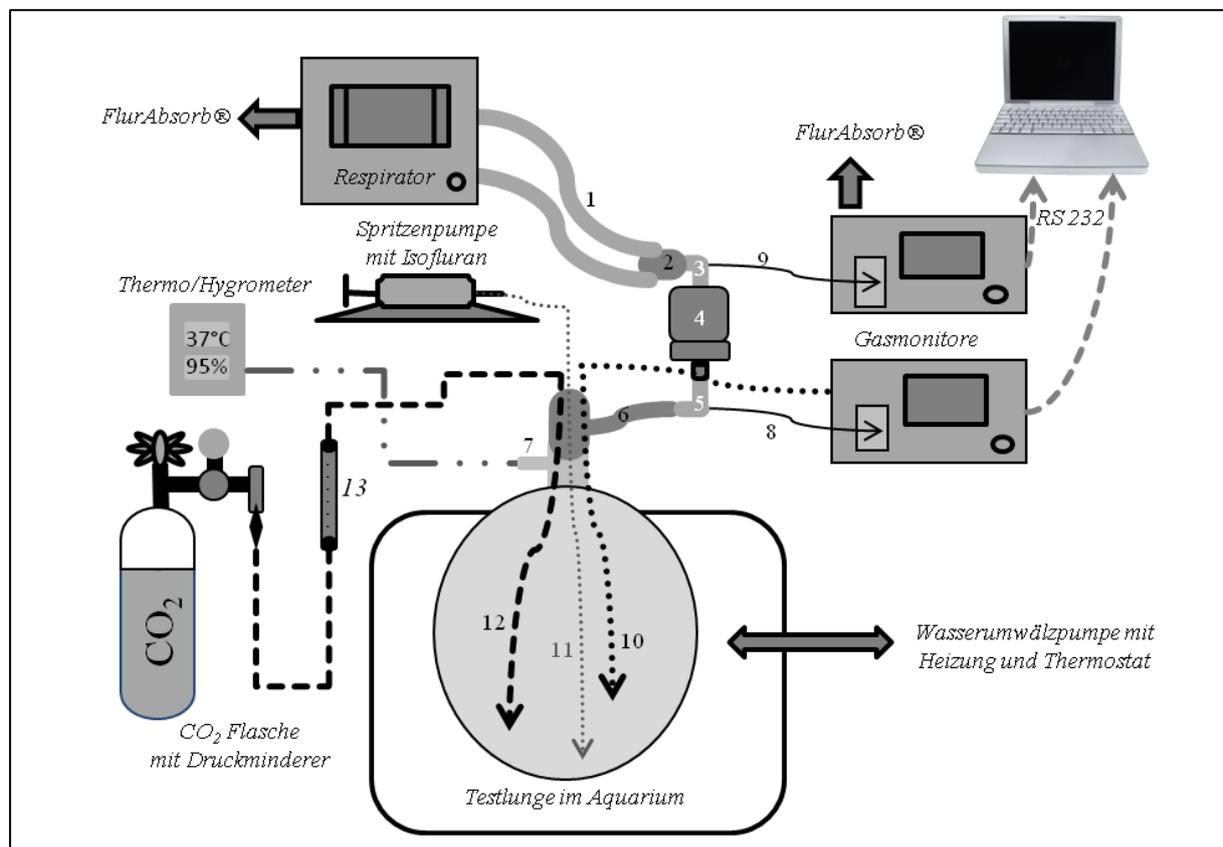


Abbildung 3.1: Schematischer Versuchsaufbau: (1) Beatmungsschläuche (inspiratorischer und expiratorischer Schenkel), (2) Y-Stück, (3) Winkeladapter inkl. Öffnung auf der Respiratorseite, (4) HME-Filter®, MIRUS Exchanger® oder AnaConDa®, (5) Winkeladapter inkl. Öffnung auf der Testlungenseite, (6) Tubusverlängerung mit rechtwinkligem Drehkonnektor und Bronchoskopieöffnung, (7) Adapter mit Druckmessmöglichkeit, (8) Messgasleitung auf Testlungenseite, (9) Messgasleitung auf der Respiratorseite, (10)

Probengasrückführung in die Testlunge, (11) Wirkstoffzuleitung (nur bei Messungen mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran), (12) CO₂-Leitung in die Testlunge, (13) Rotameter

3.2.1 Die Ventilation der Testlunge

Für die Messungen wurde der Intensivrespirator Evita 4 Edition® benutzt. Der Intensivrespirator wurde nach Herstellerangaben mit Flusssensor und einem Einmalschlauchsystem bestückt.

Der inspiratorische und der expiratorische Beatmungsschlauch wurde über das Y-Stück mit einem Winkeladapter inkl. Öffnung verbunden. Dieser wird im Folgenden als Winkeladapter auf der Respiratorseite bezeichnet. Der Winkeladapter auf der Respiratorseite wurde über einen HME-Filter mit einem zweiten Winkeladapter inkl. Öffnung verbunden. Dieser Winkeladapter wird im Folgenden als Winkeladapter auf der Testlungenseite bezeichnet.

Von dem Winkeladapter auf der Testlungenseite führte eine Tubusverlängerung mit rechtwinkligem Drehkonnektor und Bronchoskopieöffnung zu einem 3 l Chloropren-Atembeutel. Der Atembeutel fungierte als Testlunge.

3.2.2 Die Erwärmung der Testlunge

Die Testlunge schwamm in einem Aquarium mit 15 l demineralisiertem Wasser. Die Testlunge wurde auf dem Boden des Aquariums durch einen Sauger mit Metallhaken fixiert. Das Aquarium wurde von außen mit Styroporplatten isoliert. Das demineralisierte Wasser wurde über zwei Silikonschlauchverbindungen zu einer Wasserumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat gepumpt. Die Heizung konnte mit Hilfe des Thermostats auf die gewünschte Temperatur eingestellt werden. So konnte das Wasser auf die gewünschte, konstante Zieltemperatur erwärmt werden.

Bei Messungen unter ATP-Bedingungen war die Testlunge von innen trocken. Bei Messungen unter BTPS-Bedingungen war die Testlunge mit 50 ml demineralisiertem Wasser gefüllt.

Zwischen der Tubusverlängerung mit Bronchoskopieöffnung und der Testlunge wurde ein Adapter mit Druckmessmöglichkeit konnektiert. Über diesen Adapter konnten die

Temperatur und die Luftfeuchtigkeit mit Hilfe des Feuchte- und Temperatur-Messgeräts Testo 610 gemessen werden.

3.2.3 Die Einleitung von Kohlendioxid in die Testlunge

Von einer Zweiliter-CO₂-Flasche mit Druckminderer führte ein O₂-Applikations-schlauch (CO₂-Leitung) zu einem Schwebekörper Durchflussmesser (Rotameter). Mit dem Rotameter konnte der CO₂-Fluss exakt gemessen werden. Von diesem Rotameter führte eine weitere CO₂-Leitung dann durch die Bronchoskopieöffnung in die Testlunge.

3.2.4 Die Messung von Kohlendioxid und Isofluran

Von der Öffnung des Winkeladapters auf der Testlungenseite führte eine Messgasleitung zu einem Gasmonitor (Gasmonitor auf der Testlungenseite). Der Messgasfluss des Gasmonitors betrug 200 ml/min. Die Probengasrückführung des Gasmonitors führte über eine CO₂-Leitung über den Bronchoskopieport zurück in die Testlunge. Von der Öffnung des Winkeladapters auf der Respiratorseite führte eine weitere Messgasleitung zu einem zweiten Gasmonitor (Gasmonitor auf der Respiratorseite). Das Probengas dieses Gasmonitors wurde über eine CO₂-Leitung zu einem Restgasfilter geführt. Über die seriellen Kabelverbindungen RS232 wurden zwei Personal Computer mit den RS232/Medibus der Gasmonitore verbunden.

Die Versuche wurden mit einem HME-Filter, mit MIRUS und mit AnaConDa durchgeführt. Die Filter bzw. Reflektoren wurden zwischen den beiden Winkeladapters eingesetzt. Der MIRUS Exchanger musste für die Messungen modifiziert werden. Hierfür wurde zuerst der blaue Verbindungsschlauch des MIRUS Interface durchtrennt. In diesem Schlauch befinden sich fünf Messgasleitungen und eine Wirkstoffleitung. Diese wurden gasdicht verschlossen. Die Wirkstoffleitung der AnaConDa, die am distalen Ende ein Rückschlagventil besitzt, blieb unbenutzt.

Mit MIRUS und AnaConDa wurden zusätzliche Messungen mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran durchgeführt. Das Isofluran befand sich in einer Spritzenpumpe. Über

eine Wirkstoffzuleitung wurde das Isofluran über den Bronchoskopieport in die Testlunge eingeführt. Der vermehrten Belastung der Raumluft mit Isofluran sollte vorgebeugt werden. Deshalb wurde über den Expirationsport des Intensivrespirators ein 22 mm-Flexschlauch mit dem Restgasfilter Flur Absorb® verbunden. Zwischen dem 22 mm-Flexschlauch und dem Restgasfilter wurde ein Adapter eingefügt. Die Proben-gasrückführung des Gasmonitors auf der Respiratorseite erfolgte über diesen Adapter in den Restgasfilter.

3.3 Die Versuchsdurchführung und Auswertung

3.3.1 Versuchsvorbereitende Maßnahmen

Wurde unter ATP-Bedingungen gemessen, blieb die Wassermwälzpumpe außer Betrieb. Dafür mussten Temperaturwerte zwischen 20 und 23 °C alleine durch die Raumtemperatur erreicht werden. Die Testlunge war von innen trocken. Die Luftfeuchtigkeit musste in der Lunge unter 10 Prozent liegen.

Unter BTPS-Bedingungen war die Testlunge mit 50 ml demineralisiertem Wasser gefüllt. Das Wasser musste auf einen konstanten Temperaturwert erwärmt werden. Das Thermostat der Wassermwälzpumpe mit Heizung wurde auf 38 °C eingestellt. Feinjustierungen zur Optimierung der Temperatur am Thermostat waren während der Versuche möglich. Die Temperatur und die Luftfeuchtigkeit wurden vor und nach jedem Versuch wiederholt mit dem Feuchte- und Temperatur-Messgerät am Adapter mit Druckmessmöglichkeit bestimmt. Es mussten Temperaturwerte zwischen 36 und 37,5 °C erreicht werden. Die Luftfeuchtigkeit musste in der Lunge über 95 Prozent betragen. Bei Nichterreichen dieser Werte wurden die Versuche abgebrochen und wiederholt. Anschließend wurden die Gasmonitore gestartet. Die Gasmonitore führten nach dem Start eine selbstständige Systemüberprüfung durch. Anschließend wurde manuell auf das volatile Anästhetikum Isofluran umgestellt. Die PCs wurden hochgefahren und das Programm Visia gestartet. Über die Software wurde für die Versuchsdurchführungen Speicherplatz auf den PCs zugewiesen. Die Kohlendioxid- und Isofluran-Konzentrationen wurden in Echtzeit gemessen, mussten allerdings vorher als "prim. AGAS" und "CO₂" in der Software ausgewählt werden (siehe Abb. 3.3). Die Aufzeichnung der

Messwerte erfolgte alle 100 Millisekunden. Die Konzentrationen wurden in der Einheit Volumenprozent mit zwei Dezimalstellen aufgezeichnet.

Der Intensivrespirator wurde gestartet. Bevor die Ventilation der Testlunge erfolgte, wurde der Intensivrespirator einer vollständigen Systemprüfung und einem Leckage-Test nach Herstellerangaben unterzogen. Zusätzlich wurde die Flussmessung kalibriert. Es wurden die in Tabelle 3.4 aufgeführten Beatmungsparameter verwendet.

Tabelle 3.4: Einstellung der Standardbeatmungsparameter am Intensivrespirator

Beatmungsmodus	SIMV
V _t	500 ml
F	10 / min
FiO ₂	21 Vol.-%
I:E	1:1
PEEP	3 mbar
P _{ASB}	0 mbar
P _{max}	60 mbar
T _{ramp}	0,05 (s)
Flow	60 l/min
AutoFlow	aus
Flowtrigger	max
Tubus Kompensation	aus

Bevor das Einmalschlauchsystem mit der Versuchsanordnung verbunden wurde, wurde der CO₂-Fluss in die Testlunge eingestellt. Der CO₂-Fluss aus der CO₂-Flasche wurde über den Druckminderer eingestellt und mit Hilfe des Rotameters gemessen.

Dann wurde das Y- Stück des Einmalschlauchsystem des Intensivrespirators mit dem Winkeladapter auf der Respiratorseite verbunden. Der Sitz aller Schlauchverbindungen wurde überprüft. Wie in Abb. 3.2 dargestellt, wird die Messung der Leckage [l/min] und die Differenz zwischen V_{Te} und V_T [ml] bei jeder Testlungenventilation durch den

Intensivrespirator angezeigt. Eine Leckage von maximal einem Prozent wurde akzeptiert. Eine genaue Auflistung der Abweichung der Messwerte des Intensivrespirators ist in Tabelle 3.2 dargestellt.

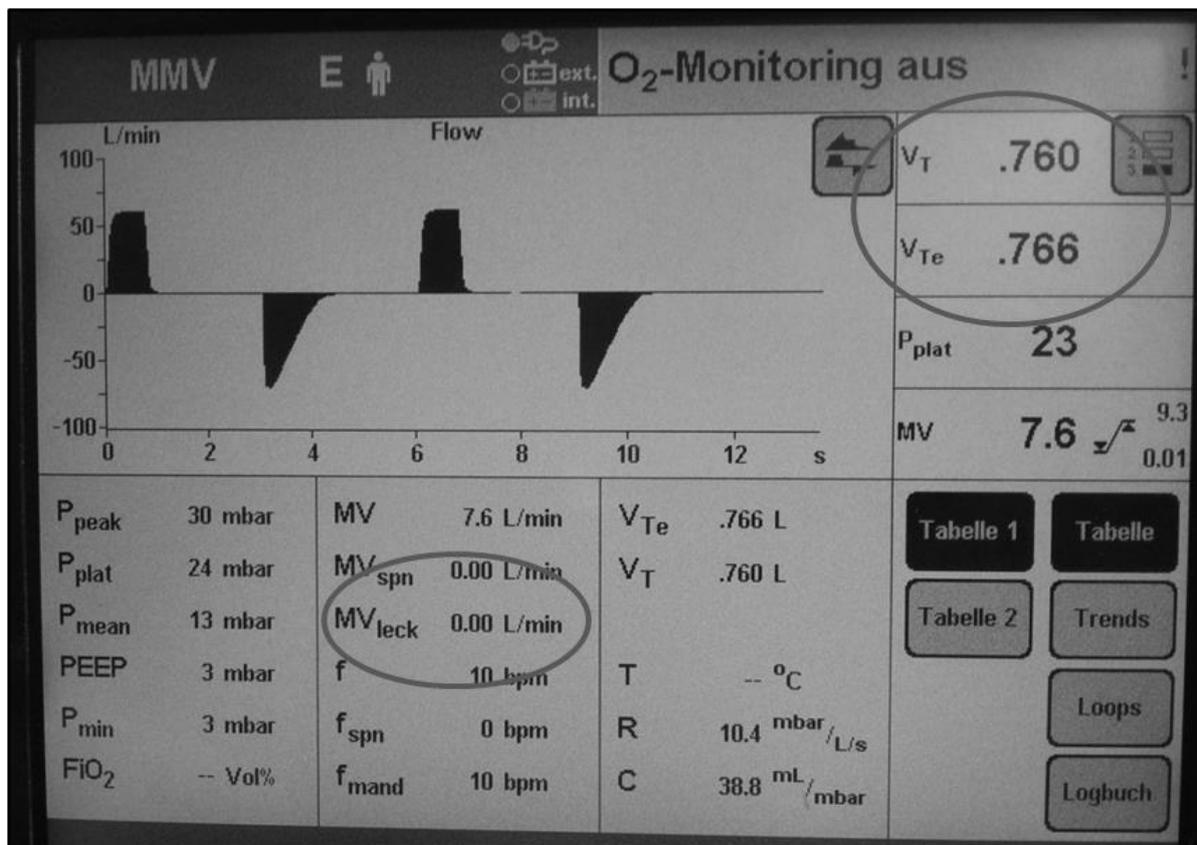


Abbildung 3.2: Werte für V_T , V_{Te} in ml und die Leckage in l/min. Das Bild wurde während des Versuchs 60 aufgenommen.

Zwischen den Winkeladaptern war ein HME-Filter eingesetzt. Der CO_2 -Fluss wurde nun an die Beatmungseinstellung angepasst, sodass der Gasmonitor auf der Testlungenseite einen konstanten Wert von 40 mmHg et-CO_2 anzeigte.

Wie in Abb. 3.3 dargestellt, wurde über die Software Visia nun fünf Minuten lang die et-CO_2 -Konzentration vom Gasmonitor auf der Testlungenseite abgelesen. Die CO_2 -Konzentration musste über fünf Minuten bei jeder Expiration bei eingesetztem HME-Filter zwischen 39 und 41 mmHg liegen. Der CO_2 -Fluss durfte in dieser Zeit nicht zwischenreguliert werden.

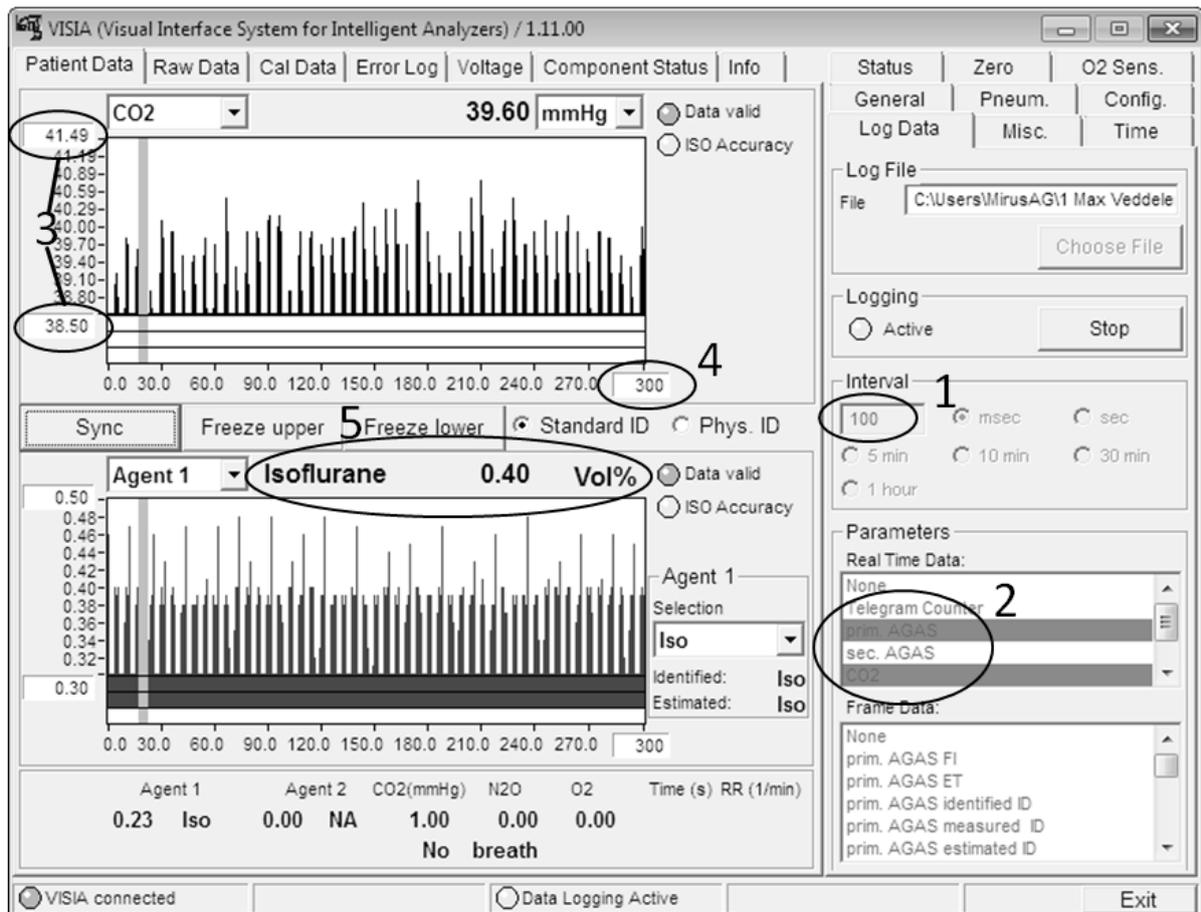


Abbildung 3.3: Benutzeroberfläche der Software „Visia“. Der Screenshot wurde während des Versuchs 63 aufgenommen. (1) Messintervall in 100 Hz, (2) Echtzeitmessung der CO₂ und Isofluran-Konzentration, (3) CO₂ Konzentration mit eingestelltem Wertebereich zwischen 39 und 41 mmHg, (4) Zeit in Sekunden (300 s = 5 Minuten), (5) Isoflurankonzentration [in %].

Die Versuche 19 bis 36 und 55 bis 72 (siehe Tabelle 3.5 und 3.6) wurden mit Isofluran durchgeführt. Dazu wurde mit Hilfe des Fülladapters eine 60 ml-Spritze mit Isofluran aufgezogen. Die Spritze wurde in die Spritzenpumpe eingelegt. Das Spritzensystem wurde nach Herstellerangaben entlüftet und die Dosis [ml/h] wurde an der Spritzenpumpe für die jeweilige Isofluran-Konzentration [%] eingestellt. Maßgeblich war die Konzentration [%] des Gasmonitors auf der Testlungenseite.

3.3.2 Die Versuchsdurchführung der Versuchsreihe I

Die allgemeinen vorbereitenden Maßnahmen wurden wie unter Abschnitt 3.3.1 beschrieben durchgeführt. Die Durchführung wird in der Abb. 3.4 schematisch dargestellt.

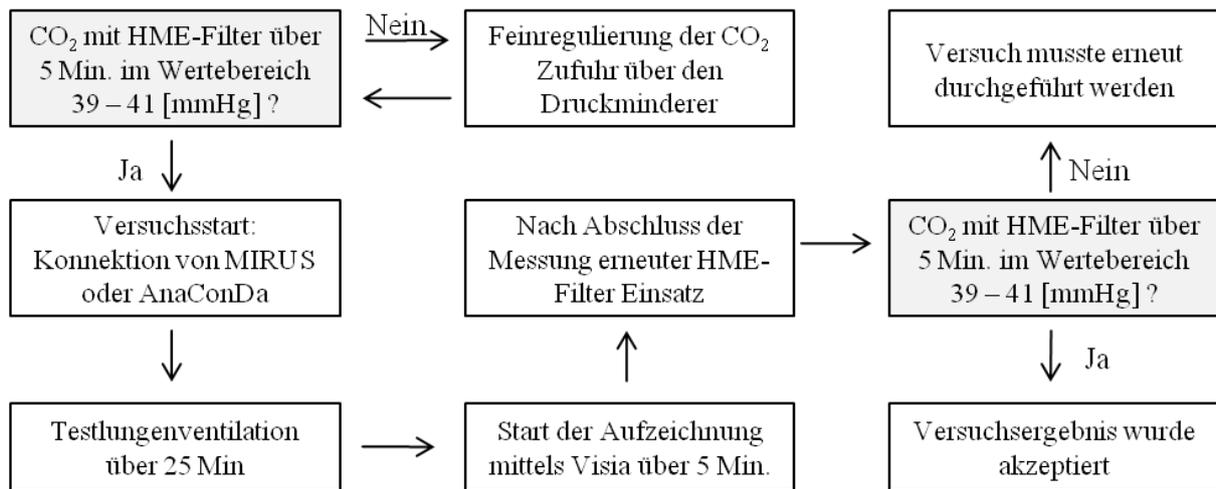


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung des Ablaufs der Versuchsreihe I

Voraussetzung für den Versuchsbeginn waren unveränderte CO₂-Werte [mmHg] über 5 Minuten. Der HME-Filter war eingesetzt. Es erfolgte während dieser fünf Minuten keine Zwischenregulation am CO₂-Fluss. Je nach Versuch erfolgte dann die Messung mit dem HME-Filter, MIRUS oder AnaConDa. Der HME-Filter wurde dann zwischen den beiden Winkeladaptern diskonnektiert. Im Anschluss wurden MIRUS oder AnaConDa konnektiert. Mit dem eingesetzten Reflektor wurde die Testlung über 25 Minuten ventiliert. Dann wurde die Aufzeichnung der Messdaten über die Software Visia gestartet. Es wurden pro Versuch insgesamt 50 Atemzüge gemessen und auf den PCs gespeichert.

Anschließend wurde die Aufzeichnung der Messdaten gestoppt. Nun wurde abermals der HME-Filter eingesetzt. Die Ausgangswerte für den HME-Filter von 39 bis 41 mmHg et-CO₂ mussten zum Abschluss des Versuchs erreicht werden. Lag die CO₂-Konzentration außerhalb dieses Bereiches, musste der Versuch wiederholt werden. Eine Optimierung der Temperatur unter BTPS-Bedingungen konnte zu jeder Zeit über die Heizung mit Thermostat erfolgen. Die Tabelle 3.5 zeigt die durchgeführten Versuche aus Versuchsreihe II.

Tabelle 3.5: Durchgeführte Versuche aus Versuchsreihe I (X = zu erhebende Daten)

Versuch	Filter bzw. Reflektor	Bedingungen	AMV (in l)	Isofluran	et-CO ₂ Testlungenseite	et-CO ₂ Respiratorseite
1	HME-Filter	ATP	5		X	X
2	MIRUS	ATP	5		X	X
3	AnaConDa	ATP	5		X	X
4	HME-Filter	ATP	5		X	X

Material und Methode

5	MIRUS	ATP	5		X	X
6	AnaConDa	ATP	5		X	X
7	HME-Filter	ATP	5		X	X
8	MIRUS	ATP	5		X	X
9	AnaConDa	ATP	5		X	X
10	HME-Filter	BTPS	5		X	X
11	MIRUS	BTPS	5		X	X
12	AnaConDa	BTPS	5		X	X
13	HME-Filter	BTPS	5		X	X
14	MIRUS	BTPS	5		X	X
15	AnaConDa	BTPS	5		X	X
16	HME-Filter	BTPS	5		X	X
17	MIRUS	BTPS	5		X	X
18	AnaConDa	BTPS	5		X	X
19	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
20	MIRUS	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
21	AnaConDa	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
22	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
23	MIRUS	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
24	AnaConDa	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
25	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
26	MIRUS	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
27	AnaConDa	BTPS	5	0,4 [%]	X	X
28	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
29	MIRUS	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
30	AnaConDa	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
31	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
32	MIRUS	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
33	AnaConDa	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
34	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
35	MIRUS	BTPS	5	1,2 [%]	X	X
36	AnaConDa	BTPS	5	1,2 [%]	X	X

3.3.3 Die Versuchsdurchführung der Versuchsreihe II

Die allgemeinen vorbereitenden Maßnahmen wurden wie unter Punkt 3.3.1 beschrieben durchgeführt. In Abb. 3.5 wird die Durchführung in einem Flussdiagramm dargestellt.

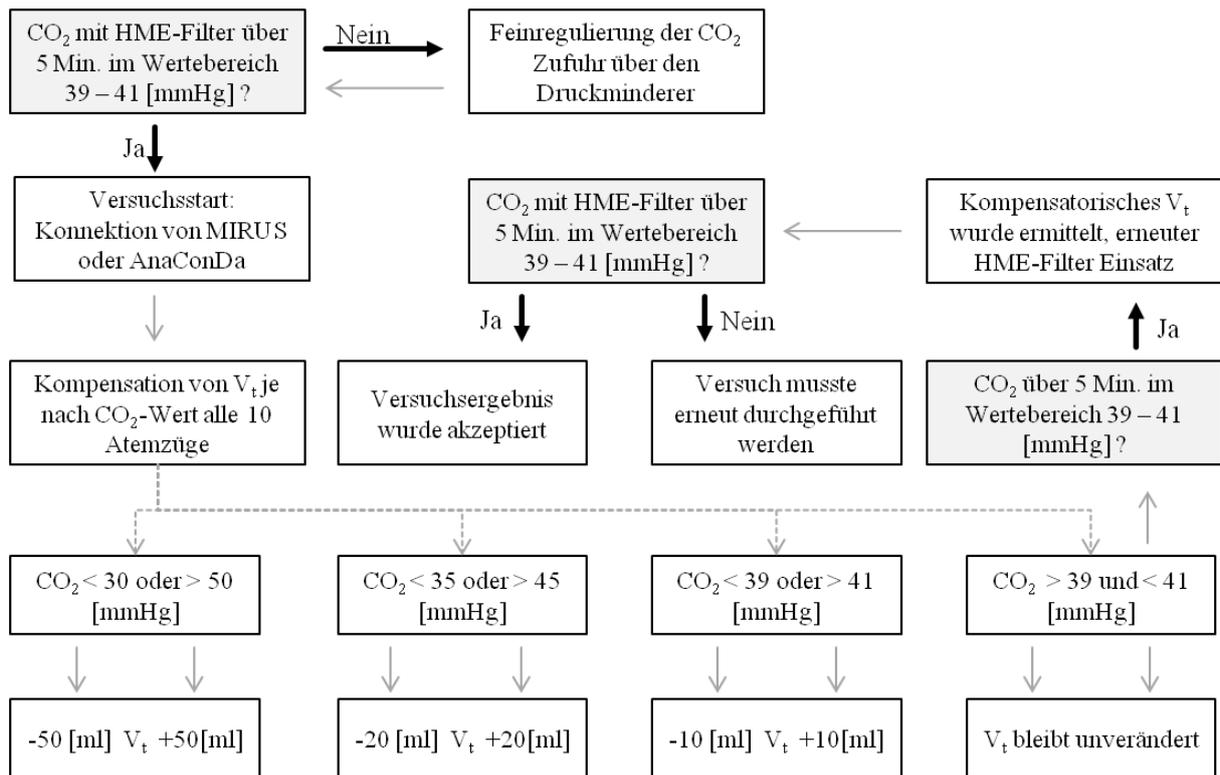


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung des Ablaufs der Versuchsreihe II

Voraussetzung für den Versuchsbeginn waren unveränderte CO₂-Werte [mmHg] über fünf Minuten. Der HME-Filter war eingesetzt. Während dieser fünf Minuten erfolgte keine CO₂-Fluss-Zwischenregulation.

Je nach Versuch erfolgte dann die Versuchsdurchführung mit den anderen Reflektoren. Hierzu wurde der HME-Filter zwischen den beiden Winkeladaptern diskonnektiert. Im Anschluss wurden MIRUS oder AnaConDa eingesetzt. Dann wurde nach jedem zehnten Atemzug die et-CO₂-Konzentration des Gasmonitors auf der Testlungenseite abgelesen. Stieg die CO₂-Konzentration auf einen Wert > 50 [mmHg], wurde das Atemzugvolumen kompensatorisch um 50 ml am Intensivrespirator erhöht. Fiel die CO₂-Konzentration auf einen Wert < 30 [mmHg], wurde das Atemzugvolumen kompensatorisch um 50 ml am Intensivrespirator reduziert. Stieg bzw. fiel die CO₂-Konzentration auf einen Wert > 45 bzw. < 35 [mmHg], wurde das Atemzugvolumen kompensatorisch um 20 ml am Intensivrespirator erhöht bzw. reduziert. Stieg bzw. fiel die CO₂-Konzentration auf einen Wert > 41 bzw. < 39 [mmHg], wurde das Atemzugvolumen kompensatorisch um 10 ml am Intensivrespirator erhöht bzw. reduziert. Bei Werten zwischen 39 und 41 [mmHg] fand keine Regulierung des Atemzugvolumens statt.

Das Ziel der kompensatorischen Anpassung der Atemvolumina war es, das Atemzugvolumen zu finden, bei dem ein konstanter et-CO₂-Wert von 40 [mmHg] gemessen wurde.

Das kompensatorische Atemzugvolumen war ermittelt, wenn keine Änderungen des Atemzugvolumens innerhalb der letzten fünf Minuten nötig waren, um die et-CO₂-Konzentration im Wertebereich zwischen 39 und 41 [mmHg] zu halten. Anschließend wurde erneut der HME-Filter eingesetzt. Wurden die Ausgangswerte für den HME-Filter von 39 bis 41 [mmHg] et-CO₂ bei 500 ml Atemzugvolumen über fünf Minuten konstant erreicht, wurde das Versuchsergebnis akzeptiert. Anderenfalls musste der Versuch wiederholt werden. Die Tabelle 3.6 zeigt die durchgeführten Versuche aus Versuchsreihe II.

Tabelle 3.6: Durchgeführte Versuche aus Versuchsreihe II (X = zu erhebende Daten)

Versuch	Filter bzw. Reflektor	Bedingungen	AMV (l)	Isofluran	Et-CO ₂ Testlungenseite
37	HME-Filter	ATP	5		39-41 mmHg
38	MIRUS	ATP	x		39-41 mmHg
39	AnaConDa	ATP	x		39-41 mmHg
40	HME-Filter	ATP	5		39-41 mmHg
41	MIRUS	ATP	x		39-41 mmHg
42	AnaConDa	ATP	x		39-41 mmHg
43	HME-Filter	ATP	5		39-41 mmHg
44	MIRUS	ATP	x		39-41 mmHg
45	AnaConDa	ATP	x		39-41 mmHg
46	HME-Filter	BTPS	5		39-41 mmHg
47	MIRUS	BTPS	x		39-41 mmHg
48	AnaConDa	BTPS	x		39-41 mmHg
49	HME-Filter	BTPS	5		39-41 mmHg
50	MIRUS	BTPS	x		39-41 mmHg
51	AnaConDa	BTPS	x		39-41 mmHg
52	HME-Filter	BTPS	5		39-41 mmHg
53	MIRUS	BTPS	x		39-41 mmHg
54	AnaConDa	BTPS	x		39-41 mmHg
55	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	39-41 mmHg
56	MIRUS	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg
57	AnaConDa	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg
58	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	39-41 mmHg
59	MIRUS	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg
60	AnaConDa	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg
61	HME-Filter	BTPS	5	0,4 [%]	39-41 mmHg
62	MIRUS	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg
63	AnaConDa	BTPS	x	0,4 [%]	39-41 mmHg

64	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	39-41 mmHg
65	MIRUS	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg
66	AnaConDa	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg
67	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	39-41 mmHg
68	MIRUS	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg
69	AnaConDa	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg
70	HME-Filter	BTPS	5	1,2 [%]	39-41 mmHg
71	MIRUS	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg
72	AnaConDa	BTPS	x	1,2 [%]	39-41 mmHg

3.3.4 Die Auswertung der Daten

Die gespeicherten Daten wurden in Microsoft® Excel importiert (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Während der Inspiration und der Atempause lagen tiefe CO₂-Konzentrationen vor, während der Expiration hohe CO₂-Konzentrationen. Dieses wiederkehrende Muster fand sich auch in den aufgezeichneten Daten der Excelta-bellen. So konnten die Atemzüge während der Auswertung markiert werden.

Da die letzten fünf Minuten jedes Versuchs aufgezeichnet wurden, wurden 50 Atem-züge erfasst. Für die 50 Atemzüge wurde im Anschluss die niedrigste CO₂-Konzentra-tion während der Inspiration und die höchste CO₂-Konzentration während der Exspira-tion ermittelt. Die 50 maximalen CO₂-Konzentrationen und die 50 minimalen CO₂-Kon-zentrationen wurden anschließend mit Prism (GraphPad Software, La Jolla, USA) für jeden Versuch grafisch dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte und Extremwerte präsentiert. Unterschiede zwischen den Reflektoren wurden mit One-way ANOVA verglichen. Als post-hoc-Test kam ein Bonferroni-Test zur Anwendung. Statistische Signifikanz wurde akzeptiert bei einem zweiseitigen p-Wert $\leq 0,05$. Alle Datenanalysen wurden erstellt mit Hilfe von SPSS Statistics 19™ (IBM, Ehningen, Germany).

4 Ergebnisse

4.1 Messungen unter ATP-Bedingungen

Im Folgenden werden die Messungen unter ATP-Bedingungen dargestellt.

Die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen und die Zufuhr von Kohlendioxid in die Testlunge waren konstant. Es stellten sich unterschiedliche CO₂-Konzentrationen [mmHg] ein. In Abb. 4.1.1 sind für jeden Filter bzw. Reflektor jeweils zwei Atemzüge mit insgesamt 120 Messwerten grafisch dargestellt (Messintervall = 100 ms).

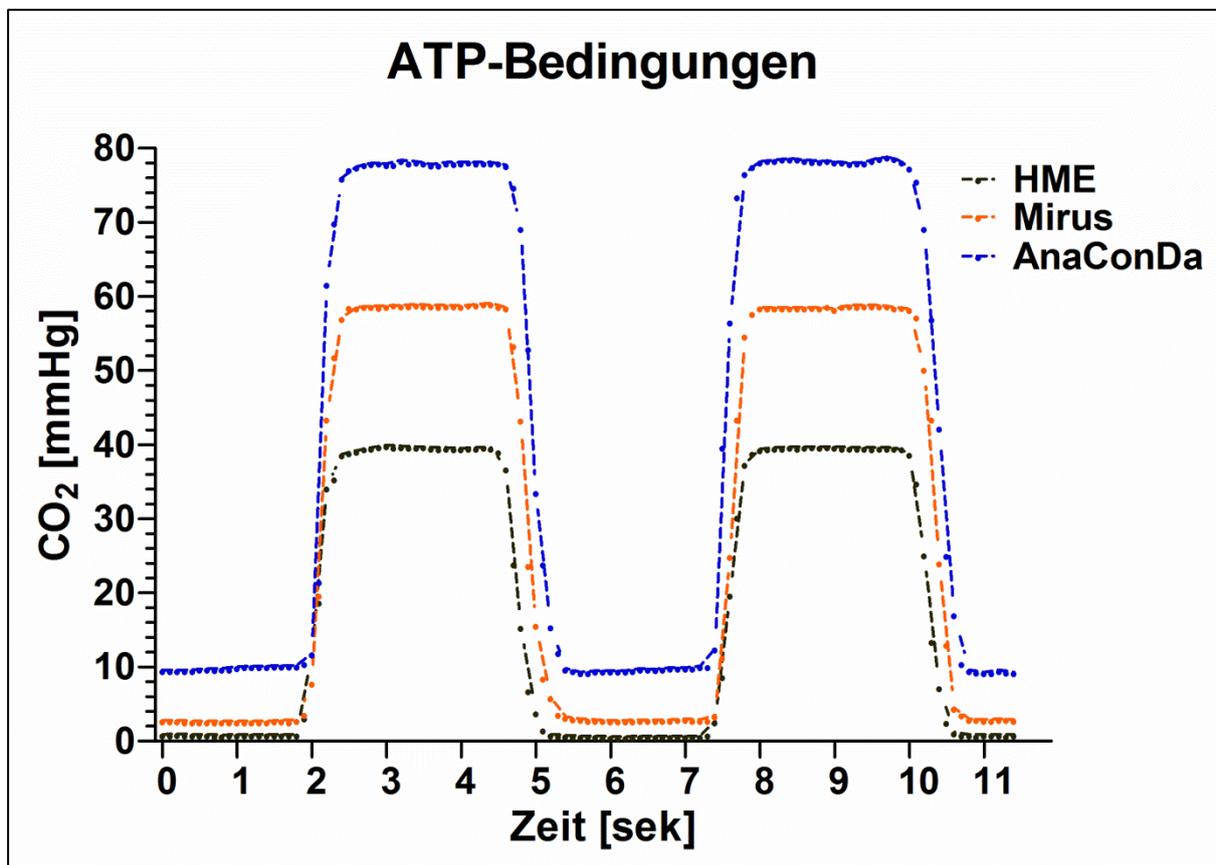


Abbildung 4.1.1: CO₂-Konzentrationen [mmHg] der untersuchten Filter bzw. Reflektoren innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter ATP-Bedingungen

Die Ergebnisse der Messungen bei Verwendung des HME-Filters bilden erneut die Referenzwerte. Hier lag die CO₂-Konzentration während der Expiration bei 40 mmHg. Bei der Verwendung von MIRUS sieht man bei der Expiration einen deutlichen CO₂-

Anstieg. Der CO₂-Anstieg fällt bei AnaConDa jedoch noch deutlicher aus. Auch bei der Inspiration unterscheiden sich die CO₂-Konzentrationen deutlich. Die inspiratorische CO₂-Konzentration von MIRUS fällt deutlicher ab als die CO₂-Konzentration von AnaConDa.

4.1.1 Die expiratorischen CO₂-Konzentrationen

In der folgenden Abbildung 4.1.2 sind die Versuche 1 bis 9 (siehe Tabelle 3.5) aus Versuchsreihe I dargestellt. Für jeden Filter bzw. Reflektor wurde eine Punktwolke grafisch dargestellt, welche jeweils drei Versuche zu unterschiedlichen Zeiten beinhaltet. In jedem Versuch wurden 50 Atemzüge aufgezeichnet. Für jeden Atemzug wurde der **expiratorische** Maximalwert der CO₂-Konzentration [mmHg] bestimmt. Ein Diagramm beinhaltet somit 450 Punktwerte. Eingezeichnet sind die Mittelwerte sowie die Extremwerte. Die CO₂-Konzentrationen wurden mit dem Gasmonitor auf der Testlungenseite gemessen.

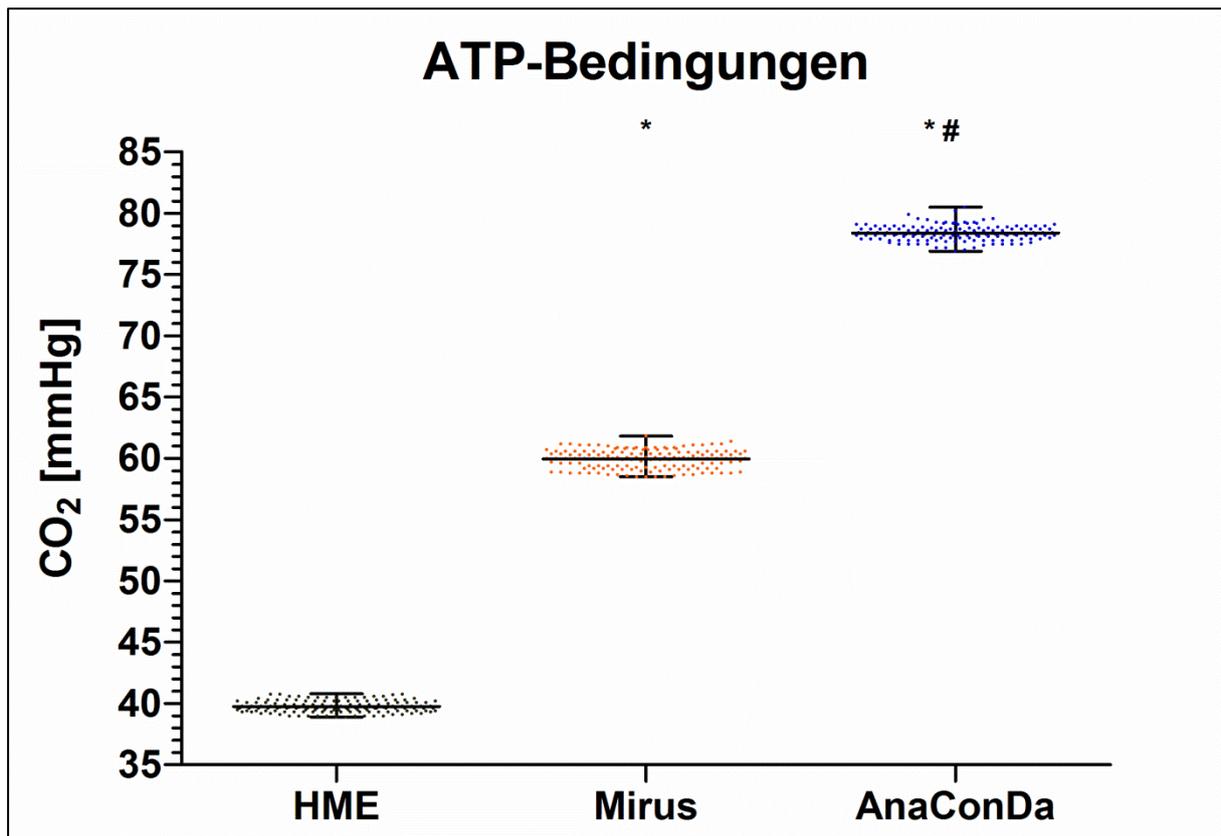


Abbildung 4.1.2: CO₂-Konzentrationen der unterschiedlichen Filter bzw. Reflektoren während der Expiration unter ATP-Bedingungen, * signifikanter Unterschied zu HME, # signifikanter Unterschied zu MIRUS

Die Atemfrequenz, das Atemzugvolumen und die Zufuhr von Kohlendioxid in die Testlunge waren konstant. Es stellten sich unterschiedliche CO₂-Konzentrationen [mmHg] ein. Die Messungen mit dem HME-Filter bilden mit 39,7 mmHg den Referenzwert. Im Vergleich dazu erhöhte sich die CO₂-Konzentration um 20,2 mmHg, wenn MIRUS verwendet wurde. Die höchste CO₂-Konzentration wurde bei Verwendung von AnaConDa gemessen. Die CO₂-Konzentration erhöhte sich im Vergleich mit dem HME-Filter um durchschnittlich 40 mmHg.

4.1.2 Die inspiratorischen CO₂-Konzentrationen

Die folgende Abbildung zeigt die gleichen Versuche (1 bis 9, siehe Tabelle 3.5), welche schon in Abb. 4.1.2 dargestellt wurden. Allerdings wurde hier für jeden Atemzug der **inspiratorische** Minimalwert der CO₂-Konzentration [mmHg] bestimmt. Die Diagramme beinhalten jeweils 150 Punktwerte. Zusätzlich sind die Mittelwerte sowie die

Extremwerte eingezeichnet. Die CO₂-Konzentrationen wurden mit dem Gasmonitor auf der Testlungenseite gemessen.

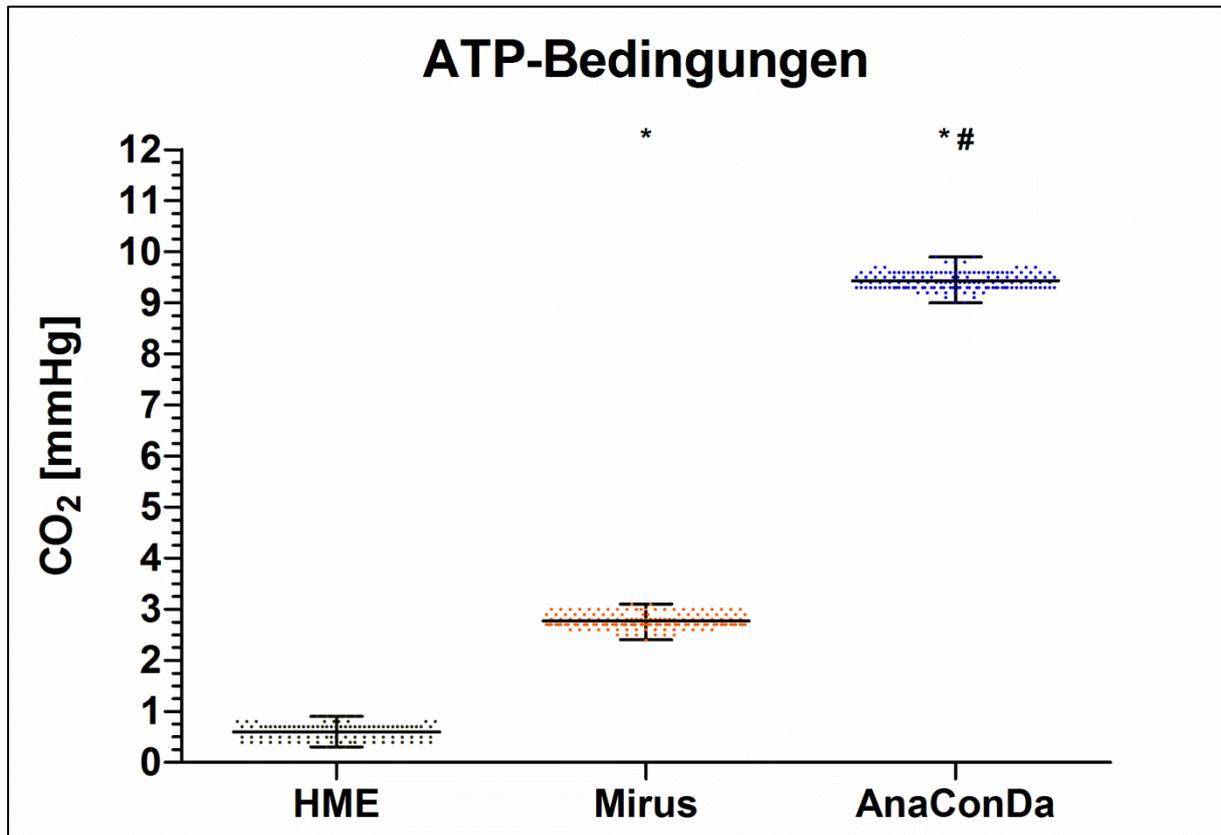


Abbildung 4.1.3: CO₂-Konzentrationen der unterschiedlichen Filter bzw. Reflektoren während der Inspiration unter ATP-Bedingungen, * signifikanter Unterschied zu HME, # signifikanter Unterschied zu MIRUS

Die Ergebnisse der Messungen bei Verwendung des HME-Filters bilden erneut die Referenzwerte. Die inspiratorischen CO₂-Konzentrationen liegen mit dem HME-Filter (0,6 mmHg) in einem niedrigen Bereich. Die inspiratorische CO₂-Konzentration stieg bei der Verwendung des MIRUS stark an. Auf der Testlungenseite wurde bei der Inspiration mehr als viermal so viel Kohlendioxid (2,8 mmHg) gemessen wie bei der Verwendung des HME-Filters. Erneut zeigte die Verwendung von AnaConDa die höchste CO₂-Konzentration. Auf der Testlungenseite wurde bei der Inspiration mehr als 15-mal so viel Kohlendioxid (9,4 mmHg) gemessen.

In der folgenden Abbildung ist die Differenz der gemessenen inspiratorischen Werte der CO₂-Konzentration [mmHg] auf der Testlungen- und der Respiratorseite für jeden Atemzug dargestellt (erneut für die Versuche 1 bis 9, siehe Tabelle 3.5). Da auf der

Testlungenseite und auf der Respiratorseite gleichzeitig gemessen wurde, ist die **Differenz zwischen Testlungenseite und Respiratorseite** ein direktes Maß für das Reflexionsverhalten der Reflektoren. Ein Diagramm beinhaltet 150 Punktwerte. Eingezeichnet sind die Mittelwerte sowie die Extremwerte.

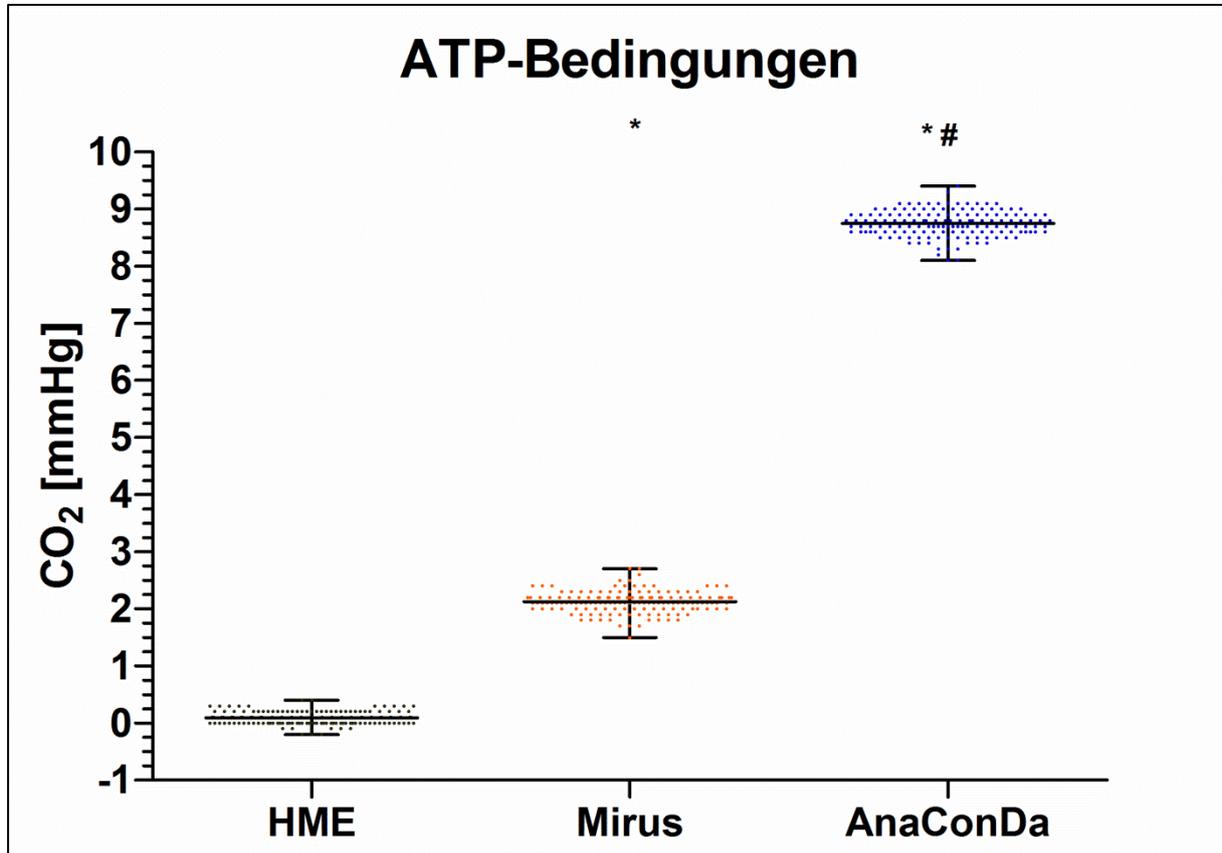


Abbildung 4.1.4: Differenz der gemessenen CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO₂-Testlungenseite minus CO₂-Respiratorseite), * signifikanter Unterschied zu HME, # signifikanter Unterschied zu MIRUS

Der HME-Filter (0,1 mmHg) zeigt eine geringe Differenz zwischen den Messwerten auf der Testlungenseite und der Respiratorseite. Bei der Verwendung von MIRUS wird diese Differenz größer 2,15 [mmHg]. AnaConDa zeigt mit 8,71 [mmHg] den größten Unterschied bei den Messungen direkt vor und nach dem Reflektor.

4.1.3 Das kompensierte Atemzugvolumen

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 37 bis 45 (siehe Tabelle 3.6) aus Versuchsreihe II.

Die Atemfrequenz und die Zufuhr von Kohlendioxid in die Testlung waren konstant. Folglich stellten sich unterschiedliche CO₂-Konzentrationen [mmHg] ein. Das Atemzugvolumen wurde an die Filter bzw. Reflektoren angepasst, damit eine konstante CO₂-Konzentration von 40 [mmHg] auf der Testlungenseite erreicht werden konnte.

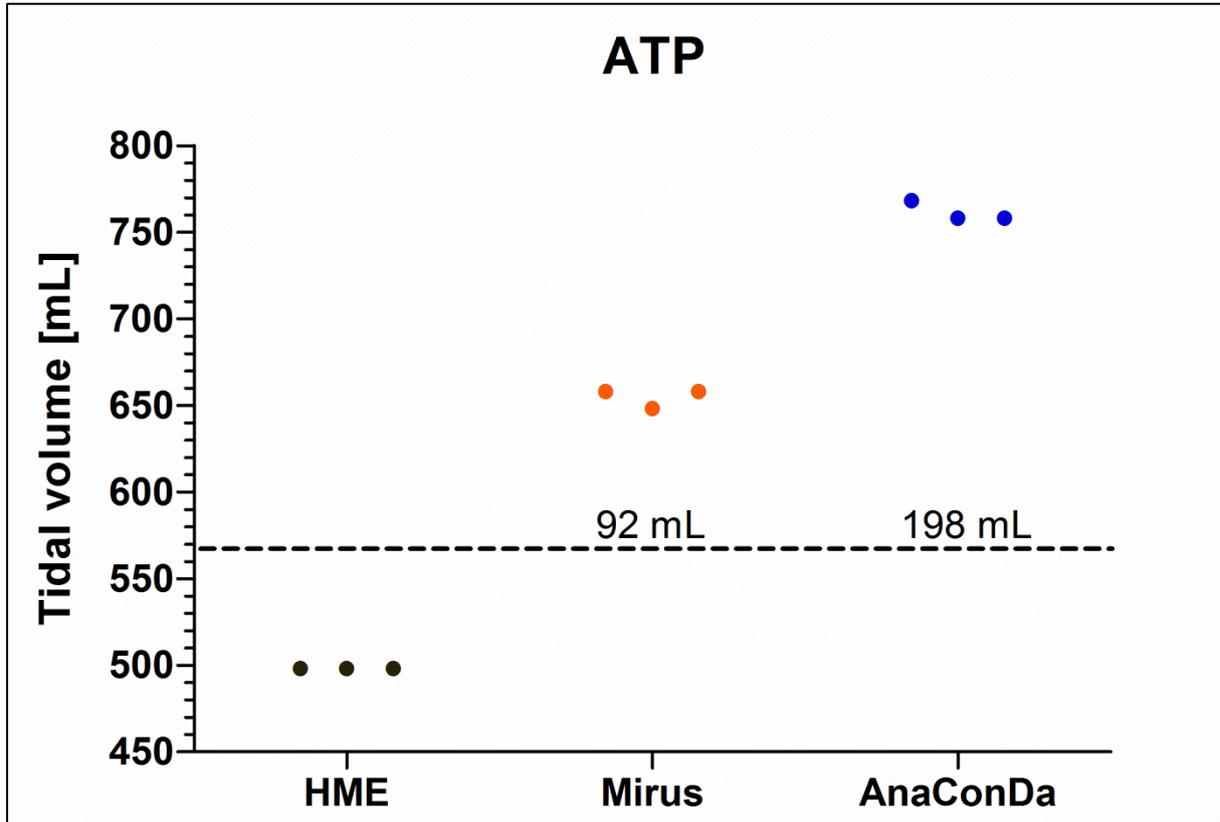


Abbildung 4.1.5: kompensiertes Atemzugvolumen unter ATP-Bedingungen; die gestrichelte Linie zeigt den volumetrischen Totraum

Als Referenzwert dient die Messung mit dem HME-Filter. Unter der Verwendung von MIRUS musste das Atemzugvolumen unter ATP-Bedingungen kompensatorisch um durchschnittlich 156,7 ml angehoben werden. Davon sind 65 ml vermehrte Totraumventilation, 92 ml lassen sich durch die CO₂-Reflexion erklären. Bei der Konnektion von AnaConDa musste das Volumen kompensatorisch um ca. 263,3 ml pro Atemzug erhöht werden, um das Kohlendioxid konstant bei 40 mmHg zu halten. Davon sind wiederum 65 ml vermehrte Totraumventilation, 198 ml lassen sich durch die CO₂-Reflexion erklären.

4.2 Messungen unter BTPS-Bedingungen

Während der Versuche konnte eine physiologische relative Luftfeuchtigkeit > 95 Prozent bei einer Temperatur zwischen 36,5 °C und 37,5 °C erreicht werden. Die folgende Abbildung zeigt einen Ausschnitt der CO₂-Kurven über ein Zeitintervall von zwei Atemzügen.

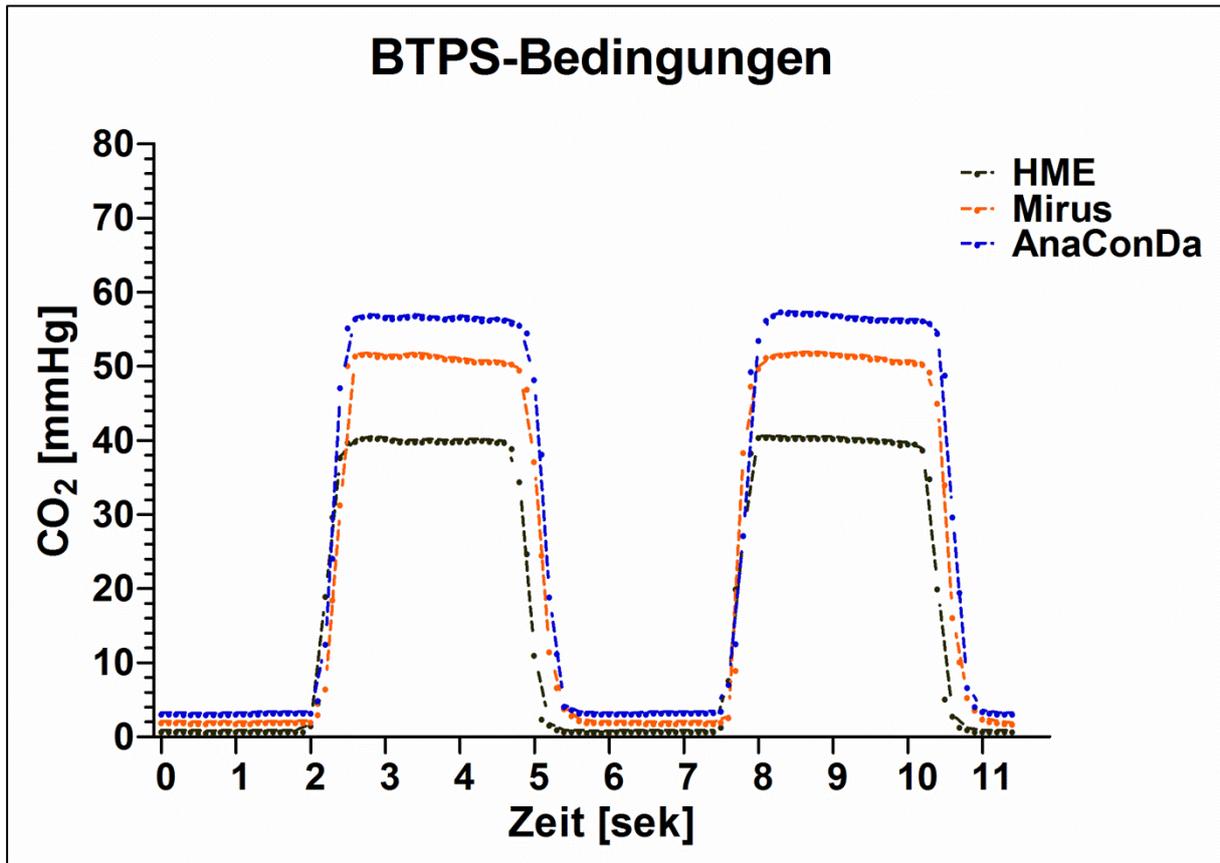


Abbildung 4.2.1: CO₂-Konzentrationen [mmHg] der untersuchten Filter bzw. Reflektoren innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.1

Vergleicht man Abb. 4.1.1 und 4.2.1 sind die Unterschiede der expiratorischen und inspiratorischen CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen nicht mehr so stark wie unter ATP-Bedingungen.

4.2.1 Die expiratorischen CO₂-Konzentrationen

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 10 bis 18 der Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

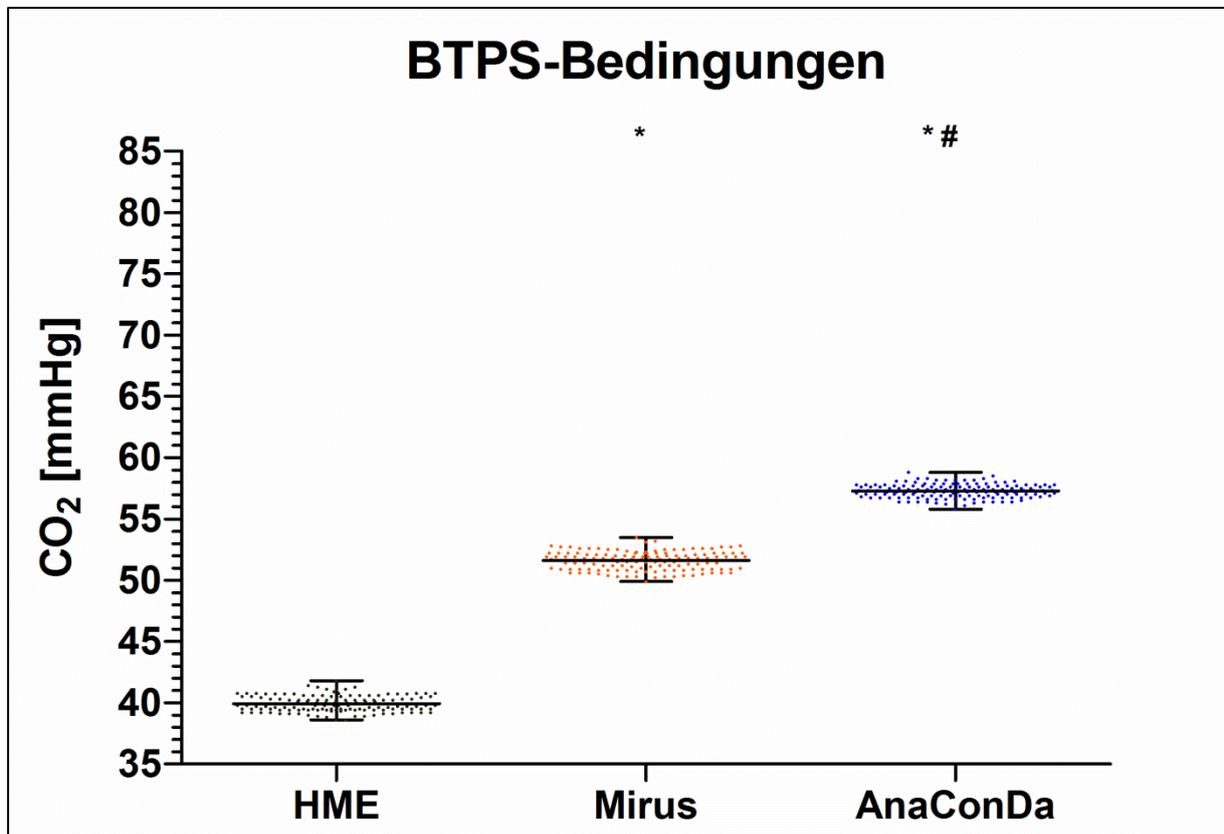


Abbildung 4.2.2: CO₂-Konzentrationen während der Expiration unter BTPS-Bedingungen; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.2

Im Vergleich zu den expiratorischen CO₂-Konzentrationen unter ATP-Bedingungen reduzierten sich die CO₂-Konzentrationen bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa deutlich (vergleiche Abb. 4.1.2 und 4.2.2). Die Messungen mit dem HME-Filter bilden, nun mit 39,9 mmHg, erneut den Referenzwert. Mit 39,7 mmHg unter ATP-Bedingungen waren die Referenzwerte nahezu identisch. Bei MIRUS fiel die CO₂-Konzentration von 60 [mmHg] auf 51,6 [mmHg]. Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration sogar von 78,4 [mmHg] auf 57,3 [mmHg]. Trotz der niedrigeren CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen unterscheiden sich MIRUS und vor allem AnaConDa in Bezug auf die CO₂-Konzentration deutlich vom HME-Filter. Die CO₂-Konzentration erhöhte sich mit MIRUS um 11,7 [mmHg]. Mit AnaConDa fand sogar eine Erhöhung um 17,3 [mmHg] im Vergleich zu einem HME-Filter statt.

4.2.2 Die inspiratorischen CO₂-Konzentrationen

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 10 bis 18 der Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

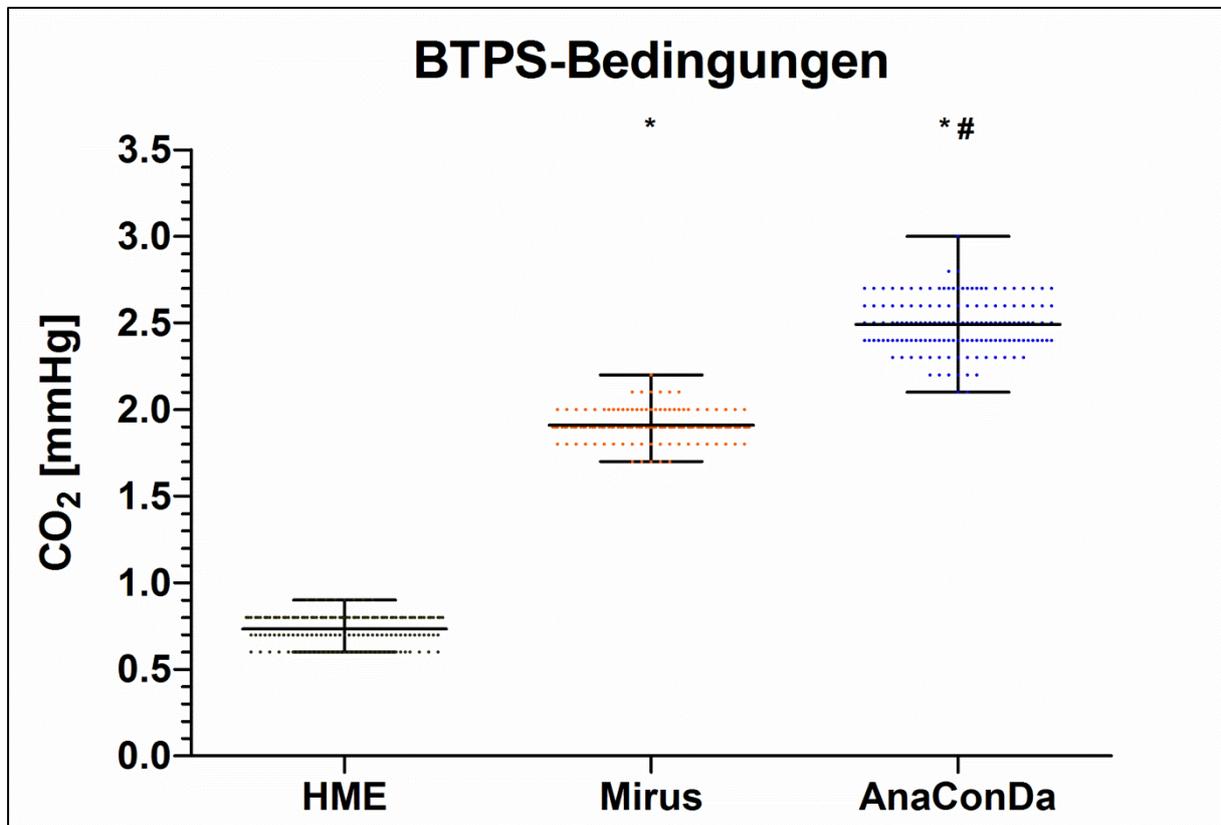


Abbildung 4.2.3: CO₂-Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.3 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Im Vergleich zu den inspiratorischen CO₂-Konzentrationen unter ATP-Bedingungen reduzierten sich die CO₂-Konzentrationen bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa deutlich (vergleiche Abb. 4.1.3 und 4.2.3). Bei den Messungen mit MIRUS fiel die CO₂-Konzentration während der Inspiration von 2,8 [mmHg] auf 1,9 [mmHg]. Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration sogar von 9,4 [mmHg] auf 2,5 [mmHg]. Trotz der niedrigeren CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen unterscheiden sich MIRUS und vor allem AnaConDa in Bezug auf die CO₂-Konzentration immer noch deutlich vom HME-Filter.

Im Folgenden werden die Messungen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite verglichen.

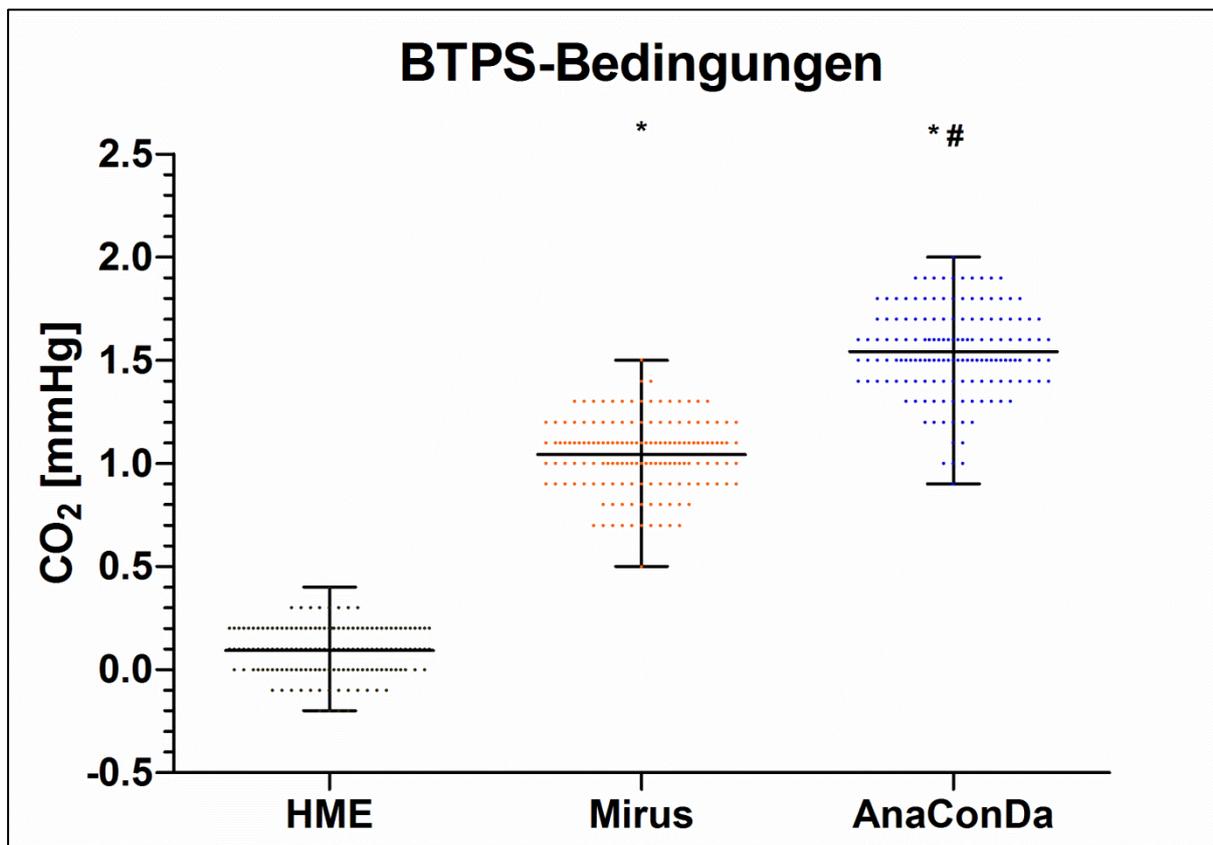


Abbildung 4.2.4: Differenz der gemessenen CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO₂-Testlungenseite minus CO₂-Respiratorseite); die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.4. (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Der HME-Filter zeigt nur geringe Differenzen zwischen den CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite. Bei den Messungen mit MIRUS wird diese Differenz größer und liegt bei 1,0 mmHg. AnaConDa zeigt mit 1,5 mmHg den größten Unterschied bei den Messungen direkt vor und nach dem Reflektor.

4.2.3 Das kompensierte Atemzugvolumen

Die Abb. 4.2.5 zeigt die Versuche 46 bis 54 aus Versuchsreihe II (siehe Tabelle 3.6).

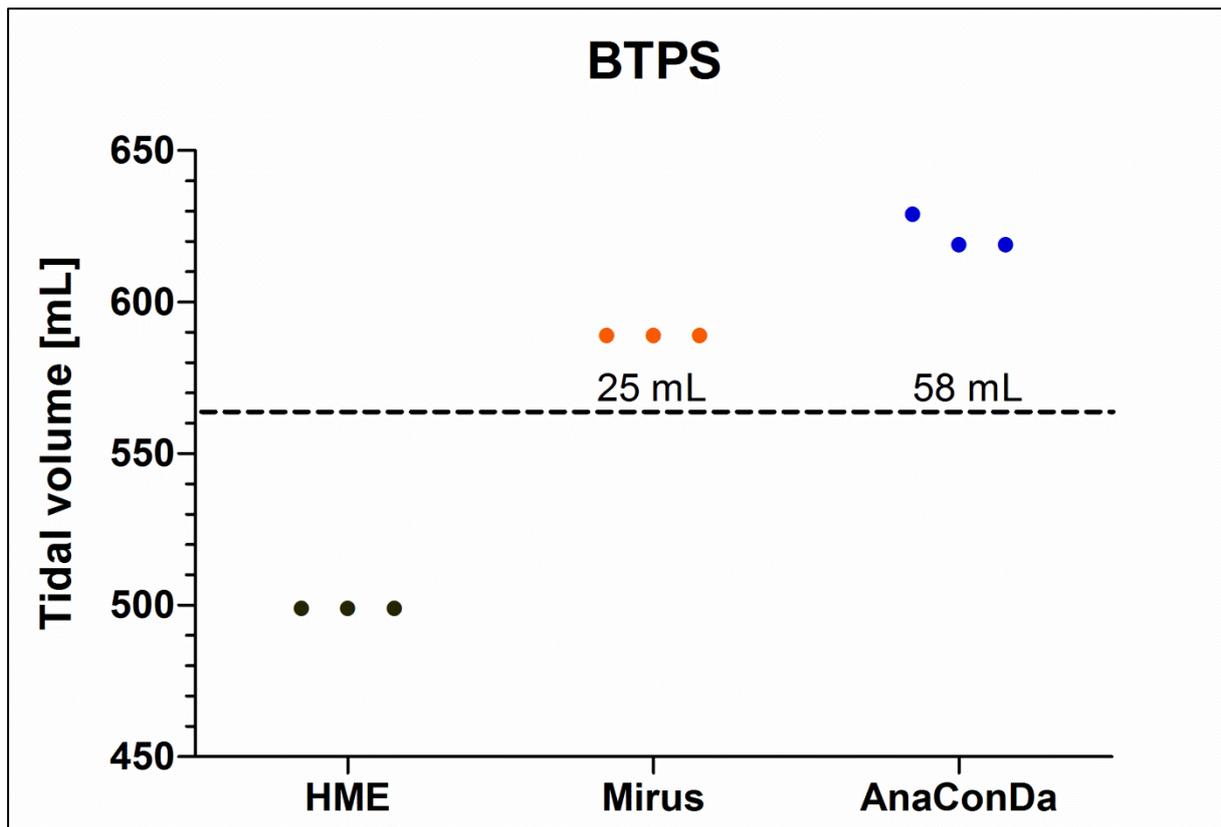


Abbildung 4.2.5: Benötigtes Atemzugvolumen der verschiedenen Filter bzw. Reflektoren zur Erreichung der CO_2 Konzentration bei 40 mmHg auf der Testlungenseite unter BTPS-Bedingungen; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.5 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Die Messungen mit dem HME-Filter dienen als Referenzwert. Unter der Verwendung von MIRUS musste das Atemzugvolumen unter BTPS-Bedingungen nur noch um 90 ml kompensatorisch erhöht werden (vergleiche Abb. 4.1.5 und Abb. 4.2.5). Damit wurde das kompensatorische Atemzugvolumen im Vergleich zu den Messungen unter ATP-Bedingungen um **66,7 ml** vermindert. Davon sind 65 ml vermehrte Totraumventilation, 25 ml lassen sich durch die CO_2 -Reflexion erklären.

Bei dem Einsatz von AnaConDa sank das kompensatorische Atemzugvolumen sogar um **140 ml** von 263,3 ml unter ATP-Bedingungen auf 123,3 ml unter BTPS-Bedingungen. Davon sind wiederum 65 ml vermehrte Totraumventilation, 58 ml lassen sich durch die CO_2 -Reflexion erklären.

4.3 Messungen unter BTPS-Bedingungen und 0,4 Vol.-% Isofluran

Während der Versuche konnte eine physiologische relative Luftfeuchtigkeit von > 95 Prozent bei einer Temperatur zwischen 36,5 °C und 37,5 °C erreicht werden. Zusätzlich wurde über eine Spritzenpumpe mit Isofluran eine konstante Konzentration von 0,4 Vol.-% appliziert. Abbildung 4.3.1 zeigt einen Ausschnitt der CO₂-Kurven über ein Zeitintervall von zwei Atemzügen.

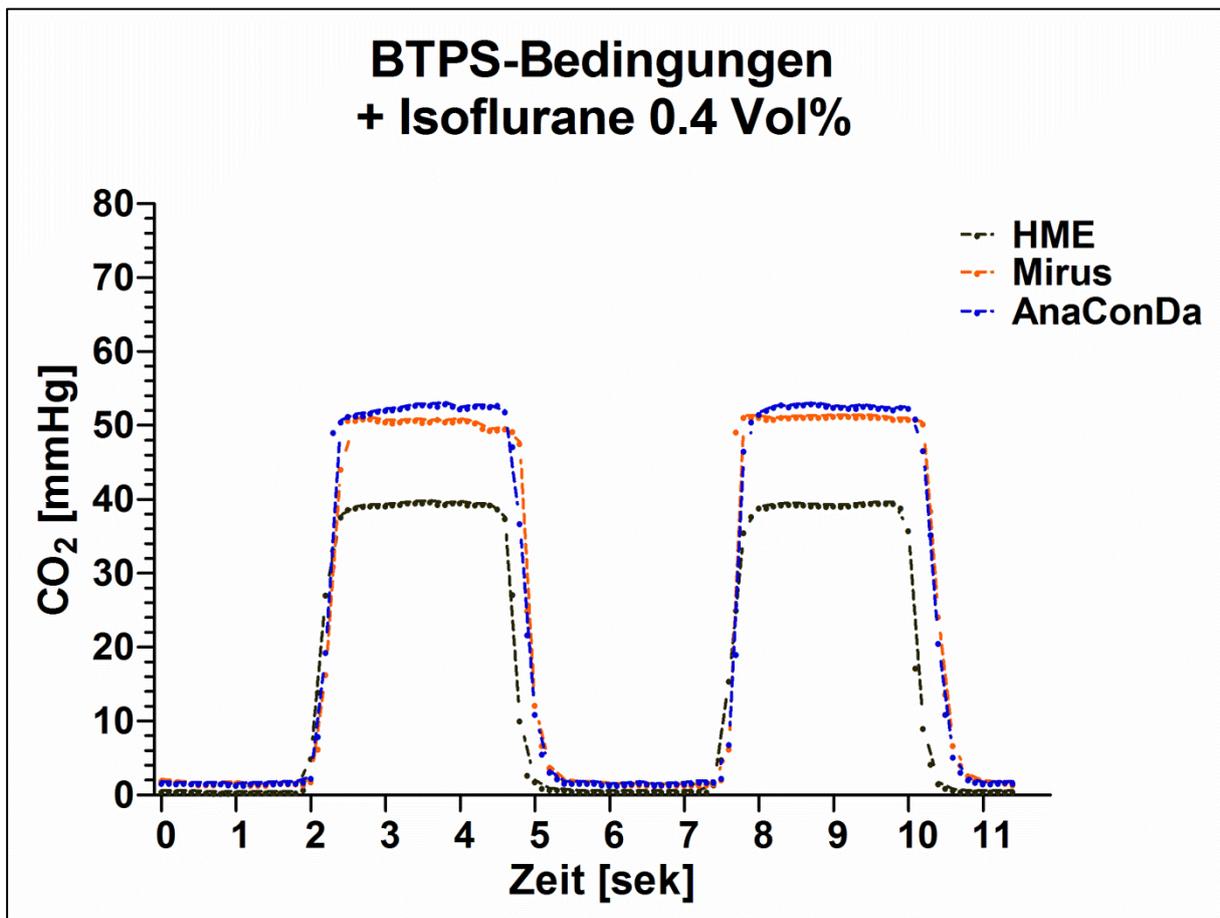


Abbildung 4.3.1: CO₂-Konzentrationen [mmHg] der untersuchten Filter bzw. Reflektoren innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen und 0,4 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.1

Vergleicht man die Abb. 4.2.1 und 4.3.1 miteinander, wird eine weitere Abschwächung der Unterschiede der expiratorischen und inspiratorischen CO₂-Konzentrationen zwischen den Reflektoren unter der Applikation von Isofluran deutlich.

4.3.1 Die expiratorischen CO₂-Konzentrationen mit Isofluran 0,4 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 19 bis 27 der Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

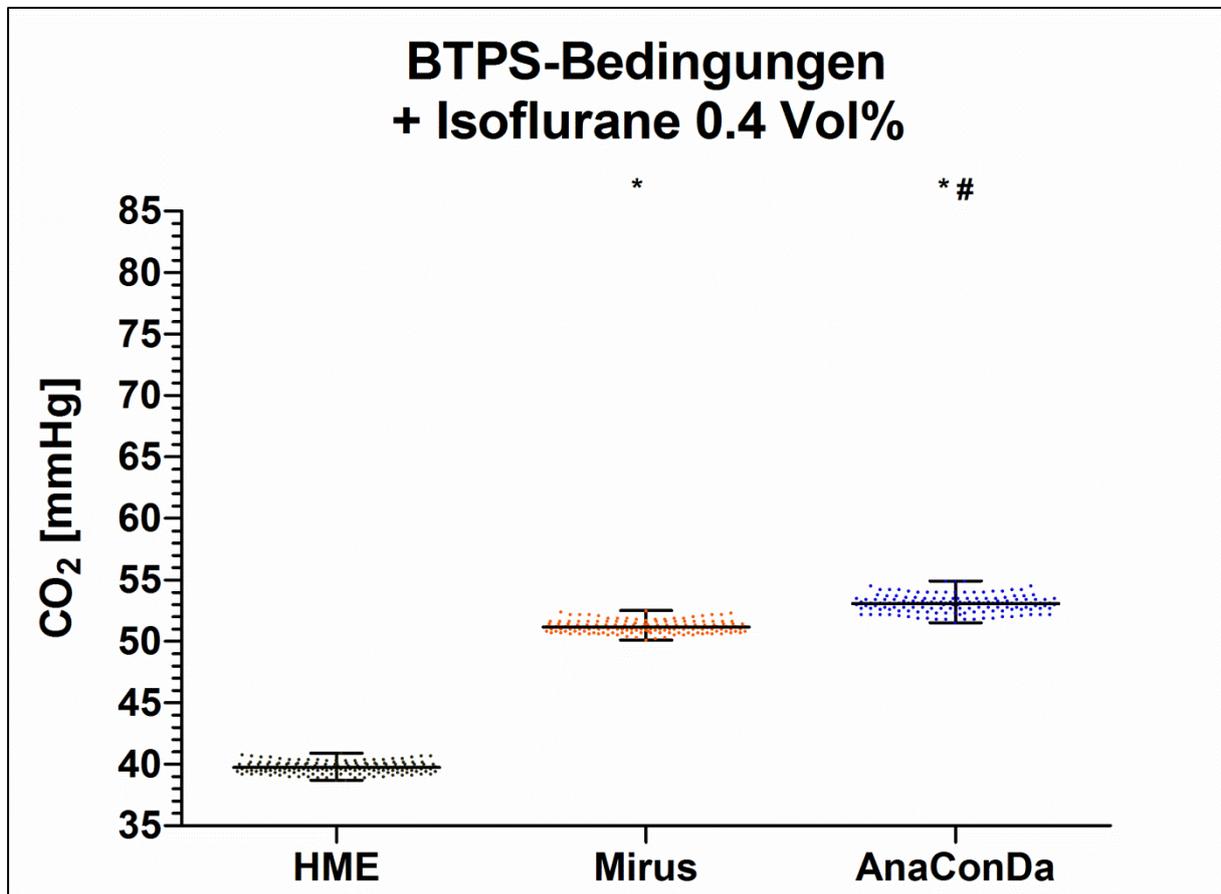


Abbildung 4.3.2: CO₂ Konzentrationen während der Expiration unter BTPS Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.2 und 4.2.2

Im Vergleich zu den expiratorischen CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen reduzierten sich die CO₂-Konzentrationen bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa, wenn zusätzlich mit 0,4 Vol.-% Isofluran gemessen wurde (vergleiche Abb. 4.2.2 und 4.3.2). Die Messungen mit dem HME-Filter (39,9 mmHg) bilden den Referenzwert. Bei MIRUS sank die CO₂-Konzentration von 51,6 [mmHg] auf 51,2 [mmHg]. Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration sogar von 57,3 [mmHg] auf 53,1 [mmHg]. Trotz der niedrigeren CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen und Isofluran unterscheiden sich MIRUS und vor allem AnaConDa in Bezug auf die CO₂-Konzentration deutlich vom HME-Filter. Die CO₂-Konzentration erhöhte sich mit MIRUS um

11,2 [mmHg]. Mit AnaConDa fand eine Erhöhung um **13 mmHg** im Vergleich zum HME-Filter statt.

4.3.2 Die inspiratorischen CO₂-Konzentrationen mit Isofluran 0,4 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 19 bis 27 aus Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

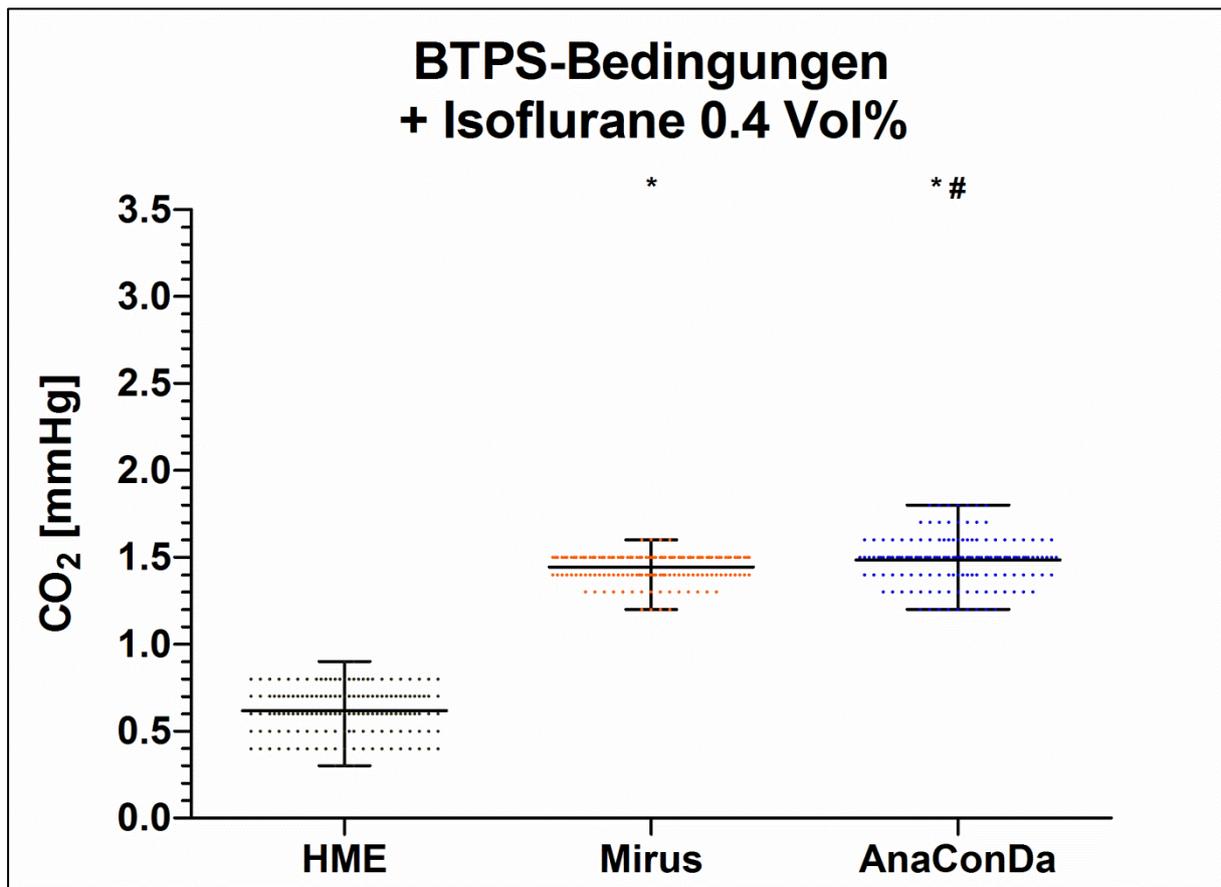


Abbildung 4.3.3: CO₂-Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.3 und 4.2.3 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Im Vergleich zu den inspiratorischen CO₂-Konzentrationen unter BTPS-Bedingungen reduzierten sich die CO₂-Konzentrationen bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa, wenn zusätzlich 0,4 Vol.-% Isofluran verwendet wurde (vergleiche Abb. 4.2.3 und Abb. 4.3.3). Bei den Messungen mit MIRUS fiel die CO₂-Konzentration um **0,5 [mmHg]** von 1,9 [mmHg] auf 1,4 [mmHg]. Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration

sogar um **1 mmHg** von 2,5 [mmHg] auf 1,5 [mmHg]. MIRUS und AnaConDa unterscheiden sich in Bezug auf die CO₂-Konzentration immer noch deutlich vom HME-Filter. Allerdings sind die Unterschiede zwischen MIRUS und AnaConDa nicht mehr signifikant.

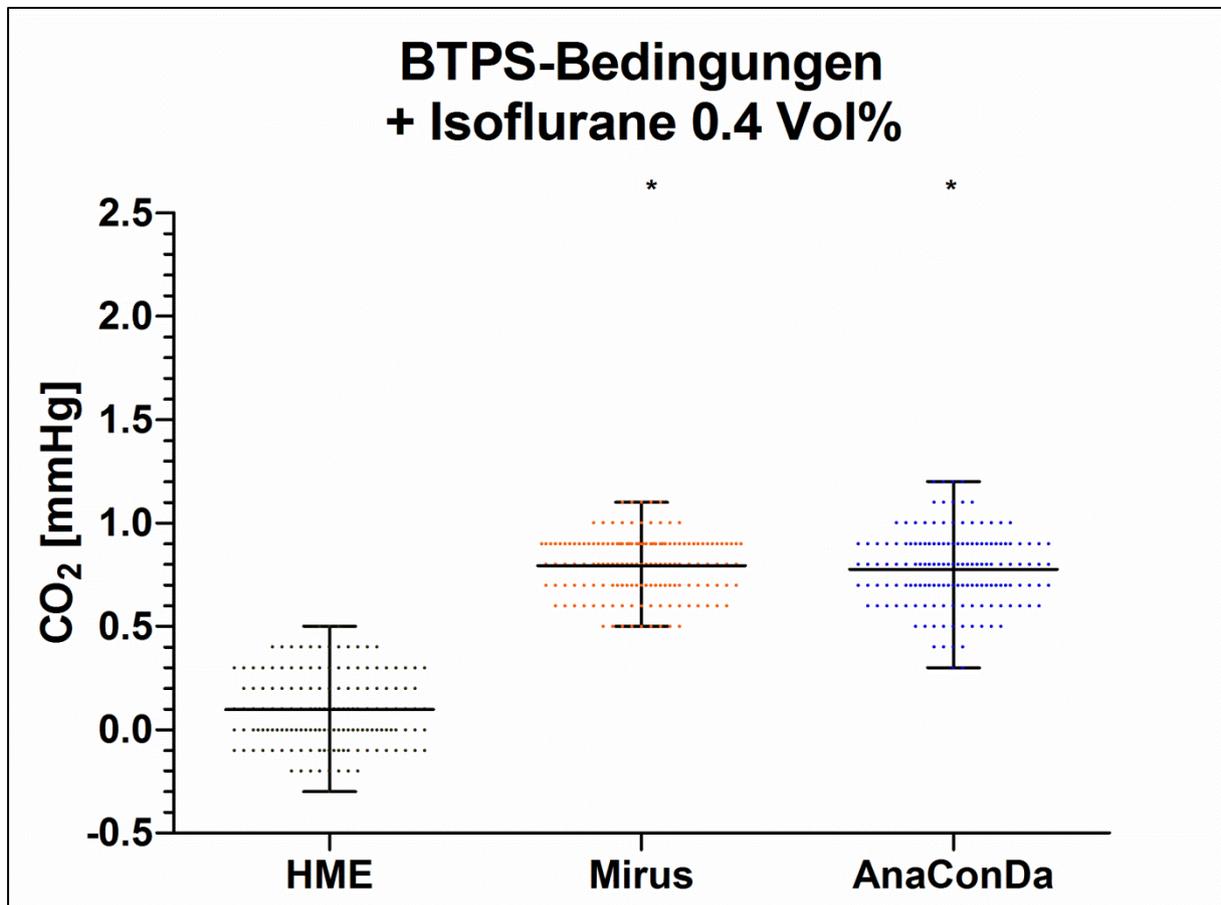


Abbildung 4.3.4: Differenz der gemessenen CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO₂ Testlungenseite minus CO₂ Respiratorseite) die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.2.4

Der HME-Filter zeigt nur geringe Differenzen zwischen den CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite. Bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa wird diese Differenz größer und liegt bei einem mmHg.

4.3.3 Das kompensierte Atemzugvolumen mit Isofluran 0,4 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 55 bis 63 der Versuchsreihe II (siehe Tabelle 3.6).

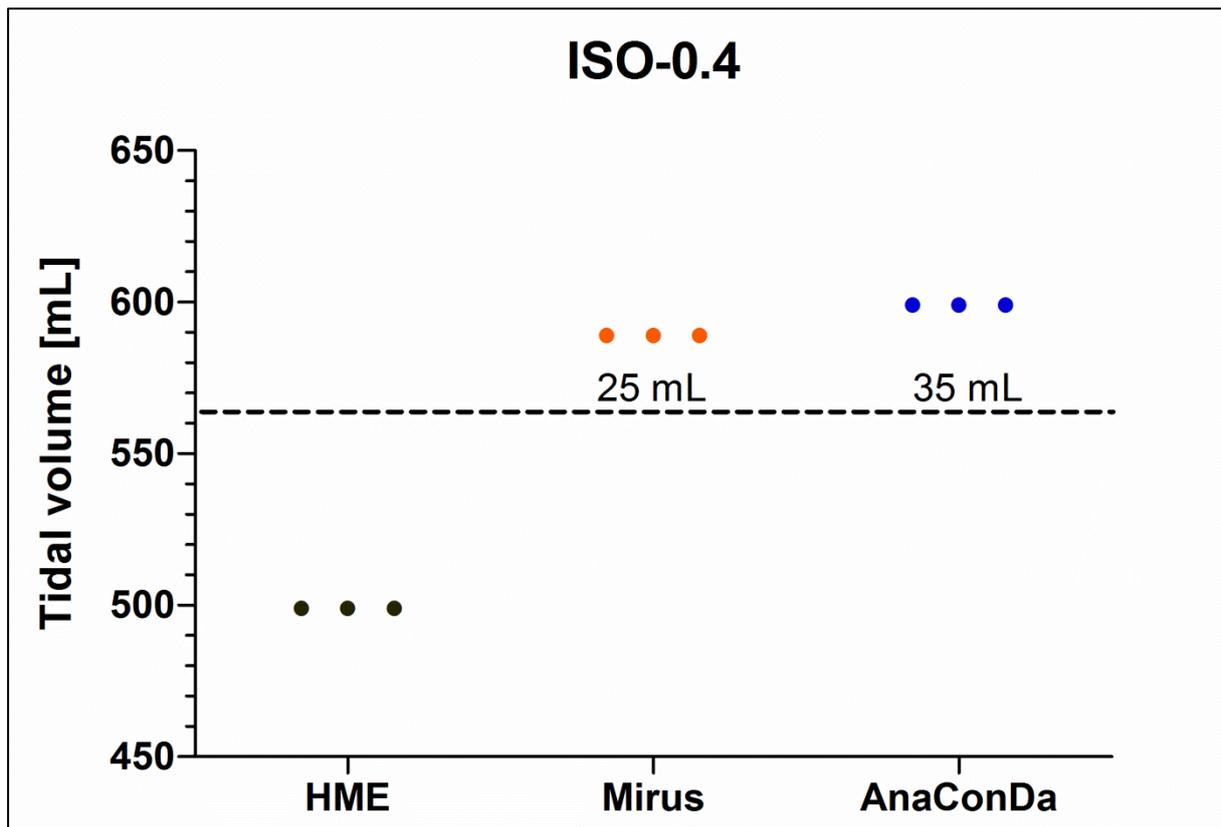


Abbildung 4.3.5: benötigtes Atemzugvolumen der verschiedenen Filter bzw. Reflektoren zur Erreichung der CO₂ Konzentration bei 40 mmHg auf der Testlungenseite unter BTPS-Bedingungen mit 0,4 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu den Abb. 4.1.5 und 4.2.5 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst).

Als Referenzwert dienen die Messungen mit dem HME-Filter. Unter der Verwendung von MIRUS musste das Atemzugvolumen unter BTPS-Bedingungen und 0,4 Vol.-% Isofluran um 90 ml kompensatorisch erhöht werden. Davon sind 65 ml vermehrte Totraumventilation, 25 ml lassen sich durch die CO₂-Reflexion erklären. Ein Vergleich der Abb. 4.2.5 und 4.3.5 zeigt kein Absinken des Atemzugvolumens mit Isofluran im Vergleich zu den Messungen ohne Isofluran. Bei Konnektion von AnaConDa sank das kompensatorische Atemzugvolumen um **20 ml** von 126,7 ml ohne Isofluran auf 106,7 ml mit Isofluran. Davon sind abermals 65 ml vermehrte Totraumventilation, 35 ml lassen sich durch die CO₂-Reflexion erklären.

4.4 Messungen unter BTPS-Bedingungen und 1,2 Vol.-% Isofluran

Während der Versuche konnte eine physiologische relative Luftfeuchtigkeit von > 95 Prozent bei einer Temperatur zwischen 36,5 °C und 37,5 °C erreicht werden. Zusätzlich wurde über eine Spritzenpumpe mit Isofluran eine konstante Konzentration von 1,2 Vol.-% appliziert. Die folgende Abbildung zeigt einen Ausschnitt der CO₂-Kurven über ein Zeitintervall von zwei Atemzügen.

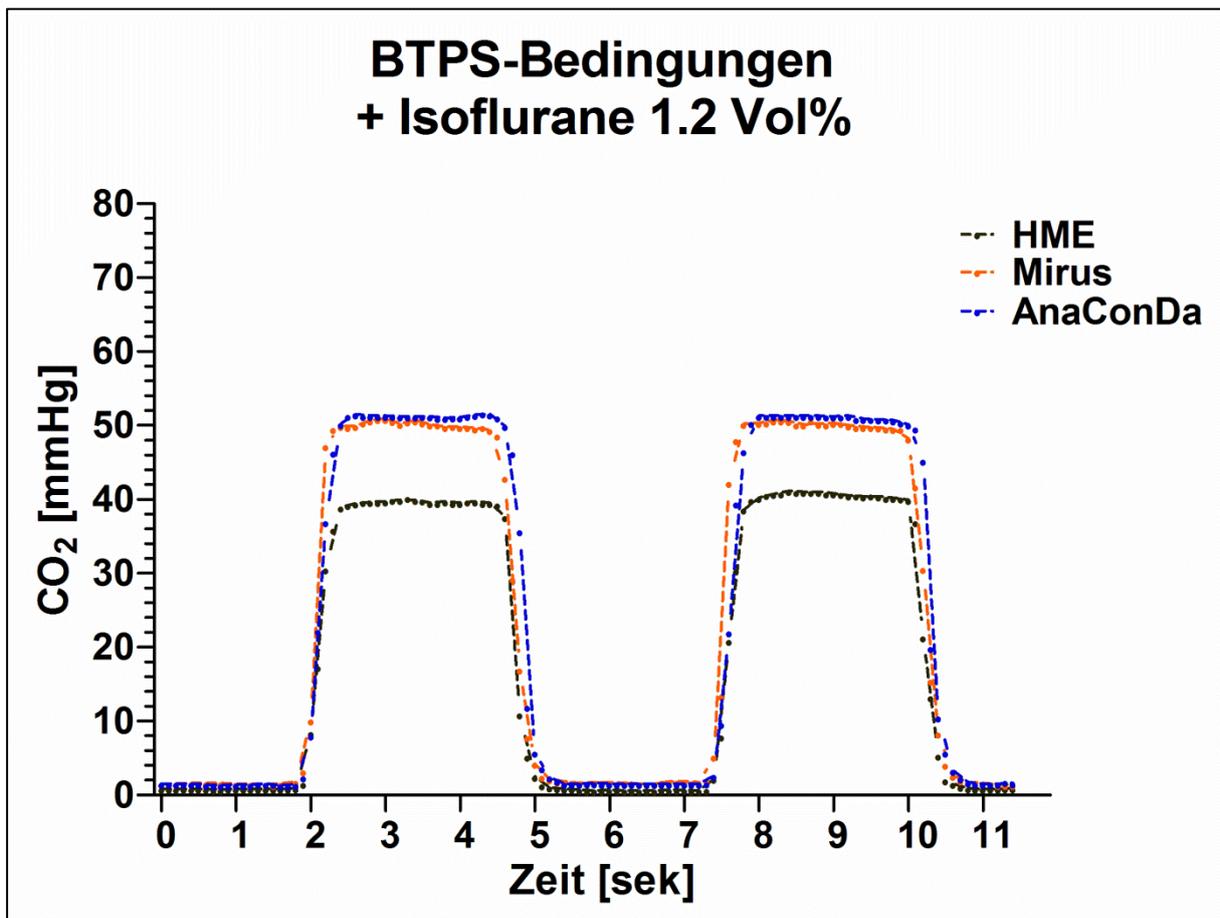


Abbildung 4.4.1: CO₂-Konzentrationen der untersuchten Filter bzw. Reflektoren innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Atemzügen unter BTPS-Bedingungen und 1,2 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.1

Ein Vergleich der Abbildungen 4.3.1 und 4.4.1 zeigt, dass eine weitere Abschwächung der expiratorischen und inspiratorischen CO₂-Konzentrationen unter der Applikation von höheren Isofluran-Konzentrationen nur noch bei der Verwendung des AnaConDa-Reflektors stattfindet.

4.4.1 Die expiratorischen CO₂-Konzentrationen mit Isofluran 1,2 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 28 bis 36 der Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

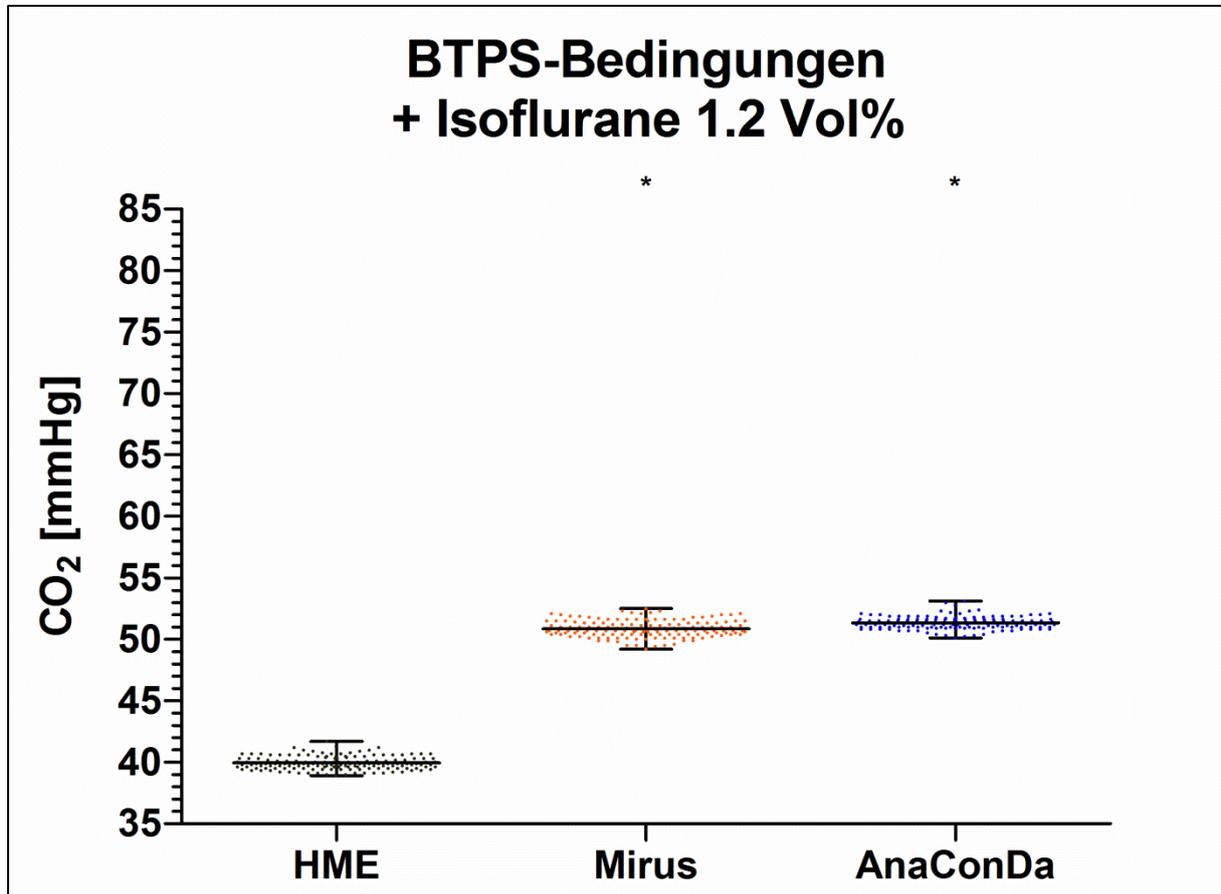


Abbildung 4.4.2: CO₂-Konzentrationen während der Expiration unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.2

Im Vergleich zu den expiratorischen CO₂-Konzentrationen bei einer Isoflurankonzentration von 0,4 Vol.-% reduzierten sich die CO₂-Konzentrationen bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa, wenn mit 1,2 Vol.-% Isofluran gemessen wurde (vergleiche Abb. 4.3.2 und 4.4.2). Bei MIRUS sank die CO₂-Konzentration von 51,2 [mmHg] auf 50,9 [mmHg]. Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration signifikant von 53,1 [mmHg] auf 51,3 [mmHg]. MIRUS und AnaConDa unterscheiden sich in Bezug auf die CO₂-Konzentration während der Expiration weiterhin deutlich von dem HME-Filter. Vergleicht man MIRUS und AnaConDa unterscheiden sich die Reflektoren nicht signifikant. Die CO₂-Konzentration erhöhte sich mit MIRUS um **11,2 [mmHg]**. Mit AnaConDa ergibt sich im Vergleich zu einem HME-Filter eine Erhöhung um **11,4 [mmHg]**.

4.4.2 Die inspiratorischen-CO₂ Konzentrationen mit Isofluran 1,2 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 28 bis 36 der Versuchsreihe I (siehe Tabelle 3.5).

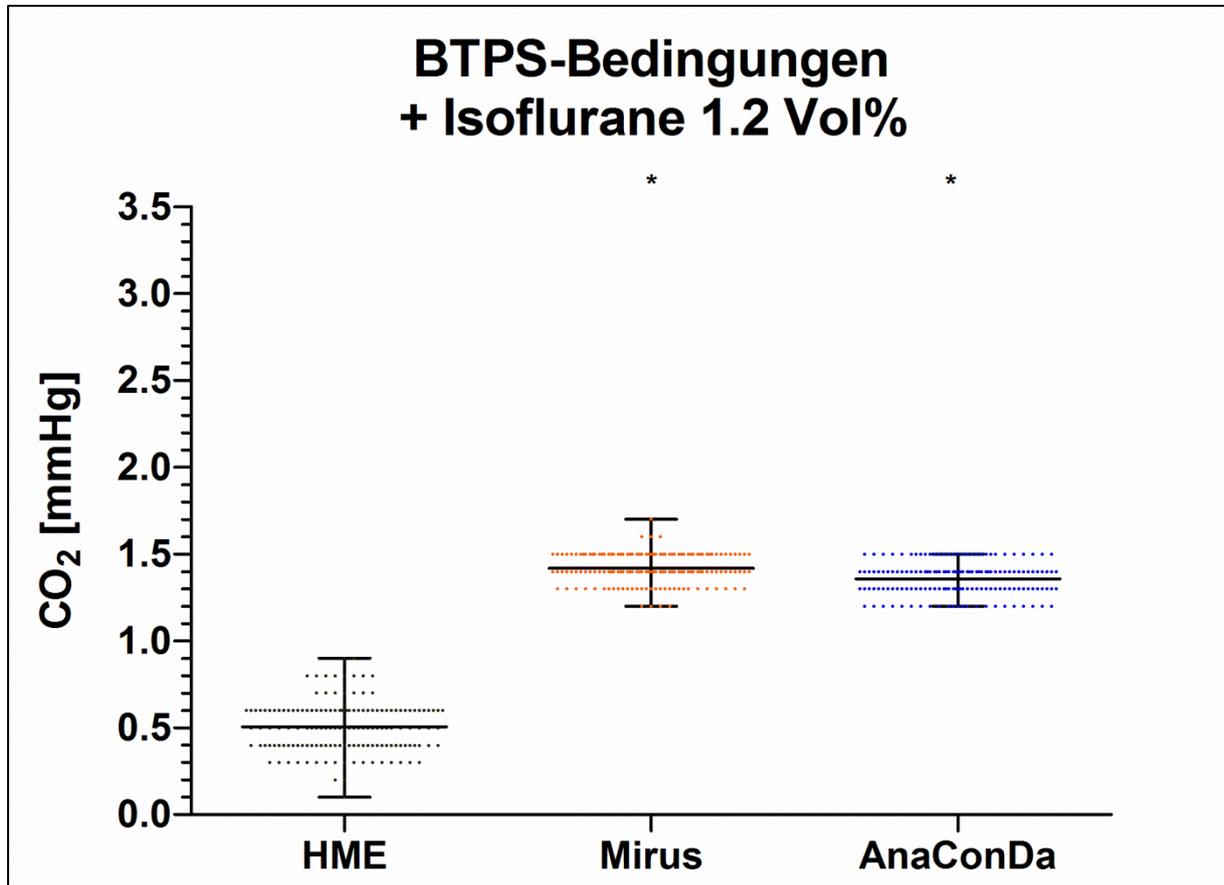


Abbildung 4.4.3: CO₂-Konzentrationen während der Inspiration unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog Abb. 4.1.3 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Vergleicht man Abb. 4.3.3 und 4.4.3, sieht man keine Veränderungen bei der CO₂ Konzentration während der Inspiration, wenn mit MIRUS gemessen wurde.

Bei AnaConDa fiel die CO₂-Konzentration nur geringfügig, aber nochmals um **0,1 [mmHg]** von 1,5 [mmHg] auf 1,4 [mmHg]. MIRUS und AnaConDa unterscheiden sich in Bezug auf die CO₂-Konzentration immer noch signifikant von dem HME-Filter. Allerdings gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen MIRUS und AnaConDa.

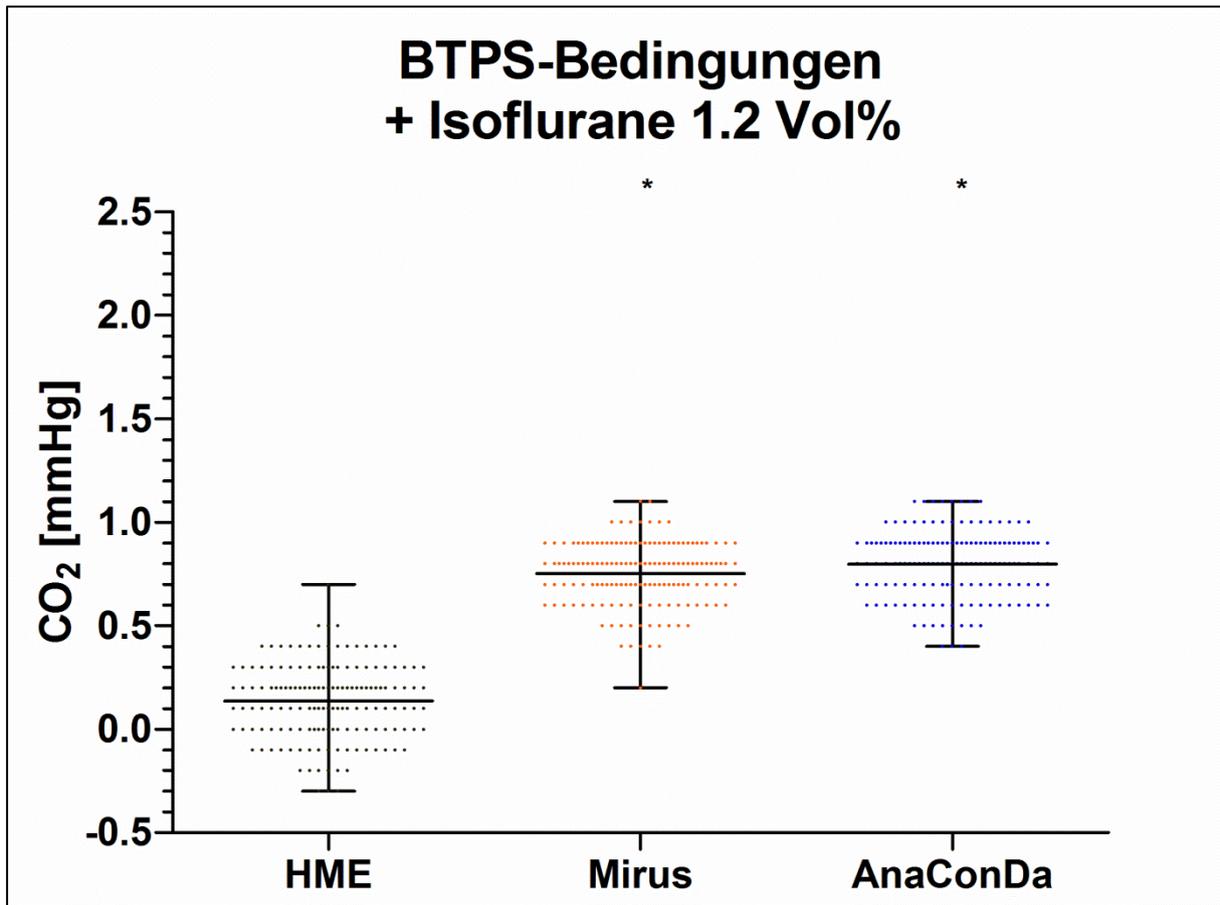


Abbildung 4.4.4: Differenz der gemessenen CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite während der Inspiration (CO₂ Testlungenseite - CO₂ Respiratorseite); die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.4 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Der HME-Filter zeigt nur geringe Differenzen zwischen den CO₂-Konzentrationen auf der Testlungenseite und der Respiratorseite. Bei den Messungen mit MIRUS und AnaConDa wird diese Differenz größer und liegt bei einem mmHg. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr zwischen dem MIRUS- und dem AnaConDa-System.

4.4.3 Das kompensierte Atemzugvolumen mit Isofluran 1,2 Vol.-%

Die folgende Abbildung zeigt die Versuche 64 bis 72 der Versuchsreihe II (siehe Tabelle 3.6).

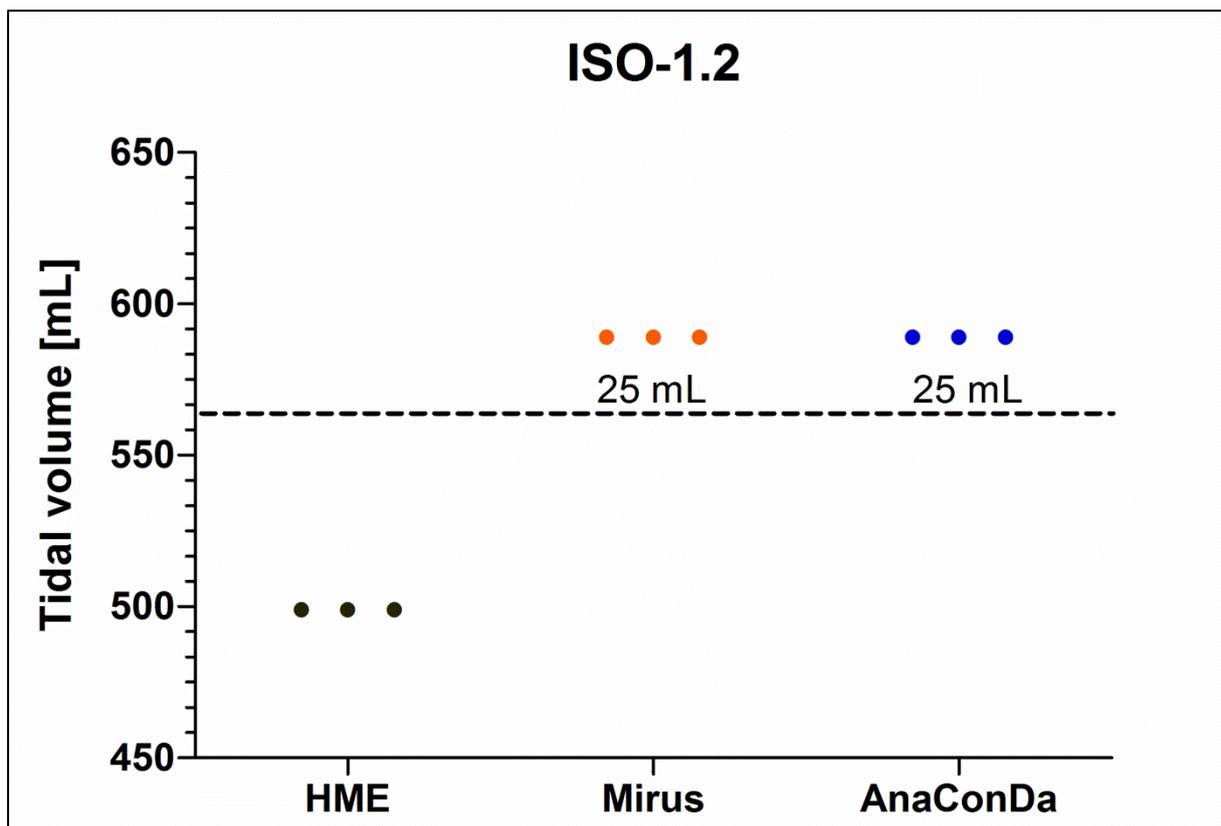


Abbildung 4.4.5: benötigtes Atemzugvolumen der verschiedenen Filter bzw. Reflektoren zur Erreichung der CO_2 -Konzentration bei 40 mmHg auf der Testlungenseite unter BTPS-Bedingungen mit 1,2 Vol.-% Isofluran; die Diagrammvorlage ist analog zu Abb. 4.1.5 (die Skalierung der Ordinate wurde den Messergebnissen angepasst)

Als Referenzwert dienen die Messungen mit dem HME-Filter. Unter der Verwendung von MIRUS musste das Atemzugvolumen unter BTPS-Bedingungen und 1,2 Vol.-% Isofluran um 90 ml kompensatorisch erhöht werden. Vergleicht man die Abb. 4.3.5 und 4.4.5 zeigt sich nach der Erhöhung der Isoflurankonzentration ein unverändertes Atemzugvolumen. Nach der Konnektion von AnaConDa sank das kompensatorische Atemzugvolumen dagegen nochmals um **17 ml** von 106,7 ml mit einer 0,4 Vol.-% Isoflurankonzentration auf 90 ml mit einer 1,2 Vol.-% Isoflurankonzentration. Somit gab es keinen Unterschied mehr zwischen dem MIRUS- und dem AnaConDa-System. Bei

beiden Systemen ist eine vermehrte Totraumventilation von 65 ml nötig, 25 ml lassen sich durch die CO₂-Reflexion erklären.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Dies ist die erste Arbeit, die die Kohlendioxidreflexion unterschiedlicher, kommerziell erhältlicher Anästhetikarefektoren systematisch prüft. Es konnte in dieser experimentellen Studie gezeigt werden, dass sowohl bei der Verwendung des AnaConDa-Systems als auch bei der Verwendung des MIRUS-Systems das Kohlendioxid in der Testlunge in Versuchsreihe I signifikant gegenüber einem herkömmlichen HME-Filter anstieg und ein deutlich höheres Atemzugvolumen zur Kompensation des CO₂-Anstiegs in Versuchsreihe II nötig war.

In Versuchsreihe I zeigte sich eine signifikant erhöhte inspiratorische Kohlendioxidkonzentration bis zu 10 mmHg, sodass bei beiden Reflektoren unter ATP-Bedingungen, wie sie in einfachen Lungenmodellen häufig verwendet werden (Sturesson et al., 2012), eine beträchtliche Kohlendioxidreflexion besteht. Interessanterweise wird die Kohlendioxidreflexion unter BTPS-Bedingungen deutlich reduziert, und sie fällt noch niedriger aus (auf etwa 1,5 mmHg), wenn zusätzlich Isofluran appliziert wird.

Gleichzeitig führt die Kohlendioxidreflexion zur Akkumulation von Kohlendioxid in der Testlunge. Nach dem Erreichen des Gleichgewichts wird das et-CO₂ auf mehr als 70 mmHg im Vergleich zur Normokapnie mit dem HME erhöht. Beim Wechsel von ATP- zu BTPS-Bedingungen und bei zusätzlicher Isofluranapplikation reduziert sich dieser Effekt drastisch.

Ferner konnte gezeigt werden, dass die erschwerte Kohlendioxidelimination nicht ausschließlich auf die Totraumzunahme durch das höhere innere Volumen (volumetric dead space) der Anästhetikarefektoren zurückzuführen ist. Die Abschwächung der Kohlendioxidelimination beider Reflektoren kann theoretisch in volumetrische Totraumeffekte (erklärt durch ihr größeres internes Volumen) sowie reflektive Effekte (erklärt durch die Reflexion an aktivierten Karbonfasern) aufgeschlüsselt werden. Zu-

sätzlich zur volumetrischen Totraumventilation konservieren die Anästhetikareflectoren während der Expiration neben dem volatilen Anästhetikum auch anteilig Kohlendioxid. Dieses wurde während der Inspiration erneut in die Testlung abgeben (reflective dead space).

In Versuchsreihe II der Studie fanden sich erhebliche Unterschiede in den Reflexionseigenschaften zwischen AnaConDa und MIRUS sowie zwischen den verschiedenen Bedingungen. Unter ATP-Bedingungen war die Kohlendioxidreflexion am stärksten ausgeprägt. Zusätzlich war der Unterschied zwischen den Anästhetikareflectoren unter diesen Bedingungen besonders deutlich. Benutzt man das AnaConDa-System, benötigt man gegenüber einem einfachen HME (35 ml Totraum) ein um 263,3 ml (davon 198 ml reflective dead space) erhöhtes Atemzugvolumen. Für das MIRUS-System sind unter ATP-Bedingungen nur 156,7 ml erhöhtes Atemzugvolumen notwendig (92 ml reflective dead space).

Die Messungen unter BTPS-Bedingungen konnten zeigen, dass die Kohlendioxidreflexion durch eine hohe Luftfeuchtigkeit ähnlich der Ausatemluft abgeschwächt wird. Auch hier zeigten sich Unterschiede zwischen beiden Anästhetikareflectoren. War der AnaConDa-Reflector konnektiert, benötigte man pro Atemzug ein um 126,7 ml erhöhtes Atemzugvolumen (58 ml reflective dead space). Für das MIRUS-System war unter BTPS-Bedingungen ein um 90 ml erhöhtes Atemzugvolumen notwendig (25 ml reflective dead space).

Die Unterschiede beider Anästhetikareflectoren in Bezug auf die CO₂-Reflexion wurden noch geringer, wenn im Modellversuch mit Isofluran gemessen wurde. Bei niedrigen Isoflurankonzentrationen mit 0,4 Vol.-% zeigte sich beim AnaConDa-System eine erneute Abschwächung der CO₂-Reflexion um 20 ml auf 106,7 ml kompensiertes Atemzugvolumen (35 ml reflective dead space). Beim MIRUS-System blieb die CO₂-Reflexion mit 90 ml kompensiertes Atemzugvolumen unverändert (25 ml reflective dead space). Werden beide Systeme mit noch höheren Isoflurankonzentrationen (1,2 Vol.-%) und unter BTPS-Bedingungen eingesetzt, gab es in Bezug auf die Kohlendioxidretention zwischen den Anästhetikareflectoren keine signifikanten Unterschiede mehr.

Somit konnte gezeigt werden, dass zusätzlich zur erhöhten volumetrischen Totraumventilation (volumetric dead space) von ca. 65 ml weitere 25 ml kompensiertes Atemzugvolumen benötigt werden, um die Kohlendioxidreflexion auszugleichen (reflective dead space). Insgesamt benötigten Patienten also ein um 90 ml erhöhtes Atemzugvolumen, wenn man Patienten mit den Anästhetikarefektoren auf der Intensivstation sedieren will.

5.2 Kritik der Methoden

Bei der Etablierung der experimentellen Untersuchung wurde versucht, der klinischen Situation möglichst nahe zu kommen. Gleichzeitig war ein standardisiertes Versuchsprotokoll essenziell, um die Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Versuchsgruppen zu garantieren.

Die experimentelle Studie wurde unter ATP- und unter BTPS-Bedingungen durchgeführt. So konnte eine Abschwächung der Kohlendioxidreflexion durch die Luftfeuchtigkeit und die Temperatur gezeigt werden. Zur Erzeugung der BTPS-Bedingungen wurde die Testlunge in einem volldemineralisierten Wasserbad mit einer Temperatur von 38 °C beatmet. Hierdurch wirkten von außen Kräfte auf die Testlunge ein, die die Messergebnisse beeinträchtigen konnten. Ein solches Wasserbad wäre für die Schaffung von ATP-Bedingungen nicht notwendig. Jedoch wären die Messergebnisse nicht miteinander vergleichbar, wenn sich die Testlunge nicht auch unter ATP-Bedingungen in einem Wasserbad befunden hätte. Zur Schaffung gleichwertiger Verhältnisse wurde sie daher sowohl bei ATP- als auch bei BTPS-Bedingungen in einem Wasserbad beatmet, unter ATP-Bedingungen allerdings bei Raumtemperatur (22 °C).

Problematisch war unter ATP-Bedingungen eine erhöhte Luftfeuchtigkeit. Schon bei kleinsten Flüssigkeitsmengen in der Testlunge zeigten sich deutlich erhöhte Werte bei den Kontrollmessungen der Luftfeuchtigkeit. Eine erhöhte Luftfeuchtigkeit senkt die Kohlendioxidreflexion am Anästhetikarefektor und führte zu falsch-niedrigen Messergebnissen. Diesem Umstand konnte vorgebeugt werden, indem jeweils gesonderte Testlungen verwendet wurden. Messungen unter ATP-Bedingungen wurden nur durchgeführt, wenn die Luftfeuchtigkeit unter sieben Prozent lag. Zudem war die Test-

lungenwandung wasserdicht, sodass, trotz der Beatmung der Testlunge im Wasserbad, die ventilierte Luft in der Testlunge nicht mit Feuchtigkeit angereichert werden konnte.

Als schwierig stellte sich die konstante Einhaltung der erhöhten Temperatur unter BTPS-Bedingungen heraus. Unter BTPS-Bedingungen musste die Testlunge die ventilierte, einströmende Luft erwärmen. Stuesson und Kollegen bedienten sich in den experimentellen Untersuchungen einer Wärmedecke, die um die Testlunge gelegt wurde, um diese so von außen zu erwärmen (Stuesson et al., 2014a) Dieses Vorgehen kann zu starken Schwankungen der Temperatur führen, da die Umgebungsluft eine geringe Wärmekapazität aufweist. In der vorliegenden Studie wurde die Testlunge in einem Wasserbad beatmet, da Wasser aufgrund seiner hohen spezifischen Wärmekapazität eine effektivere Hilfsquelle zum Erwärmen der Testlunge darstellt. Das Wasser wurde über eine Wasserumwälzpumpe erwärmt. Dieses Vorgehen gewährleistete eine konstante Temperatur während der Messungen.

Gleichzeitig bereitete die Erhöhung der Luftfeuchtigkeit auf > 95 Prozent Probleme. Die Arbeitsgemeinschaft um Stuesson erhöhte in den Studien die Luftfeuchtigkeit über feuchte Tücher, welche in der Testlunge platziert wurden. Hierdurch konnte allerdings nur eine relative Luftfeuchtigkeit von 83 bis 88 Prozent erreicht werden, weshalb Stuesson und Kollegen die Simulation von BTPS-Bedingungen in ihren Untersuchungen nicht in vollem Umfang gelang (Stuesson et al., 2013). In der vorliegenden Studie dagegen diente zusätzliches Wasser in der Testlunge einer konstanten und hohen Wärmeübertragung innerhalb der Testlunge, um die Befeuchtung der Ausatemluft zu gewährleisten. Die Luftfeuchtigkeit wurde stichprobenartig kontrolliert. Die Temperatur wurde kontinuierlich gemessen, sodass Abweichungen sicher erkannt wurden. Wurden die Zielbereiche von Temperatur und Luftfeuchtigkeit nicht eingehalten, wurde die Messung wiederholt. Das Ziel einer konstanten Luftfeuchtigkeit auf > 95 Prozent und einer konstanten Temperatur von 36 bis 37.5 °C wurde unter BTPS-Bedingungen erreicht.

Das Kohlendioxid wurde direkt in die Testlunge eingeleitet. Diesbezüglich wäre es denkbar, dass sich das gasförmige Kohlendioxid aufgrund seiner Dichte der Schwer-

kraft folgend vorwiegend am Boden der Testlunge ansammelt. Dann hätten sich unterschiedliche Konzentrationen von Kohlendioxid innerhalb der Testlunge nachweisen lassen, was wiederum schwankende Kohlendioxid-Konzentrationen während der Messungen zur Folge gehabt hätte. Der Versuchsaufbau musste also die gleichmäßige Verteilung von Kohlendioxid innerhalb der Testlunge sicherstellen können. Durch die Einstellung der Beatmungsparameter des Intensivrespirators auf einen Flow von 60 Litern pro Minute konnte dies erreicht werden. Durch den schnellen Einstrom des Tidalvolumens, kam es zu Wirbelströmungen der Luft und in der Folge zur gleichmäßigen Verteilung der Isofluran- und CO₂-Konzentration innerhalb der Testlunge.

Dies hatte einen weiteren Vorteil: Zwischen dem Kohlendioxid-Zufluss und der afferenten Messgasleitung hätte es zu einer Kurzschlussverbindung (Shunt) kommen können. Um dies zu verhindern erfolgte der Kohlendioxid-Zufluss kontinuierlich und nahe am Testlungenboden, weit entfernt von der Bronchoskopieöffnung. Hierdurch und durch die beschriebenen Wirbelströmungen konnte einem Shunt mit extrem hohen Kohlendioxidkonzentrationen vorgebeugt werden.

Außerdem hätte ein inkonstanter CO₂-Fluss die Ergebnisse verfälscht. Dieser Fehler musste für jeden einzelnen Versuch ausgeschlossen werden. Der kontinuierliche CO₂-Fluss konnte über einen Druckminderer mit grober Skalierung geregelt werden. Nach dem Prinzip des Schwebekörper-Durchflussmessgeräts wurde der Fluss zusätzlich anhand einer weiteren, engeren Skalierung eingestellt. Vor Versuchsbeginn wurde der CO₂-Fluss mit pausierter Beatmung eingestellt, da es durch die wechselnden in- und expiratorischen Beatmungsdrücke zu Druckschwankungen kam.

Trotzdem erwies sich eine alleinige Messung des Gasflusses mit dem Schwebekörper-Durchflussmessgerät als nicht ausreichend. Eine Mittelwertbestimmung der am Rotameter gemessenen Werte wäre technisch nicht möglich gewesen und hätte einen zu großen Messfehler nach sich gezogen. Aus diesem Grund wurde der vom Schwebekörper-Durchflussmesser angezeigte Fluss lediglich zur Grobeinstellung des Kohlendioxidzuflusses genutzt. Die Feineinstellung wurde anhand der vom Narkosegasmonitor angezeigten CO₂-Werte vorgenommen. Dies war möglich, wenn man den HME-Filter bei jeder Messung als Referenz für alle anderen Versuche betrachtete. Der CO₂-Fluss wurde nur angepasst, während der HME-Filter eingesetzt war, nicht während mit den Anästhetikarefektoren gemessen wurde. Dann wurde der CO₂-Fluss unter der

Beatmung so lange reguliert, bis der Narkosegasmonitor fünf Minuten lang endtidale CO₂-Werte im Bereich 38,5 bis 41,5 mmHg anzeigte. Erst wenn das CO₂ mindestens fünf Minuten lang im oben genannten Wertebereich lag, wurde der HME-Filter diskonnektiert und durch den jeweiligen Anästhetikareflektor ersetzt. Auf diese Weise konnte zum Versuchsstart eine genaue Einstellung des CO₂-Flusses erfolgen. Während des kompletten Versuchs durften keine Änderungen am CO₂-Fluss vorgenommen werden. Um trotzdem eine mögliche Veränderung des CO₂-Flusses in die Testlung zu identifizieren, wurde der HME-Filter nach der Aufzeichnung erneut konnektiert. Entsprach der CO₂-Wert nach fünfminütiger Ventilation dem Ausgangswert, war der Nachweis der konstanten CO₂-Einleitung erbracht. Andernfalls musste die Messung wiederholt werden, da eine Veränderung des CO₂-Flusses oder eine mögliche Leckage nicht ausgeschlossen werden konnten.

Nach der Diskonnektion des HME-Filters, mit anschließender Konnektion der Anästhetikarefektoren, stieg das CO₂ kontinuierlich bis auf die jeweiligen Maximalwerte an. Eine weitere Fehlerquelle wäre eine nicht ausreichende Zeit für das Erreichen des neuen Kohlendioxidgleichgewichts. Deshalb wurden im Vorfeld mehrstündige Probestimmungen durchgeführt, um die Zeit bis zum Erreichen des Kohlendioxidgleichgewichts zu bestimmen und zeitlich versetzte, spätere CO₂-Anstiege auszuschließen. Eine Ventilation der Testlung von 25 Minuten nach Konnektion des verwendeten Filters bzw. Reflektors wurde für ausreichend befunden. Erst dann wurden die Messungen für die anschließenden fünf Minuten aufgezeichnet.

Aufgrund des aufwändigen Versuchsaufbaus bestand zudem die Möglichkeit, dass Verbindungen zwischen der Testlung und der Bronchoskopieöffnung, den Winkeladaptoren und sonstigen Gasmessleitungen undicht oder diskonnektiert waren. Mit Hilfe des Intensivrespirators Evita 4 konnte das System aber auch während des Versuchs auf Leckagen geprüft werden, indem dieser die Differenz zwischen dem inspiratorisch dosierten Volumen und dem expiratorisch gemessenen Volumen ermittelte. Diese Differenz stellt ein Maß für die Größe einer Leckage dar. Zusätzlich wurde der Versuchsaufbau an den prädisponierten Stellen mit Hilfe eines Leckagesprays auf Dichtigkeit überprüft.

Problematisch waren anteilige, unbemerkte Verluste von Kohlendioxid und dem volatilen Anästhetikum. Allein der Narkosegasmonitor Vamos® entzog dem System 200 ml min⁻¹ Probengas. Dieser Messgasfluss des Narkosegasmonitors musste folglich ausgeglichen werden. Deshalb wurde der afferente Messgasfluss des Narkosegasmonitors über eine efferente Messgasleitung zurückgeleitet. Die efferente Messgasleitung mündete über die Bronchoskopieöffnung wieder zurück in die Testlunge.

Verluste an anderen Stellen der Versuchsanordnung, zum Beispiel am Gehäuse des Reflektors, oder per Diffusion durch das verwendete Verbrauchsmaterial hindurch, sind abschließend nicht vollkommen auszuschließen. Solche Verluste wären jedoch auch unter realen klinischen Bedingungen gegeben, da ausschließlich gängige und klinikübliche Verbrauchsmaterialien genutzt wurden. Insgesamt wird die Anreicherung von CO₂ und Isofluran in den verwendeten Materialien in ihrer Bedeutung für die Untersuchungsergebnisse daher als gering eingeschätzt. Damit das CO₂ und das volatile Anästhetikum nicht durch die Testlungenwandung diffundierten, besitzt die Testlunge laut Hersteller die Eigenschaft sowohl die Diffusion von volatilem Anästhetikum in die Umgebungsluft als auch dessen Anreicherung in der Wandung möglichst gering zu halten.

Die Abweichungen der Messwerte für das CO₂, die Beatmungsparameter sowie die Temperatur und Luftfeuchtigkeit sind im Rahmen der angegebenen Norm durch die Hersteller zu berücksichtigen. Die Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte für den Vamos, die EVITA 4 und das Feuchte- und Temperatur-Messgerät können Tabelle 3.2 entnommen werden.

5.3 Ausblick zur Messung der CO₂-Reflexion

Der vorliegenden Untersuchung lag ein experimenteller Versuchsaufbau zugrunde, bei dessen Konzeption das Ziel einer möglichst genauen Modellierung der klinischen Situation verfolgt wurde. Trotz aller Sorgfalt ist die Möglichkeit einer direkten Übertragung der Ergebnisse auf Patienten nicht gegeben. Eine klinische Studie an Patienten besäße zusätzliche Aussagekraft. Die Berücksichtigung weiterer Parameter (zum Beispiel des pCO₂ im Blut der Patienten) könnte die erschwerte Elimination von CO₂ durch

die Anästhetikareflectoren untermauern. Das $p\text{CO}_2$ kann durch Blutgasanalysen bestimmt werden. Ein Zielwert von 40 mmHg $p\text{CO}_2$ müsste dann sowohl bei der Konnektion eines HME-Filters, als auch bei der Konnektion der Anästhetikareflectoren eingehalten werden. Die Anpassung der neuen Beatmungssituation aufgrund der CO_2 -Reflexion würde sich durch das kompensierte Atemzugvolumen widerspiegeln.

Das ausgewählte Patientengut müsste in diesem Fall allerdings weitestgehend kreislaufstabil sein. Änderungen der metabolischen Situation oder der Sedierungstiefe wären Variablen, die die CO_2 -Produktion und Elimination unvorhersehbar machen. Der Postaggressionsstoffwechsel geht beispielsweise mit einer Erhöhung der CO_2 -Produktion einher, während eine sehr tiefe Sedierung die CO_2 -Produktion eher reduzieren würde. Auch müsste das ausgewählte Patientengut lungengesund sein. Störungen bzw. Änderungen der Lungenperfusion, Lungendiffusion oder auch Lungenventilation hätten allesamt Änderungen des $p\text{CO}_2$ zur Folge.

Um die Aussagekraft der experimentellen Studie zu werten, veröffentlichten Stureson und Kollegen neben den experimentellen Testlungenstudien auch kleine Fallstudien. Beide Studientypen führten zu fast identischen Ergebnissen (Stureson et al., 2013).

Exakte und reproduzierbare Daten kann man vermutlich eher durch Modellversuche ermitteln. Dies ist nötig, damit die erschwerte Kohlendioxidelimination exakt angegeben werden kann. Die Eigenschaften verschiedener Reflectoren können unter konstanten Bedingungen miteinander verglichen werden. Zudem kann der volumetrische Totraum vom reflektiven Totraum exakt unterschieden werden. Die Unterscheidung ist von großer Bedeutung, da beide Größen eine unterschiedliche Gewichtung haben. Dieses Wissen ist nötig, da unterschiedliche Maßnahmen zur Verbesserung der Kohlendioxidelimination Anwendung finden.

5.4 Definition und Diskussion der Ergebnisse

Der Totraum (dead space, V_d) dient der Fortleitung des inspirierten Gasgemisches und nimmt nicht am pulmonalen Gasaustausch teil. Der anatomische Totraum beschreibt das Volumen der Atemwege von der Nase bis zu den Bronchioli terminales.

Der alveoläre Totraum entsteht durch die Anteile der Alveolen, die nicht am pulmonalen Gasaustausch teilnehmen, ursächlich durch reduzierte Perfusion oder vermindertes Perfusions-Ventilations-Verhältnis.

Der anatomische und alveoläre Totraum bilden in Addition den funktionellen Totraum, welcher beim lungengesunden annähernd dem anatomischen Totraum von 150 ml bis 200 ml (2ml/kg KG) entspricht. (Oczenski, 2012, Silbernagel und Despopoulos, 2001).

Der Totraumquotient (VD/VT) beschreibt das Verhältnis von Totraum zu Atemzugvolumen. Ungefähr 30 Prozent des Atemzugvolumens sind unter physiologischen Bedingungen reine Totraumventilation. Atmet folglich ein 80 kg schwerer Patient mit einem Atemzugvolumen von 500 ml (ca. 6ml/kg KG), beträgt die Totraumventilation ca. 150 ml, der Quotient liegt bei 0,3. Unter maschineller Beatmung steigt der Quotient, bedingt durch den zusätzlichen gerätebedingten Totraum, auf ungefähr 0,4 an (Oczenski, 2012). Der gerätebedingte Totraum, der von der Tubusspitze bis einschließlich zum Y-Stück der Beatmungsschläuche reicht, vergrößert sich vor allem durch einen HME-Filter mit durchschnittlich 30 bis 40 ml internem Volumen.

Bei der Verwendung von AnaConDa und MIRUS vergrößert sich der gerätebedingte Totraum gegenüber einem HME um zusätzlich 65 ml aufgrund des höheren inneren Volumens (volumetrischer Totraum von 100 ml). Darüber hinaus führen die CO₂-reflektiven Eigenschaften des Kohlenstoffs zu einer zusätzlichen Erhöhung des Atemzugvolumens, um eine adäquate alveoläre Ventilation zu gewährleisten. Da in diesem Fall keine volumetrische Totraumerhöhung für die erschwerte CO₂-Elimination verantwortlich ist, trotzdem jedoch erhöhtes Atemzugvolumen zur Kompensation nötig ist, wird fortan vom reflektiven Totraum (reflective dead space) gesprochen.

Klinisch zeigt sich eine CO₂-Retention bereits bei einem Totraumquotienten > 0,5, je nach Atemfrequenz des Patienten. Dies bedeutet, dass die eingeleiteten Kompensationsmechanismen zur Elimination des Kohlendioxids im Körper versagen (Oczenski, 2012). Eine erschwerte CO₂-Elimination ist immer dann gegeben, wenn sich der Totraum erhöht oder die CO₂-Reflexion verstärkt. Von CO₂-Reflexion kann dann gesprochen werden, wenn Stoffgruppen wie Zeolithe oder Kohlenstoffe das Kohlendioxid

an der freien Passage durch den Filter hindern und dieses bei der Inspiration wiederum freigesetzt wird.

Im Jahr 1989 entwickelten Thomasson und Kollegen einen Filter, der Isofluran und andere volatile Anästhetika konservieren konnte. Sie verwendeten einen HME-Filter, der mit 60 ml hydrophoben Zeolithen (Aluminium-Silikat-Kristalle) gefüllt war. Adams bestätigte in einem Kommentar zu dieser Publikation zwar das herausragende Potential dieser Entwicklung, machte jedoch auch auf das Problem aufmerksam, dass die Stoffgruppe der Zeolithe nicht nur volatile Anästhetika reflektieren, sondern eben auch Kohlendioxid (Thomasson et al., 1989; Adams et al., 1989).

Durch chemische Modifikationen lässt sich die Porengröße variieren, die für die Spezifität der reflektierten Moleküle verantwortlich ist. Perhag und Kollegen führten mit diesem modifizierten Filter im Jahre 2000 sowohl Modellversuche als auch Tierversuche durch. Im Vergleich zu einem offenen System ließen sich mit dem Reflektor ca. 80 Prozent des Isoflurans einsparen. Allerdings musste in den Tierversuchen das Atemzugvolumen deutlich angehoben werden, um eine Hyperkapnie der Schweine zu vermeiden (Perhag et al., 2000). Zwei Jahre zuvor (1998) führte Dahm Laborversuche mit Kohlenstofffiltern durch. Die Absorptionseigenschaften der Kohlenstoffreflektoren waren für Isofluran ähnlich gut. Jedoch wurde auch mit dem Kohlenstoffreflektor eine erschwerte CO₂-Elimination beschrieben (Dahm et al., 1998).

Sturesson und Kollegen untersuchten 2009 in einer klinischen Studie die Anflutung von Sevofluran mit dem AnaConDa-Reflektor. Eine Vergleichsgruppe wurde über ein herkömmliches Kreisteil mit Vapor und HME-Filter sediert. Der Totraum war in der Gruppe mit dem AnaConDa-Reflektor aufgrund des größeren inneren Volumens des Reflektors höher als in der Gruppe mit dem konnektierten HME-Filter. Deshalb wurde schon vorab die Ventilation an den vermehrten Totraum angepasst. Erwartet wurden folglich identische CO₂-Werte in beiden Gruppen. Trotz des angepassten Atemzugvolumens, fielen in der Gruppe mit dem AnaConDa-Reflektor erhöhte CO₂-Werte auf (Sturesson et al., 2009). Diese Erkenntnis nahm die Arbeitsgruppe um Sturesson zum Anlass für weitere experimentelle Untersuchungen und beschrieb 2012 die Reflexion von CO₂ im Kohlefilter des AnaConDa-Reflektors. Die Arbeitsgruppe beschrieb einen

um 230 ml erhöhten "scheinbaren Totraum" durch Versuche mittels Testlungenventilation. Davon erklärten sich 50 ml aufgrund des größeren inneren Volumens des Reflektors verglichen mit dem verwendeten HME-Filter (180 ml reflective dead space). Allerdings wurden die Laborversuche nur unter ATP-Bedingungen durchgeführt (Sturesson et al., 2012).

Die Ergebnisse von Sturesson und Kollegen (180 ml reflective dead space) sind mit den Messungen unter ATP-Bedingungen der vorliegenden Studie direkt vergleichbar. Der AnaConDa-Reflektor benötigte in dieser Studie ein um 263,3 ml erhöhtes Atemzugvolumen (198 ml reflective dead space). Die Differenz von 18 ml ist gering und ließe sich zum Beispiel dadurch erklären, dass der Reflektor bzw. die Testlunge in der von Sturessons Arbeitsgruppe durchgeführten Studie möglicherweise nicht gänzlich trocken war. So verändern schon kleinste Mengen Feuchtigkeit das Reflexionsverhalten der Reflektoren in Bezug auf die CO₂-Reflexion. In dieser Studie reflektierte der Anästhetikareflektor MIRUS unter diesen Bedingungen deutlich weniger Kohlendioxid. Die erschwerte CO₂-Elimination belief sich unter ATP-Bedingungen auf lediglich 156,7 ml (92,8 ml reflective dead space). Die Daten in dieser Studie deuten darauf hin, dass der Anästhetikareflektor MIRUS, obwohl dieser auch aus Aktivkohle besteht, eine geringere Spezifität gegenüber Kohlendioxid besitzt. Hierbei könnten die verschiedenen Kohlenstofffraktionen eine Rolle spielen. Auch anhand anderer Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Reflexion von volatilen Anästhetika durch die aktuelle Version des Anästhetikarefektors MIRUS weniger effektiv ist, als die von AnaConDa (Bomberg et al., 2014, Bomberg et al. 2015). Daher ist es nicht verwunderlich, dass MIRUS auch insgesamt weniger Kohlendioxid reflektiert. Eine mögliche molekulare Erklärung für den mildernden Einfluss von Feuchtigkeit und volatilen Anästhetika auf die Kohlendioxidreflexion wäre, dass Hohlräume in der Aktivkohle, die als Molekularsieb wirken, teilweise mit Wasser oder volatilem Anästhetikum gefüllt werden und somit insgesamt weniger Kohlendioxid aufnehmen.

Ein Jahr später führte die Arbeitsgruppe um Sturesson erweiterte Laborversuche ebenfalls unter BTPS-Bedingungen durch. Diese Laborversuche wurden zusammen mit einer klinischen Studie mit 15 Patienten im Jahre 2013 veröffentlicht. Hier erhöhte sich die CO₂-Reflexion nach einem Wechsel vom HME-Filter auf den AnaConDa-Re-

flektor um 136 ml (Sturesson et al., 2013). Auch dieses Ergebnis ist mit den Messungen unter BTPS-Bedingungen in dieser Studie direkt vergleichbar. Der AnaConDa-Reflektor benötigte in dieser Studie ein um 126,7 ml erhöhtes Atemzugvolumen. Die Differenz von 9,3 ml ließe sich zum Beispiel dadurch erklären, dass der Reflektor bzw. die Testlung in der von der Arbeitsgruppe um Sturesson durchgeführten Studie einer zu geringen Luftfeuchtigkeit ausgesetzt war. Die Laborversuche der Arbeitsgruppe um Sturesson erfolgten nur unter einer relativen Luftfeuchtigkeit von 83 bis 88 Prozent. Die physiologische Luftfeuchtigkeit unter BTPS-Bedingungen beträgt jedoch nahezu 100 Prozent, die in dieser Studie (Luftfeuchtigkeit > 95 Prozent) eingehalten werden mussten. Die Verminderung der CO₂-Reflexion lässt sich durch die Abschwächung der CO₂-Reflexion im Kohlenstofffilter des Reflektors durch Feuchtigkeit erklären. Auch unter BTPS-Bedingungen zeigt sich beim MIRUS-System eine mit 90 ml erhöhtem Atemzugvolumen erneut geringere CO₂-Reflexion im Vergleich zum AnaConDa-System. Diese lässt sich wiederum durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Kohlenstoffreflektors erklären.

Chabanne und Kollegen untersuchten 2014 in einer klinischen Studie, inwieweit sich die Benutzung des AnaConDa-Reflektors auf die Atemarbeit von Weaning-Patienten auswirkte. Wurde der Reflektor ohne Sevofluran verwendet, verschlechterten sich die Beatmungsparameter signifikant und die Patienten mussten vermehrte Atemarbeit leisten. Diese Effekte fielen nach der Inhalation von Sevofluran mit dem Reflektor deutlich geringer aus. Chabannes Arbeitsgruppe machte vorrangig die bronchodilatative pharmakologische Eigenschaft des Sevoflurans für diesen Effekt verantwortlich (Chabanne et al., 2014).

Sturesson und Kollegen publizierten im selben Jahr erneut eine klinische Studie mit zwölf Patienten und weiteren Laborversuchen. Sie zeigten, dass nicht nur die Luftfeuchtigkeit Auswirkungen auf die CO₂-Reflexion hat, sondern auch die Verwendung von Sevofluran. Mit 0.8 Vol.-% Sevofluran wurde die CO₂-Reflexion auf 88 ml (38 ml reflective dead space) reduziert (Sturesson et al., 2014a).

Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen in dieser Arbeit vergleichbar. Der AnaConDa-Reflektor hat unter der Konzentration von 1,2 Vol.-% Isofluran nur noch eine CO₂-Reflexion von 90 ml (25 ml reflective dead space). Das Reflexionsverhalten des

MIRUS-Reflektors zeigte unter diesen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede zum AnaConDa-Reflektor.

In weiteren Laborversuchen verglichen Stureson und Kollegen im Jahr 2014 Kohlenstoffreflektoren mit Zeolithreflektoren. Beide Reflektionsmaterialien können für die Reflexion von volatilen Anästhetika verwendet werden, wobei sich das Einsparpotential teilweise deutlich unterscheidet. Zusätzlich wurde die kontinuierliche Anästhetika-Freisetzung mit einer ausschließlich auf die Inspiration begrenzten Freisetzung von Anästhetika verglichen. Hieraus ergaben sich keine zusätzlichen Einsparmöglichkeiten. Auch bei der Reflexion von CO₂ gab es bei beiden Materialien nur marginale Unterschiede (Stureson et al., 2014b).

5.5 Der Stellenwert der CO₂-Reflexion und der inhalativen Sedierung

Die Verwendung von Applikationssystemen zur inhalativen Sedierung nach dem Reflexionsprinzip bedingt sowohl eine reflektive als auch eine volumetrische Totraumerrhöhung. Eine 70 kg schwere Patientin mit intravenöser Analgosedierung (z.B. Sufentanil und Propofol) kann mit 6 ml/kgKG beatmet werden, wohingegen dieselbe Patientin unter inhalativer Sedierung nach dem Reflexionsprinzip bei gleicher Atemfrequenz ein Atemzugvolumen von insgesamt 7,3 ml/kgKG benötigen würde, damit die Totraumerrhöhung und damit die erschwerte CO₂-Elimination ausgeglichen wird.

Höhere Atemfrequenzen und höhere Beatmungsdrücke durch eine höhere Differenz zwischen PEEP und Inspirationsdruck (Δp , driving pressure), können die Folge dieser notwendigen Kompensation sein. Bei Spontanatmung erhöht sich die Atemarbeit des Patienten. Änderungen von PEEP, Inspirationsdruck und Tidalvolumen führen dann zu einem verbesserten Überleben, wenn sich daraus gleichzeitig eine Reduktion des Δp ergibt. Dabei sollte ein Δp von > 15 mbar nicht überschritten werden, damit Scherkräfte nicht weitere Lungenareale schädigen (Amato et al. 2015).

Eine protektive Beatmungsstrategie macht jedoch auch bei primär lungengesunden Patienten Sinn, um einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung vorzubeugen. Die Anwendung einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigem Atemzugvolumen kann

sowohl das Risiko der Entwicklung einer Lungenschädigung bei beatmeten primär lungengesunden Patienten als auch die Sterblichkeit signifikant reduzieren (Serpa et al. 2002).

Die beatmungsassoziierte Lungenschädigung (ventilator induced lung injury, VILI) kann bei Patienten das "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) verschlimmern oder hervorrufen (Ricard et al., 2003; Dreyfuss et al., 1998, Spieth et al., 2014). Die Sterblichkeit von ARDS-Patienten ist auch nach Einführung der lungenprotektiven Beatmung mit circa 40 Prozent noch immer hoch (Phua et al., 2009). Gerade bei diesen Patienten sind individuelle Beatmungskonzepte einhergehend mit Lagerungstherapien notwendig, bis hin zur kurzzeitigen Unterstützung durch die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).

Die Schädigung des Lungenparenchyms durch unzureichende Beatmungsstrategien bei Patienten ist komplex. Da die CO₂-Reflexion das zentrale Thema dieser Arbeit ist, werden im Folgenden die damit verbundenen Pathomechanismen aufgezeigt.

Durch das zyklische Kollabieren mit anschließender erneuter Öffnung der Alveolen (nicht adäquater positiver endexpiratorischer Druck, PEEP) entstehen Scherkräfte (Atelektrauma), welche die Lunge schädigen. Es kommt zu einer weiteren Verkleinerung der Gasaustauschfläche (Slutsky et al., 1999; Chu et al., 2004; Spieth et al., 2014). Weiterhin kommt es zur Surfactantdysfunktion mit Kollapsneigung von kleinen Alveolen und Überblähung großer Alveolen. Die alveolo-kapillare Permeabilität erhöht sich und die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren initiiert ein Biotrauma (Marini et al., 2004; Gattinoni et al., 2003).

Hohe Beatmungsvolumina schädigen dann bevorzugt die gesunden Alveolen. Ihre, im Vergleich zu den atelektatischen Alveolen, größere Compliance bedingt eine Überdistension des intakten Lungengewebes (Slutsky et al., 1999, Spieth et al., 2014). Je höher der Anteil atelektatischer Alveolen wird, desto eher ist davon auszugehen, dass das verbleibende Parenchym schon selbst durch niedrige Atemzugvolumina geschädigt wird (Terragni et al., 2007; Spieth et al., 2014).

Die quantitative Analyse der nicht, teilweise und voll belüfteten (oft überblähten) Lungenvolumina hat gezeigt, dass das effektiv ventilierte Volumen beim erwachsenen ARDS-Patienten etwa dem eines 5- bis 6-jährigen Kindes entspricht (Baby Lung) (Gattinoni et al. 2005). Eine moderne Beatmungsstrategie erfordert daher einen adäquat eingestellten hohen PEEP, der zur Vermeidung von Atelektasen beiträgt und gleichzeitig den pulmonalen Gefäßwiderstand reduziert (Vieillard-Baron et al., 2006). Niedrige Atemzugvolumen (4 bis 8 ml/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht) und niedrige inspiratorische Plateaudrücke (< 30 cm H₂O) stellen schon seit einigen Jahren den Standard in der Beatmungstherapie von ARDS-Patienten dar (ARDS Network, 2000, Spieth et al., 2014).

Es sind folglich verhältnismäßig kleine Atemzugvolumina gewünscht, um lungenkranke Patienten zu beatmen. Das Lungengewebe kann diesbezüglich unter Umständen deutlich geschädigt werden, wenn die Applikation durch Anästhetikareflektoren erfolgt, die eine erhöhte volumetrische und reflektive Totraumventilation bedingen.

Das Atemzugvolumen müsste bei gleichbleibender Atemfrequenz um ca. 90 ml angehoben werden, verglichen mit einer intravenösen Sedierung mit Propofol und dem Einsatz mit einem herkömmlichen HME-Filter. Wird auf Intensivstationen eine aktive Befeuchtung statt eines herkömmlichen HME-Filters verwendet, erhöht sich das kompensierte Atemzugvolumen um ca. 125 ml pro Atemzug.

Studien konnten zeigen, dass sich zusätzlicher Totraum negativ auf die Beatmung von Patienten auswirkt. Schon allein die Verwendung von HME-Filtern generiert unerwünschte Totraumeffekte, sodass bei lungenprotektiver Beatmung ein Verzicht auf HME-Filter erwogen werden kann (Branson, 2007; Ruben und Walsh, 2012). So verringerte sich bei lungenprotektiver Beatmung ohne Verwendung eines HME-Filters das PaCO₂, hyperkapnische Azidosen traten signifikant weniger auf (Hinkson et al., 2006). Bei ARDS-Patienten steigerten HME-Filter das Atemminutenvolumen, die Druckdifferenzen (Δp) und die Atemarbeit (Pelosi et al., 1996). Diesbezüglich gibt es Empfehlungen, auf eine Totraumerhöhung durch HME-Filter zugunsten niedriger Tidalvolumina zu verzichten (Prat et al., 2003, Ruben und Walsh, 2012).

Auf der anderen Seite muss man die Nachteile der Totraumerrhöhung relativieren. Letztlich erfolgt die Kompensation der CO₂-Reflexion eben nicht ausschließlich durch die Anhebung des Atemzugvolumens. Die Anhebung des Atemminutenvolumens erfolgt bei einem hohen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) zur Decarboxylierung eben auch über eine Erhöhung der Atemfrequenz, welche die Druckdifferenzen bei der Beatmung kaum beeinflusst. Weiterhin werden erhöhte CO₂-Werte bei beatmeten Patienten durchaus toleriert. Auf den meisten Intensivstationen wird die permissive Hyperkapnie, die mit erhöhten paCO₂-Werten einhergeht, in der Regel zu Gunsten der lungenprotektiven Beatmung beim ARDS akzeptiert (Larsen und Ziegenfuß, 2015). Die Hyperkapnie wurde in der Vergangenheit sogar als zusätzlicher protektiver Effekt betrachtet (Laffey und Kavanagh, 1999).

Das Konzept der therapeutischen Hyperkapnie kann zur Hemmung einer Bildung und Wirkung freier Radikale führen und weiterhin zu einer Verringerung des Gehalts an proinflammatorischen Zytokinen beitragen (Curley et al., 2010). Allerdings waren einige dieser Effekte vermutlich primär auf die respiratorische Azidose und nicht auf die Hyperkapnie an sich zurückzuführen, da die Pufferung der hyperkapnischen Azidose die experimentellen Lungenverletzungen verschlechterte (Nichol et al., 2009).

Neuere Studien deuten darauf hin, dass CO₂ als Signalmolekül über pH-unabhängige Mechanismen wirken kann, was zu schädlichen Effekten in der Lunge führen würde. Dazu gehören zum Beispiel die Hemmung der Reparatur an der Zellmembran und die Unterdrückung der angeborenen Immunität (Vadász et al., 2014). Inwiefern die Vor- und Nachteile der permissiven oder sogar therapeutischen Hyperkapnie in der klinischen Praxis überwiegen, müssen zusätzliche Studien klären (Marhong und Fan, 2014).

Auf der anderen Seite sind die Vorteile der inhalativen Sedierung vielschichtig. Die inhalative Sedierung ermöglicht die Durchführung verschiedener Beatmungskonzepte auf Intensivstationen. Der Beatmung kommt insgesamt eine große Bedeutung zu. Etwa 35 Prozent aller Intensivpatienten werden maschinell beatmet (Esteban et al., 2013). Für die USA beträgt der Anteil beatmeter Patienten unter allen stationären Krankenhausaufnahmen ca. 2,8 Prozent. Die Therapiekosten dieser beatmeten Pati-

enten wurden dabei mit circa 27 Milliarden US-Dollar veranschlagt, was etwa 12 Prozent der gesamten Behandlungskosten stationär aufgenommener Patienten entspricht (Wunsch et al., 2010; Spieth et al., 2014). Die maschinelle Beatmung ist dabei häufig alternativlos um die Atemarbeit zu erleichtern, einen suffizienten pulmonalen Gasaustausch zu gewährleisten und die Gewebeoxygenierung sicherzustellen (Spieth et al., 2014; Slutsky und Ranieri, 2013).

Unterschieden wird zwischen maschineller kontrollierter Beatmung, bei der die Atemarbeit zu 100 Prozent vom Beatmungsgerät übernommen wird, sowie augmentierten Beatmungsformen, bei denen der Patient bis hin zur Spontanatmung immer mehr Atemarbeit übernehmen muss. In den letzten Jahren sind bei Studien zur kontrollierten maschinellen Beatmung deren potenzielle Nebenwirkungen in den Vordergrund gerückt. So treten ventilatorassoziierte Pneumonien (VAP) bei kontrollierter, maschineller Beatmung bei bis zu 15 Prozent der Patienten auf (Craven et al., 2013).

Die Abwehrmechanismen der Atemwege sind bei intubierten Patienten abgeschwächt, der Hustenreflex ist unterdrückt und die mukoziliäre Clearance gestört. Es kommt weiterhin zu Mikroaspirationen, da der Cuff des Tubus Sekrete aus dem Oropharynx auf Dauer nicht von Lunge und Trachea fernhalten kann. Der gestörte Schleimabtransport bietet einen guten Nährboden für Bakterien (Cook et al., 1998). Moderne Beatmungskonzepte sind deshalb darauf ausgerichtet, Invasivität und Beatmungsdauer zu reduzieren (Sturesson et al., 2009).

Gerade hier kann die inhalative Sedierung ihre Vorteile in Bezug auf die kürzeren Aufwachzeiten, rasche Erholung kognitiver Funktionen und eine schnellere Mobilisierung gegenüber der intravenösen Sedierung zeigen (Loscar et al., 2012). Eine flache Sedierung, die spontane Atemarbeit ermöglicht, ist gerade durch inhalative Sedierung sehr gut zu erreichen und geht mit dem Vorteil einher, der Hypotrophie der Atemmuskulatur entgegenzuwirken (Bellgardt et al., 2013).

Auch langzeitbeatmete Patienten haben im Weaningprozess durch inhalative Sedierung gewisse Vorteile. Dabei kommt es dem Patienten im Weaningprozess zu Gute, die Atemarbeit nicht auf einen Schlag über längere Zeit zu erhöhen, sondern Erho-

lungsphasen einzubetten, um durch die Entlastung der Atemarbeit den Sauerstoffverbrauch zu senken und die Organperfusion zu verbessern. Gerade ein Wechsel zwischen einer flachen, oberflächlichen Sedierung mit Spontanatmung (Trainingsphase) und einer tieferen Sedierung, einhergehend mit vermehrter Unterstützung durch den Intensivrespirator (Erholungsphase), lässt sich über inhalative Sedierungskonzepte sehr gut steuern.

In mehreren präklinischen Studien konnte eine Sedierung mit Sevofluran den Gasaustausch verbessern (Ferrando et al., 2013; Voigtsberger et al., 2009; Schläpfer et al., 2012). Zudem reduzierte sich die alveoläre Ödembildung (Schläpfer et al., 2012). Weiterhin wurden pulmonale und systemische Entzündungsreaktionen gedämpft (Suter et al., 2007; Steurer et al., 2009). In einer 2016 durchgeführten klinischen Studie mit ARDS-Patienten zeigte die inhalative Sedierung mit Sevofluran im Vergleich zu Midazolam eine verbesserte Oxygenierung des Blutes. Weiterhin kam es zu einer Verringerung von proinflammatorischen Biomarkern, einhergehend mit einer Abnahme der Biomarker, die mit Lungenepithelverletzungen assoziiert sind (Jabaudon et al., 2016).

In einer aktuellen Kohortenstudie (Bellgardt et al., 2016) wurde die Mortalität nach einer langfristigen Isofluran-Sedierung mit der Mortalität nach langfristiger intravenöser Sedierung verglichen. Wenn kritisch kranke Patienten für mehr als 96 Stunden mit AnaConda und Isofluran sediert wurden, fand sich eine signifikant geringere Krankenhaus- und 365-Tage-Mortalität als bei den langfristigen-intravenös sedierten Patienten. Zudem gab es unter der Isofluran-Langzeitsedierung deutlich mehr beatmungsfreie Tage.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden, experimentellen Studie konnte anhand zweier unterschiedlicher Messmethoden eine erhöhte CO₂-Reflexion durch AnaConDa bestätigt werden. Zudem konnte die CO₂-Reflexion durch MIRUS erstmalig auch für einen weiteren kommerziell erhältlichen Anästhetikarefektor überprüft werden. Auch für MIRUS ergibt sich eine erhöhte CO₂-Reflexion. Beide Reflektoren erhöhen den Totraum. Zum einen aufgrund des höheren inneren Volumens, zum anderen aufgrund ihrer reflektiven Eigenschaften.

Die inhalative Sedierung hat sich unter der Verwendung von AnaConDa auf vielen Intensivstationen etabliert. Sowohl die praktische Umsetzung der inhalativen Sedierung mit MIRUS und AnaConDa, als auch die Vorteile der volatilen Anästhetika auf der Intensivstation, konnten durch zahlreiche Studien belegt werden. Eine engmaschige Kontrolle von Beatmungsparametern und Blutgasen ist trotzdem für beide Systeme unerlässlich.

Die zusätzliche Einbeziehung in die S3-Leitlinien der DGAI erhöht den Stellenwert, den die inhalative Sedierung in Europa hat. Gerade deshalb ist es wünschenswert, die Applikationssysteme weiter zu entwickeln. Zum einen ist der Totraum aufgrund des inneren Volumens sehr hoch. Ein kleineres System mit einem Totraumvolumen ähnlich eines HME-Filters würde in Bezug auf die CO₂-Elimination die größten Vorteile bieten (65 ml volumetrischer Totraum). Zum anderen wären spezifischere Reflexionsmaterialien wünschenswert, die die CO₂-Reflexion um weitere 25 ml (reflektiver Totraum) verringern könnten.

Die Bedeutung der inhalativen Sedierung auf der Intensivstation wird weiter steigen. Trotzdem sind die intravenösen Sedativa wie Propofol und Midazolam von der Intensivstation nicht wegzudenken und werden auch zukünftig in der überwiegenden Zahl Anwendung finden. Eine zuverlässige und potente Alternative mit Weiterentwicklungspotenzial in der Applikationsform hat sich mit der inhalativen Sedierung bereits gefunden.

V Literaturverzeichnis

- 1 Adams A, Tomasson R, Luttrupp H et al. (1989) A Reflection Filter for Isoflurane and other Anaesthetic Vapours. *Eur J Anaesthesiol.* 6:89-94
- 2 Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al. (2015) Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 372:747-755
- 3 ARDS-Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308
- 4 Arzneimittelkommission (2004) Mitteilungen: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Dtsch Arztebl International* 101:3447
- 5 Baron R, Binder A, Biniek R, et al. (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 *Ger Med*
- 6 Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP (2003) Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med* 31:2470-2477
- 7 Bein B, Meybohm P. (2010) Organ protection by conditioning. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 45:254–261
- 8 Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013) Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date* 9:185-204
- 9 Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014) A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane with MIRUS. *Anaesthesia* 69:1241-1250

- 10 Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2015) Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 33:6-13
- 11 Brandt L, Krauskopf K (1996) 150 Jahre Anästhesie: „Eine Entdeckung in der Chirurgie“ *Dtsch Arztebl* 93:67-68
- 12 Brandt L (1997) *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart
- 13 Branson RD (2007) Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care* 52:1328–1342
- 14 Chabanne R, Perbet S, Futier E et al. (2014) Impact of the anesthetic conserving device on respiratory parameters and work of breathing in critically ill patients under light sedation with sevoflurane. *Anesthesiology* 121:808-816
- 15 Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS (2004) Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med* 32:168-174
- 16 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. (1998) Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129:433–440
- 17 Coventry LL, Siffleet JM, Williams AM (2006) Review of analgesia use in the intensive care unit after heart surgery. *Crit Care Resusc* 8:135-140
- 18 Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J (2013) Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med* 126:542–549

- 19 Curley G, Contreras MM, Nichol AD, Higgins BD, Laffey JG (2010) Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? *Anesthesiology* 112:462–472
- 20 Dahm SL, Steptoe P, Luttrupp HH, et al. (1998) Charcoal as an airway isoflurane reflection filter. *Eur J Anaesthesiol* 15:230–233
- 21 Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) (2008) S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen". Deutscher Ärzte-Verlag Köln und AWMF-Reg.-Nr. 041/001
- 22 Dorsch JA and Dorsch SE (2008). *The Circle System. Understanding Anesthesia Equipment*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Philadelphia Baltimore NewYork London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo 191-208
- 23 Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294-323
- 24 Ely, E.W., et al. (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 289:2983-2991
- 25 Engelmann F (1902) Über Erfahrungen mit dem Roth-Dräger'schen Sauerstoffnarkosenapparat. *Centralbl f Chirurgie* 29:961-967
- 26 Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. (2013) Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 188:220–230
- 27 Fang ZX, Eger EI 2nd, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P (1995) Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 80:1187-1193

- 28 Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ (2013) Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: A randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol* 30:455–463
- 29 Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW (2008) Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 36:2281-2287
- 30 Fragen RJ (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 19:405-419
- 31 Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 47:15-25
- 32 Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of “baby lung.”. *Intensive Care Med* 31:776–784
- 33 Gehlbach B, Kress J (2002) Sedation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 8:290–298
- 34 Girard TD, et al. (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:126-134
- 35 Goldfarb G, et al. (1989) Comparative effects of halothane and isoflurane anesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. *Anesth Analg* 69:491-495

- 36 Hanafy M (2005) Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Egyptian J of Anaesthesia* 21:237-242
- 37 Hellström J, Öwall A, Bergström J et al. (2011) Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:460–470
- 38 Hinkson CR, Benson MS, Stephens LM, Deem S (2006) The effects of apparatus dead space on paCO_2 in patients receiving lung-protective ventilation. *Respir Care* 51:1140–1144
- 39 Hossli G, Jenny R (1987) Narkose. In: Hossli G, Jenny R. (eds) *Grundlagen 2 der Anaesthesiologie* Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Toronto pp 94-102
- 40 Jabaudon, Boucher, Imhoff, Chabanne, Faure, Roszyk, Thibault, Blondonnet, Clairefond, Guérin, Perbet, Cayot, Godet, Pereira, Sapin, Bazin, Futier, Constantin (2016). Sevoflurane for Sedation in ARDS: A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195:792-800
- 41 Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE (1995) Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 82:689-699
- 42 Klinge O (1965) Toxische Hepatose bei Halothan-Narkose. *Klin Wochenschr* 19:1042–1049
- 43 Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C (1989) Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ* 298:1277-1280
- 44 Kress JP, et al. (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:471-477
- 45 Kretz F, Schäffer J (2008) *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

- 46 Laffey JG, Kavanagh BP (1999) Carbon dioxide and the critically ill: too little of a good thing? *Lancet* 354:1283–1286
- 47 Larsen R (2013) Inhalationsanästhetika, In: Larsen R (ed) *Anästhesie*. 10th ed. Urban&Fischer Verlag, München, pp 19-54
- 48 Larsen R, Ziegenfuß T (2015) *Pocket Guide Beatmung* (eds) Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- 49 Loscar M, Annecke T, Conzen P (2012) Inhalationsanästhetika, In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds). *Die Anästhesiologie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 273-293
- 50 Marhong J, Fan E (2014) Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir Care* 59:1597-1605
- 51 Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32:250-255
- 52 Martin E, Ramsay G, Mantz J et al. (2003) The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 18:29-41
- 53 Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C (2007) Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 11:124
- 54 Martin J, Heymann A, Basell K, et. al (2010) Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care. Revision 2010 *Ger Med*
- 55 Mc Millian WD, Taylor S, Lat I (2011) Sedation, analgesia, and delirium in the critically ill patient. *J Pharm Pract* 24:27-34

- 56 Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M et al. (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 90:273-280
- 57 Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C (2009) Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device - a bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 23:11-19
- 58 Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933-941
- 59 Murdoch S, Cohen A (2000) Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 26:922-928
- 60 Nichol AD, O'Cronin DF, Howell K, Naughton F, O'Brien S, Boylan J, O'Connor C, O'Toole D, Laffey JG, McLoughlin P (2009) Infection-induced lung injury is worsened after renal buffering of hypercapnic acidosis. *Crit Care Med* 37:2953–2961
- 61 Njoku D, Laster M, Gong D et al. (1997) Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 84:173-178
- 62 Lafont O (2007) From the willow to aspirin. *Rev Hist Pharm (Paris)* 55:209–216
- 63 Oczenski W, Andel H, Werber A (eds) (2012) *Atmen - Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9th ed. Georg-Thieme Verlag. Stuttgart
- 64 Pelosi P, Solca M, Ravagnan I, Tubiolo D, Ferrario L, Gattinoni L (1996) Effects of heat and moisture exchangers on minute ventilation, ventilatory drive,

- and work of breathing during pressure-support ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 24:1184–1188
- 65 Perhag LP, Reinstrup R, Thomasson, Werner O (2000) The Reflector: a new method for saving anaesthetic vapours. *Br J Aaesth* 85:482-486
- 66 Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. (2009) Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179:220–227
- 67 Pickworth T, Jerath A., Devine R, Kherani N, Wasowicz M (2013) The scavenging of volatile anesthetic agents in the cardiovascular intensive care unit environment: a technical report. *Can J Anaesth* 60:38-43
- 68 Porter R (2003) *Die Kunst des Heilens - Eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin.
- 69 Prat G, Renault A, Tonnelier JM, Goetghebeur D, Oger E, Boles JM, L'Her E (2003) Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29:2211–2215
- 70 Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G (2003) Ventilator-induced lung injury. *European Respiratory Journal* 22:2-9
- 71 Ridder P (1993) *Chirurgie und Anästhesie: Vom Handwerk zur Wissenschaft*. S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- 72 Rohm KD, et al. (2008) Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 34:1683-1689
- 73 Ruben D, Walsh B (2012) Humidification during invasive and non-invasive mechanical ventilation. *Respiratory Care* 57:782-788

- 74 Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ et al. (2009) Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 13:R169
- 75 Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ (2004) Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 32:2241-2246
- 76 Sackey PV, Martling CR, Carlswald C, Sundin O, Radell PJ (2008) Short- and long- term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam - a pilot study. *Crit Care Med* 36:801-806
- 77 Schäfer B, Massarotto P, Lehmann A, et al. (2009) Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessment-instrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Pflege* 22:7-17
- 78 Schläpfer M, Leutert AC, Voigtsberger S, Lachmann RA, Booy C, Beck-Schimmer B (2012) Sevoflurane reduces severity of acute lung injury possibly by impairing formation of alveolar oedema. *Clin Exp Immunol* 168:125–134
- 79 Schmidt-Rimpler R (2008) Die Entwicklung der Dräger Anästhesietechnik (1902-1918) im internationalen Vergleich, Univ. Lübeck, Dissertation
- 80 Serpa A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308:1651- 1659
- 81 Sessler CN, et al. (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338-1344

- 82 Silbernagel S, Despopoulos A (eds) (2001) Physiologie des Menschen, 5th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 83 Slutsky AS (1999) Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116: 9-15
- 84 Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369:2126–2136
- 85 Spencer EM, and S.M. Willatts (1992) Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 18:415-421
- 86 Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M (2014) Approaches to ventilation in intensive care. *Deutsches Ärzteblatt Int* 111:714-720
- 87 Steurer M, Schläpfer M, Steurer M, Z'graggen BR, Booy C, Reyes L, Spahn DR, BeckSchimmer B (2009) The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopoly-saccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 155:224–230
- 88 Steurer MP, Steurer MA, Baulig W et al. (2012) Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care* 16:R191
- 89 Strätling M, Schmucker P (2003) 100 Jahre Sauerstofftherapie (1902 - 2002) Eine medizinhistorische Neubewertung - Teil II. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 38:4–13
- 90 Stureson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G (2009) Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 102:470-476
- 91 Stureson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, et al. (2012) Carbon dioxide re-breathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa. *Br J Anaesth* 109:279-283

- 92 Sturesson, LW, Bodelsson, M, Johansson, A, Jonson, B, Malmkvist, G (2013) Apparent dead space with the anesthetic conserving device, AnaConDa: A clinical and laboratory investigation. *Anesth Analg* 117:1319–1324
- 93 Sturesson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G (2014a) Anaesthetic conserving device AnaConDa®: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth* 113:508-514
- 94 Sturesson LW, Frennström JO, Ilardi M, Reinstrup P (2014b) Comparing charcoal and zeolite reflection filters for volatile anaesthetics: A laboratory evaluation. *Eur J Anaesthesiol* 31:1-6
- 95 Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, Reyes L, Booy C, Z'graggen BR, Beck-Schimmer B (2007) The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg* 104:638–645
- 96 Sydow M, Neumann P (1999) Sedation for the critically ill. *Intensive Care Med* 25:634-636
- 97 Terragni PP, Rosbach G, Tealdi A et al (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:160-166
- 98 Thomasson R, Luttrupp HH, Werner O (1989) A reflection filter for isoflurane and other anaesthetic vapours. *Eur J Anaesthesiol* 6:89-94
- 99 Tonner PH, Steinfath M, Scholz J (2007) Analgesie und Sedierung beim kritisch Kranken. In: van Aken H, Reinhart K., Zimpfer M, Welte T (eds) *Intensivmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 494-508
- 100 Vadász R, Hubmayr N, Sznajder (2014) Hypercapnia: A Non-permissive Environment for the Lung. *Respir Care* 59:1597-1605

- 101 Vieillard-Baron A, Charron C, Jardin F (2006) Lung “recruitment” or lung over inflation maneuvers? *Intensive Care Med* 32:177-178
- 102 Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schläpfer M, Booy C, Reyes L, Urner M, Schild J, Schimmer RC, Beck-Schimmer B (2009) Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 111:1238–1248
- 103 Wessendorf M (2016) Effizienz der Desfluran-Reflektion in Abhängigkeit von Tidalvolumen, Atemfrequenz und Patientenkonzentration in einem Modellversuch: AnaConDa® versus MIRUS. Dissertation, Universität des Saarlandes
- 104 Whipple J.K., et al. (1995) Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 15:592-599
- 105 Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM (2010) The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 38:1947–1953
- 106 Zindler M. (1987) Geschichte der Thorax-und Kardioanästhesie. In: K. Ziganell (ed) *Anaesthesie – Historisch gesehen*. Tagung hessischer Anästhesisten am 22. November 1986 in Kassel. Springer Verlag, Berlin Heidelberg

VI Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg/Saar, sowie Herrn PD Dr. med. Heinrich Volker Groesdonk für die Überlassung des Themas.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Andreas Meiser für die hervorragende Betreuung, zahlreiche Ideen zu diesem interessanten Thema und die Ermöglichung der Durchführung dieser Studie.

Herrn Dr. med. Hagen Bomberg danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der grafischen Darstellung der Ergebnisse, weiterhin für die Unterstützung bei der Veröffentlichung der Daten.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der interdisziplinären operativen Intensivstation, insbesondere Herrn PD Dr. med. Heiner Volker Groesdonk, die mir die Räumlichkeiten zur Verfügung stellten und mich bei der Suche nach den passenden Verbrauchsmaterialien immer wieder unterstützten.

Weiterhin danke ich den Medizintechnikern und der EDV-Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes, die wichtige Geräte und weitere Materialien für die Studie bereitstellten.

Meinen Kommilitonen Jan Schwarz und Marcel Wessendorf danke ich für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit. Beide steuerten durch konstruktive Kritik zum Erfolg der praktischen Durchführung dieser Arbeit bei. Darüber hinaus danke ich Marcel Wessendorf für kritische Anmerkungen beim Verfassen dieser Dissertation.

Der Firma Pall Medical danke ich für die Bereitstellung des MIRUS und der zugehörigen Verbrauchsmaterialien.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie, Laura Wetjen, Daniel Schultewolter und Oliver Weßeling. Ohne Eure Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums, wäre ein erfolgreicher Abschluss dieser Arbeit für mich nicht möglich gewesen.

VII Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Bomberg H, Veddeler M, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2017). Volumetric and reflective device dead space of anaesthetic reflectors under different conditions. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* (submitted)

Mitarbeit im Rahmen dieser Arbeit an folgenden Veröffentlichungen:

1. Bomberg H, Glas M, Groesdonk HV, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014) A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane - the MIRUS *Anaesthesia* 69:1241-1250
2. Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2015) Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*

