

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

Effekt des Thermocyclings auf das Reflexionsverhalten von volatilen Anästhetika nach Applikation von Kohlendioxid

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

2023

vorgelegt von: Dominik Brauchle

geb. am: 18.09.1989 in Neunkirchen/Saar

Tag der Promotion: 22.08.2023

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meiser
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Gewidmet

Meinen Eltern Rolf und Sandra Brauchle

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung und Abstract	6
2	Einleitung	8
2.1	Sedierung auf der Intensivstation	8
2.2	Inhalative Sedierung und volatile Anästhetika	9
2.3	Fragestellung	11
3	Material und Methodik	12
3.1	Material	12
3.1.1	Geräte	12
3.1.2	Software	13
3.1.3	Materialien	13
3.2	Methodik	15
3.2.1	Versuchsreihen	15
3.2.1.1	Allgemeines	15
3.2.1.2	Überblick	15
3.2.2	Versuchsaufbauten	15
3.2.2.1	Versuchsaufbau 1 (Baseline)	16
3.2.2.2	Versuchsaufbau 2 (Baseline mit CO ₂)	17
3.2.2.3	Versuchsaufbau 3 (mildes Thermocycling)	18
3.2.2.4	Versuchsaufbau 4 (intensiviertes Thermocycling)	19
3.2.3	Einzelkomponenten	20
3.2.3.1	Intensivbeatmungsgerät und Beatmungseinstellungen	20
3.2.3.2	Testlunge mit BTPS Bedingungen	20
3.2.3.3	Isofluranzufuhr	21
3.2.3.4	Applikation von Kohlenstoffdioxid (CO ₂)	21
3.2.3.5	Wärmen der Inspiration und Kühlung der Expiration (Thermocycling)	22
3.2.4	Messung der Isoflurankonzentration und Kohlenstoffdioxid	23
3.2.5	Bestimmung der Reflexionseffizienzen	23
3.2.6	Statistik	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Überblick	26
4.2	Applikation von Kohlendioxid	27
4.3	Effekt des Thermocyclings	29
4.4	Ausmaß des Thermocyclings	31
5	Diskussion	33
5.1	Limitationen	39
5.2	Schlussfolgerung	40

6	Literaturverzeichnis	41
7	Abbildungsverzeichnis.....	45
8	Tabellenverzeichnis.....	46
9	Abkürzungsverzeichnis.....	47
10	Danksagung	48
11	Publikationen	49
12	Lebenslauf	50

1 Zusammenfassung und Abstract

Einleitung: Während intensivmedizinischer Therapie kommt es häufig zur Notwendigkeit einer Sedierung, um seelische Belastungen und negative Erinnerungen zu reduzieren. Durch ein Reflexionsdevice wie das Sedaconda-ACD-S (Sedana Medical, Danderyd, Schweden) gelingt es, volatile Anästhetika effizient auf der Intensivstation zu verabreichen. Ein Großteil des Anästhetikums wird während der Expiration im Reflexionsdevice zurückgehalten und bei der nächsten Inspiration wieder zurückgegeben. Aufgrund des klimaschädlichen Potentials volatiler Anästhetika erscheint es sinnvoll, Möglichkeiten zu erforschen, die die Effizienz des Reflexionsdevice verbessern und den Verbrauch volatiler Anästhetika weiter senken.

Methoden: Mit einem Intensivbeatmungsgerät wurde eine Testlunge mit einem Tidalvolumen von 500 ml und einer Atemfrequenz von 10/min kontrolliert beatmet. In der Testlunge wurden konstant Körperbedingungen (37 °C und Luftfeuchtigkeit > 95 %) hergestellt.

Isofluran wurde über eine Spritzenpumpe mit unterschiedlichen Laufraten (0,5, 1, 2 und 5 ml/h) über ein Sedaconda-ACD-S verdampft. Nach Erreichen eines stabilen Zustands wurde die Isoflurankonzentration in der Testlunge gemessen und die Reflexionseffizienz berechnet.

Zusätzlich wurde eine physiologische Kohlendioxidkonzentration (35-45 mmHg) in der Testlunge etabliert. Der Anästhetika-Reflektor wurde während der Inspiration auf 37 °C erwärmt und während der Expiration auf 12 °C bzw. 1 °C abgekühlt (Thermocycling), wodurch eine Temperaturdifferenz von 25 °C ($\Delta 25$) bzw. 36 °C ($\Delta 36$) zu Stande kam.

Ergebnisse: Nach der Applikation von Kohlendioxid wurden niedrigere Isoflurankonzentrationen in der Testlunge erreicht. Durch den Effekt des Thermocyclings ($\Delta 25$) konnte bei allen Laufraten trotz Anwesenheit von Kohlendioxid eine signifikant höhere Isoflurankonzentration erreicht werden. Intensivierte man das Thermocycling durch eine größere Temperaturdifferenz ($\Delta 36$), stieg die erreichte Isoflurankonzentration für die Laufraten 0,5, 1 und 2 ml/h weiter. Eine Interpolation unserer Daten zeigt, dass, um eine Zielkonzentration von 0,4 (0,6) Vol% Isofluran zu erreichen, die Laufrate von 1,17 (1,86) ml/h auf 0,77 (1,14) ml/h bei Thermocycling $\Delta 25$ und auf 0,60 (0,90) ml/h bei Thermocycling $\Delta 36$ gesenkt werden kann. Der Isofluranverbrauch wird in diesem Zielbereich um 34 (39) % bzw. 48 (52) % reduziert. Dies entspricht einer Steigerung der Reflexionseffizienz um bis zu 10 % auf 91 % bei Thermocycling $\Delta 36$.

Schlussfolgerung: Die Anwesenheit von Kohlendioxid verschlechtert die Reflexionseffizienz des Sedaconda-ACD-S. Durch Thermocycling kann die Effizienz signifikant gesteigert werden. Mit einer größeren Temperaturdifferenz kann die Effizienzsteigerung im Konzentrationsbereich der inhalativen Sedierung weiter verbessert werden, sodass der Isofluranverbrauch um etwa die Hälfte sinkt.

Effect of thermocycling on the reflection of volatile anesthetics after applying carbon dioxide

Introduction: During intensive care therapy, there is often a need for sedation to reduce emotional load and negative memories. With a reflection device, such as the Sedaconda-ACD-S (Sedana Medical, Danderyd, Sweden), it is possible to apply volatile anesthetics efficiently. Most of the agent is adsorbed in the reflection device during expiration and released back to the patient during inspiration. As volatile anesthetics are potent greenhouse gases, it is urgent to reduce their consumption by improving the efficiency of the device.

Methods: A test lung was ventilated with a tidal volume of 500 ml and a respiratory rate of 10/min with an intensive care ventilator. Constant body conditions (37 °C and humidity over 95%) were implemented in the test lung.

Isoflurane was applied with a syringe pump via a Sedaconda-ACD-S with different infusion rates (0.5, 1, 2 and 5 ml/h). After achieving a steady state, isoflurane concentration was measured in the test lung and the reflection efficiency was calculated.

Furthermore, a physiological carbon dioxide concentration (35-45 mmHg) was created in the test lung. The reflector was warmed up to 37 °C during inspiration and cooled down to either 12 °C or 1 °C in expiration (Thermocycling), resulting in a temperature difference of 25 °C ($\Delta 25$) and 36 °C ($\Delta 36$).

Results: After adding carbon dioxide, lower isoflurane concentrations were measured in the test lung. Thermocycling ($\Delta 25$) lead to a significantly higher concentration of isoflurane for every infusion rate even though carbon dioxide was added. Intensifying thermocycling by using a greater temperature difference ($\Delta 36$) resulted in even higher isoflurane concentrations for 0.5, 1 and 2 ml/h. Interpolation of data showed that for achieving 0.4 (0.6) vol% isoflurane, infusion rates can be lowered from 1.17 (1.86) ml/h to 0.77 (1.14) ml/h with thermocycling $\Delta 25$ and to 0.60 (0.90) ml/h with thermocycling $\Delta 36$. To achieve clinical target concentrations, isoflurane consumption may thus be reduced by 34 (39) % and 48 (52) %, respectively. In thermocycling $\Delta 36$ reflection efficiency increased up to 10 % resulting in an efficiency of 91 %.

Conclusion: The addition of carbon dioxide decreases the efficiency of the Sedaconda-ACD-S. However, its efficiency can be restored and even further improved by thermocycling with temperature differences of 25 °C and of 36 °C. Thereby, isoflurane consumption can be halved.

2 Einleitung

2.1 Sedierung auf der Intensivstation

Die Behandlung auf einer Intensivstation stellt für die meisten Patienten eine außerordentlich hohe körperliche und seelische Belastung dar.

Im Rahmen des Intensivaufenthalts wird über besorgniserregende Symptome wie etwa Müdigkeit, Durst, Unruhe, Hunger, Kurzatmigkeit, Schmerz, Traurigkeit, Angst und Verwirrheitszustände berichtet [34].

Selbst Monate nach diesen Erlebnissen klagen über die Hälfte der Patienten noch über Verwirrheitszustände und Desorientierung. Negative Erinnerungen mit Einschränkung der Lebensqualität, beispielweise Schmerz, Elend, Schlafstörungen und Furcht, sind allgegenwärtig. In Extremfällen kann es sogar zu posttraumatischen Belastungsstörungen kommen. Lediglich eine Minderheit verbindet den Intensivaufenthalt mit positiven Erinnerungen [8].

Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ fordert in ihrem Leitsatz, dass intensivstationäre Patienten wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein sollen, um an der eigenen Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können [31].

Um diesen Leitsatz zu erfüllen, ist meist eine medikamentöse Therapie zur Analgosedierung notwendig. Die analgetische Komponente wird vor allem durch stark wirksame Opiode sichergestellt. Intravenös verabreichte Benzodiazepine oder Propofol sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen zur Sedierung [24] [42].

Benzodiazepine sind schlecht steuerbar. Selbst das kurzwirksame Midazolam bildet aktive Metabolite, die länger wirken als die Grundsubstanz selbst, was zur Kumulation führen kann. Trotz der großen therapeutischen Breite kommt es zur Ausbildung eines Ceiling-Effekts. Auch bei therapeutischen Dosierungen besteht ein Abhängigkeitspotential mit potenzieller Entzugssymptomatik [7]. Benzodiazepine sind mit der Entwicklung eines Delirs assoziiert [32].

Propofol hingegen ist gut steuerbar und üblicherweise gut verträglich. In der Vergangenheit wurde jedoch über Todesfälle, die in Verbindung mit einer hohen Dosierung bzw. einer über einen längeren Zeitraum durchgeführten Sedierung mit Propofol in Verbindung gebracht wurden, berichtet [33] [9]. Das sogenannte Propofolinfusionssyndrom führt zu einer schweren metabolischen Azidose, Rhabdomyolyse, Nierenversagen und Herzversagen [51]. Deshalb darf Propofol zur Sedierung auf der Intensivstation nur noch in begrenzter Dosis (4 mg/kg/h) und für maximal 7 Tage eingesetzt werden [1].

Unabhängig von der verwendeten Substanzklasse sollte eine Übersedierung vermieden werden. Diese ist mit einer erhöhten Mortalität und verlängerter Beatmungsdauer assoziiert [40]. Vielmehr sollten tägliche Sedierungsfenster bei beatmeten Patienten durchgeführt werden, was zu einer verkürzten Beatmungszeit, einem kürzeren Intensivaufenthalt [23] und einem besseren Outcome [15] führt.

2.2 Inhalative Sedierung und volatile Anästhetika

Bereits seit 2010 wird die inhalative Sedierung als Alternative zur intravenösen Sedierung in der deutschen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ genannt [25].

Als volatile Anästhetika zur inhalativen Sedierung werden Isofluran, Sevofluran und Desfluran verwendet. Sie zeichnen sich durch eine geringe Metabolisierungsrate (0,2 %, 2-5 % und 0,02 %) aus und kumulieren kaum. Aufgrund der von Nieren- und Leberfunktion unabhängigen Elimination und der Möglichkeit, die Konzentration mit einem Gasmonitor zu bestimmen, lässt sich die Sedierungstiefe gut steuern [3]. Dies führt zu kürzeren Aufwachzeiten verglichen mit Propofol [26] und Midazolam [22].

Volatilen Anästhetika werden eine neuro- [35], kardio- [50] und nephroprotektive [47] Wirkung zugeschrieben.

Im Rahmen der Allgemeinanästhesie werden am häufigsten volatile Anästhetika über einen Vapor genutzt. Bei den Anästhesierespiratoren handelt es sich um Rückatemsysteme, welche üblicherweise mit niedrigem Frischgasfluss betrieben werden, um den Anästhetikaverbrauch zu reduzieren. Die Bereitstellung eines Anästhesierespirators ist mit einem hohen technischen Aufwand verbunden. Es bedarf der ständigen Überwachung des Gerätes, weil dieses nicht als Stand-alone-Gerät betrieben werden darf [29].

Bei Intensivbeatmungsgeräten handelt es sich um Nichtrückatemsysteme, bei denen ein hoher Inspirationsfluss benötigt wird. Das Verwenden eines Vapors würde große Mengen an volatilen Anästhetika verbrauchen und die Dosierung würde sich äußerst schwierig gestalten. Eine Möglichkeit, um volatile Anästhetika über ein Intensivbeatmungsgerät zu verabreichen, ist die Nutzung eines Reflexionsdevice [17].

Das Sedaconda-ACD (anesthetic conserving device), welches seit 2005 von Sedana Medical vertrieben wird, stellt ein mögliches Reflexionsdevice dar. Der Aufbau wird in Abbildung 1 gezeigt.

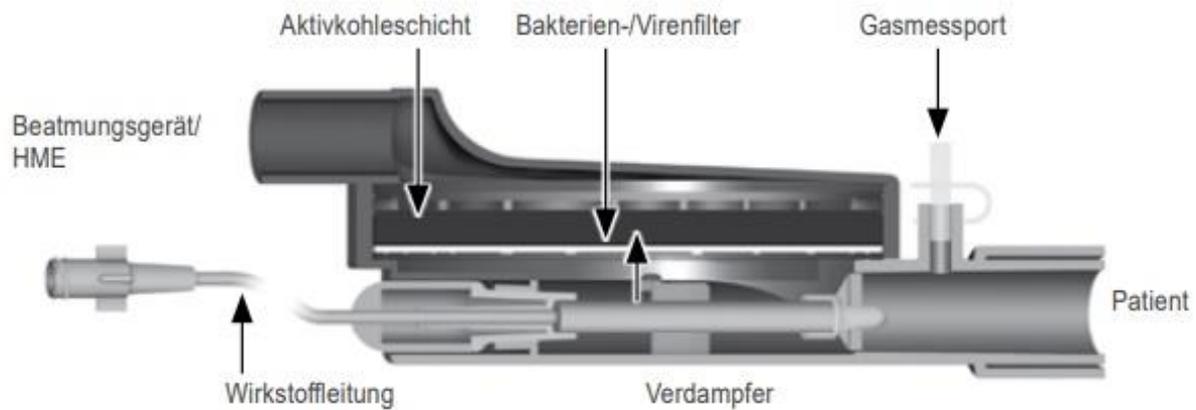


Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACD. Mit freundlicher Genehmigung aus [39].

Wie ein traditioneller HME-Filter, besitzt auch das ACD eine Patienten- und eine Beatmungsseite. Sie wird zwischen dem Y-Stück des Beatmungsgerätes und dem Endotrachealtubus bzw. der Trachealkanüle eingefügt.

Dieses Reflexionsdevice wird in zwei verschiedenen Modellen vertrieben, die sich durch das interne Volumen unterscheiden: Das Sedaconda-ACD-L mit 100 ml und das Sedaconda-ACD-S mit 50 ml Totraum. Im Inneren befindet sich ein Filter, der aus zwei verschiedenen Schichten besteht. Auf der Patientenseite ist ein antibakterieller und antiviraler Filter und auf der Beatmungsseite ein 3-4 mm dicker Aktivkohlefilz, welcher das volatile Anästhetikum bei der Expiration bindet und bei der nächsten Inspiration wieder freisetzt.

Isofluran oder Sevofluran werden mit einer speziellen Spritze aufgezogen und anschließend mit einer Spritzenpumpe direkt über den im ACD vorhandenen Verdampfer appliziert [13].

Bereits 2005 wurde mittels Analyse von Raumluftmessungen gezeigt, dass es während der inhalativen Sedierung auf der Intensivstation zu keiner übermäßigen Belastung mit volatilen Anästhetika von Personal oder Umwelt kommt [37].

Nichtsdestotrotz findet der CO₂-Fußabdruck des Gesundheitssektors immer höhere Beachtung. Der Anästhesiologie kommt durch die Verwendung volatiler Anästhetika eine besondere Bedeutung zu, weil es sich um Treibhausgase mit hoher klimaschädlicher Potenz handelt [36].

Die Lebensdauer in der Atmosphäre für Isofluran, Desfluran und Sevofluran beträgt 3,2, 14 und 1,1 Jahre. Die Emission von CO₂-Äquivalenten kann man mit Global Warming Potentials (GWPs) beziffern. Per Definition hat CO₂ ein GWP von 1. Das GWP₂₀ von Isofluran, Desfluran und Sevofluran beträgt 1800, 6810 bzw. 440. Das bedeutet, dass beispielsweise 1 kg Isofluran innerhalb der ersten 20 Jahre nach Freisetzung 1800 mal so stark zum Treibhauseffekt beiträgt wie 1 kg CO₂ [48].

2.3 Fragestellung

Mit dieser Promotionsarbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie wird die Reflexionseffizienz des Sedaconda-ACD-S unter BTPS-Bedingungen durch die zusätzliche Applikation von Kohlendioxid beeinflusst?
- Kann durch den Effekt des Thermocyclings (Erwärmung des Anästhetika-Reflektors während der Inspiration und seine Abkühlung während der Expiration) die Effizienz des Reflexionsdevice, trotz Anwesenheit von Kohlendioxid, verbessert werden?
- Kann durch eine Erhöhung der Temperaturdifferenz im Rahmen des Thermocyclings ein größerer Effekt auf die Reflexionseffizienz ausgeübt werden?

3 Material und Methodik

Die beschriebenen Versuche wurden an der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes (Gebäude 56, Erdgeschoss, Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg) durchgeführt.

3.1 Material

3.1.1 Geräte

Alle für die Versuche notwendigen Geräte sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1: Verwendete Geräte

Intensivbeatmungsgerät	Evita® 4	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Beheizter Atemluftbefeuchter	MR850	Fisher & Paykel Healthcare Limited, Auckland 1741, New Zealand
Gasmonitor	Vamos®	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Spritzenpumpe	Perfusor® fm	B. Braun, 34209 Melsungen, Germany
Wärmeumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat	Kryothermostat WK 5	Colora Messtechnik, 73547 Lorch, Germany
Digitales Thermo-Hygrometer	Terracheck	TFA Dostmann, 97877 Wertheim-Reicholzheim, Germany
Gefrierschrank	AY7107, BD-40	ARTE Living, 91161 Hilpoltstein, Germany
Druckminderer	Präzival II	Greggersen Gasetechnik, 21031 Hamburg, Germany
Schwebekörper-Durchflussmesser	Rotameter	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Studienlaptop		
Verbindungskabel Gasmonitor-Studienlaptop	RS232	

3.1.2 Software

Die in Tabelle 2 aufgeführte Software wurde zur Aufzeichnung und Auswertung der Daten, Erstellung der Grafiken und Anfertigen der Schrift verwendet.

Tabelle 2: Verwendete Software

Microsoft Windows XP Microsoft Excel Microsoft Word Microsoft Paint	Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA
GNU Image Manipulation Program	GIMP-Entwicklerteam
Visia	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany

3.1.3 Materialien

Für die jeweiligen Versuche wurden die in Tabelle 3 genannten Materialien verwendet.

Tabelle 3: Verwendete Materialien

Schlauchsystem Evita® IV	Teleflex Medical, 70736 Fellbach, Germany
Beatmungsschlauchsystem RT Serie	Fisher & Paykel Healthcare Limited, Auckland 1741, New Zealand
Atemschlauchsystem VentStar	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Gänsegurgel, gerader Drehkonnektor	Int'Air Medical, 01000 Bourg-en-Bresse, France
Gänsegurgel, doppeltes Kugelgelenk mit doppeltem Stopfen	Int'Air Medical, 01000 Bourg-en-Bresse, France
Richtungsventil	Intersurgical de, 53757 Sankt Augustin, Germany
T-Stücke für Vernebler	P. J. Dahlhausen, 50996 Köln, Germany
HME Filter Humid-Vent®	Teleflex Medical, 70736 Fellbach, Germany
Gasmessleitung Luer Lock	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Sauerstoffschlauch Star Lumen®	Teleflex Medical, 70736 Fellbach, Germany
Wasserfalle WaterLock® 2	Dräger Medical, 23542 Lübeck, Germany
Dreiwegehahn Discifix® C	B. Braun, 34209 Melsungen, Germany
Anaesthetic Conserving Device Sedaconda-ACD-S	Sedana Medical, 753 18 Uppsala, Sweden
Sedaconda-Spritze	Sedana Medical, 753 18 Uppsala, Sweden

Isofluran	Piramal Critical Care, 2252 TR Voorschoten, The Netherlands
Iso-Einweg-Standardadapter	Sedana Medical, 753 18 Uppsala, Sweden
Kohlefilter FluorAbsorb®	Sedana Medical, 753 18 Uppsala, Sweden
Chloropren Beatmungsbeutel Alterna 3 Liter	Intersurgical de, 53757 Sankt Augustin, Germany
Kupferrohr, 15 mm Durchmesser	HETCU®, 06333 Hettstedt, Germany
Rohrisolierung, 15 mm Durchmesser	NMC, 4731 Eynatten, Belgium
Swingeimer Twist 10 Liter	Rotho Kunststoff, 5303 Würenlingen, Switzerland
Destilliertes Wasser	Walter Schmidt Chemie, 10711 Berlin, Germany
Kühlerfrostschutz -35°C	Walter Schmidt Chemie, 10711 Berlin, Germany
Dämmplatte Styropor 15mm	Phillippine Dämmstoffsysteme, 44805 Bochum, Germany
CO ₂ (2 Liter Flasche)	Kohlendioxid medicAL (Air Liquide Healthcare), 40235 Düsseldorf, Germany
Fluval Vollglas-Aquarium (20 Liter)	HAGEN Deutschland, 25488 Holm, Germany
Silikon Transparent	MEM Bauchemie, 26789 Leer, Germany

3.2 Methodik

3.2.1 Versuchsreihen

3.2.1.1 Allgemeines

Insgesamt wurden vier Versuchsreihen durchgeführt. Jede Versuchsreihe zeichnete sich durch einen eigenen Versuchsaufbau aus. Eine Versuchsreihe bestand aus vier Versuchen mit jeweils unterschiedlicher Isofluranzufuhr. Jeder Versuch setzte sich aus drei Messungen zusammen, bei denen die erreichten Isoflurankonzentrationen in einer Testlunge ermittelt wurden. Diese Messungen wurden selbständig vom gleichen Untersucher an verschiedenen Tagen durchgeführt.

3.2.1.2 Überblick

Alle Versuchsreihen wurden unter Body Temperature Pressure Saturated (BTPS) Bedingungen durchgeführt.

Bei den Versuchsreihen wurde unterschieden:

Versuchsreihen ohne Veränderung der Temperatur in Inspiration oder Expiration:

- Versuchsreihe 1 *Baseline*: Basisaufbau
- Versuchsreihe 2 *Baseline mit CO₂*: Basisaufbau mit zusätzlicher Applikation von CO₂

Versuchsreihen mit Wärmen der Inspirationsluft und Kühlen der Expirationsluft (Thermocycling). Bei diesen Messungen wurde immer CO₂ appliziert:

- Versuchsreihe 3 *mildes Thermocycling*: Temperaturunterschied zwischen Inspiration und Expiration von 25 °C
- Versuchsreihe 4 *intensiviertes Thermocycling*: Temperaturunterschied zwischen Inspiration und Expiration von 36 °C

3.2.2 Versuchsaufbauten

Der Grundaufbau aller Versuchsaufbauten war gleich. Es wurden die gleichen Schlauchsysteme verwendet.

Im Folgenden werden die einzelnen Versuchsaufbauten vorgestellt. Die Einzelkomponenten der jeweiligen Versuchsaufbauten werden im Anschluss ausführlich beschrieben.

3.2.2.2 Versuchsaufbau 2 (Baseline mit CO₂)

Im zweiten Versuchsaufbau wurde der Grundaufbau insofern modifiziert, dass zusätzlich Kohlendioxid in die Testlunge appliziert wurde. Versuchsaufbau 2 wird in Abbildung 3 detailliert dargestellt.

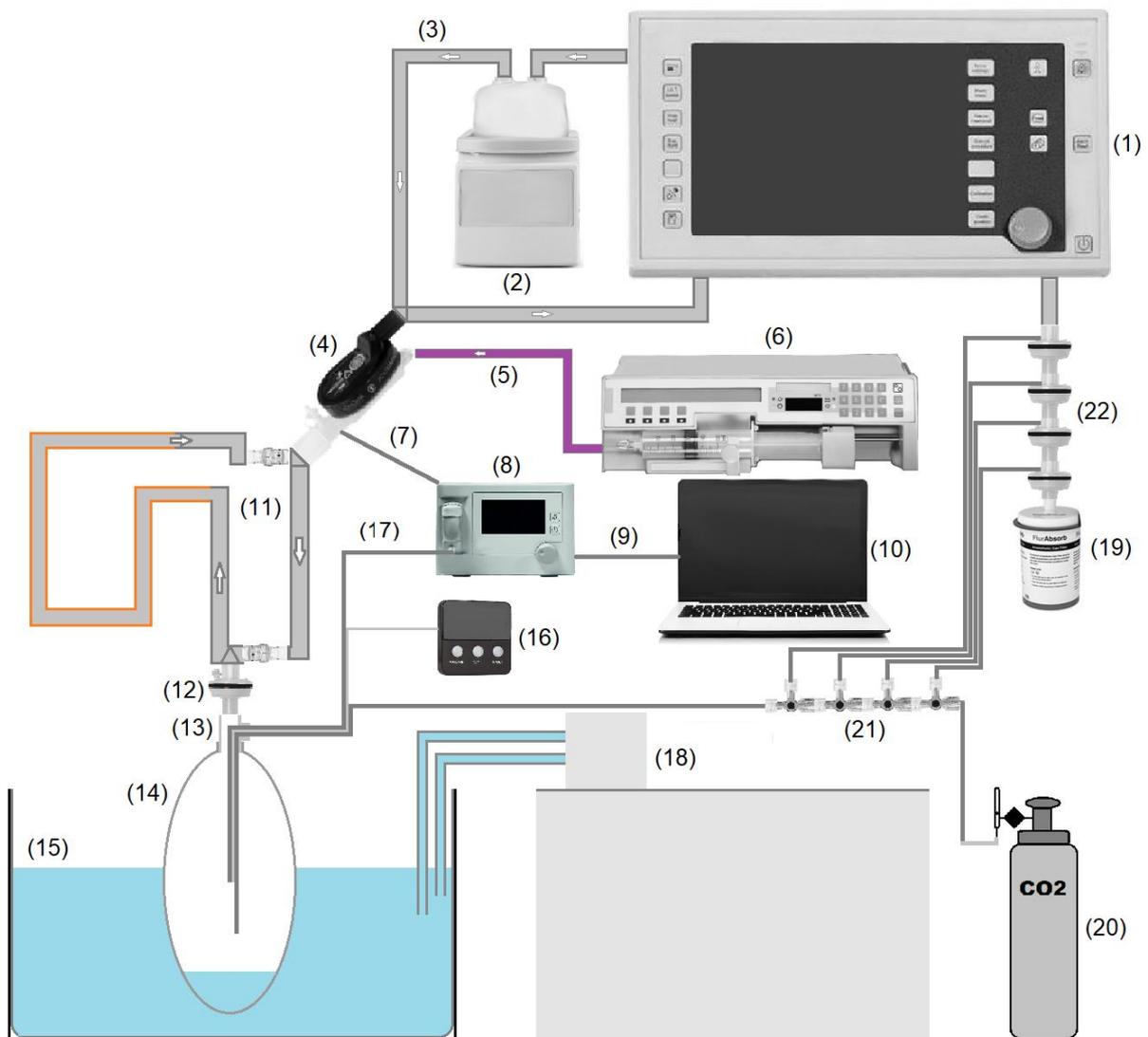


Abbildung 3: Versuchsaufbau 2 (Baseline mit CO₂)

- (1) Intensivbeatmungsgerät, (2) beheizter Atemluftbefeuchter (deaktiviert), (3) Beatmungsschlauch, (4) Reflexionsdevice, (5) Wirkstoffzuleitung, (6) Spritzenpumpe, (7) Gasrückführung, (8) Gasmonitor, (9) Datenkabel zur Übertragung der Messwerte, (10) Studienlaptop, (11) Auftrennung inspiratorischer und expiratorischer (Kupferrohr verbunden mit Gänsegurgel) Schenkel mittels zweier Y-Stücke und zweier Richtungsventile, (12) BeatmungsfILTER, (13) T-Stück mit Gasmessleitung, Messleitung Thermohygrometer und CO₂-Leitung, (14) Testlunge mit 100 ml destilliertem Wasser, (15) Aquarium mit 15 l destilliertem Wasser – mit Styropor ummantelt, (16) Thermohygrometer, (17) Gasmessleitung mit Wasserfalle, (18) Wärmeumwälzpumpe, (19) Restgasfilter, (20) CO₂ Flasche mit Druckminderer, Schwebekörper-Durchflussmesser, gekürzter Sauerstoffschlauch und Gasleitung, (21) vier Dreivegehähne mit Gasleitung, (22) vier BeatmungsfILTER.

3.2.2.3 Versuchsaufbau 3 (mildes Thermocycling)

Im Rahmen des dritten Versuchsaufbaus wurde der inspiratorische Atemstrom auf 37 °C gewärmt und der expiratorische Atemstrom auf 12 °C gekühlt, bevor er durch das Reflexionsdevice geleitet wurde. Dieser Versuchsaufbau wird in Abbildung 4 beschrieben.

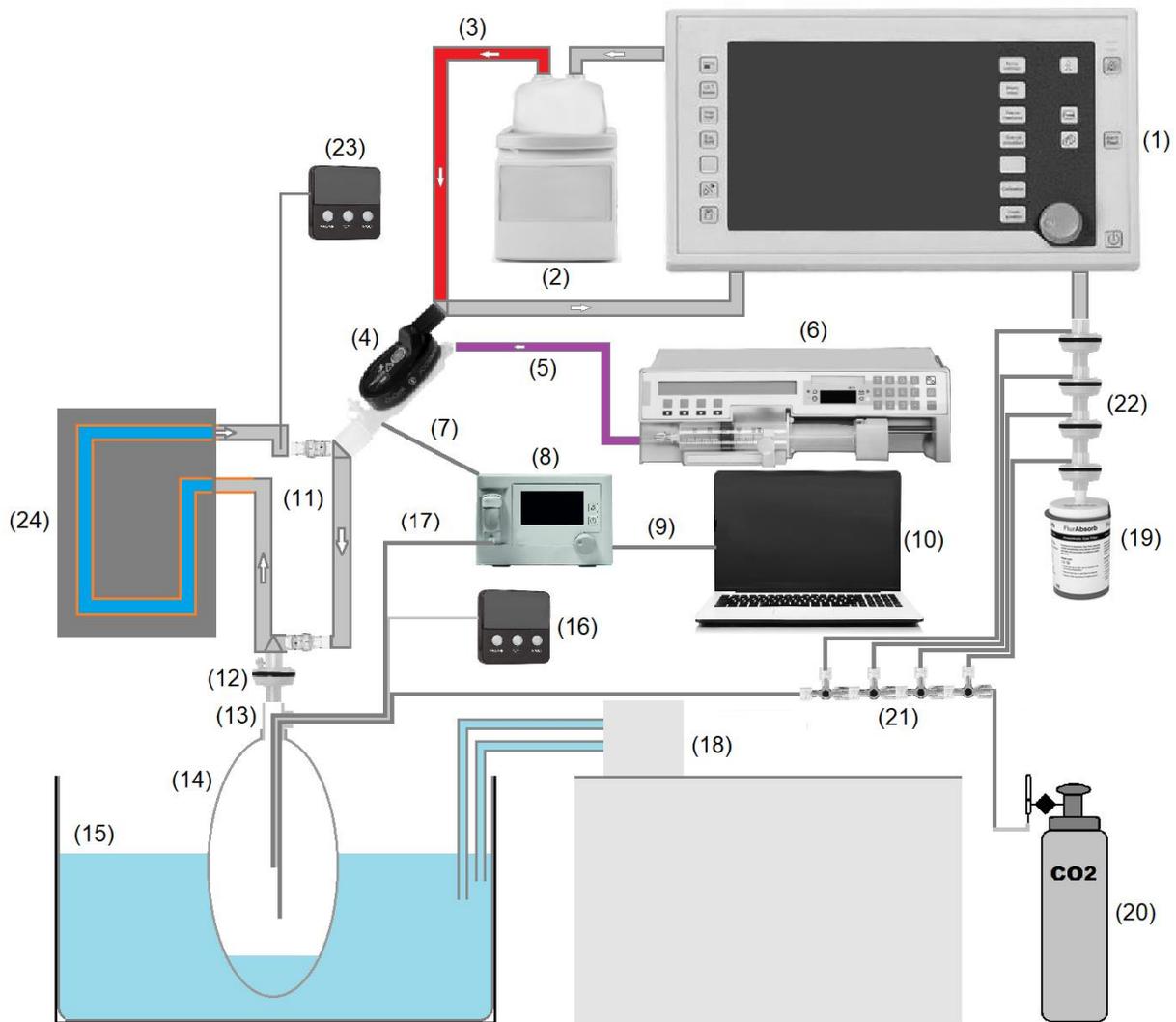


Abbildung 4: Versuchsaufbau 3 (mildes Thermocycling)

- (1) Intensivbeatmungsgerät, (2) beheizter Atemluftbefeuchter, (3) Beatmungsschlauch,
- (4) Reflexionsdevice, (5) Wirkstoffzuleitung, (6) Spritzenpumpe,
- (7) Gasrückführung, (8) Gasmonitor, (9) Datenkabel zur Übertragung der Messwerte, (10) Studienlaptop,
- (11) Auftrennung inspiratorischer und expiratorischer (Kupferrohr verbunden mit Gänsegurgel) Schenkel mittels zweier Y-Stücke und zweier Richtungsventile, (12) Beatmungsfilter, (13) T-Stück mit Gasmessleitung, Messleitung Thermohygrometer und CO₂-Leitung,
- (14) Testlung mit 100 ml destilliertem Wasser, (15) Aquarium mit 15 l destilliertem Wasser – mit Styropor ummantelt,
- (16) Thermohygrometer, (17) Gasmessleitung mit Wasserfalle, (18) Wärmeumwälzpumpe, (19) Restgasfilter, (20) CO₂ Flasche mit Druckminderer, Schwebekörper-Durchflussmesser, gekürzter Sauerstoffschlauch und Gasleitung,
- (21) vier Dreivehähne mit Gasleitung, (22) vier Beatmungsfilter,
- (23) Thermohygrometer,
- (24) Gefrierschrank, durch den das Kupferrohr geleitet wird.

3.2.3 Einzelkomponenten

Bei der Beschreibung der Einzelkomponenten findet sich im Fließtext regelhaft eine kursiv geschriebene Nummer in runden Klammern. Diese bezieht sich auf die Abbildungen 2-5 im Kapitel 3.2.2 Versuchsaufbauten.

3.2.3.1 Intensivbeatmungsgerät und Beatmungseinstellungen

Als Beatmungsgerät wurde eine Evita® 4 von Dräger Medical verwendet (1). Vor jeder Messung wurde der Systemcheck des Geräts durchgeführt und insbesondere ein Dichtigkeitscheck vollzogen, um gegebenenfalls auftretende Leckagen im Versuchsaufbau zu detektieren und anschließend beheben zu können.

Die Beatmung wurde volumenkontrolliert (Beatmungsmodus: intermittent positive pressure ventilation, IPPV) durchgeführt. Dabei wurden folgende Einstellungen am Respirator gewählt:

Automatischer Inspirationsfluss (Autoflow):	aus
Inspirationsfluss (Flow):	25 l/min
Seufzer:	aus
Tubuskompensation:	aus
Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO ₂):	21 %
Tidalvolumen (VT):	500 ml
Atemfrequenz (AF):	12/min
Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP):	3 mbar
Inspirationszeit (T _{insp}):	1,6 s

3.2.3.2 Testlunge mit BTPS Bedingungen

Als Testlunge diente ein 3 Liter Chloropren Beatmungsbeutel (14). Chloropren ist für volatile Anästhetika undurchlässig. Dadurch können diese weder entweichen, noch werden sie absorbiert.

Um BTPS Bedingungen zu erhalten, musste in der Testlunge eine Temperatur von 37 °C erreicht werden. Dafür wurde diese in ein mit Styropor isoliertes Aquarium, welches mit 15 l destilliertem Wasser gefüllt wurde (15), mit einem Saugnapf fixiert. Vor jeder Messreihe wurde das Wasserniveau überprüft und bei Bedarf Wasser aufgefüllt.

Durch eine Wärmeumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat (18), die mit dem Wasser im Aquarium durch zwei Silikonschläuche verbunden wurde, konnte dieses kontinuierlich auf 47 °C aufgeheizt werden, was zu einer Temperatur von 37 °C in der Testlunge führte.

Zu Beginn jeder Versuchsreihe wurden 100 ml destilliertes Wasser in die Testlunge gegeben. Aus der Kombination des Wassers und der Erwärmung der Testlunge entstand eine Luftfeuchtigkeit während der Versuche von > 95 %.

Vor der Testlunge wurde eine T-Stück (13) konnektiert, durch welches, neben der Gasmessleitung und der Kohlendioxidzufuhr, zwei Fühler des Thermohygrometers (16) in die Testlunge geführt wurden. Das T-Stück wurde mit Hilfe von Silikon abgedichtet. Dadurch konnte zum einen die Temperatur und zum anderen die Luftfeuchtigkeit in der Testlunge kontinuierlich gemonitort werden.

3.2.3.3 Isofluranzufuhr

Isofluran als volatiles Anästhetikum wurde mittels eines Reflexionsdevice (4) verdampft. Mit einem speziellen Spritzensystem wurde Isofluran aufgezogen und in eine dafür geeignete Spritzenpumpe (6) eingespannt. Anschließend wurde diese an die Wirkstoffleitung des Reflexionsdevice (5) angeschlossen. Zu Beginn der Versuche wurde, wie vom Hersteller empfohlen, die Wirkstoffleitung mit 0,9 ml Wirkstoff entlüftet. Anschließend haben wir die Laufraten 0,5, 1, 2 und 5 ml/h gewählt. Die Spritzenpumpe stand tiefer als die Testlunge, um ein Autopumping zu vermeiden [18].

Das Reflexionsdevice wurde vor jedem Versuch gewechselt. Dieses haben wir mit der schwarzen Seite nach oben und in einem 45° Winkel zur Horizontalen platziert. Dabei war der patientenseitige Anschluss tiefer als der maschinenseitige Anschluss.

3.2.3.4 Applikation von Kohlenstoffdioxid (CO₂)

In den Versuchsaufbauten zwei bis vier wurde CO₂ in die Testlunge appliziert. Dafür nutzten wir eine CO₂-Flasche (20) mit Druckminderer. An diesen wurde ein Schwebekörper-Durchflussmesser angeschlossen, an den wiederum ein gekürzter Sauerstoffschlauch als Zwischenstück konnektiert wurde, damit man diesen mit einer Gasleitung verbinden konnte.

Wir wählten eine physiologische Konzentration zwischen 35 und 45 mmHg. Mittels des Durchflussmessers konnte man den CO₂-Gasfluss zwischen 1 und 15 l/min einstellen. Um den Gasfluss weiter zu reduzieren, wurden vier Dreiwegehähne (21) in Reihe geschaltet. Damit konnte man durch Öffnen eines Dreiwegehähns die CO₂-Konzentration titrieren. An den letzten Dreiwegehahn haben wir eine Gasleitung konnektiert, welche durch das bereits erwähnte T-Stück (13) in die Testlunge geleitet wurde. Das überschüssige CO₂ wurde durch den geöffneten Dreiwegehahn über eine Gasleitung durch einen HME-Filter (22) in einen Restgasfilter geleitet.

3.2.3.5 Wärmen der Inspiration und Kühlung der Expiration (Thermocycling)

Thermocycling kam in den Versuchsreihen drei und vier zur Anwendung. Wir haben zwei Ausprägungen des Thermocyclings unterschieden. Eine Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration von 25 °C ($\Delta 25$) in Versuchsaufbau drei und eine Temperaturdifferenz von 36 °C ($\Delta 36$) in Versuchsaufbau vier.

Der inspiratorische Schenkel des Beatmungskreislaufs (3) wurde in beiden Versuchsaufbauten mit einem beheiztem Atemluftbefeuchter (2) auf 37 °C, gemessen kurz vor dem Reflexionsdevice, gewärmt. Eine Befeuchtung der Inspirationsluft fand nicht statt.

Um den Expirationsschenkel bis zum Reflexionsdevice kühlen zu können, war es unerlässlich, die Inspiration und die Expiration patientenseitig des Reflexionsdevice zu trennen. Dafür wurde mit einem Y-Stück und einem Richtungsventil die inspiratorische Luft in die Testlunge geleitet. Dort wurde ein weiteres Y-Stück platziert. Ein zusätzliches Richtungsventil verhinderte den Rückstrom während der Expiration (11).

Der expiratorische Schenkel bestand aus einem Kupferrohr, dessen Anfang und Ende jeweils mit einer Gänsegurgel verbunden wurde. Das Kupferrohr war ein Einzelstück, welches mit Hilfe eines Schweißgerätes angefertigt wurde. Die Gesamtlänge betrug 125 cm und der Durchmesser 15 mm.

Dieses Kupferrohr wurde durch einen Gefrierschrank geführt (Abb. 4, 24). Im Inneren herrschte eine Temperatur von -19 °C, wodurch die Expirationsluft im Versuchsaufbau drei, gemessen kurz vor Rückführung durch das Reflexionsdevice, 12 °C erreichte. Damit kam eine Temperaturdifferenz von 25 °C zu Stande.

Um die Kühlung der Expirationsluft weiter zu intensivieren, wurde im vierten Versuchsaufbau zusätzlich im Inneren des Gefrierschranks ein Behältnis eingefügt. Dieses war befüllt mit 10 Liter Kühlerfrostschutz. Das Kupferrohr wurde durch diese Kühlflüssigkeit geführt. Dadurch konnte der Wärmeaustausch deutlich verbessert werden. Um einen Kälteverlust nach Austritt aus dem Gefrierschrank zu verhindern, wurde zusätzlich der expiratorische Schenkel bis zum Reflexionsdevice mit einer Rohrisolierung gedämmt (Abb. 5, 24). Mit dieser verbesserten Kühlung konnte die Expirationsluft auf 1 °C gekühlt werden. Dadurch entstand eine Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration von 36 °C.

Bei der Entwicklung der Versuchsaufbauten kam es zur Kondensation von Flüssigkeit aus der Expirationsluft im Kupferrohr, welche dann anfang zu gefrieren und das Kupferrohr verlegte. Um dem entgegenzuwirken, wurde vor die Testlunge ein HME-Filter (12) eingesetzt, der die Luftfeuchtigkeit im expiratorischen Schenkel reduzierte, so dass dieses Phänomen verhindert werden konnte.

3.2.4 Messung der Isoflurankonzentration und Kohlenstoffdioxid

Um die Gaskonzentrationen in der Testlunge zu bestimmen, wurde eine Gasmessleitung (17) über ein T-Stück (13) in die Testlunge geführt. Diese wurde so gekürzt, dass sie sich mittig in der Testlunge befand. Das andere Ende wurde über eine Wasserfalle mit einem Gasmonitor (8) verbunden. Zur Messung wurde Probengas mit 200 ml pro Minute angesaugt und nach erfolgter Messung automatisch über den Gasmessport (7) des Reflexionsdevice zurückgegeben.

Der Gasmonitor konnte sowohl die Isoflurankonzentration in Volumenprozent als auch die Kohlendioxidkonzentration in mmHg bestimmen. Dieser wurde über ein Datenkabel (RS232) (9) mit dem Studienlaptop (10) verbunden. Auf diesem konnten mit Hilfe der Software Visia die Daten aufgezeichnet werden. Im Anschluss wurden die Daten in Excel übertragen und dort ausgewertet.

Bevor mit der Datenaufzeichnung begonnen wurde, musste bei jeder einzelnen Messung ein Anfluten des Isoflurans abgewartet werden. Nach etwa 30 Minuten hatte sich ein stabiler Zustand mit nur noch minimalen Fluktuationen ($\pm 0,05$ Vol%) gebildet. Daraufhin wurde ein fünfminütiges Aufzeichnungsintervall durchgeführt, in dem alle 20 ms die Isofluran- und Kohlendioxidkonzentration gespeichert wurde.

3.2.5 Bestimmung der Reflexionseffizienzen

Neben der Isoflurankonzentrationen wurde die Reflexionseffizienz des Reflexionsdevice bestimmt. Diese wurde bereits durch unsere Arbeitsgruppe definiert [4].

Sie lässt sich wie folgt errechnen:

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 * \frac{\text{Isofluran}_{\text{reflektiert}}}{\text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}}}$$

mit:

$$\text{Isofluran}_{\text{reflektiert}} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}} - \text{Isofluran}_{\text{verloren}}$$

und:

$$\text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = C_{\text{Isofluran}} (\text{Vol\%}) * AF \left(\frac{1}{\text{min}} \right) * VT (\text{ml})$$

wobei $C_{\text{Isofluran}}$ die Isoflurankonzentration in der Testlunge, AF die Atemfrequenz und VT das Tidalvolumen ist.

Dies lässt sich zusammenfassen in:

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 * \frac{\text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}} - \text{Isofluran}_{\text{verloren}}}{\text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}}}$$

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 * \left(1 - \frac{\text{Isofluran}_{\text{verloren}}}{\text{Isofluran}_{\text{expiratorisch}}}\right)$$

Sobald das System einen stabilen Zustand erreicht hat, muss die zugeführte Isofluranmenge (Input) der verlassenen (Output) bzw. der verlorenen Menge entsprechen. Daher gilt:

$$\text{Isofluran}_{\text{verloren}} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right) = \text{Isofluran}_{\text{Output}} = \text{Isofluran}_{\text{Input}}$$

Die zugeführte Isofluranmenge lässt sich mit folgender Formel bestimmen:

$$\text{Isofluran}_{\text{Input}} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right) = \frac{IR \left(\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right) * F}{60 \left(\frac{\text{min}}{\text{h}}\right)}$$

wobei IR die Infusionsrate und F eine Konstante für das volatile Anästhetikum ist, welche angibt, wie viel ml Dampfvolumen durch einen flüssigen ml Isofluran entsteht. Diese lässt sich mit Hilfe der idealen Gasgleichung, der Avogadro Konstanten und der physikalischen Dichte des flüssigen Anästhetikums berechnen.

Sie beträgt für Isofluran: $F_{\text{Isofluran}} = 219 \frac{\text{ml Isoflurandampfvolumen}}{\text{ml flüssiges Isofluran}}$

Damit lässt sich zusammenfassen:

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 * \left(1 - \frac{100 * IR \left(\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right) * F}{60 \left(\frac{\text{min}}{\text{h}}\right) * C_{\text{Isofluran}} (\text{Vol\%}) * AF \left(\frac{1}{\text{min}}\right) * VT (\text{ml})}\right)$$

Im Rahmen der Messung wurden die Infusionsrate, die Atemfrequenz und das Tidalvolumen vorgegeben. Somit konnte mit der Bestimmung der Isoflurankonzentration die Reflexionseffizienz des ACD im jeweiligen Versuchsaufbau berechnet werden.

3.2.6 Statistik

Bei jeder Messung wurde ein fünfminütiges Aufzeichnungsintervall durchgeführt, in dem alle 20 ms eine Isoflurankonzentration gespeichert wurde. Dadurch entstanden bei jeder Messung 15000 Messwerte, welche in Excel überführt und gemittelt wurden.

Da jede Messung insgesamt dreimal durchgeführt wurde, haben wir aus den jeweiligen Mittelwerten einen globalen Mittelwert mit Standardabweichung errechnet.

Mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse wurden im Sinne eines Globaltests die einzelnen Versuchsaufbauten bei den unterschiedlichen Laufraten auf statistisch signifikante Unterschiede miteinander verglichen. Nach einem statistisch signifikanten Unterschied wurden weitere Einzeltests mit einem students t-Test durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für ein p-Wert $< 0,05$ akzeptiert.

4 Ergebnisse

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Isoflurankonzentrationen im Fließtext auf zwei Nachkommastellen gerundet. Zur Erstellung der Grafiken wurden die exakten Werte genutzt.

4.1 Überblick

In Tabelle 4 sind die erreichten Isoflurankonzentrationen in der Testlunge bei den Versuchsreihen 1 bis 4 für die jeweiligen Laufraten der Spritzenpumpe aufgeführt. Bei jeder Laufrate unterscheidet sich die Isoflurankonzentration bei den unterschiedlichen Versuchsreihen signifikant.

Tabelle 4: Isoflurankonzentrationen Versuchsreihe 1-4

Laufrate [ml/h]	Baseline Isofluran [Vol%]	Baseline CO ₂ Isofluran [Vol%]	Thermocycling Δ25 Isofluran [Vol%]	Thermocycling Δ36 Isofluran [Vol%]	ANOVA p-Wert
0,5	0,18 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,002
1	0,42 ± 0,03	0,35 ± 0,01	0,54 ± 0,01	0,67 ± 0,04	<0,001
2	0,74 ± 0,05	0,64 ± 0,00	0,95 ± 0,00	1,07 ± 0,02	<0,001
5	1,38 ± 0,05	1,20 ± 0,07	1,73 ± 0,01	1,69 ± 0,05	<0,001

4.2 Applikation von Kohlendioxid

Abbildung 6 zeigt die Isoflurankonzentration in der Testlung abhängig von der Laufrate für die Versuchsreihen 1 und 2.

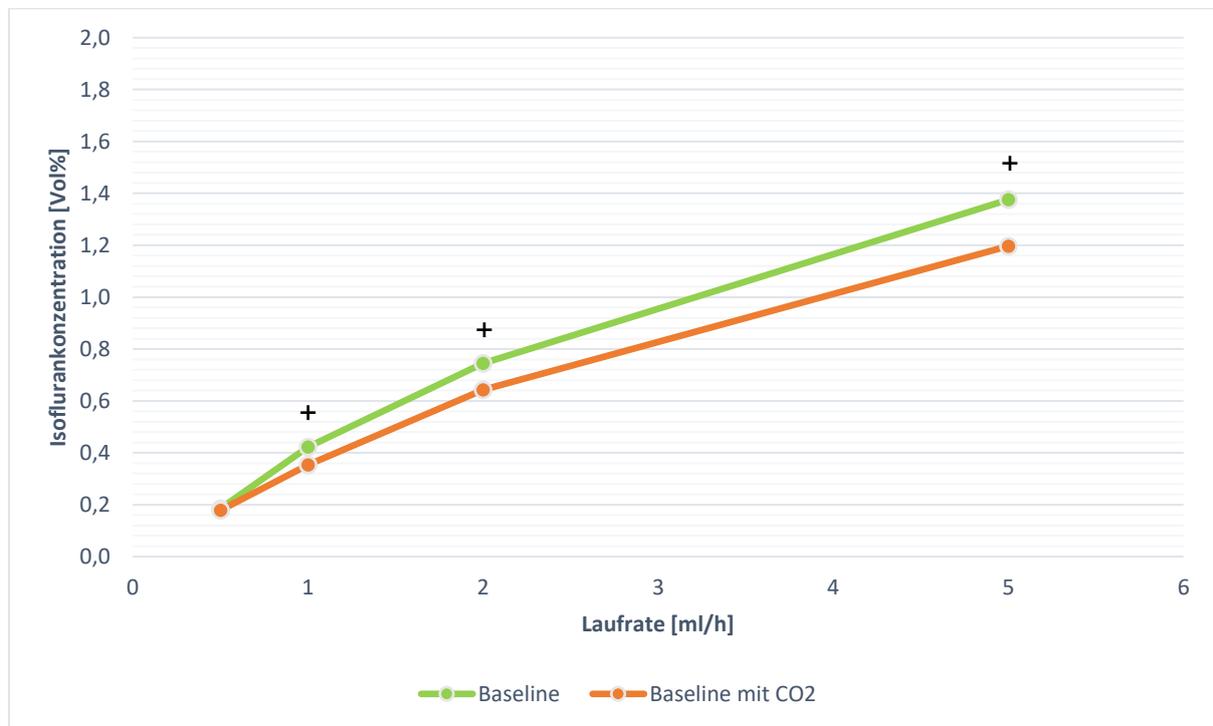


Abbildung 6: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1 und 2 in Abhängigkeit der Laufrate
+ $p < 0,05$ Baseline versus Baseline mit CO₂

Die zusätzliche Applikation von Kohlendioxid zur Baseline zeigt bei den Laufraten 1, 2 und 5 ml/h eine signifikant niedrigere Isoflurankonzentration. Bei der kleinsten Laufrate (0,5 ml/h) konnte kein Unterschied festgestellt werden.

In Abbildung 7 wird die errechnete Reflexionseffizienz der Versuchsreihe 1 und 2 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration dargestellt.

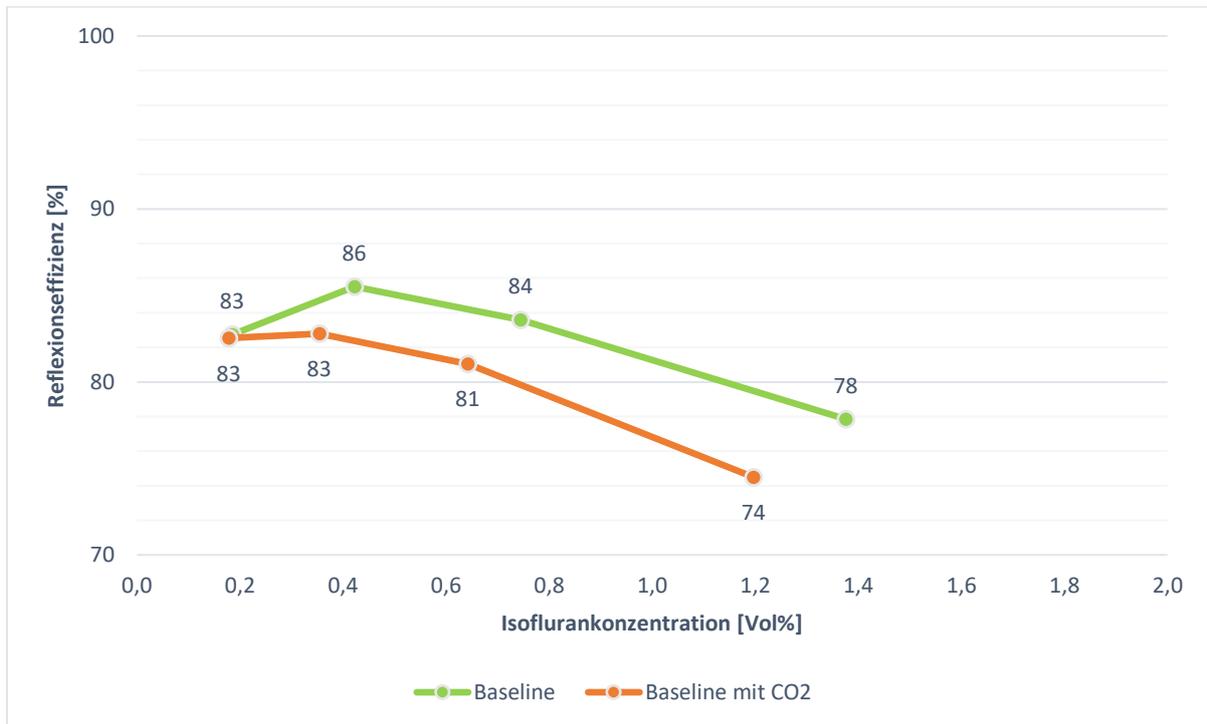


Abbildung 7: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1 und 2 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration

Bei beiden Versuchsreihen nimmt die Reflexionseffizienz nach einem initialen Anstieg mit steigender Isoflurankonzentration ab.

In der Versuchsreihe Baseline liegt die Effizienz des Reflexionsdevice zwischen 78 % und 86 %. Durch die Applikation von Kohlendioxid zeigen sich niedrigere Reflexionseffizienzen. Die minimale liegt noch bei 74 % und die maximale lediglich noch bei 83 %.

4.3 Effekt des Thermocyclings

In Abbildung 8 sind die erreichten Isoflurankonzentrationen in der Testlunge der Versuchsreihen 1 bis 3 dargestellt, bezogen auf die jeweilige Laufrate.

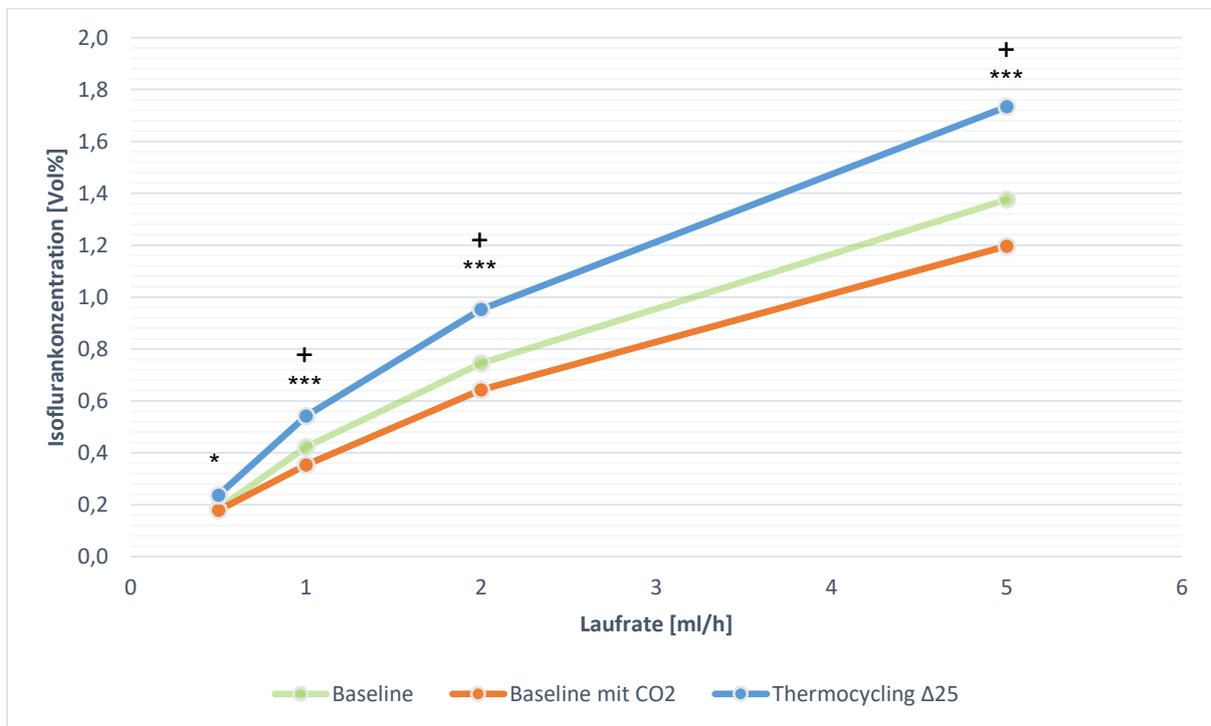


Abbildung 8: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1, 2 und 3 in Abhängigkeit der Laufrate + $p < 0,05$ Baseline versus Baseline mit CO₂; * $p < 0,05$ Baseline mit CO₂ versus Thermocycling Δ25; *** $p < 0,001$ Baseline mit CO₂ versus Thermocycling Δ25

In Versuchsreihe 3 (Thermocycling Δ25) kommt es trotz der Anwesenheit von Kohlendioxid bei jeder Laufrate verglichen mit Versuchsreihe 2 (Baseline CO₂) zu statistisch höheren Isoflurankonzentrationen.

Mit der maximalen Laufrate von 5 ml/h werden in Versuchsreihe 2 maximal 1,20 Vol% und in Versuchsreihe 3 maximal 1,73 Vol% Isofluran erreicht.

Um eine Zielkonzentration von 0,4 (0,6) Volumenprozent Isofluran zu erreichen kann durch lineare Interpolation der Daten eine benötigte Laufrate von 1,17 (1,86) ml/h in Versuchsreihe 2 und von 0,77 (1,14) ml/h für Versuchsreihe 3 errechnet werden. Der Isofluranverbrauch wird in diesem Zielbereich durch Thermocycling Δ25 um 34 (39) % reduziert.

1 Volumenprozent als Zielkonzentration wird mit einer errechneten Laufrate von 2,19 bzw. 3,93 ml/h bei Versuchsreihe 3 bzw. 2 benötigt. Das entspricht einer Reduzierung des Isofluranverbrauchs von 44 %.

Die Reflexionseffizienz der Versuchsreihe 1 bis 3 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration wird in Abbildung 9 gezeigt.

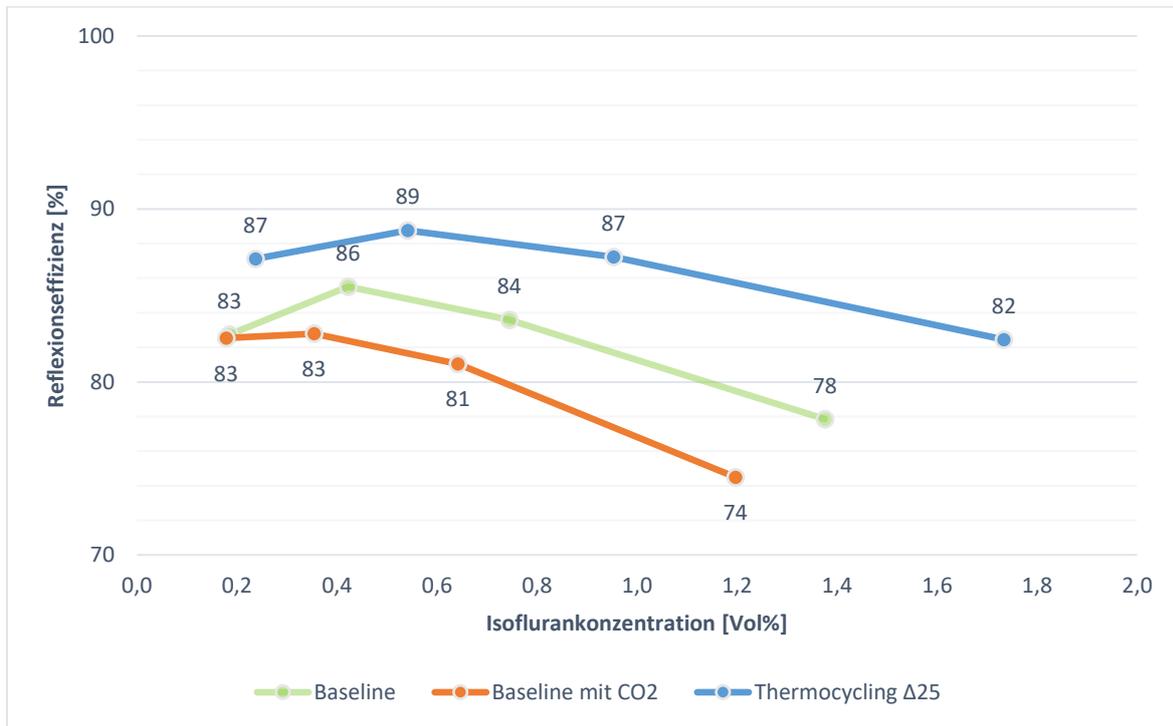


Abbildung 9: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1, 2 und 3 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration

Über den kompletten Bereich der gemessenen Isoflurankonzentrationen ist die Reflexionseffizienz mit Thermocycling $\Delta 25$ höher als ohne. Diese beträgt minimal 82 %. Die maximale Reflexionseffizienz kann auf 89 % gesteigert werden.

4.4 Ausmaß des Thermocyclings

In Abbildung 10 sind die Isoflurankonzentrationen aller Versuchsreihen in der Testlunge über die Laufrate der Spritzenpumpe aufgetragen.

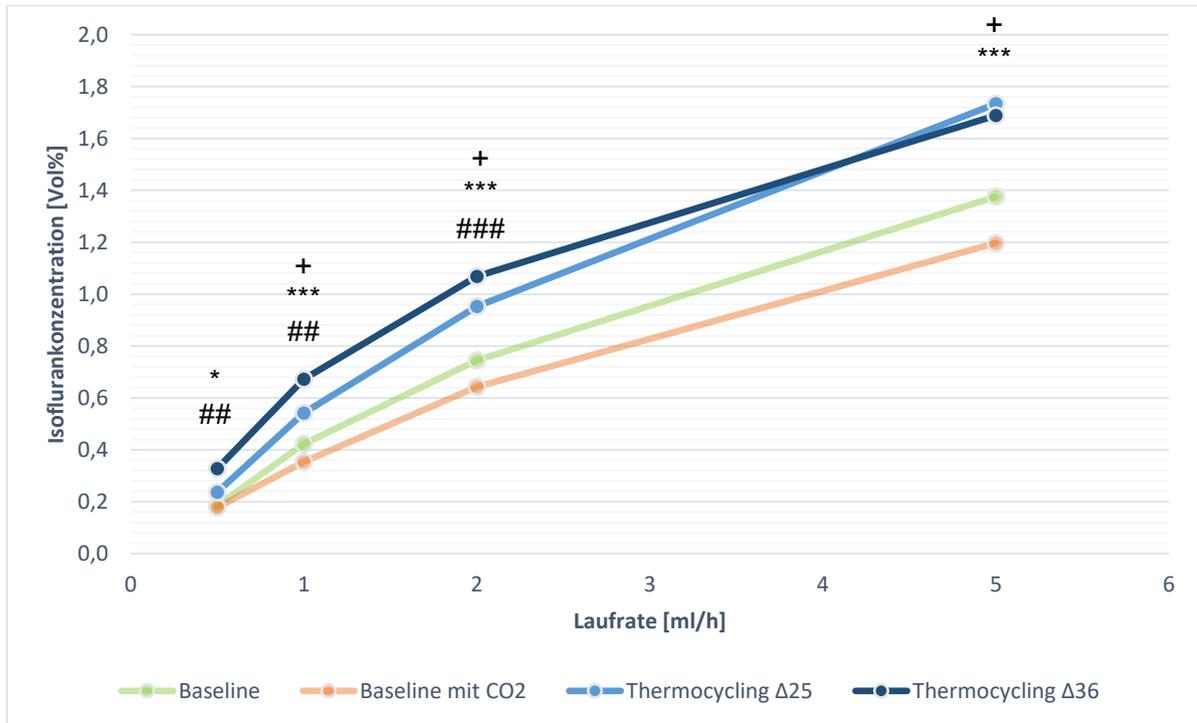


Abbildung 10: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1, 2, 3 und 4 in Abhängigkeit der Laufrate

+ $p < 0,05$ Baseline versus Baseline mit CO₂; * $p < 0,05$ Baseline mit CO₂ versus Thermocycling Δ25; *** $p < 0,001$ Baseline mit CO₂ versus Thermocycling Δ25; ## $p < 0,01$ Thermocycling Δ25 versus Thermocycling Δ36; ### $p < 0,001$ Thermocycling Δ25 versus Thermocycling Δ36

Die bereits statistisch signifikant höheren Isoflurankonzentrationen durch Thermocycling Δ25 (Versuchsreihe 3) lassen sich durch eine Vergrößerung der Temperaturdifferenz (Thermocycling Δ36, Versuchsreihe 4) bei den Laufraten 0,5, 1 und 2 ml/h weiter steigern. Bei der höchsten Laufrate kann dieser Effekt nicht mehr nachgewiesen werden.

In Versuchsreihe 4 wird eine Laufrate von 0,60 (0,90) ml/h benötigt, um eine Zielkonzentration von 0,4 (0,6) Volumenprozent Isofluran zu erreichen. Das entspricht einer Reduktion des Isofluranverbrauchs von 48 (52) %, verglichen mit Versuchsreihe 2. Für eine Zielkonzentration von 1 Volumenprozent benötigt man eine Laufrate von 1,83 ml/h, was einer Reduktion von 53 % entspricht.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, lässt sich durch intensivierte Thermocycling die Reflexionseffizienz über einen weiten Bereich der gemessenen Isoflurankonzentrationen weiter steigern.

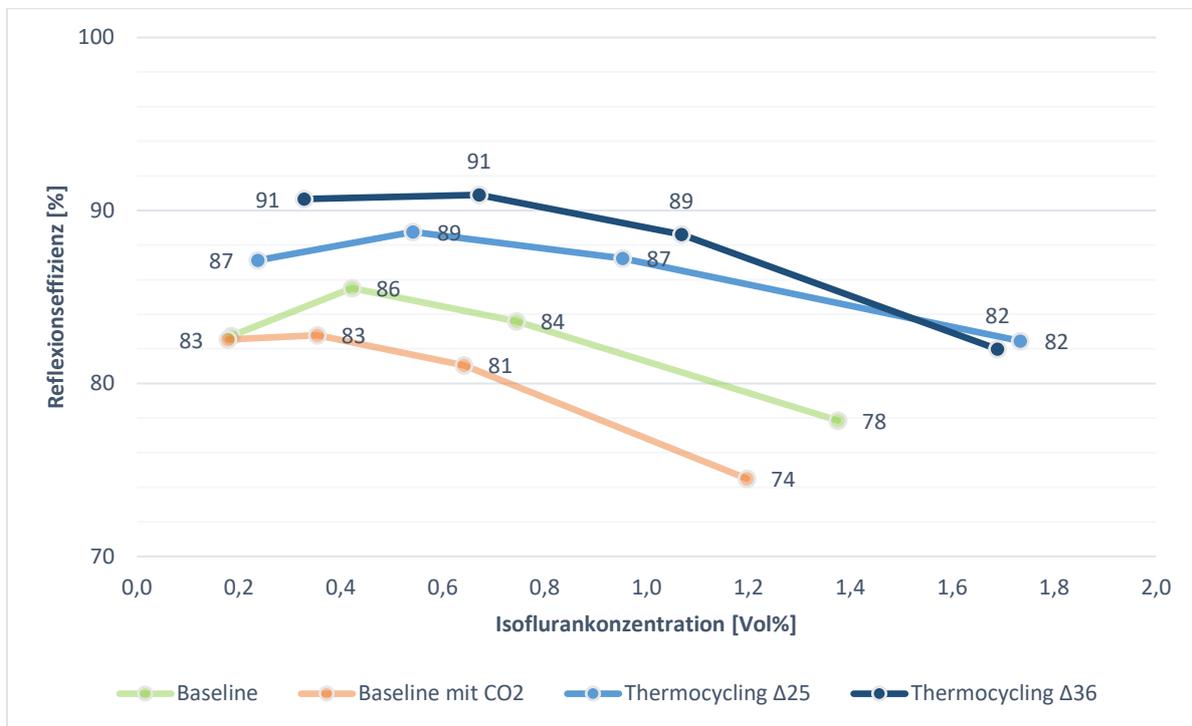


Abbildung 11: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1, 2, 3 und 4 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration

Die minimale Reflexionseffizienz beträgt in Versuchsreihe 3 und 4 jeweils 82 %. Bei Thermocycling Δ36 kann eine maximale Reflexionseffizienz von 91 % erreicht werden.

5 Diskussion

In dieser Laborstudie konnten die erreichten Anästhetika-Konzentrationen in einer Testlunge mit Hilfe von Thermocycling deutlich gesteigert werden. Durch eine Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration von 25 °C werden bei jeder Laufrate höhere Isoflurankonzentrationen in der Testlunge erreicht.

Als Thermocycling bezeichnen wir die Erwärmung eines Anästhetika-Reflektors während der Inspiration, mit der Folge, dass Anästhetikamoleküle vermehrt vom Reflektor freigesetzt werden, und seine Abkühlung während der Expiration, wodurch Anästhetikamoleküle leichter adsorbiert werden.

Dieser Effekt des Thermocyclings wurde hier erstmals unter Bedingungen gezeigt, welche mit der klinischen Situation vergleichbar sind, nämlich BTPS-Bedingungen und Normokapnie. Alleinig die zusätzliche Applikation von Kohlendioxid lässt die erreichten Konzentrationen des volatilen Anästhetikums bei Versuchen ohne Thermocycling um etwa 15 % sinken.

Durch intensiviertes Thermocycling mit einer Temperaturdifferenz von 36 °C war sogar eine weitere Steigerung der Anästhetika-Konzentrationen möglich. Lediglich bei Erreichen sehr hoher Konzentrationen um 1,7 Vol% zeigte die Intensivierung des Thermocyclings keine zusätzliche Konzentrationssteigerung mehr. Solche Konzentrationen finden in der Klinik jedoch keine Anwendung, weder im Rahmen der Sedierung auf einer Intensivstation noch im Operationssaal.

Bereits im Jahr 1989 beschrieben Thomasson et. al die Reflexionseigenschaften eines Reflektors, bestehend aus Zeolith für das volatile Anästhetikum Isofluran. In Laborversuchen mit diesem Prototyp konnte eine Reduktion des Isofluranverbrauchs um 50 % gegenüber einem offenen System gezeigt werden. Neben der gewünschten Einsparung volatiler Anästhetika wurde eine Reflexion von Kohlendioxid beschrieben. Dieses Phänomen entspräche einer Art Totraumeffekt, welches weiter untersucht werden müsse, um die Technik der Reflexion volatiler Anästhetika auch in Zukunft nutzen zu können [49].

In den kommenden Jahren wurden über 200 weitere Materialien auf ihre Reflexionseigenschaften untersucht [13].

Fast 10 Jahre später wurde ein alternatives Reflexionsdevice beschrieben, das aus Holzkohlegranulat bestand, welches aus Kokosnussschalen gewonnen wurde. Dahm et al. [10] postulierten, dass die Eigenschaften von Holzkohle auf den Menschen gut untersucht seien. Im Gegensatz dazu bestehe bei Zeolith die Gefahr einer gesteigerten karzinogenen Wirkung und fibrogener Effekte auf die Lunge [14,41].

Bezüglich des Isofluranverbrauchs konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Jedoch zeigte sich auch bei diesen Versuchen, dass trotz konstanter Kohlendioxidzufuhr die Ventilation gesteigert werden musste, um das endtidale Kohlendioxid konstant zu halten [10].

Mit weiteren Prototypen, die erstmals durch Enlund et al. in klinischen Studien eingesetzt wurden, [11,12] entwickelte sich das heutige Sedaconda-ACD-L [13].

Dabei wurden 16 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. In beiden Gruppen wurde das gleiche halb geschlossene Beatmungssystem mit ähnlichem Frischgasfluss verwendet. Der Unterschied bestand in der Art der Anästhetikaverabreichung, entweder über einen Vapor oder durch das Reflexionsdevice. Durch Wiegen des Vapors vor und nach Narkose wurde das Volumen des flüssigen Isoflurans bestimmt und dadurch der Isofluranverbrauch berechnet. Demgegenüber stand der Isofluranverbrauch durch die Spritzenpumpe, welche Isofluran dem Reflexionsdevice zugeführt hatte. Mit Reflexionsdevice konnte auch im klinischen Setting eine Reduzierung des Isofluranverbrauchs um etwa 40 % erreicht werden. Schon damals wurden ebenso die ökologischen Aspekte beleuchtet [11].

Um die Performance eines Reflexionsdevice zu vergleichen, eignen sich Konzentrationen volatiler Anästhetika nur bedingt. Damit eine bessere Vergleichbarkeit besteht, haben wir die unter konstanter Isofluranzufuhr und konstanten Beatmungsparametern gemessenen Konzentrationen in der Testlung in Reflexionseffizienzen des verkleinerten Reflektors Sedaconda-ACD-S, mit 50 ml innerem Volumen, umgerechnet. Die Formel zur Umrechnung der Isoflurankonzentrationen in Reflexionseffizienzen und deren Herleitung sind in Abschnitt 3.2.5. Bestimmung der Reflexionseffizienzen ausführlich beschrieben.

Die Reflexionseffizienz gibt an, welcher Anteil der bei einem Atemzug ausgeatmeten Isofluranmoleküle mit der nächsten Inspiration wieder eingeatmet wird. Bei einer Reflexionseffizienz von 90 % werden beispielsweise 90 % der ausgeatmeten Moleküle wieder dem Patienten zugeführt, die übrigen Moleküle, also 10 % Prozent, gehen durch den Reflektor hindurch. Diese Moleküle sind damit verloren und müssen ersetzt werden. Daraus ergibt sich, dass der Isofluranverbrauch bei einer Reflexionseffizienz von 80 % doppelt so hoch ausfällt.

In früheren Versuchen mit Testlungen haben Kermad et al. die Reflexionseffizienzen des älteren größeren Reflektors der Sedaconda-ACD-L, mit einem inneren Volumen von 100 ml, und des Sedaconda-ACD-S in Abhängigkeit der Umgebungsbedingungen bestimmt. Sie unterschieden in ihren Untersuchungen Trockenbedingungen (ATPD: ambient temperature pressure dry) und klinische Bedingungen. Dabei wurden sowohl die Tidalvolumina als auch die Isofluranzufuhr über eine Spritzenpumpe variiert. Unter ATPD-Bedingungen zeigten beide Devices zumindest bis zu einer Isoflurankonzentration von 1,5 Vol% eine Reflexionseffizienz von etwa 90 %. Nachdem der Versuchsaufbau zu klinischen Bedingungen modifiziert wurde,

sodass in der Testlunge BTPS-Bedingungen und Normokapnie herrschten, sank die Reflexionseffizienz rapide. Mit dem Sedaconda-ACD-L wurde noch eine Effizienz von 80 bis 90 % erreicht, für das Sedaconda-ACD-S lediglich noch eine von 70 bis 80 % [19].

Ähnliche Ergebnisse konnten von Bomberg et al. gezeigt werden. Dort wurden ebenso die Reflexionseffizienz beider Devices unter BTPS-Bedingungen mit Normokapnie untersucht. Für Isoflurankonzentration um 0,4 Vol% betrug sie 93 % für das Sedaconda-ACD-L und 80 % für das Sedaconda-ACD-S [6].

Bereits 2009 haben Meiser et al. den Begriff der Reflexionskapazität beschrieben. In einer Laborstudie wurde die Reflexionsfähigkeit des Sedaconda-ACD-L in Abhängigkeit der Infusionsrate des volatilen Anästhetikums, der Atemfrequenz und des Tidalvolumens, untersucht. Dabei konnte beobachtet werden, dass bei diesem Reflexionsdevice 10 ml Anästhetikadampf mit hoher Effizienz reflektiert werden konnte. Sobald das Volumen des Anästhetikums die Reflexionskapazität überstieg, sank die Effizienz. Damit wurde eine Art Überlaufeffekt beschrieben [28].

Kermad et al. konnten ebenso diesen Überlaufeffekt sowohl für das Sedaconda-ACD-L als auch für das Sedaconda-ACD-S beschreiben. Beim Überschreiten eines Grenzwerts des ausgeatmeten Anästhetikadampfes von 10-15 bzw. 5-7 ml sinkt die Reflexionseffizienz rapide. Diese Beobachtung wurde unter Laborbedingungen gemacht [20].

Die Ergebnisse von Kermad und Bomberg et al. unterstreichen die Plausibilität unserer Versuchsreihe 2. Unter BTPS-Bedingungen mit Normokapnie erreichen wir mit dem Sedaconda-ACD-S eine Reflexionseffizienz von etwa 80 %. Mit steigender Isoflurankonzentration nimmt diese dann noch weiter ab.

Neben der besseren Performance des Sedaconda-ACD-L gegenüber des Sedaconda-ACD-S zeigt das größere innere Volumen jedoch auch Nachteile.

Schon nach der Zulassung im Jahr 2004 wurde auch im klinischen Einsatz im Rahmen einer kleinen Fallserie zur Kindersedierung, sofern das ACD am Y-Stück platziert wurde, ein Anstieg der endtidalen und arteriellen Kohlendioxidkonzentration beobachtet. Dies wurde mit einem vergrößertem Totraum begründet. Durch Relokalisation des Reflexionsdevice in den Inspirationsschenkel konnte dieses Problem behoben werden. Jedoch kam es dadurch zu einem Verlust der Reflexionsfähigkeit [38].

Auch in einer Studie an herzchirurgischen Patienten stellten Stureson et al. erhöhte endtidale und arterielle Kohlendioxidkonzentration bei der Verwendung des Sedaconda-ACD-L fest. Dieses Phänomen trat auf, obwohl bereits im Vorfeld die Ventilation aufgrund des größeren

Totraums des Reflexionsdevice angepasst wurde. Als Ursache wird eine Anlagerung des Kohlendioxids im Reflexionsdevice und damit einhergehend eine Rückatmung postuliert [43].

Diese Vermutung wurde von der gleichen Arbeitsgruppe drei Jahre später untermauert. In einem experimentellen Setting ohne volatiles Anästhetikum konnte gezeigt werden, dass Kohlendioxid bei der Expiration am Reflexionsdevice bindet und in der darauffolgenden Inspiration rückgeatmet wird. Das rückgeatmete Kohlendioxid konnte exakt bestimmt werden. Dadurch wird ein zusätzlicher reflektiver Totraum von 180 ml beschrieben [44]. Der reflektive Totraum ist unter BTPS-Bedingungen jedoch deutlich geringer. Bomberg et al. beschrieben diesen mit 58 ml. Die zusätzliche Applikation von 0,4 Vol% Isofluran reduzierte ihn sogar auf 35 ml [5].

Aufgrund der Tatsache der Kohlendioxidreflexion gestaltet sich die Verwendung bei Patienten, die mit kleinen Tidalvolumina beatmet werden, wie beispielsweise Kinder [38], schwierig.

Bei dem Vergleich unserer Versuchsreihe 1 mit der Versuchsreihe 2 fokussieren wir uns nicht, wie in der Vergangenheit üblich, auf die Kohlendioxidkonzentration, sondern darauf, inwieweit Kohlendioxid Auswirkungen auf die Isoflurankonzentration und damit auf die Effizienz des Reflexionsdevice hat. Um klinische Bedingungen zu simulieren, wählten wir eine konstante Kohlendioxidkonzentration, die im physiologischen Bereich zwischen 35 und 45 mmHg liegt.

Durch die zusätzliche Applikation von Kohlendioxid nehmen die in der Testlung erreichten Isoflurankonzentrationen ab. Dies betrifft die Laufraten 1, 2 und 5 ml/h. Damit verschlechtert sich die Reflexionseffizienz um bis zu 4 %. Bei der kleinsten Laufrate (0,5 ml/h) kann dieser Effekt nicht nachgewiesen werden.

Bereits in der Vergangenheit zeigten sowohl Stureson et al. [46], als auch Bomberg et al. [5], dass die zusätzliche Applikation von Sevofluran bzw. Isofluran die Kohlendioxidreflexion verringert. Ebenso hat Feuchtigkeit einen dämpfenden Einfluss auf die Reflexion von Kohlendioxid [45].

Versucht man dieses Phänomen mit einer Art Konkurrenz um die Bindungsstellen zwischen volatilen Anästhetikum, Wassermolekülen und Kohlendioxid zu erklären, decken sich diese Ergebnisse mit unseren Erkenntnissen. Sobald Bindungsstellen durch beispielsweise Kohlendioxid belegt werden, stehen sie nicht mehr für Isofluran zu Verfügung, wodurch die Reflexionseffizienz sinkt.

Erstrebenswert wäre ein Reflexionsdevice mit den Vorteilen des Sedaconda-ACD-S und der Performance des Sedaconda-ACD-L.

In einer Studie hat unsere Arbeitsgruppe bereits in der Vergangenheit die Auswirkungen einer Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration auf die Effizienz des Sedaconda-

ACD-S untersucht. Im Rahmen dieser Versuche konnte gezeigt werden, dass der Effekt des Thermocyclings bei gleicher Infusionsrate zu höheren Isoflurankonzentrationen in der Testlunge führt. Im Umkehrschluss kann dadurch die Infusionsrate, um eine bestimmte Zielkonzentration in der Testlunge zu erreichen, gesenkt werden. Die Versuche wurden unter BTPS-Bedingungen durchgeführt. Auf die Applikation von Kohlendioxid wurde damals verzichtet [30].

Als Zielkonzentration zur inhalativen Sedierung wird eine Konzentration etwas über der MAC-awake angestrebt. Für Isofluran entspräche dies einer Zielkonzentration von 0,4 bis 0,6 Vol% [27]. Bei einer Temperaturdifferenz von 23 °C wird, um diese Isoflurankonzentration zu erreichen, die Infusionsrate um 44 bzw. 42 % gesenkt [30].

Mit der Versuchsreihe 3 konnten wir ähnliche Ergebnisse zeigen. In dieser Versuchsreihe wurde der Effekt des Thermocyclings mit einer Temperaturdifferenz von 25 °C angewendet. Bei allen Infusionsraten wurde eine höhere Isoflurankonzentration in der Testlunge erreicht, verglichen mit den Versuchsreihen ohne Thermocycling. Vergleicht man die Laufraten dieser Versuchsreihe mit denen der Versuchsreihe 2 (Baseline mit CO₂), die nötig sind, um 0,4 bzw. 0,6 Vol% Isofluran als Zielkonzentration zu erreichen, wird der Verbrauch um 34 bzw. 39 % gesenkt. Die etwas niedrigere Einsparung lässt sich mit der Applikation von Kohlendioxid erklären.

Inwieweit eine weitere Steigerung der Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration die Reflexionseffizienz positiv beeinflusst, war bisher unklar.

In Versuchsreihe 4 wurde die Temperaturdifferenz auf 36 °C erhöht. Dadurch konnten, verglichen mit der Versuchsreihe 3, bei den Laufraten 0,5, 1 und 2 ml/h noch höhere Isoflurankonzentrationen in der Testlunge erreicht werden. Mit der höchsten Laufrate 5 ml/h wurde eine nahezu identische Isoflurankonzentration erreicht.

Die Reflexionseffizienz konnte bis 1 Vol% auf etwa 90 % gesteigert werden. Anschließend kommt es zu einem rapiden Abfall und die Reflexionseffizienzen beider Versuchsreihen gleichen sich an. Dieses Phänomen ist gut mit der von Meiser et al. beschriebenen begrenzten Reflexionskapazität zu erklären [28].

Für den klinisch bedeutsamen Bereich zur inhalativen Sedierung senkt die höhere Temperaturdifferenz die Laufrate der Spritzenpumpe um 48 % für eine Zielkonzentration von 0,4 Vol% und um 52 % für eine Zielkonzentration von 0,6 Vol% Isofluran zu erreichen.

Bei speziellen Patientengruppen kann es nötig sein, höhere Konzentrationen volatiler Anästhetika zu nutzen. Beispielsweise wurde bei ARDS Patienten, welche im Rahmen ihrer

Therapie in Bauchlage verbracht wurden, die Notwendigkeit einer hohen Sevofluran Dosierung beobachtet [16].

Ebenso benötigten kritisch kranke Covid 19 Patienten mit ARDS in einem retrospektiven Sedierungsvergleich zwischen Isofluran und Propofol im Mittel 1,0 Vol% Isofluran. Verglichen mit Propofol benötigten Patienten, die mit Isofluran sediert wurden, weniger Opiode, weniger Muskelrelaxanzien und weniger Cosedativa [21]. Auch bei einer Zielkonzentration von 1,0 Vol% Isofluran stellt der Effekt des Thermocyclings eine Möglichkeit dar, volatile Anästhetika einzusparen. Durch Thermocycling wird 44 % und durch intensiviertes Thermocycling sogar 53 % Isofluran eingespart.

In einer weiteren Studie untersuchten Bansbach et al. die Durchführbarkeit und Sicherheit einer inhalativen Sedierung mit Sevofluran in Kombination mit intravenös verabreichtem S-Ketamin bei Covid 19 Patienten mit ARDS in Bauchlage. Bei Patienten mit hohem Atemminutenvolumen bzw. hohen Tidalvolumina bei Spontanatmung gestaltete sich das Erreichen adäquater Sevoflurankonzentrationen als schwierig [2]. Dies lässt sich unter anderem mit der begrenzten Reflexionskapazität des kleineren Reflektors Sedaconda-ACD-S erklären. Zusätzlich ist bei einer inhalativen Sedierung mit Sevofluran statt mit Isofluran aufgrund der niedrigeren Potenz etwa die doppelte Effektkonzentration erforderlich. Effizienz und Reflexionskapazität des Reflektors bleiben jedoch identisch.

Ob durch Thermocycling die Kapazitätsgrenze nach oben verschoben wird, ist bisher nicht erforscht. Bei Versuchsreihe 3 (Thermocycling $\Delta 25$) und Versuchsreihe 4 (Thermocycling $\Delta 36$) wurden bei der höchsten Laufrate annähernd gleiche Isoflurankonzentrationen erzielt. Trotz einer höheren Temperaturdifferenz lässt sich also ab einer gewissen Laufrate keine höhere Isoflurankonzentration mehr erreichen. Daher scheint sich die Kapazitätsgrenze durch den Effekt des Thermocyclings bzw. dessen Intensivierung nicht nach oben verschieben zu lassen.

Inwieweit der Effekt des Thermocyclings den Verbrauch des volatilen Anästhetikums Sevofluran reduzieren kann, ist unklar. Aus ökologischer Sicht ist Sevofluran gegenüber Isofluran zu bevorzugen. Das GWP20 beträgt für Sevofluran 440, verglichen mit 1800 für Isofluran [48]. Jedoch ist die anästhetische Wirkung nur etwa halb so groß, wodurch eine doppelt so hohe Effektkonzentration benötigt wird.

5.1 Limitationen

Die Versuchsreihen wurden im Labor unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Obwohl physiologische Gegebenheiten mit Normokapnie und BTPS-Bedingungen simuliert wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht eins zu eins ins klinische Setting übertragen.

Vor Beginn jeder Messung wurde ein Dichtigkeitscheck vollzogen, um gegebenenfalls auftretende Leckagen im Versuchsaufbau zu detektieren und anschließend zu beheben. Wir haben die 200 ml/min Probengas, das durch den Gasmonitor angesaugt wurde, in den Beatmungskreislauf zurückgeführt. Üblicherweise wird dieses am Patienten aus hygienischen Gründen in den Restgasfilter geleitet. Leckagen lassen sich im klinischen Alltag nicht hundertprozentig vermeiden. Beispielsweise müssen Patienten regelmäßig abgesaugt werden, wodurch neben Sekreten auch Atemgas entfernt wird.

Als Testlunge haben wir einen Beatmungsbeutel aus Chloropren verwendet, um Wechselwirkungen zwischen dem Material der Testlunge und Isofluran zu verhindern. In der Patientenlunge kommt es aber selbstverständlich zur Aufnahme von Atemgasen. Eine Aufnahme von Isofluran in den Körper, wo es auch zu einem sehr geringen Teil metabolisiert wird, lässt sich in einer Laborstudie nur mit großem Aufwand simulieren.

Wir haben für die Versuche fixe Beatmungsparameter gewählt. Dies entspricht nicht dem Klinikalltag. Verschiedene Patienten haben nicht nur verschiedene, sondern auch wechselnde Tidalvolumina. Allein die Größe des Tidalvolumens hat bereits Auswirkungen auf die Reflexionseffizienz [28]. Durch verschiedene Atemfrequenzen ändert sich die Inspirations- und Expirationszeit und somit die Zeit, in der das Reflexionsdevice der Wärmung bzw. Kühlung durch Thermocycling ausgesetzt ist. Inwiefern dies einen Unterschied darstellt, ist unklar.

In der Klinik wird die Umsetzung des Thermocyclings, insbesondere der Kühlung, aufwendig und herausfordernd sein. Uns war es möglich, mit einem Gefrierschrank eine kontinuierliche Kühlung der Expiration zu erreichen. Allein aus Platzgründen wird dies schon Schwierigkeiten aufweisen. Selbstverständlich verursacht auch die Kühlung Kosten und stellt eine Belastung für die Umwelt dar. Eine mögliche Alternative, um die Kühlung effizienter und auf weniger Raum durchzuführen, sind kommerziell erhältliche Peltier-Elemente, welche durch Stromdurchfluss eine Temperaturdifferenz erzeugen können. Nach einer Miniaturisierung muss Sorge getragen werden, dass lediglich der Reflektor während der Expiration gekühlt wird. Keinesfalls darf es zu einer Auskühlung und damit Austrocknung der Inspirationsluft hin zum Patienten kommen.

Aufgrund vermehrt anfallenden Kondenswassers bei der Entwicklung der Versuchsaufbauten wurde ein zusätzlicher HME-Filter vor die Testlunge eingesetzt, um ein Gefrieren des Wassers und damit eine Verlegung des expiratorischen Schenkels zu verhindern. Im klinischen

Gebrauch ist dies jedoch nicht üblich. Der zusätzliche Totraum müsste bei den Beatmungseinstellungen berücksichtigt werden. Durch das Kreissystem hinter dem Reflexionsdevice allein entsteht kein zusätzlicher Totraum, der zur Rückatmung von Kohlendioxid führen könnte. Auch hat der Inspirationsschenkel keinerlei Funktion und könnte gekürzt werden.

Wir haben in unseren Versuchen eine kontinuierliche Applikation von Kohlendioxid im physiologischen Bereich zwischen 35 und 45 mmHg gewählt. Inwieweit der Effekt des Thermocyclings auch die Reflexion und damit die Retention von Kohlendioxid beeinflusst, ist ungeklärt.

5.2 Schlussfolgerung

Durch die zusätzliche Applikation von Kohlendioxid unter BTPS-Bedingungen kommt es zur Abnahme der Reflexionseffizienz des Sedaconda-ACD-S.

Trotz der Anwesenheit von Kohlendioxid gelingt es mit dem Effekt des Thermocyclings, die Effizienz des Reflexionsdevice zu verbessern. Steigert man die Temperaturdifferenz zwischen Inspiration und Expiration von 25 °C auf 36 °C, wird auch die Reflexionseffizienz weiter verbessert. Lediglich bei Erreichen sehr hoher Konzentrationen um 1,7 Vol% zeigte die Intensivierung des Thermocyclings keine zusätzliche Konzentrationssteigerung mehr.

Im Konzentrationsbereich der inhalativen Sedierung lässt sich die Reflexionseffizienz mittels Thermocycling um fast 10 % auf über 90 % steigern. Dies entspricht einer Reduzierung des Isofluranverbrauchs um 50 %.

Um das Thermocycling in Zukunft im Rahmen der inhalativen Sedierung effektiv nutzen zu können, muss geklärt werden, inwiefern veränderte Beatmungsparameter sich auf die Reflexionseffizienz auswirken. Zusätzlich sollten die Auswirkungen auf Kohlendioxid weiter untersucht werden.

Weiterhin bedarf es einer technisch kleineren und ökologisch sinnvollen Möglichkeit, den Reflektor während der Expiration zu kühlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004) Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Dtsch Arztebl* 101:3447–3448
2. Bansbach J, Wenz J, Kaufmann K, Heinrich S, Kalbhenn J (2022) Sevoflurane in combination with esketamine is an effective sedation regimen in COVID-19 patients enabling assisted spontaneous breathing even during prone positioning. *Anaesthesiol Intensive Ther* 54:23–29
3. Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013) Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin* up2date 09:185–204
4. Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk H v., Meiser A (2018) Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. *J Clin Monit Comput* 32:605–614
5. Bomberg H, Veddeler M, Volk T, Groesdonk H v., Meiser A (2018) Volumetric and reflective device dead space of anaesthetic reflectors under different conditions. *J Clin Monit Comput* 32:1073–1080
6. Bomberg H, Meiser F, Daume P, Bellgardt M, Volk T, Sessler DI, Groesdonk H v., Meiser A (2019) Halving the Volume of AnaConDa: Evaluation of a New Small-Volume Anesthetic Reflector in a Test Lung Model. *Anesth Analg* 129:371–379
7. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schüttler J (2004) Midazolam Therapeutic Drug Monitoring in Intensive Care Sedation A 5-Year Survey.
8. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, Quenot JP (2015) Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care* 30:599–605
9. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, Marie A de Smet AG, Kalkman CJ (2001) Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients.
10. Dahm SL, Steptoe P, Luttrupp H-H, Reinstrup P (1998) Charcoal as an airway isoflurane reflection filter.
11. Enlund M, Wiklund L, Lambert H (2001) A P P A R A T U S A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent*.
12. Enlund M, Lambert H, Wiklund L (2002) The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:506–511
13. Farrell R, Oomen G, Carey P (2018) A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device “AnaConDa” for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput* 32:595–604
14. Feigin DS (1989) Misconceptions regarding the pathogenicity of silicas and silicates. *J Thorac Imaging* 4:68–80
15. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light

- RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely W (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. URL: www.thelancet.com
16. Heider J, Bansbach J, Kaufmann K, Heinrich S, Loop T, Kalbhenn J (2019) Does volatile sedation with sevoflurane allow spontaneous breathing during prolonged prone positioning in intubated ARDS patients? A retrospective observational feasibility trial. *Ann Intensive Care* 9:
 17. Hendrickx J, Poelaert J, de Wolf · Andre (2018) Sedation with inhaled agents in the ICU: what are we waiting for? *J Clin Monit Comput* 32:593–594
 18. Karnjuš I, Mekiš D, Križmarić M (2018) Uncontrolled delivery of liquid volatile anaesthetic when using the anaesthetic conserving device. *J Clin Monit Comput* 32:629–638
 19. Kermad A, Speltz J, Daume P, Volk T, Meiser A (2021) Reflection efficiencies of AnaConDa-S and AnaConDa-100 for isoflurane under dry laboratory and simulated clinical conditions: a bench study using a test lung. *Expert Rev Med Devices* 18:189–195
 20. Kermad A (2021) Reflection efficiencies of AnaConDa-S and AnaConDa-100 for isoflurane under dry laboratory and simulated clinical conditions: a bench study using a test lung. *Expert Rev Med Devices* 18:189–195
 21. Kermad A, Speltz J, Danziger G, Mertke T, Bals R, Volk T, Lepper PM, Meiser A (2021) Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients—a retrospective chart review. *J Anesth* 35:625–632
 22. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C, Davy H, Kong KL (1989) Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit.
 23. Kress JP, Pohlmann AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422002> 342:1471–1477
 24. 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:
 25. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dittus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stingele R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C (2010) Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *GMS German Medical Science* 8:
 26. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 90:273–280

27. Meiser A, Laubenthal H (2005) Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:523–538
28. 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
29. Meiser A, Bomberg H, Volk T, Groesdonk H v. (2017) New technical developments for inhaled sedation. *Anaesthesist* 66:274–282
30. Meiser A, Meis PLF, O’Gara B, Volk T, Kermad A (2023) Increasing the reflection efficiency of the Sedaconda ACD-S by heating and cooling the anaesthetic reflector: a bench study using a test lung. *J Clin Monit Comput*
31. Müller A, Markewitz A, Waydhas C, Weiß B, Spies C (2020) S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). AWMF online
32. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Wesley Ely E (2006) Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. URL: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/104/1/21/359676/0000542-200601000-00005.pdf>
33. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Vergheze C (1992) Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ : British Medical Journal* 305:613
34. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C (2010) Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 38:2155–2160
35. Ramos Ramos V, Mesa Suárez P, Santotoribio JD, González García MÁ, Muñoz Hoyos A (2017) Efecto neuroprotector del sevoflurano en anestesia general. *Med Clin (Barc)* 148:158–160
36. Richter H, Weixler S, Schuster M (2020) The carbon footprint of anaesthesia: How the choice of volatile anaesthetic affects the CO₂ emissions of a department of anaesthesiology. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 61:154–161
37. Sackey P v., Martling CR, Nise G, Radell PJ (2005) Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 33:585–590
38. Sackey P v., Martling CR, Radell PJ (2005) Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the “AnaConDa®.” *Paediatr Anaesth* 15:879–885
39. Sedana Medical (2016) Gebrauchsanweisung AnaConDa.
40. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MATI, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39:910

41. Simonato L, Baris R, Saracci R, Skidmore J, Winkelmann R (1989) Relation of environmental exposure to erionite fibres to risk of respiratory cancer. *IARC Sci Publ* 398–405
42. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL (2001) Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: The results of a European survey. *Br J Anaesth* 87:186–192
43. Stureson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G (2009) Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa w) in cardiac surgery patients.
44. Stureson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B (2012) Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa®. *Br J Anaesth* 109:279–283
45. Stureson 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
46. Stureson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G (2014) Anaesthetic conserving device AnaConDa®: Dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth* 113:508–514
47. Su MW, Chang SS, Chen CH, Huang CC, Chang SW, Tsai YC, Lam CF (2014) Preconditioning renoprotective effect of isoflurane in a rat model of virtual renal transplant. *Journal of Surgical Research* 189:135–142
48. Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Karpichev B, Wallington TJ, Sander SP (2012) Atmospheric chemistry of isoflurane, desflurane, and sevoflurane: Kinetics and mechanisms of reactions with chlorine atoms and oh radicals and global warming potentials. *Journal of Physical Chemistry A* 116:5806–5820
49. Thomasson R (1989) A Reflection Filter for Isoflurane and Other Anaesthetic Vapours.
50. van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, Applegate RL, Tang J, Zhang JH (2012) The role of Volatile Anesthetics in Cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res* 2:22
51. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N (2003) The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29:1417–1425

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des ACD. Mit freundlicher Genehmigung aus [39].	10
Abbildung 2: Versuchsaufbau 1 (Baseline)	16
Abbildung 3: Versuchsaufbau 2 (Baseline mit CO ₂)	17
Abbildung 4: Versuchsaufbau 3 (mildes Thermocycling).....	18
Abbildung 5: Versuchsaufbau 4 (intensiviertes Thermocycling)	19
Abbildung 6: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1 und 2 in Abhängigkeit der Laufrate	27
Abbildung 7: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1 und 2 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration	28
Abbildung 8: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1, 2 und 3 in Abhängigkeit der Laufrate	29
Abbildung 9: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1, 2 und 3 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration	30
Abbildung 10: Isoflurankonzentration Versuchsreihe 1, 2, 3 und 4 in Abhängigkeit der Laufrate	31
Abbildung 11: Reflexionseffizienz Versuchsreihe 1, 2, 3 und 4 in Abhängigkeit der Isoflurankonzentration	32

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Geräte.....	12
Tabelle 2: Verwendete Software.....	13
Tabelle 3: Verwendete Materialien	13
Tabelle 4: Isoflurankonzentrationen Versuchsreihe 1-4	26

9 Abkürzungsverzeichnis

ACD: engl: anesthetic conserving device

AF: Atemfrequenz

ANOVA: engl.: analysis of variance

ARDS: engl: acute respiratory distress syndrome

ATPD: engl: ambient temperature pressure dry

BTPS: engl: body temperature pressure saturated

Clsofluran: Isoflurankonzentration

CO₂: Kohlendioxid

FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion

GWP: engl: global warming potential

HME: engl: heat and moisture exchanger

IPPV: engl: intermittent positive pressure ventilation

IR: Infusionrate

kg: Kilogramm

MAC: minimale alveoläre Konzentration

mg: Milligramm

ml: Milliliter

mm: Millimeter

ms: Millisekunden

O₂: Sauerstoff

PEEP: engl: positive end expiratory pressure

T_{insp}: Inspirationszeit

VT: Tidalvolumen

Vol%: Volumenprozent

10 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen, die mich im Rahmen dieser Promotionsarbeit unerbittlich unterstützt haben, bedanken.

Zunächst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Andreas Meiser für die Überlassung des Themas. Ohne seine großartige Betreuung, seine ehrliche und konstruktive Kritik und seine Faszination für die inhalative Sedierung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Ebenso danke ich der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie mit ihrem Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk für die Möglichkeit klinisch und wissenschaftlich tätig zu sein.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Azzedine Kermad und Herrn Dr. med. Philipp Daume für die Ideen und Anregungen, die mir beim Erstellen der Versuchsaufbauten sehr hilfreich waren.

Außerdem danke ich Herrn Tobias Ebert für die Möglichkeit, alle mathematischen und statistischen Fragen, die während der Datenauswertung entstanden, ausführlich zu diskutieren.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken. Ohne die Unterstützung meiner Eltern Rolf und Sandra während meiner gesamten Ausbildung wäre diese Arbeit niemals entstanden. Ebenso danke ich meiner Ehefrau Annika für die Unterstützung, die Rücksichtnahme und das Verständnis, welche sie täglich aufgebracht hat.

11 Publikationen

- Brase, A., **Brauchle, D.**, Kermad, A., Volk, T., Morinello, E., Gottschling, S., & Schneider, S. O. (2022). Postoperative Pain Therapy with Laser Acupuncture after Cesarean Section under Spinal Anesthesia: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Complementary Medicine Research*, 29(3), 235–241. <https://doi.org/10.1159/000522470>

12 Lebenslauf

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