



Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

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

Die Inhalative Sedierung auf der Intensivstation – eine neue Option und ihre technischen Voraussetzungen

Kumulative Habilitation

2018

vorgelegt von:

Dr. med. Andreas Meiser

geboren am 20. März 1964

**Gewidmet
Meiner Familie**

Inhalt

1. Einleitung	1
Welche intravenösen Sedativa gibt es?	2
Warum volatile Anästhetika auf der Intensivstation?	3
Welches volatile Anästhetikum?	3
Wie verabreichen?	3
Das <i>Anaesthetic Conserving Device</i>	5
Wie die Luft reinhalten?	6
Die technische Entwicklung	6
Entstehungsgeschichte und Zielsetzung des Habilitationsvorhabens.....	7
2. Die Originalarbeiten.....	9
Originalarbeit 1: Desfluran versus Propofol zur postoperativen Sedierung.....	9
Originalarbeit 2: Inhalationsanästhetika auf der Intensivstation: Theorie und Praxis, Wirtschaftlichkeit, Nutzen-Risiko-Abwägung	11
Originalarbeit 3: Technische Leistung (Effizienz) und Reflexionskapazität des <i>Anaesthetic Conserving Device</i> in einer Laborstudie mit Isofluran und Sevofluran.....	14
Originalarbeit 4: Vorhersagekraft eines pharmakokinetischen Modells zur manuellen Steuerung der Sevofluran-Infusionsrate in Verbindung mit dem <i>Anaesthetic Conserving Device</i>	16
Originalarbeit 5: Reflexionseffizienz für Desfluran bei zwei kommerziell erhältlichen Reflektoren	17
Originalarbeit 6: Volumetrischer und reflektiver Totraum von Anästhetika-Reflektoren unter verschiedenen Bedingungen.....	20
Originalarbeit 7: Ein neues Gerät zur Zielwert-gesteuerten Verabreichung und Reflexion von Desfluran – Mirus™	22
Originalarbeit 8: AnaConDa™ und Mirus™ zur Intensivsedierung: 24 h Desfluran versus Isofluran bei einer Patientin.....	24
Originalarbeit 9: Halbierung des Totraums von AnaConDa: Evaluation eines neuen klein- volumigen Anästhetikarefektors an einer Testlunge	25

Originalarbeit 10: Halbierung des Totraums von AnaConDa: Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen, klein-volumigen Anästhetikarefektor bei kritisch kranken Patienten – ein Qualitätssicherungsprojekt.....	26
Originalarbeit 11: Inhalative Sedierung bei Patienten mit ARDS während Extrakorporaler Membranoxygenierung	27
Originalarbeit 12: Inhalative Sedierung bei Patienten mit ARDS während kontinuierlicher Lateralrotationstherapie	28
Originalarbeit 13: Überleben nach Langzeit-Isofluransedierung versus intravenöser Sedierung bei kritisch kranken, operativen Patienten.....	29
3. <i>Diskussion</i>	31
4. <i>Ausblick</i>	37
Literatur	39
Abbildungen.....	45
Tabelle.....	46
Gleichung	46
Textbox.....	46
Danksagung	47
Originalarbeiten	49

1. Einleitung

Nach einem neurochirurgischen Routineeingriff, Entfernung eines Meningeoms, blieb Frau K. auf einer Intensivstation über Nacht sediert und beatmet. In der Nacht wacht sie auf und stellt fest: Sie kann nicht frei atmen und nicht sprechen. Da ist etwas in ihrem Mund und Rachen. Sie will um Hilfe rufen, doch es geht nicht. Sie will ihre Arme bewegen, aber ihre Hände sind festgebunden. Dann betritt eine Krankenschwester das Zimmer, und Frau K. hofft auf Erlösung. Aber die Schwester bedient nur ein Gerät neben ihr – und geht dann wieder. Später erzählt Frau K.: Sie dachte, sie läge in einem Sarg. Das sei das schlimmste gewesen, was sie je erlebt habe. Während sie davon erzählt, zittert sie. (zitiert aus: Originalarbeit 2)

Kritisch kranke, beatmete Patienten einer Intensivstation benötigen neben einer adäquaten Schmerztherapie häufig eine medikamentöse Sedierung, um unangenehme angstauslösende Wahrnehmungen und Erlebnisse zu vermeiden. Jedoch sind hohe Dosis und längere Anwendung intravenöser Sedativa mit einer erhöhten Mortalität assoziiert¹, ferner erschweren sie eine neurologische Beurteilung der Patienten. Manche Autoren gehen soweit, auch invasiv beatmete Patienten generell nicht zu sedieren. Durch vermehrte Aufmerksamkeit und Zuwendung können Sedativa eingespart werden. Dies ist jedoch personalintensiv und nicht immer umsetzbar, da in Deutschland – anders als in Schweden, Kanada oder Australien – eine Krankenschwester mehrere Intensivpatienten betreuen muss. Bei länger beatmungspflichtigen Patienten kann die Frühtracheotomie innerhalb der ersten Woche eine Sedierung entbehrlich machen.

Welche Sedativa gibt es?

Benzodiazepine sind immer noch die auf Intensivstationen am häufigsten für die Sedierung eingesetzten Substanzen. Nachteile sind Kumulation, auch bei dem vergleichsweise kurzwirksamen Midazolam, sowie eine schnelle Toleranzentwicklung, die eine Dosissteigerung erforderlich macht. Es kommt zu einer Down-Regulation der Rezeptoren, so dass trotz Erhöhung der Dosis eine stärkere Wirkung nicht mehr erzielt werden kann (*ceiling effect*). In den letzten Jahren häufen sich Hinweise, dass die Gabe von Benzodiazepinen mit dem Auftreten von Delir assoziiert ist. In den deutschen und amerikanischen Leitlinien wird daher vom Einsatz von Benzodiazepinen für die Intensivsedierung abgeraten.^{2,3}

Propofol gilt als gut steuerbar. Es wird auch im OP zur Durchführung von Allgemeinanästhesien häufig verwendet. Dosisabhängig können sehr tiefe und flachere Sedierungsstadien erzielt werden. Auch bei längerer Anwendung über Tage wachen Patienten im Vergleich zu Benzodiazepinen relativ rasch auf. Propofol ist ein starker Vasodilatator, der gerade bei instabilen Patienten zu starken Blutdruckabfällen führen kann. Bei längerer Anwendung höherer Dosen von Propofol wurden Todesfälle beschrieben, zunächst bei Kindern⁴, später auch bei Erwachsenen⁵. Das klinische Bild des sogenannten Propofol-Infusionssyndroms ist geprägt von Herzrhythmusstörungen, Zeichen der Rhabdomyolyse, Triglyceridämie und Lactatazidose. Ursächlich scheint eine Störung der Fettsäure-Verstoffwechslung in den Mitochondrien vorzuliegen.⁶ Aufgrund dieses Krankheitsbildes darf Propofol auf Intensivstationen nur noch bei Erwachsenen, mit einer maximalen Dosis von 4 mg/kg/h und für maximal 7 Tage, eingesetzt werden.⁷

Im Jahr 2011 wurde Dexmedetomidin in Europa für die Intensivsedierung zugelassen. Damit steht uns nun neben Clonidin eine weitere über Alpha-2-Adrenozeptoren wirkende Substanz zur Verfügung. Dexmedetomidin besitzt gegenüber Clonidin eine kürzere Halbwertszeit, eine höhere Spezifität für Alpha-2- gegenüber Alpha-1-Rezeptoren, und kann auf eine bessere Studienlage verweisen.⁸ Das Idealbild ist der angstfreie, wache, kooperative Patient, der die maschinelle Beatmung wie auch andere erforderliche invasive Maßnahmen toleriert. Alpha-2-adrenerge Substanzen werden von den Leitlinien empfohlen, weil sie seltener mit Delir assoziiert sind als Benzodiazepine. Als Nebenwirkungen sind Bradykardie und Hypotonie beschrieben. Kritisch muss angemerkt werden, dass nur flachere Sedierungsstadien erzielt werden können, und die Substanzen manchmal eine nur unzureichende Wirkung entfalten.

Die Nachteile einer reinen Opioidtherapie, wie Atemdepression, Obstipation, Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung, sind hinreichend beschrieben.

Warum volatile Anästhetika auf der Intensivstation?

Demgegenüber scheinen volatile Anästhetika (VA) für die Intensivsedierung Vorteile zu bieten: Sie zeigen eine weitaus geringere Kumulation, werden nach Abstellen unabhängig von Leber- und Nierenfunktion eliminiert, ihre Konzentration kann in der Ausatemluft gemessen werden. Im niedrigen Konzentrationsbereich werden bewusste Wahrnehmungen in der Hirnrinde unterdrückt, während wichtige Regulationszentren im Hirnstamm wie Atem-, Kreislauf- und Temperaturregulation intakt bleiben. VA verfügen über broncho- und vasodilatatorische Wirkungen, durch ischämische (Prä-) Konditionierung können sie die Folgen einer Organischämie abmildern.

Welches volatile Anästhetikum?

Im klinischen Gebrauch sind Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Isofluran wird seit über 30 Jahren zur Anästhesie, aber auch zur Intensivsedierung eingesetzt. Sevofluran besitzt einen angenehmen, nicht reizenden Geruch, der eine Maskeneinleitung möglich macht, aufgrund des Abbaus zu Fluorid wird jedoch von einer Anwendung über mehr als 48 h abgeraten. Desfluran imponiert mit besonders schnellen An- und Abflutzeiten sowie einer großen Stabilität im Körper: Es treten keine Metabolite auf, die kumulieren könnten oder weiter verstoffwechselt werden müssten.

Wie verabreichen?

Die Anwendung von VA mit klassischen Narkosegeräten mit Kreisteil stößt im Intensivbereich rasch an ihre Grenzen: Kosten, Platzbedarf, schlechte Umsetzung spontanatmungsunterstützender Verfahren und die laut Hersteller erforderliche kontinuierliche Überwachung der Geräte durch eingewiesenes Fachpersonal machen ihren Einsatz auf der Intensivstation im Routinebetrieb unmöglich. Anstatt mit einem Kreisteil mit Rückatmung kann man VA jedoch auch mit einem Reflexionssystem einsetzen. Abb. 1 stellt Aufbau und Komponenten von Kreisteil- und Reflexionssystemen einander gegenüber.

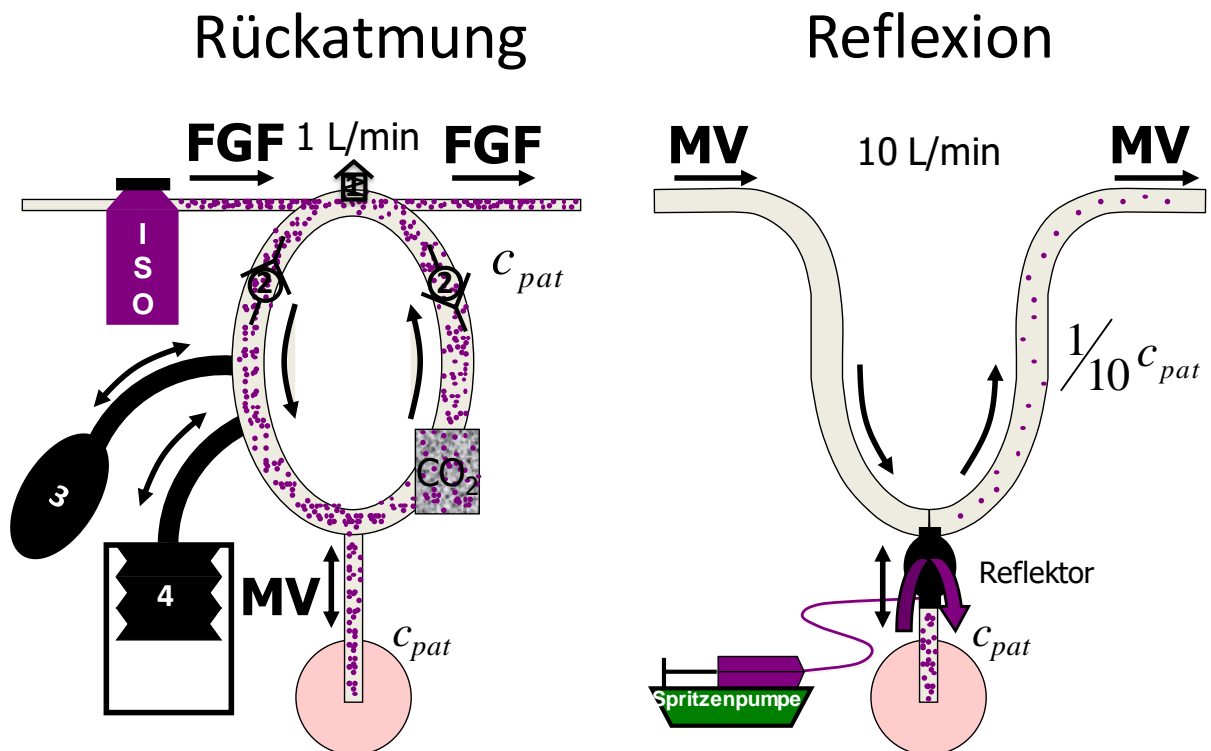


Abb. 1: Gegenüberstellung von Kreisteil (Rückatmung) und Reflexionssystem als zweier alternativer Prinzipien zur Einsparung volatiler Anästhetika. 1=Überdruckventil, 2=Richtungsventile, 3=Handbeatmungsbeutel, 4=Beatmungsbalg, ISO=Isofluranverdunster, CO_2 = CO_2 -Absorber (Atemkalk), FGF=Frishgasfluss, MV=Minutenvolumen, C_{pat} =Patientenkonzentration. Modifiziert nach Bomberg 2018.⁹

Beim Kreisteil (Abb. 1, links) wird frisches Atemgasgemisch (FGF, Frischgasfluss) über einen Verdunster geführt, wo es sich mit einer wählbaren Konzentration an VA auflädt. Im Kreisteil ist die Strömungsrichtung des Atemgases durch Ventile sichergestellt. Über einen Handbeatmungsbeutel oder einen Beatmungsbalg werden Druckschwankungen erzeugt, die eine Beatmung des Patienten bewirken. Ein Überdruckventil verhindert Druckschwankungen oder eine Überblähung der Lungen. Die Ausatemluft des Patienten wird durch einen Behälter mit CO_2 -Absorber geleitet. Auf der anderen Seite verlässt das Atemgasgemisch das System und wäscht VA wieder aus. Der FGF wird i.d.R. kleiner gewählt als das Atemminutenvolumen des Patienten. Dadurch werden gegenüber einem „offenen“ System VA eingespart. Wenn die Konzentration eines VA im Patienten erhöht werden soll, wird am Verdunster eine höhere Konzentration gewählt, gleichzeitig wird meist der FGF erhöht, um das VA schneller einzuwaschen. Bei hohem FGF sind auch die Anästhetikaverluste entsprechend hoch.

Ein Reflexionssystem ist demgegenüber wesentlich einfacher (Abb.1, rechts). Es braucht weder Ventile noch CO_2 -Absorber. Ein kleiner Anästhetika-Reflektor wird zwischen Y-Stück und Patient eingefügt. Ausgeatmetes VA bleibt darin hängen und wird bei der nächsten Einatmung wieder eingeatmet. Dieses Prinzip wird Reflexion genannt. Werden z.B. 90% des

VA reflektiert, so beträgt die Einsparung gegenüber einem offenen System 90%. Die gleiche Einsparung erzielt man mit einem Kreisteil, wenn der FGF ein Zehntel des Minutenvolumens des Patienten beträgt.

Das Anaesthetic Conserving Device

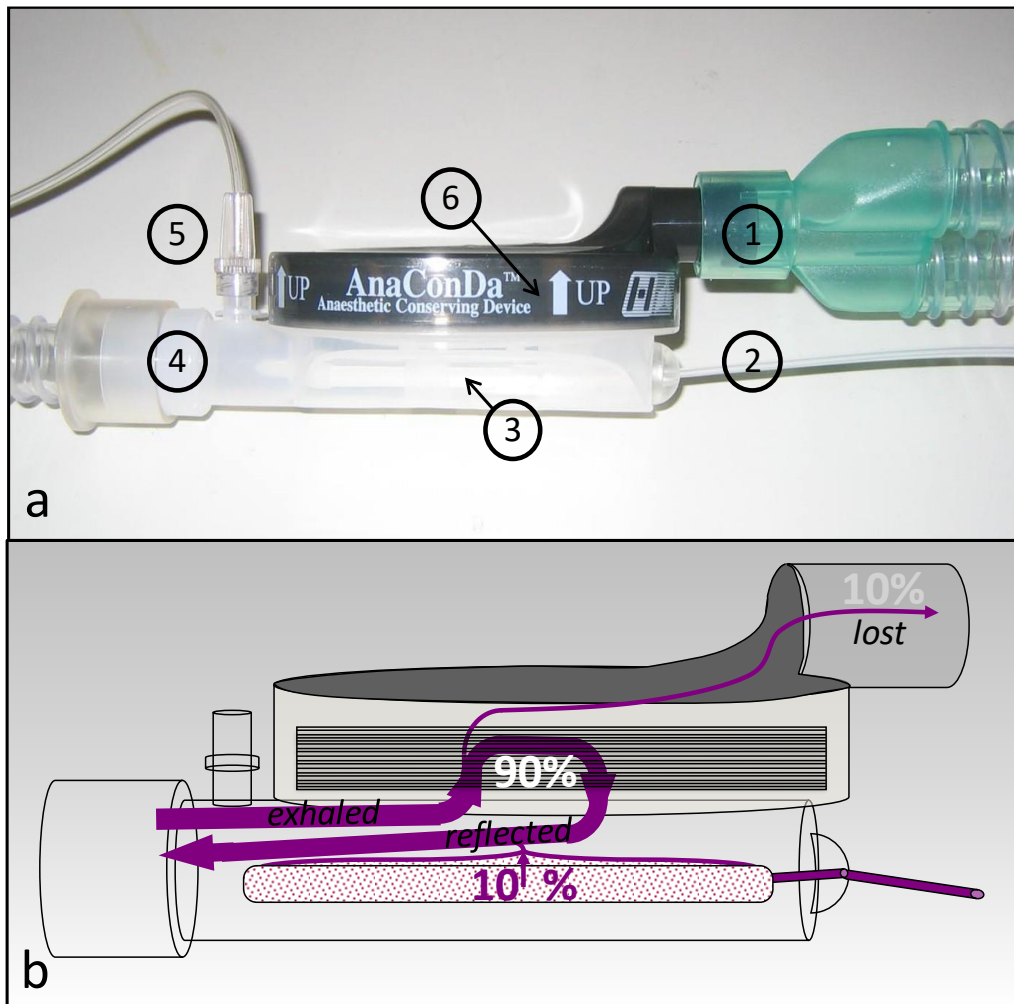


Abb. 2: Das Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa™, Sedana Medical, Stockholm, Schweden).
 a: Foto. 1=Respiratorseite mit Y-Stück der Beatmungsschläuche, 2=Anästhetika-Zuleitung, 3=Evaporator (Hohlstab mit Poren), 4=Patientenseite mit Tubusverlängerung, 5=Probengasentnahmestelle, 6=Anästhetikareflektor (Filz schwarzer Karbonfasern, im schwarzen Plastikgehäuse verborgen).
 b: Reflexionsschema. Etwa 90% der ausgeatmeten Anästhetika-Moleküle bleiben bei der Ausatmung im Reflektor hängen und werden beim nächsten Mal wieder eingeatmet. 10% gehen bei jedem Atemhub durch den Reflektor verloren und müssen ersetzt werden. Hierzu wird flüssiges volatiles Anästhetikum, entweder Isofluran oder Sevofluran, von einer Spritzenpumpe über die Zuleitung in den Evaporator infundiert, auf dessen Oberfläche es im Atemstrom verdampft. Modifiziert nach Meiser 2017.¹⁰

Bei dem heute verbreiteten Reflexionssystem AnaConDa™ (Sedana Medical, Stockholm, Schweden, Abb. 2) erfolgt die Zufuhr an VA über eine Spritzenpumpe. Durch Bolusgabe kann die Konzentration viel rascher erhöht werden als im Kreisteil. Soll die Konzentration gesenkt werden, wird der Reflektor entfernt, und das VA wird so schnell abgeatmet wie in einem offenen System.

Wie die Luft reinhalten?

Im Routinebetrieb auf der Intensivstation treten weitaus niedrigere Raumlufkonzentrationen auf als in einem Aufwachraum, in dem mehrere Patienten nach Anästhesien mit hohen Konzentrationen VA gleichzeitig ungefiltert abatmen. Hohe Raumlufwechselraten, wie sie heute vorgeschrieben sind, machen den Gebrauch von VA auf Intensivstationen unproblematisch. Geschicktes Handling z. B. beim Aufziehen der Spritzen und die Verwendung geschlossener Systeme zum endotrachealen Absaugen können helfen, kurzfristige Spitzenbelastungen zu vermeiden. Daneben gibt es passive (z.B. FlurAbsorb™, Sedana Medical, Stockholm, Schweden) und aktive (z.B. MIRUS-Scavenger™, TIM Medical, Andernach) Systeme zur Anästhesiegasfortleitung, die an den Luftauslass des Beatmungsgerätes angeschlossen werden können. Einige Arbeitsgruppen haben Raumlufkonzentrationen im Rahmen der Inhalativen Sedierung auf Intensivstationen gemonitort ohne erhöhte Werte nachzuweisen.¹¹⁻¹³ Auch wir haben Raumlufmessungen zuerst in Bochum, später in Homburg mit ebenfalls unbedenklichen Ergebnissen durchgeführt (unveröffentlichte Daten).

Die technische Entwicklung

Während das Kreisteil seit mehr als einhundert Jahren benutzt wird und zum Standard in jedem OP-Saal gehört, wurde das Reflexionsprinzip erst im Jahr 1989 publiziert.¹⁴ Molekulare Grundlage eines Reflektors ist ein sogenanntes Molekularsieb. In der Erstbeschreibung fand als solches Zeolith Verwendung, ein Kristall aus Aluminium und Silizium. Spätere Anästhetikareflectoren bestanden aus aktivierten Carbonfasern. Die erste Anwendung der Anästhetika-Reflexion am Menschen erfolgte mit dem *Anaesthetic Agent Saving Device*, einem Vorläufer von AnaConDa, im Rahmen von Allgemeinanästhesien im Jahr 2001.¹⁵

Im Jahr 2004 beschrieb Peter Sackey vom Karolinska Institut in Stockholm den sicheren Gebrauch des *Anaesthetic Conserving Device* (AnaConDa™) an 20 Intensivpatienten über bis zu 96 Stunden und stellte wesentlich kürzere Aufwachzeiten nach Sedierung mit Isofluran als nach Midazolam fest.¹⁶

Mit dem AnaConDa-System etablierte sich die Anästhetika-Reflexion als neuartiges Prinzip der Anästhetikaeinsparung gegenüber der Rückatmung im Kreisteil. Durch die Möglichkeit der Anwendung volatiler Anästhetika zusammen mit Intensivrespiratoren verbreitete sich auch die Inhalative Sedierung kritisch kranker Patienten, zunächst in Deutschland, später auch in anderen Ländern.

Entstehungsgeschichte und Zielsetzung des Habilitationsvorhabens

Die vorliegende kumulative Habilitation fasst die Ergebnisse von Studien zur Inhalativen Sedierung und insbesondere zur Technik des Einsatzes volatiler Anästhetika auf der Intensivstation zusammen. Die betreffenden Studien wurden in den Jahren 1999 bis 2009 am Josef-Hospital, Universitätsklinikum, Ruhr-Universität Bochum, und 2010-2018 am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt.

Mit der Verfügbarkeit von Desfluran konnten wir die gute Steuerbarkeit und das rasche, gleichförmige Aufwachverhalten, das unmittelbar wiedereinsetzende Gedächtnis und die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten nach bis zu 24-stündiger Sedierung mit Desfluran aufzeigen (Originalarbeit 1, OA1). Allerdings verhinderten Aufwand und Nachteile des Einsatzes eines Anästhesierespirators auf der Intensivstation die Umsetzung des neuen Konzeptes im klinischen Alltag. Seit 2004 ist AnaConDa in Deutschland kommerziell erhältlich. Im Januar 2004 behandelten wir den ersten Patienten. Mit diesem System war die Desfluran-Applikation nicht möglich, aber auch Isofluran zeigte sich als besser steuerbar als intravenöse Substanzen. Für das neuartige Prinzip der Anästhetika-Reflexion konnten Anwendungsphänomene im Labor nachvollzogen und genauer analysiert werden. So entstanden OA2 und OA3. Die Feststellung, dass sich die Anästhetikaverluste über den Reflektor als Funktion des Atemminutenvolumens, der Anästhetikakonzentration und der Reflexionseffizienz exakt berechnen lassen (OA3), führte zu einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Belda, Valencia, Spanien, die in OA4 dokumentiert ist.

Nach meinem Wechsel auf die Interdisziplinäre Operative Intensivstation am Universitätsklinikum Homburg konnten wir auch dort die Inhalative Sedierung mit dem AnaConDa-System etablieren. Die Reflexionseffizienz des AnaConDa-Reflektors für Desfluran war noch nicht bekannt. Daher wurde ein spezieller Messplatz entwickelt, der über ein Dissertationsprojekt diese Frage beantwortete (OA5). Aus der Literatur wurden wir auf ein Problem mit der Kohlendioxidreflexion aufmerksam. An einer Testlunge konnten wir jedoch zeigen, dass dieses Phänomen zwar unter trockenen Laborbedingungen sehr ausgeprägt, unter klinischen Bedingungen jedoch vernachlässigbar gering ist (OA6). Schließlich veranlassten uns zwei neu auf dem Markt verfügbare Anästhetika-Reflexionssysteme, MIRUS (TIM Medical, Andernach) und AnaConDa-50ml (Sedana Medical, Stockholm, Schweden), diese erst an einer Testlunge zu evaluieren (OA7, OA9), und anschließend beim Patienten einzusetzen (OA8, OA10). In zwei klinischen Studien konnten wir Vorteile der Isofluran-Sedierung an Patienten mit schwerem Lungenversagen zeigen (OA11, OA12). Schließlich analysierten wir alle langzeitbeatmeten Patienten aus sechs Jahren und fanden eine verbesserte Überlebensrate nach Isofluran im Vergleich zu intravenös sedierten Patienten (OA13).

2. Die Originalarbeiten

Originalarbeit 1:

Desfluran versus Propofol zur postoperativen Sedierung

In dieser randomisierten Studie wurden 60 Patienten nach ausgedehnten Operationen bis zu 24 h auf der Intensivstation invasiv beatmet und mit Propofol oder Desfluran sediert. Die Patienten wurden mit dem Anästhesierespirator Cicero™ (Dräger Medical, Lübeck) im druckkontrollierten Modus beatmet. Als Analgetikum wurde Piritramid verabreicht. Die Sedierungstiefe wurde mit einem elektroenzephalographischen Verfahren (BIS™, Aspect Medical Systems, Minneapolis, USA; Skala: 0=keine Hirnaktivität, 100=Wachzustand, Zielwert: 60) gemonitort. Abb. 3 stellt die Aufwachzeiten beider Gruppen dar.

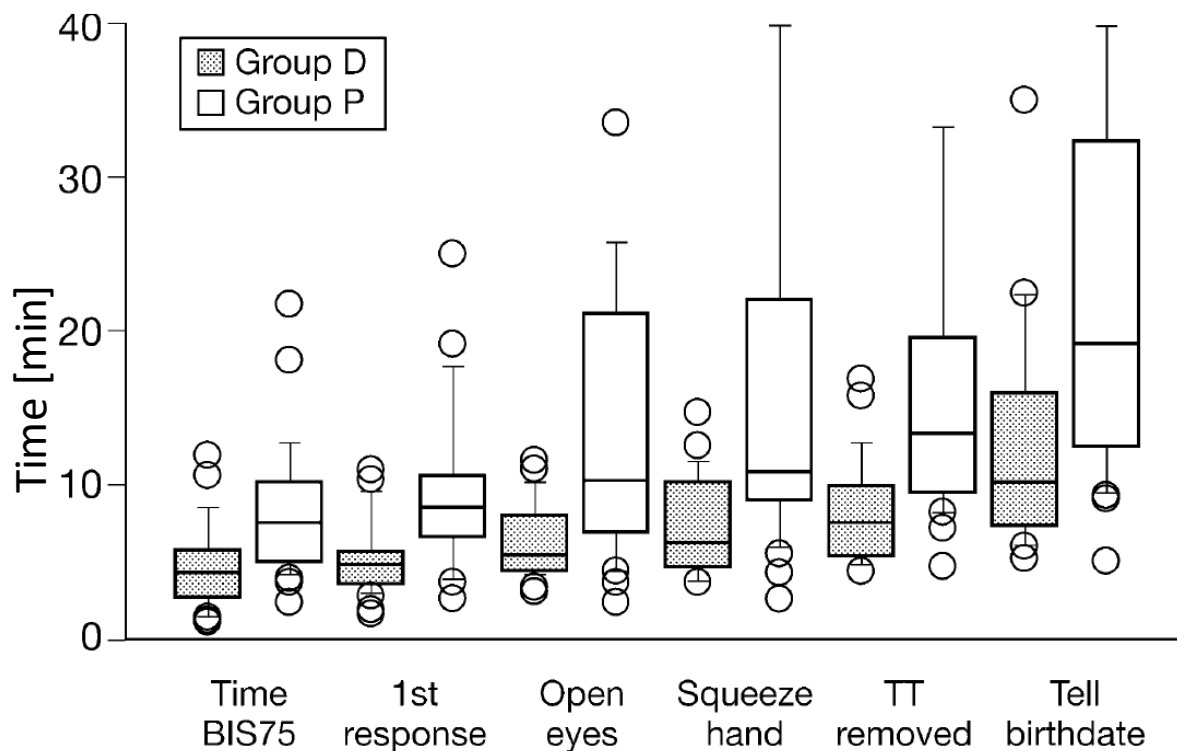


Abb. 3: Aufwachzeiten nach Sedierung mit Desfluran (Group D) versus Propofol (Group P). Dargestellt sind Mediane (Linie), 25- und 75- (Box), sowie 10- und 90-Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Kreise). Alle Zeiten waren signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Zeit bis BIS™ >75 (Time BIS75), bis zur ersten Reaktion (1st response), bis Augenöffnen (Open eyes), Händedruck (Squeeze hand), Extubation (TT removed) und bis zur Nennung des Geburtsdatums (Tell birthdate).

Objektive Hauptzielgröße war die Zeit vom Sedierungsstopp bis zum Anstieg des BIS auf über 75. Danach wurden die Patienten angesprochen und die Zeiten protokolliert bis zur ersten Reaktion, zum Augenöffnen, zum Händedruck, bis zur Extubation und bis sie ihr Geburtsdatum nennen konnten. Alle Zeiten waren nach Desfluran signifikant kürzer. Auffällig war insbesondere die deutlich geringere Streuung der Aufwachzeiten im Vergleich zu

Propofol. Patienten nach Desfluran wachten vorhersagbar schnell auf, die meisten konnten binnen zehn Minuten extubiert werden. Dies erleichtert die Logistik eines Aufwachversuches und verkürzt die Zeitspanne, während der die Patienten einer erhöhten Aufmerksamkeit bedürfen. Ein Fünf-Wörter-Gedächtnistest belegte ferner die raschere kognitive Erholung nach Desfluran.

Originalarbeit 2:

Inhalationsanästhetika auf der Intensivstation:

Theorie und Praxis, Wirtschaftlichkeit, Nutzen-Risiko-Abwägung

Im Januar 2004 haben wir begonnen, die Inhalative Sedierung mit dem AnaConDa-System auf der operativen Intensivstation im St. Josef-Hospital zu etablieren. In einem ersten Erfahrungsbericht haben wir die Vor- und Nachteile der Inhalativen Sedierung mit AnaConDa dargestellt und diskutiert. Dabei haben wir insbesondere zwei Fallstricke erstmals beschrieben und näher beleuchtet:

Autopumping

Der Begriff *Autopumping* beschreibt das Auftreten und die Vergrößerung von Gasblasen in der Pumpenspritze, aus der das VA in flüssiger Form zugeführt wird. Hierdurch wird flüssiges Anästhetikum unkontrolliert aus der Spritze herausgepresst. Autopumping wird durch folgende Faktoren ermöglicht:

1. Wird eine bereits angebrochene Flasche Isofluran oder Sevofluran im Kühlschrank aufbewahrt, so löst sich Luft aus dem Überstand im flüssigen VA. Nach Aufziehen in die Spritze und Wiedererwärmen kommt es zum Ausperlen der zuvor gelösten Luft. Aufgrund des hohen Dampfdruckes tritt zusätzlich VA in die Gasblasen über.
2. Das spezifische Gewicht von Isofluran und Sevofluran beträgt etwa 1,5 g/ml. Wird die Spritzenpumpe einen Meter höher platziert als der Evaporator, so entsteht ein hydrostatischer Sog von 1,5 m Wassersäule (150 mbar). Die Druckminderung begünstigt ein Verdampfen der VA.
3. Sonneneinstrahlung und Hitzequellen erhöhen den Dampfdruck und führen zum Übertritt von VA-Dampf in vorbestehende Gasblasen. Mit dem Auftreten von Autopumping ist auch vor Erreichen des Siedepunktes zu rechnen, welcher für Isofluran bei 49°C und für Sevofluran bei 59°C liegt.

Als Reaktion auf den beschriebenen Effekt wurde die Gebrauchsanweisung von der Herstellerfirma geändert und enthält heute folgende Anweisungen (*IFU English*):

1. Nur raumtemperiertes Isofluran und Sevofluran verwenden!
(VA-Flaschen nicht vorher kühlen, Einfluss von Hitzequellen vermeiden)
2. Sicherstellen, dass beim Befüllen keine Gasblasen in der Spritze verbleiben!
3. Aufstellen der Spritzenpumpe nicht über Kopfniveau des Patienten!

Falschzuordnung zu den Atemphasen

Die in der Klinik gebräuchlichen Gasmonitore arbeiten im Seitenstromverfahren: Ein Proben-gas wird dem Atemsystem des Patienten entnommen, durch die Messzelle des Monitors geführt, und dort mit zeitlicher Latenz gemessen. Seitenstrommonitore vollziehen die Zuordnung der VA-Gaskonzentration zu den Atemphasen anhand des CO₂-Signals. Bei Verwendung eines Reflexionssystems führt dieses Vorgehen zu einem Fehler, da das Probengas hierbei auf der Patientenseite des Reflektors entnommen werden muss (Abb. 4).

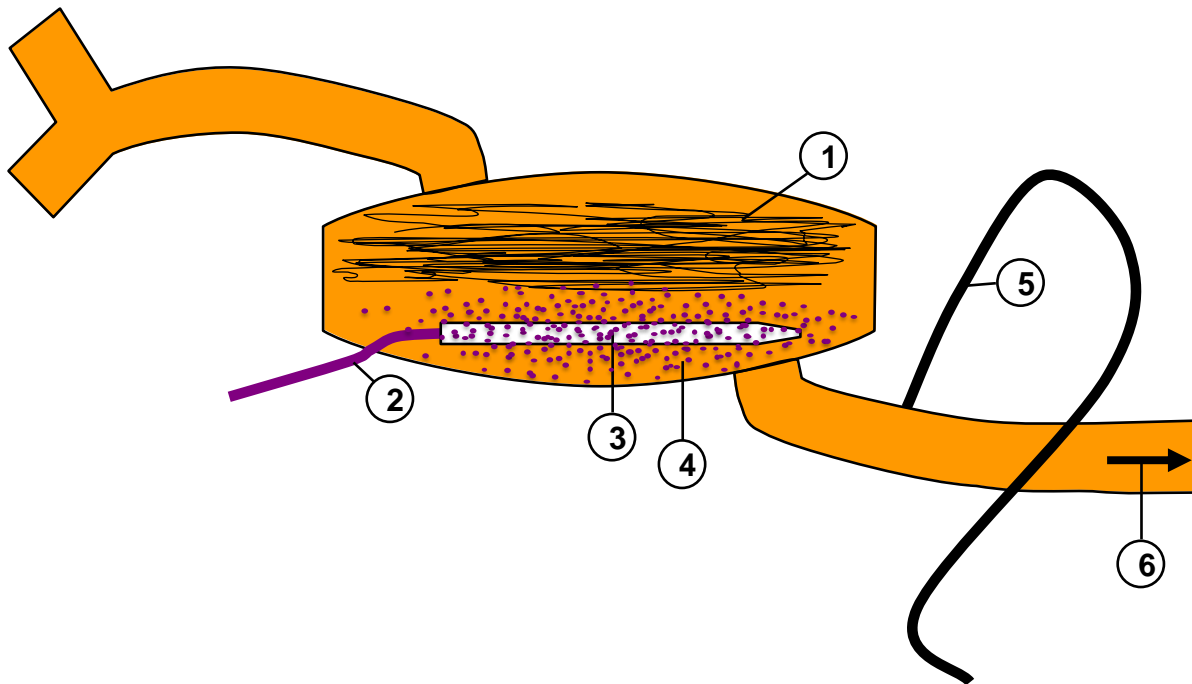


Abb. 4: Schematische Darstellung des AnaConDa-Systems beim Wechsel zwischen Expiration zu Inspiration. Am Ende der Expiration ist Ausatemluft in dem Medizinprodukt verblieben. Diese enthält CO₂! 1=Reflektor. Zugeführtes Anästhetikum (2) ist über dem Evaporator (3) verdunstet und hat eine Wolke (4) mit erhöhter Konzentration gebildet. Diese wird im nächsten Moment die Probengas-Entnahmestelle (5) passieren und sich Richtung Patient (6) bewegen.

Am Ende der Ausatmung verbleibt CO₂-haltige Luft im AnaConDa-System. Die Spritzenpumpe führt weiter flüssiges Anästhetikum zu. Um den Evaporator bildet sich eine Wolke mit erhöhter VA-Konzentration. Zu Beginn der nächsten Einatmung passiert diese „Wolke“ den Gasmessort, der sich auf der Patientenseite befindet (Abb. 4). Der Gasmonitor misst eine hohe Spitzenkonzentration. Er interpretiert diese als endtidal, da zeitgleich noch CO₂ gemessen wird.

Im Laufe der Inspiration wird der Reflektor ausgewaschen und die VA-Konzentration sinkt ab. Die Talkonzentration wird vom Gasmonitor als „inspiratorische Konzentration“ angezeigt. Für den Anwender ist es verwirrend, dass die angezeigte inspiratorische Konzentration immer niedriger ist als die endtidale, sogar in der Anflutungsphase des Anästhetikums.

Abbildung 5 zeigt den Atemgasfluss und die vom Gasmonitor gemessenen CO_2 - und VA -Konzentrationen im zeitlichen Verlauf.

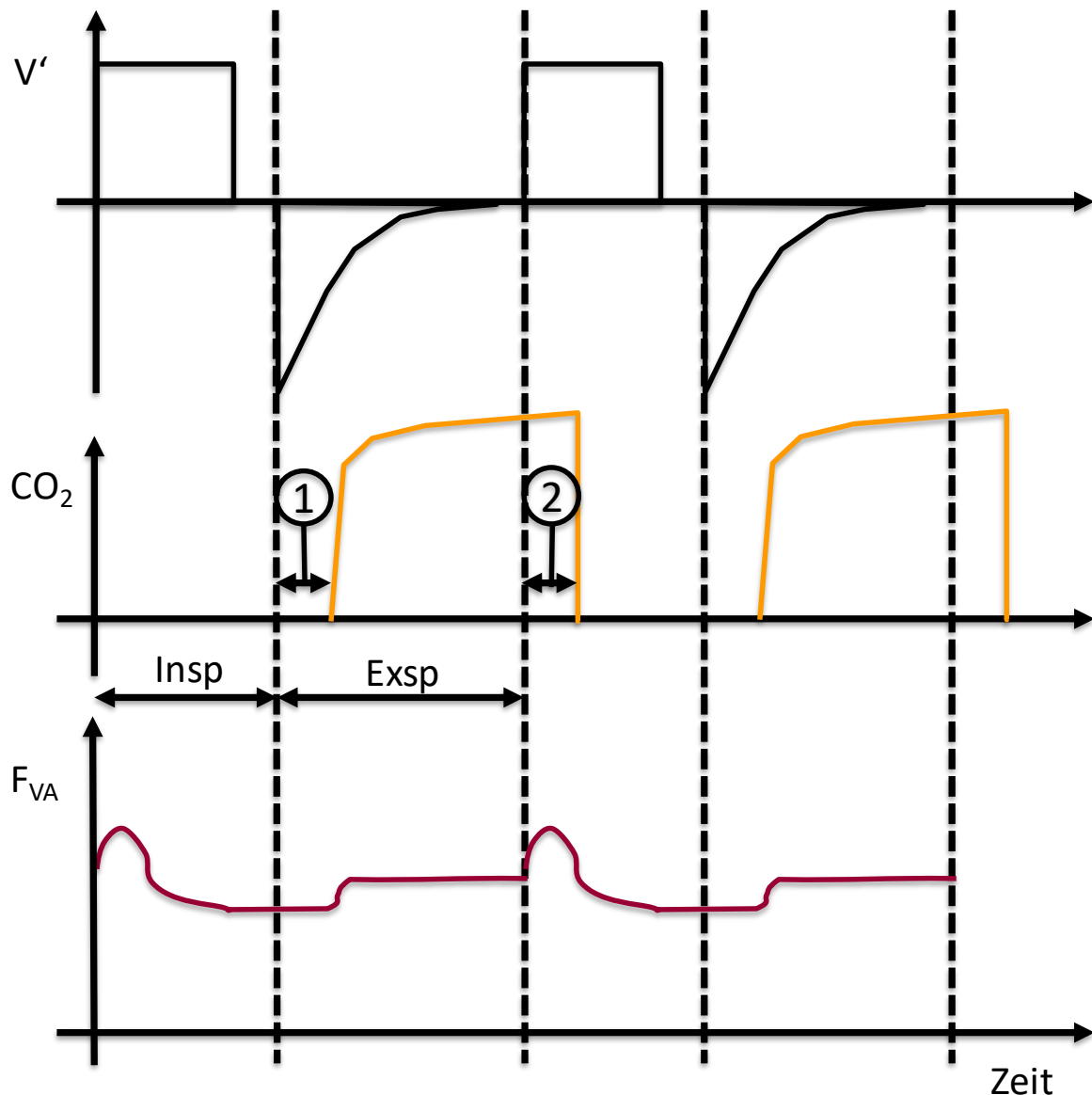


Abb. 5: Atemgasfluss (V') während Inspiration (Insp) und Expiration (Exsp), sowie Echtzeitkurven der Konzentrationen von Kohlendioxid (CO_2) und Anästhetikum (F_{VA}) über der Zeit. Aufgrund des Patiententotraumes (1) ist zu Beginn der Ausatmung noch kein CO_2 messbar. Ebenso ist aufgrund des Gerätetotraumes des AnaConDa-Systems (2) der Abfall der CO_2 -Konzentration in die Inspiration verschoben. Dies führt zu einer Fehlinterpretation der Anästhetika-Spitzenkonzentration als endtidale Konzentration. Die vom Patienten ausgeatmete Anästhetika-Konzentration ist als Plateau für das Auge gut erkennbar.

Die Falschzuordnung der VA -Konzentration zu den Atemphasen wurde mit mehreren Herstellern von Gasmonitoren besprochen. Aufgrund der damals kleinen Anwenderzahl schien eine Zulassung eines Gasmonitors mit geänderten Algorithmus jedoch nicht profitabel.

Originalarbeit 3:

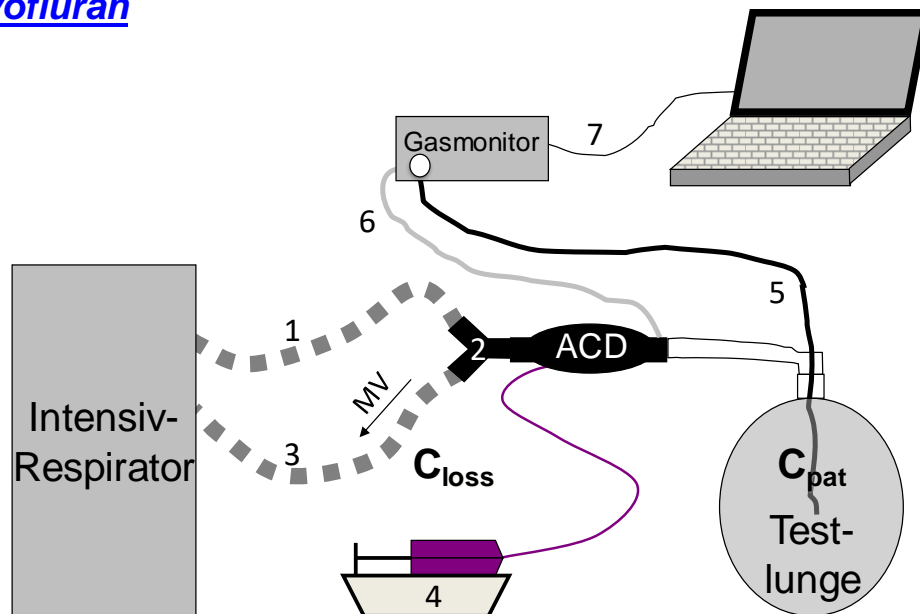
Technische Leistung (Effizienz) und Reflexionskapazität des Anaesthetic Conserving Device in einer Laborstudie mit Isofluran und Sevofluran

Abb. 6: Versuchsaufbau zu Originalarbeit 3. Ein Intensivrespirator wurde mit dem AnaConDa-System (ACD) und mit einer Testlunge verbunden. 1=Inspirationsschlauch, 2=Y-Stück, 3=Expirationsschlauch, 4=Spritzenpumpe mit flüssigem Isofluran, 5=Gasprobenschlauch, 6=Probengasrückführung, 7=Datenverbindung zum PC, MV=Minutenvolumen, C_{loss} =Verlustkonzentration, C_{pat} =Patientenkonzentration.

In dieser Laborstudie haben wir erstmals die Reflexionseigenschaften des AnaConDa-Reflektors beschrieben. Das Medizinprodukt wurde zwischen Y-Stück und Testlunge eingefügt (Abb. 6). Die Testlunge wurde von einem Intensivrespirator im Volumenkontrollierten Modus beatmet. Die Isofluran- bzw. Sevofluran-Infusionsrate und die Beatmungsparameter Atemfrequenz und Tidalvolumen wurden variiert. Ziel war es, die Konzentrationen auf beiden Seiten des Reflektors einander gegenüber zu stellen. Die Patientenkonzentration C_{pat} wurde über einen bis in die Mitte der Testlunge vorgeschobenen Gasprobenschlauch in der Mitte derselben bestimmt. Als schwieriger erwies sich die Bestimmung der Konzentration auf der patientenabgewandten Seite des Reflektors. Diese haben wir C_{loss} genannt. C_{loss} war sehr niedrig und fluktuierte während des Atemzyklus. Eine Mittelung über die Ausatmung war nicht möglich, da sich der Ausatemfluss nicht konstant, sondern exponentiell abnehmend darstellt.

In unserem Experimentalansatz haben wir C_{loss} daher berechnet: Im Gleichgewichtszustand wird dem System genauso viel Anästhetikum zugeführt wie verloren geht. Die Zufuhr können wir aus der Spritzenpumpenrate berechnen: Aus einem Milliliter flüssigem Isofluran (pro Minute) werden 219 ml Isoflurandampf (pro Minute). Dieser verteilt sich im ausgeatmeten Atem(minuten)volumen. Dampfvolumen geteilt durch Atemvolumen ergibt die Konzentration.

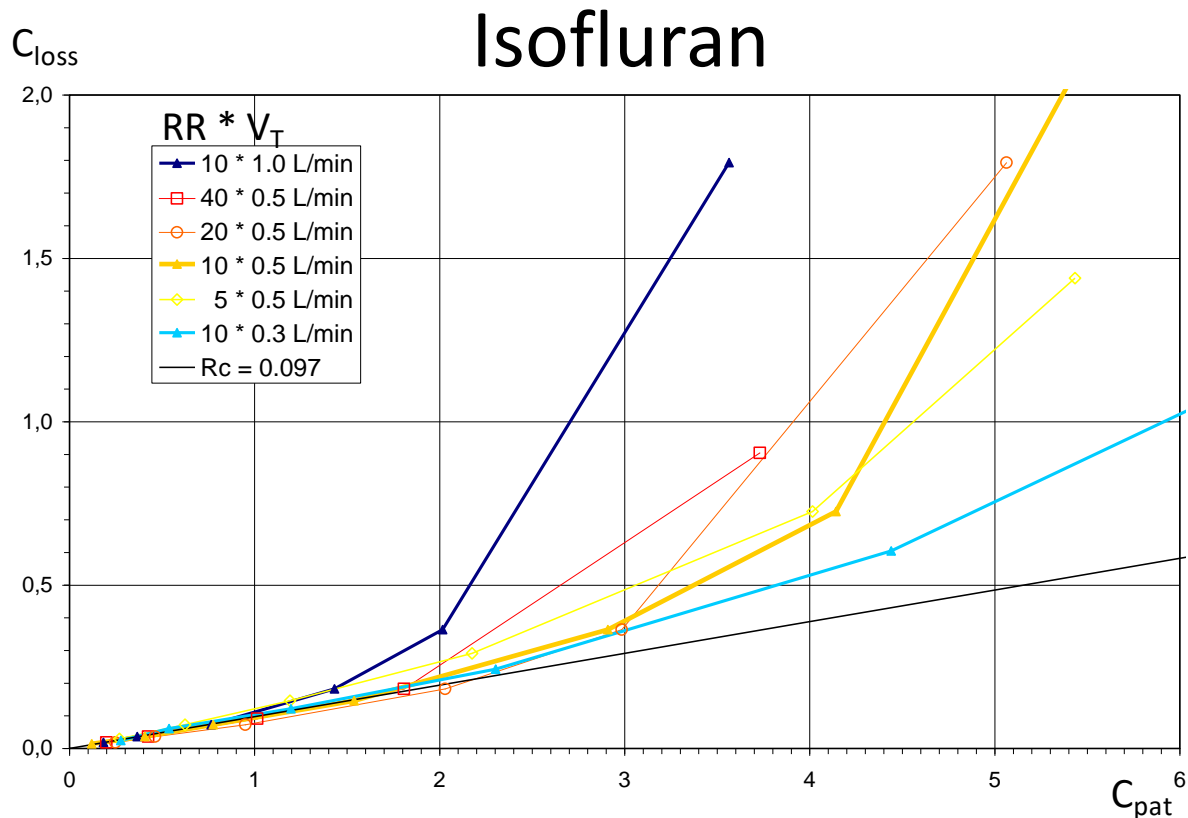


Abb. 7: Die „Verlustkonzentration“ C_{loss} auf der Respirator-Seite des Reflektors, aufgetragen gegen die „Patientenkonzentration“ C_{pat} in der Testlung. Die Kurven wurden ermittelt unter volumenkontrollierter Beatmung mit verschiedenen Atemfrequenzen (*respiratory rate*, RR) und Tidalvolumina (V_T). C_{loss} ist gegenüber C_{pat} sehr klein, die schwarze Linie beschreibt ein Verhältnis von 1 : 10.

Die Ergebnisse waren für Isofluran und Sevofluran nahezu identisch (Abb. 7). Im klinisch relevanten Bereich waren die Konzentrationen auf der Patientenseite (C_{pat}) zehnmal größer als auf der Respiratorseite (C_{loss} , schwarze Linie im Diagramm). Das bedeutet, dass 90% der ausgeatmeten Moleküle im Reflektor hängenbleiben und anschließend wieder eingeatmet werden. Diese Maßzahl, Anteil der wiedereingeatmeten an den in einem Atemhub ausgeatmeten Molekülen, haben wir in späteren Publikationen **Reflexionseffizienz (RE)** genannt.

Andererseits zeigt Abbildung 7, dass bei höheren Spritzenpumpenraten mit resultierend höheren Konzentrationen C_{pat} , C_{loss} überproportional ansteigt. Das bedeutet, dass die RE sinkt und dass mehr Moleküle durch den Reflektor verloren gehen. Diesen Effekt haben wir als **spill over** bezeichnet. *Spill over* tritt bei hohen Tidalvolumina (V_T 1000 ml, dunkelblaue Kurve im Diagramm) früher auf als bei niedrigen (V_T 300ml, hellblaue Kurve). Demgegenüber spielt die Atemfrequenz keine größere Rolle (rote, orange und gelbe Kurven).

Multipliziert man das Tidalvolumen mit der Patientenkonzentration, so erhält man das in einem Ausatemhub enthaltene Dampfvolumen. Es zeigt sich, dass die RE bis zu einem Dampfvolumen von etwa 10 ml Isofluran- oder auch Sevoflurandampf bei 90% bleibt, darüber hinaus aber drastisch abfällt. Dies entspricht z.B. 1 Vol% in 1000 ml V_T oder 2 Vol% in 500 ml V_T . Hierfür haben wir den Begriff **Reflexionskapazität** eingeführt.

Originalarbeit 4:

Vorhersagekraft eines pharmakokinetischen Modells zur manuellen Steuerung der Sevofluran-Infusionsrate in Verbindung mit dem Anaesthetic Conserving Device

Die Arbeitsgruppe um Prof. Belda, Valencia, Spanien, entwickelte ein einfaches pharmakokinetisches Modell, um eine bestimmte Sevofluran-Zielkonzentration in der Ausatemluft über die Sevofluran-Infusionsrate anzusteuern. Das Modell berücksichtigt zum einen die Anästhetika-Aufnahme durch den Organismus (*Uptake*), zum anderen die Anästhetika-Verluste über den Reflektor. Das *Uptake* hängt von der Konzentration und der Größe des Organismus ab und verringert sich im Verlauf der Zeit. Zur Vorhersage des *Uptake* wurde ein Neun-Kompartiment-Modell zugrunde gelegt mit dem Körpergewicht als Berechnungsgrundlage. Die Anästhetikaverluste über den Reflektor hängen in erster Linie vom Atemminutenvolumen ab und bleiben über die Zeit konstant. Im klinisch relevanten Bereich lassen sich diese Verluste anhand der Daten aus OA3 berechnen als:

$$V_{\text{lost}} = AF \times V_T \times C_{\text{Pat}} \times (1 - RE)$$

Gleichung 1: Formel zur Berechnung der Anästhetika-Verluste: V_{lost} =Verlust an Anästhetikum-Dampf-Volumen durch den Reflektor [ml/min]; AF=Atemfrequenz [/min]; V_T =Tidalvolumen [ml]; C_{Pat} =Patientenkonzentration [Vol%/100]; RE=Reflexionseffizienz [Fraktion]. Der mittlere Teil des Produktes, $V_T \times C_{\text{Pat}}$, beschreibt das Dampfvolumen in einem Ausatemhub. Überschreitet dieses eine gewisse Schwelle, so nimmt RE ab. Darunter, im klinisch relevanten Bereich, stellt RE eine Konstante dar.

Für das pharmakokinetische Modell gibt man die Zielkonzentration, die gewünschte Induktionszeit bis zum Erreichen der Zielkonzentration, sowie das Atemminutenvolumen und das Körpergewicht des Patienten in ein Excel-Spreadsheet ein. Das Modell liefert daraufhin Infusionsraten für die Induktion und für jede Stunde danach. In einer klinischen Studie wurde die Vorhersagekraft dieses Modells an 50 Patienten überprüft, die auf der Intensivstation sediert wurden. Bei 15 Patienten wurde eine Zielkonzentration von 1 Vol%, und bei 15 eine von 1,5 Vol% über insgesamt 6 Stunden angesteuert. Bei weiteren 20 Patienten wurde zunächst eine Zielkonzentration von 0,7 Vol% angesteuert, diese wurde anschließend um 0,3 Vol% erhöht und dann wieder um 0,3 Vol% gesenkt.

Aus der Abweichung der gemessenen Konzentration vom Zielwert (*performance error*, PE) wurden die Messgenauigkeit (*accuracy*: Median der Absolutwerte des PE) und die systematische Abweichung (*bias*: Median des PE) berechnet. Beide Parameter belegten eine deutlich bessere Vorhersagekraft des zugrunde gelegten pharmakokinetischen Modells als vergleichbare Modelle einer *target controlled infusion* bei intravenösen Anästhetika.

Originalarbeit 5:

Reflexionseffizienz für Desfluran bei zwei kommerziell erhältlichen Reflektoren

In dieser Studie haben wir in einem Versuchsaufbau analog zu OA3 die Reflexionseigenschaften zweier Reflektoren für Desfluran beschrieben. Wenngleich Desfluran aufgrund seines niedrigen Siedepunktes mit dem AnaConDa-System nicht *verabreicht* werden kann, so lag die Vermutung nahe, dass Desfluran sehr wohl *reflektiert* werden würde. In der Zwischenzeit war mit MIRUS™ (TIM Medical, Andernach) ein weiteres Reflexionssystem im Markt eingeführt worden. MIRUS kann auch Desfluran applizieren. Somit bot es sich an, die beiden Systeme in Bezug auf ihre Reflexionseigenschaften für Desfluran zu vergleichen. Abb. 8 zeigt den Versuchsaufbau.

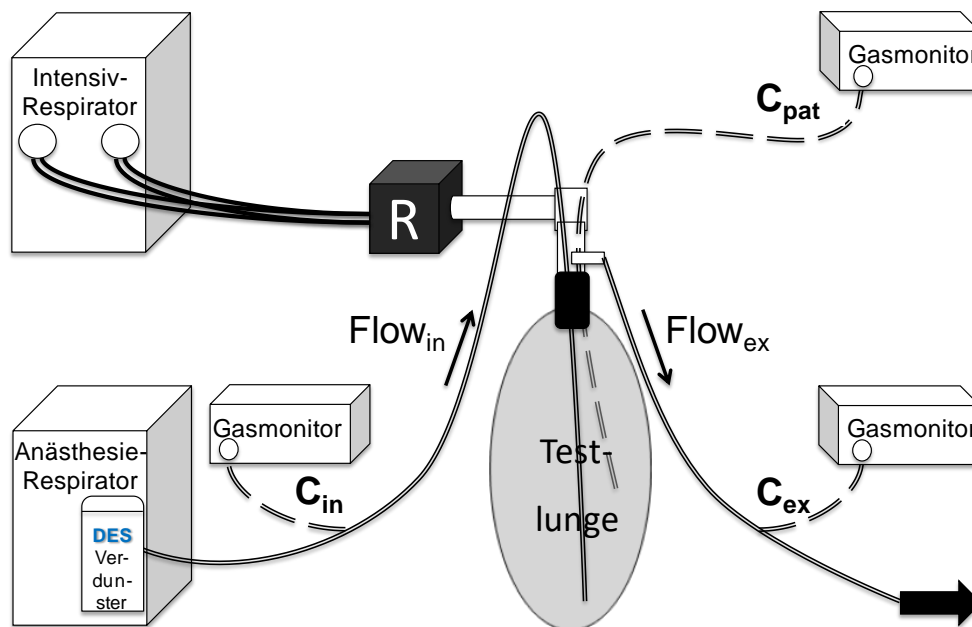


Abb. 8: Versuchsaufbau zu Originalarbeit 5. Ein Intensivrespirator wurde mit dem jeweiligen Reflektor (R: AnaConDa oder MIRUS) und mit der Testlunge verbunden. Von einem Anästhesierespirator wurde Frischgas ($Flow_{in}$) mit Desfluran (C_{in}) bis in die unteren Anteile der Testlunge eingeleitet, am Hals der Testlunge wurde mit dem gleichen Fluss ($Flow_{ex}$) Atemgasgemisch wieder abgesaugt und auch hier die Desfluran-Konzentration bestimmt (C_{ex}). Ebenso wurde die Konzentration in der Testlunge (C_{pat}) gemessen und die Reflexionseffizienz ermittelt.

Um nur die Reflexionseigenschaften isoliert zu betrachten, haben wir bei beiden Systemen die Desfluran-Zufuhr in gleicher Weise gestaltet: Mit einem konstanten Fluss von 2 L/min wurde Atemgas von einem Anästhesierespirator über einen Desfluran-Verdunster in die untere Testlunge eingeleitet. Um andererseits einen Netto-Ausstrom von Atemgas über den Reflektor zu vermeiden, wurde am Hals der Testlunge mit der gleichen Flussrate Atemgasgemisch wieder abgesaugt. In beiden Gasgemischen wurde die Desfluran-Konzentration gemonitort. Die Differenz der Desflurankonzentration multipliziert mit dem Gasfluss von 2 L/min ergab also das pro Zeiteinheit zugeführte Volumen an Desflurandampf.

Hieraus und aus der gemessenen Konzentration in der Testlunge (C_{pat}) wurde, analog zu OA3, die Reflexionseffizienz (RE) berechnet.

Zusätzlich wurde die RE auf eine andere Weise bestimmt: Nach Aufsättigung der Testlunge wurden die Desfluranzufuhr ebenso wie die Absaugung am Testlungenhals gestoppt. Die Auswaschkurve aus der Testlunge wurde aufgezeichnet, eine Exponentialfunktion angenähert, und hieraus die RE berechnet. Eine Bland-Altman Analyse zeigte eine gute Übereinstimmung der Messergebnisse beider Messverfahren.

Es zeigte sich, dass die RE des AnaConDa-Reflektors größer war als die des MIRUS-Reflektors (Abb. 9). Erneut zeigte sich eine Abhängigkeit vom ausgeatmeten Dampfvolumen: Für AnaConDa lag RE um die 90% bis zu einem Dampfvolumen von etwa 15 ml und über 80% bis zu einem Dampfvolumen von etwa 40 ml. Dies wäre für klinische Belange ausreichend (z.B. bis zu 4 Vol% in 1000 ml Tidalvolumen). Für MIRUS war die RE um die 90% lediglich bis zu einem Dampfvolumen von 5 ml und über 80% bis zu einem Dampfvolumen von 12 ml.

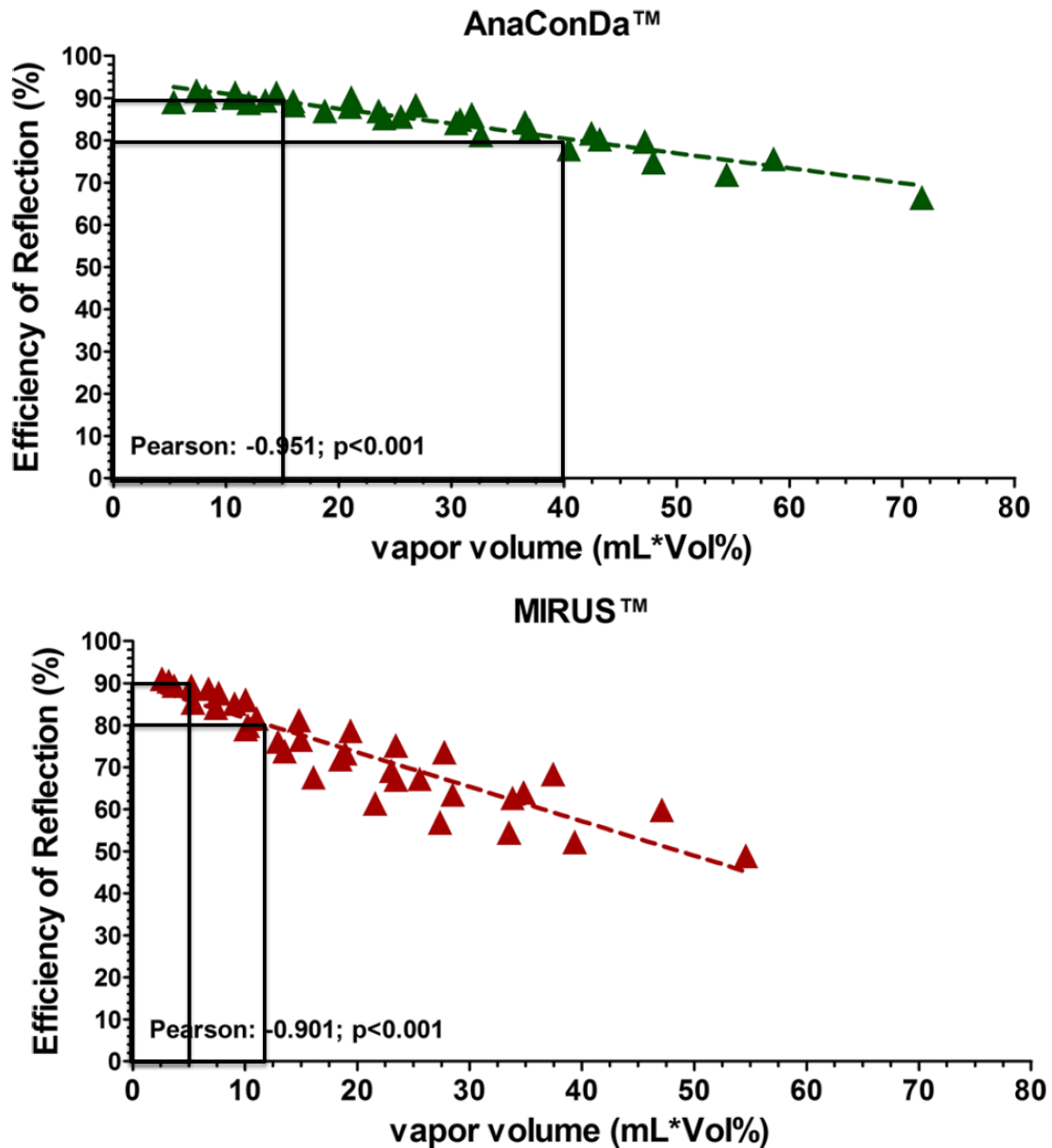


Abb. 9: Reflexionseffizienz (*efficiency of reflection*) der beiden kommerziell erhältlichen Reflektoren AnaConDa und MIRUS für Desfluran, aufgetragen über dem in einem Ausatemhub enthaltenen Desfluran-Dampfvolumen (*vapor volume*).

Die Studie zeigt, dass Desfluran trotz seines niedrigen Siedepunktes mit hoher Effizienz reflektiert werden kann. Klinisch wünschenswert wäre ein Reflexionssystem, welches wie MIRUS die Verabreichung von Desfluran ermöglicht, jedoch mit verbesserten Reflexionseigenschaften.

Originalarbeit 6:

Volumetrischer und reflektiver Totraum von Anästhetika-Reflektoren unter verschiedenen Bedingungen

Bereits bei der Erstbeschreibung eines Anästhetika-Reflektors auf Zeolith-Basis wurde eine beträchtliche CO₂-Reflexion festgestellt, so dass die Autoren von einer Anwendung am Menschen absahen.¹⁴ Spätere Publikationen machten auf eine erhebliche CO₂-Reflexion auch durch das AnaConDa-System aufmerksam, dessen Reflektor aus aktivierten Karbonfasern besteht.^{17–19}

In OA6 wurde die CO₂-Elimination von AnaConDa und MIRUS unter verschiedenen Bedingungen an einer Testlunge gemessen und mit einem herkömmlichen Befeuchtungsfiter (HME, *heat moisture exchanger*, internes Volumen 35 ml) verglichen.

Patienten-Totraum (*patient dead space*):

- Anatomischer Totraum (*anatomical dead space*)
- Alveolärer Totraum (*alveolar dead space*)

Geräte-Totraum (*device dead space*):

- Volumetrischer Totraum (*volumetric dead space*)
- Reflektiver Totraum (*reflective dead space*)

Begriffsmatrix 1: Patienten- und Gerätetotraum.

Eine Behinderung der CO₂-Abatmung lässt sich als Totraum beschreiben (Begriffsmatrix 1). Beim Patienten unterscheidet man den *anatomischen* (Luftwege bis zu den Lungenalveolen) und den *alveolären Totraum* (durch nicht durchblutete Alveolen).

Auf der Geräteseite wird der Totraum zunächst einmal durch das innere Volumen aller Medizinprodukte bestimmt, die zwischen dem Patienten und dem Y-Stück der Beatmungsschläuche eingefügt werden. Hierzu zählen Endotrachealtubus (18 ml), Tubusverlängerung (ca. 20 ml), Vernebler, HME und eben ggf. ein Anästhetikareflektor. Sowohl AnaConDa als auch MIRUS beinhalten bereits einen HME. Beide haben einen **volumetrischen Geräte-Totraum** (*volumetric device dead space*) von 100 ml.

Das Ausmaß der CO₂-Reflexion lässt sich quantifizieren, indem man das Volumen bestimmt, um welches das Atemzugvolumen vergrößert werden muss, um – bei sonst gleichen Bedingungen – die CO₂-Konzentration im Normbereich zu halten. Für dieses Volumen haben wir den Begriff **reflektiver Geräte-Totraum** (*reflective device dead space*) eingeführt. Zusammen mit dem volumetrischen ergibt sich der gesamte, durch das Medizinprodukt verursachte Totraum (*total device dead space*).

Es zeigte sich, dass der reflektive Totraum sehr stark von den Untersuchungsbedingungen abhängt. Unter Trockenbedingungen im Labor (*ambient pressure temperature, ATP*) war er wesentlich höher als unter Körperbedingungen (*body temperature pressure saturated, BTPS*). Unter Hinzunahme von Isofluran 0,4 Vol% (ISO-0.4) bzw. 1,2 Vol% (ISO-1.2), sank er weiter ab. Tabelle 1 zeigt die gemessenen Werte.

	ATP	BTPS	ISO-0.4	ISO-1.2
MIRUS	92	25	25	25
AnaConDa	198	58	35	25

Tabelle 1: Reflektiver Geräte-Totraum von AnaConDa und MIRUS unter verschiedenen Bedingungen in [ml].

Originalarbeit 7:

Ein neues Gerät zur Zielwert-gesteuerten Verabreichung und Reflexion von Desfluran – Mirus™

Seit 2014 – zehn Jahre nach der Markteinführung von AnaConDa™ – steht mit MIRUS™ ein weiteres Anästhetika-Reflexionssystem zur Verfügung, welches in Kombination mit einem Intensivrespirator für die Inhalative Sedierung auf Intensivstationen genutzt werden kann. MIRUS umfasst ein komplettes Beatmungs- und Gasmonitoring, sowie alle notwendigen Komponenten für Applikation und Reflexion von VA in einem System (Abb. 10).

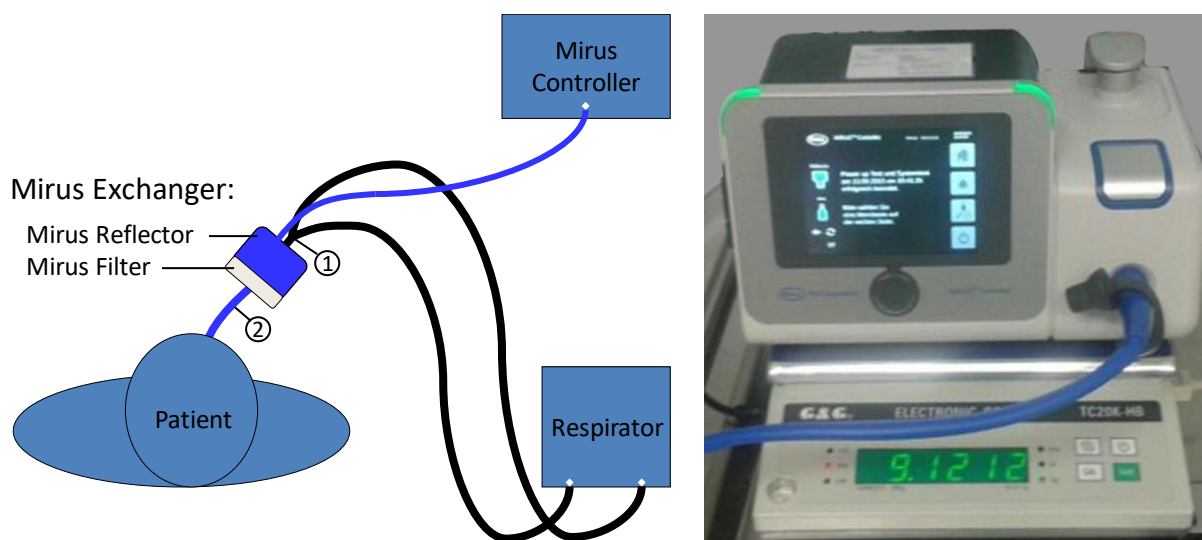


Abb. 10: Das MIRUS-System. Links Anwendungsschema, rechts Kontrolleinheit (*MIRUS Controller*), auf Waage stehend. Der *Controller* wird über ein Multilumenkabel (blaue Linie) mit dem würfelförmigen *Exchanger* verbunden. Dieser wird zwischen Y-Stück (1) und Endotrachealtubus (2) eingefügt. Er besteht aus zwei Teilen: Der *MIRUS Filter* entspricht einem Bakterien- und BefeuchtungsfILTER, der separat ausgetauscht werden kann. Im *MIRUS-Reflector* werden Beatmungsdruck, -fluss und Gaskonzentrationen gemessen, sowie Anästhetikum-Sattdampf eingespritzt und Anästhetikum reflektiert.

Im Unterschied zu AnaConDa zeichnet sich MIRUS durch folgende Merkmale aus:

1. Korrekte Zuordnung der VA-Konzentrationen zu den Atemphasen durch Messung des Atemgasflusses, damit zuverlässige Bestimmung der endtidalen Konzentration;
2. frühinspiratorische Einspritzung des VA als Sattdampf;
3. Steuerung der VA-Konzentration auf einen, als altersadjustierte MAC-Fraktion einstellbaren Zielwert;
4. Autopumping ist ausgeschlossen;
5. Verabreichung von Isofluran, Sevofluran, aber auch von Desfluran möglich.

In dieser Erstbeschreibung des Systems an einer Testlunge konnten wir die exakte Bestimmung der endtidalen VA-Konzentration durch Messung mit einem externen Gasmonitor zeigen. Obwohl wir einen kurzzeitigen, hohen Inspirationsfluss verwendeten,

fand die VA-Applikation auch bei hohen Zielkonzentrationen immer genau während der inspiratorischen Flussphase statt. Dies gewährleistet einen raschen Transport des Anästhetikums in die Lungen und könnte somit zur Effizienzsteigerung beitragen.

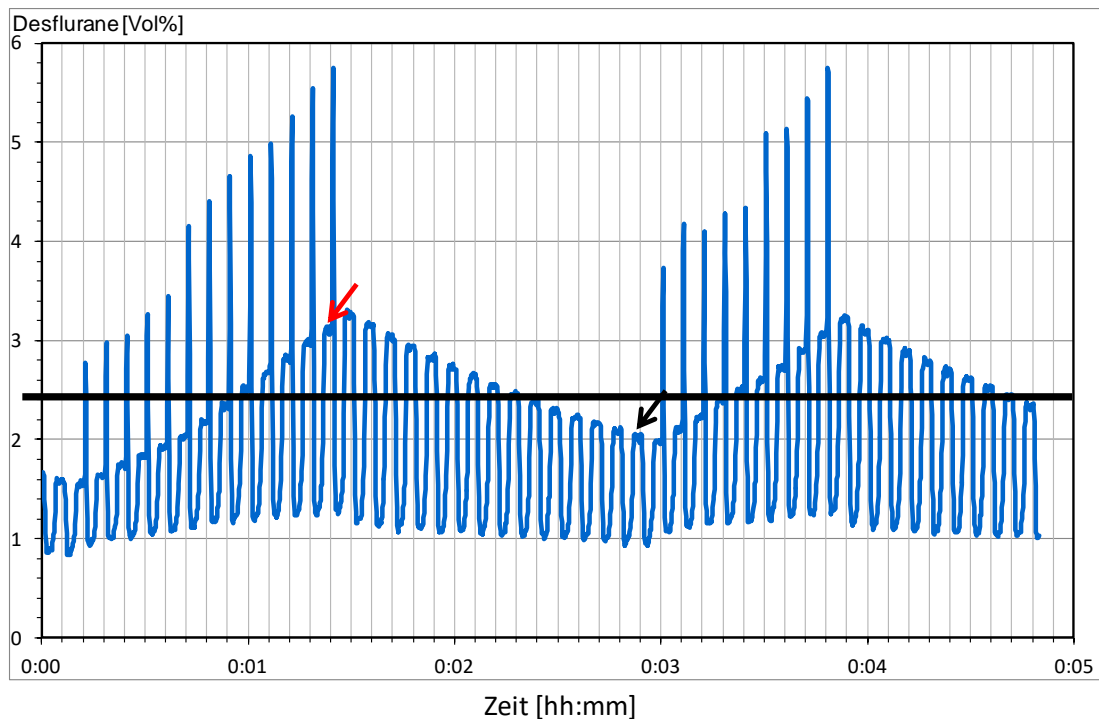


Abb. 11: Zielwertsteuerung des volatilen Anästhetikums durch MIRUS™. Die Abbildung zeigt die mit einem externen Gasmonitor nachgemessene Desflurankonzentration in hoher Auflösung über einen Zeitraum von fünf Minuten. Die schwarze Gerade gibt den eingestellten Zielwert an. Die endtidalen Konzentrationen, als Plateaus in jedem Atemzug gut erkennbar, undulieren um den Zielwert. Die Spikes zeigen die frühinspiratorischen Satt dampf-Injektionen an. Bei einer Zielwertüberschreitung um 30% erfolgt die letzte Injektion (roter Pfeil). Daraufhin fällt die endtidale Konzentration bis auf 87% des Zielwertes ab (schwarzer Pfeil). Danach beginnt der nächste Steuerzyklus. Die Talwerte geben die end-inspiratorischen Konzentrationen an. Ihr starker Abfall gegenüber dem expiratorischen Plateau ist Hinweis auf die mäßige Effizienz des Reflektors.

Abb. 11 gibt Hinweise auf den Steueralgorithmus: Es erfolgt eine Serie von VA-Injektionen (*Spikes*) in jeden Atemhub, bis der Zielwert (schwarze Gerade) um etwa 30% überschritten ist. Dann unterbleiben die Injektionen bis der Zielwert um einen bestimmten Betrag unterschritten ist. Danach beginnt ein neuer Steuerzyklus. Ein Zyklus dauert ca. 2,5 Minuten, auch bei unterschiedlichen Einstellungen. Wir gehen davon aus, dass die Schwankungen der endtidalen Konzentration abgemildert werden, bevor sie das Gehirn erreichen. Schwankungen der Sedierungstiefe während des Steuerzyklus wurden nicht beobachtet, weder klinisch, noch durch elektroenzephalographische Verfahren.

Aufgrund der geringeren Potenz von Desfluran werden höhere Konzentrationen benötigt. Um den Verbrauch zu senken, wären eine höhere Effizienz und Kapazität des Reflektors wünschenswert. Durch Einsetzen des reflektierenden Kohlenmaterials aus AnaConDa in den MIRUS-Reflektor konnten wir den mit Hilfe einer Präzisionswaage ermittelten Verbrauch halbieren.

Originalarbeit 8:

**AnaConDa™ und Mirus™ zur Intensivsedierung:
24 h Desfluran versus Isofluran bei einer Patientin**

In diesem Fallbericht einer Patientin, die sich zur Behandlung eines schweren ARDS einer kontinuierlichen Lateralrotationstherapie über mehrere Tage unterzog, verglichen wir die Anästhetika-Elimination und das Aufwachen nach jeweils 24-stündiger Anwendung von Desfluran und von Isofluran in einem Sedierungsfenster (Abb. 12).

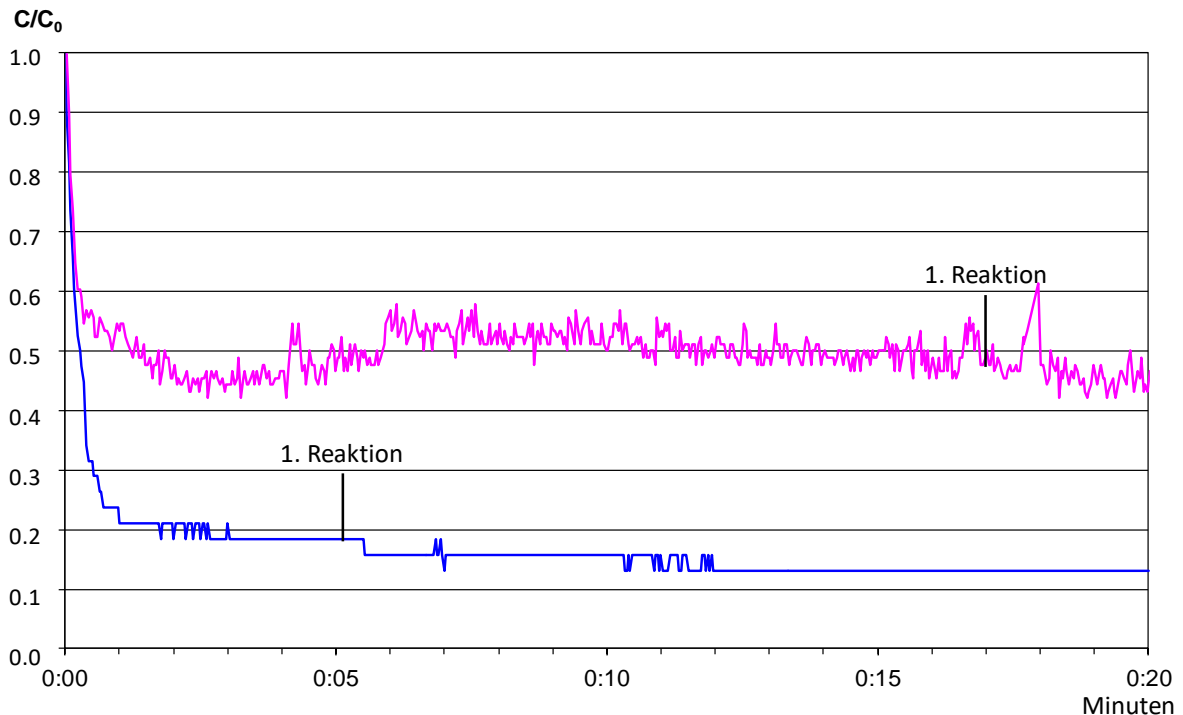


Abb. 12: Anästhetika-Auswasch und Aufwachzeiten nach jeweils 24 h Sedierung mit Desfluran (blaue Kurve) bzw. Isofluran (violette Kurve) bei einer Patientin. Die endtidale Desflurankonzentration fällt binnen einer Minute auf 20% der Ausgangskonzentration (C_0), die Isoflurankonzentration fällt langsamer ab und verharrt bei 50% der Ausgangskonzentration während des Beobachtungszeitraumes von 20 Minuten. Die Patientin zeigte erste Reaktionen auf Ansprache nach 5 Minuten unter 0,7 Vol% Desfluran und nach 17 Minuten unter 0,44 Vol% Isofluran.

Das Patientenbeispiel zeigt das wesentlich schnellere Abfluten von Desfluran auch nach 24-stündiger Anwendung im Vergleich zu Isofluran. Dies äußerte sich zugleich in einer deutlich kürzeren Aufwachzeit. Die erstmals beschriebene Anwendung von Desfluran mit dem MIRUS bei einer kritisch kranken Patientin verlief ohne wesentliche technische Probleme. Allerdings war der Desfluranverbrauch mit 1291 ml gegenüber 96 ml Isofluran (appliziert mit dem AnaConDa-System) sehr hoch. Eine Fortführung der Therapie erschien aus Kostengründen in der klinischen Praxis nicht realisierbar.

Originalarbeit 9:

Halbierung des Totraums von AnaConDa:
Evaluation eines neuen klein-volumigen Anästhetikareflektors
an einer Testlunge

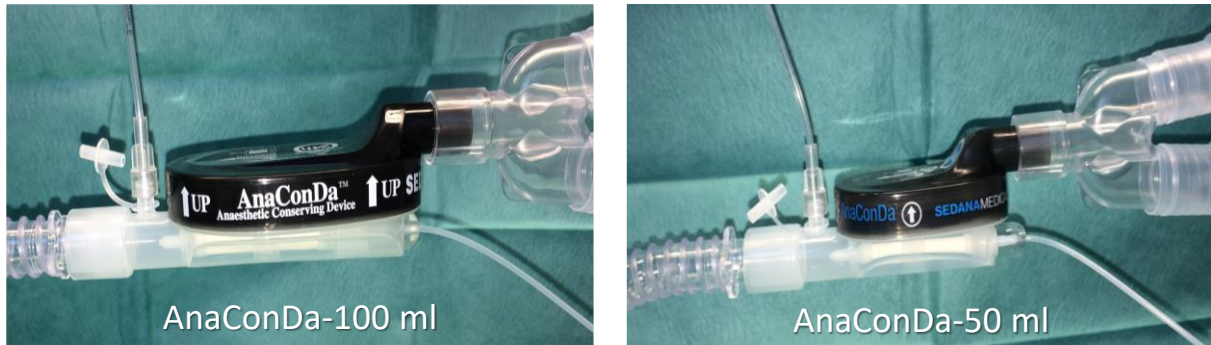


Abb. 13: AnaConDa-100 ml (100 ml internes Volumen) und AnaConDa-50 ml (50 ml internes Volumen) im Größenvergleich.

Mit AnaConDa-50 ml ist seit Ende des Jahres 2017 eine verkleinerte Version des klassischen AnaConDa-Reflektors auf dem Markt erhältlich. Abb. 13 zeigt die beiden Medizinprodukte im Größenvergleich. In dieser Arbeit wurde AnaConDa-50 ml erstmals beschrieben und an einer Testlunge mit dem Vorgänger-Produkt verglichen. Neben dem um 50 ml kleineren volumetrischen Totraum zeigte sich auch der reflektive Totraum unter klinischen Bedingungen um weitere 15 ml geringer, so dass das Tidalvolumen um insgesamt etwa 65 ml verkleinert werden kann. Dies ist gerade für kleine Patienten und für die lungenprotektive Beatmung von Patienten mit ARDS von großer Bedeutung. Demgegenüber zeigte sich die Effizienz des verkleinerten Reflektors für klinische Belange als ausreichend. Sie lag bei einem Tidalvolumen von 500 ml bis 0,4 Vol% Isofluran bei über 80%.

Originalarbeit 10:

**Halbierung des Totraums von AnaConDa:
Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen, klein-volumigen
Anästhetikarefektor bei kritisch kranken Patienten
– ein Qualitätssicherungsprojekt**

In dieser *Cross-over*-Studie wurden 10 kritisch kranke Patienten, die über einen Endotrachealtubus mit Unterstützung des Beatmungsgerätes spontan atmeten und mit Isofluran sediert waren, zunächst mit AnaConDa-100 ml, und dann mit AnaConDa-50 ml therapiert. Die Beatmungseinstellungen blieben unverändert und die Patienten atmeten mit gleicher Atemfrequenz weiter, verringerten aber ihr Tidalvolumen im Durchschnitt um 66 ml. Es kam zu einem geringfügigen Abfall der endtidalen Isoflurankonzentration, die sehr niedrigen Isofluran-Infusionsraten (im Mittel 3 ml/h) mussten aber in keinem Fall erhöht werden. Klinisch wie auch elektroenzephalographisch mit dem Narkotrend-Monitor (Narkotrend Gruppe, Hannover) konnte keine Veränderung der Sedierungstiefe festgestellt werden. In der Beurteilung durch die Pflegekräfte zeigte sich die Handhabung des verkleinerten Reflektors sicher und in gewohnter Weise, 9 von 10 bevorzugten die neue Variante und setzten die Sedierung damit fort, nicht zuletzt aufgrund des geringeren Gewichtes mit weniger Zug am Endotrachealtubus.

Originalarbeit 11:

Inhalative Sedierung bei Patienten mit ARDS während Extrakorporaler Membranoxygenierung

In dieser Arbeit beschreiben wir die Anwendung der Inhalativen Sedierung mit dem AnaConDa-100ml-System bei sechs Patienten mit *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) unter veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung (vvECMO).

Nach Initiierung der vvECMO-Therapie wurden Propofol bzw. Midazolam abrupt gestoppt, die Isofluran-Sedierung begonnen und die Opioiddosis reduziert. Die Beatmung wurde initial mit sehr kleinen Tidalvolumina, teilweise unter 100 ml durchgeführt. Dennoch war die Anflutung des Isofluran nach Abstellen der intravenösen Sedierung unproblematisch. Die Patienten blieben tief sediert. Nur sehr niedrige Isofluran-Infusionsraten zwischen 1 und 3 ml/h waren erforderlich. Dies liegt darin begründet, dass die heute verwendeten Polymethylpenten(PMP)-Oxygenatormembranen durchlässig sind für CO₂, jedoch nicht für VA. Folglich können VA nur über die Patientenlunge mit typischerweise sehr niedrigem Atemminutenvolumen abgeatmet werden, und sie werden zusätzlich vom Anästhetika-reflektor zurückgehalten.

Allerdings ist die Messung der endtidalen Konzentration mit einem Gasmonitor zwischen AnaConDa und Patient unzuverlässig, da unter vvECMO-Therapie der anatomische Totraum des Patienten u.U. größer ist als das Tidalvolumen. Das Monitoring der Sedierungstiefe musste daher mit klinischen Methoden erfolgen. Nach der *Richmond Agitation Sedation Scale* zeigten die Patienten Sedierungsscores von -4 bis -5, alle zeigten jedoch Reaktionen beim endotrachealen Absaugen.

Alle Patienten blieben hämodynamisch stabil, bei 5 von 6 konnte die Katecholamindosis reduziert werden. Binnen weniger Stunden begannen alle Patienten mit geringer Druckunterstützung spontan zu atmen. Dies führte trotz Reduktion der Beatmungsdruckamplitude (*driving pressure*) zu einer Zunahme des Tidal- und Atemminutenvolumens. Oxygenierung und Kohlendioxidelimination besserten sich im Verlauf unter der vvECMO-Therapie.

Originalarbeit 12:

Inhalative Sedierung bei Patienten mit ARDS während kontinuierlicher Lateralrotationstherapie

Bei der kontinuierlichen Lateralrotationstherapie (KLRT) werden auf dem Rücken liegende Patienten in einem Spezialbett (Rotorest™, Arjohuntleigh, Mainz) um ihre Längsachse jeweils 60° nach links und anschließend 60° nach rechts gedreht. Dies führt dazu, dass die abhängigen Lungenareale, die unter dem Druck des umliegenden Gewebes kollabieren, immer wieder nach oben gebracht werden und wieder belüftet werden können. Die KLRT wird angewandt, wenn eine dorsoventrale Wechsellagerung (Bauchlagerung) etwa bei Schwerverletzten mit mehreren *Fixateurs externes* oder bei adipösen Patienten mit offener Bauchbehandlung nicht möglich erscheint. Die schaukelnde Bewegung ist für Patienten mit Schwindel, Übelkeit und der Angst des Herausfallens verbunden und sehr unangenehm. Daher ist für die Zeit der Behandlung eine tiefe Sedierung erforderlich.

In der retrospektiven Studie haben wir 19 intravenös sedierte mit 19 inhalativ sedierten Patienten unter KLRT verglichen. Bei den inhalativ sedierten Patienten waren tiefere Sedierungsscores nach der *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) dokumentiert worden. Dennoch atmeten 90% der inhalativ sedierten Patienten spontan mit Unterstützung durch das Beatmungsgerät, im Vergleich zu 16% der intravenös sedierten. Da die Druckunterstützung geringer war als der Beatmungsdruck der kontrolliert beatmeten Patienten, bedeutet dies, dass erneut Spitzendruck und *driving pressures* (Beatmungsdruckamplitude) reduziert werden konnten. In beiden Gruppen besserte sich die Lungenfunktion im Verlauf unter der KLRT. Bezüglich der Kreislaufstabilität fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Originalarbeit 13:

Überleben nach Langzeit-Isofluransedierung versus intravenöser Sedierung bei kritisch kranken, operativen Patienten

Zahlreiche prospektive klinische Studien haben die Inhalative Sedierung mit intravenöser Sedierung im Hinblick auf unterschiedliche Fragestellungen verglichen. Viele konnten kürzere Aufwachzeiten oder andere Vorteile der Inhalativen Sedierung feststellen.^{20,21} Die meisten prospektiven Studien schlossen jeweils nur kleine Patientenzahlen ein. Die untersuchten Patienten waren zumeist postoperativ elektive Patienten, die nur kurzzeitig einer Sedierung und Beatmung bedurften und hatten dementsprechend ein gutes Outcome. Prospektive Studien mit kritisch kranken Patienten mit vorhersehbar schlechtem Outcome sind viel schwerer durchführbar. Um einen Mortalitätsunterschied zu zeigen, sind große Patientenzahlen notwendig.

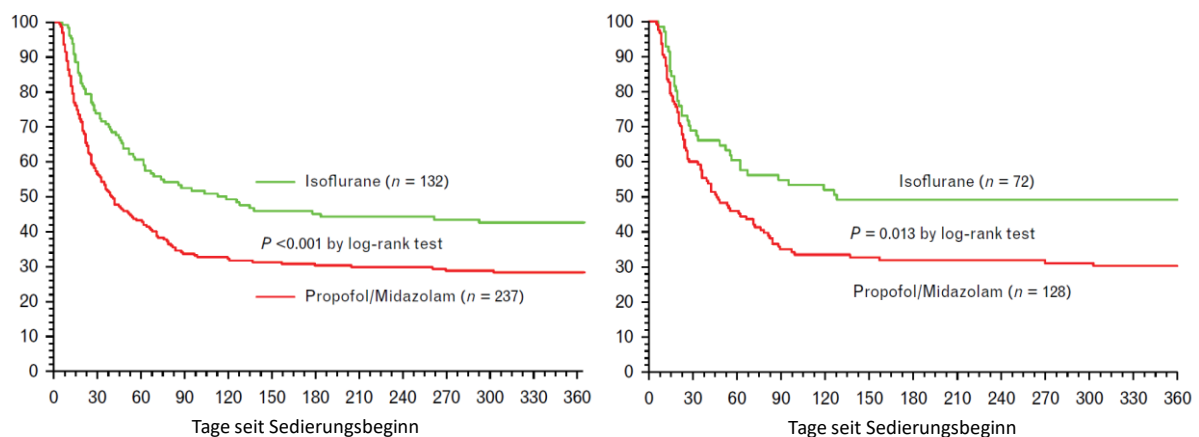


Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurven einer Sechs-Jahres-Kohorte langzeitbeatmeter Intensivpatienten. Dargestellt sind links alle 369 Patienten sowie rechts die 200 in die endgültige Analyse einbezogenen Patienten.

In dieser retrospektiven Studie haben wir alle Patienten analysiert, die in den Jahren 2005 bis einschließlich 2010 auf der operativen Intensivstation des St. Josef-Hospitals, Ruhr-Universität Bochum, behandelt worden waren. 1337 Patienten waren beatmet worden, 369 davon über mehr als 96 Stunden. Die Daten wurden auf drei Arten ausgewertet:

Eine Analyse aller 369 Patienten zeigt eine niedrigere Krankenhaus- und eine niedrigere Ein-Jahres-Mortalität der mit Isofluran sedierten Patienten (Abb. 14, links).

Da die mit Isofluran behandelten Patienten im Durchschnitt jünger waren, wurden alle Patienten über 80 Jahre (93 intravenös sedierte Patienten) und unter 40 Jahren (10 Patienten, überwiegend inhalativ sediert) ausgeschlossen. Ebenso wurden 46 Patienten, die nur spät im Verlauf und nur kurzzeitig Isofluran erhalten hatten, sowie 20 Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, nicht in die zweite Analyse einbezogen. Die verbliebenen 200 Patienten waren in Bezug auf Alter und Krankheitsschwere vergleichbar. Bei diesen

zeigte sich erneut eine signifikant niedrigere Krankenhaus- (40% versus 63%) und Ein-Jahres-Mortalität (50% versus 70%) nach Isofluran (Abb. 14, rechts).

Schließlich wurde an dieser Population das Mortalitätsrisiko durch Isofluran berechnet. Hierbei wurden potentielle Einflussfaktoren auf die Mortalität berücksichtigt, wie Alter, Vorkrankheiten und ein etablierter Score zur Quantifizierung der Krankheitsschwere (*SAPS-II Score, Simplified Acute Physiology Score II*). Abermals zeigte sich ein niedrigeres Sterberisiko durch Isofluran (*odds ratio* [95%-Konfidenzintervall]: Krankenhaus-Mortalität: 0,35 [0,18-0,68], Ein-Jahres-Mortalität: 0,41 [0,21-0,81]).

Kritisch ist anzumerken, dass es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt. Aufgrund der technischen Ausstattung konnten nur zwei Patienten zeitgleich inhalativ sediert werden, so dass nicht alle Patienten die gleiche Chance hatten, mit Isofluran sediert zu werden. Die Entscheidung für die Inhalative Sedierung wurde jeweils durch den behandelnden Arzt zu Beginn der Sedierung getroffen. Der Einfluss eines Selektionsbias erscheint dennoch begrenzt. Zum einen erscheint es schwer, zu Beginn der Sedierung die Mortalität vorauszusagen, zumal die Beobachtung erst vier Tage nach Beginn der Sedierung begann. Zum anderen zeigte sich die Analyse robust, da auch nach Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren auf die Mortalität Isofluran einen Überlebensvorteil zeigte.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Anwendung von Isofluran zur Sedierung bei dieser großen retrospektiven Kohorte kritisch kranker Patienten einer operativen Intensivstation im Vergleich zu intravenösen Medikamenten mit einer Verbesserung des Outcomes assoziiert war.

3. Diskussion

Die Inhalative Sedierung ist so alt wie die Intensivmedizin selbst. Nach ihren bahnbrechenden Erfolgen durch die Überdruckbeatmung bei Polio-Erkrankten in Kopenhagen haben die Altväter der Intensivmedizin Lassen und Ibsen in den 1950er Jahren versucht, an Wundstarrkrampf Erkrankte ebenfalls zu beatmen, bis die Infektion besiegt war. Hierzu waren Muskelrelaxierung und „Allgemeinanästhesie“ mit Halothan und Lachgas erforderlich.²² Seitdem gibt es ein Kontinuum an Fallberichten und Fallserien über Inhalative Sedierung,^{23–26} insbesondere zur Behandlung von Asthma,^{27–29} und therapierefraktärer Epilepsie.^{30–32}

Die erste randomisierte klinische Studie, die die Inhalative Sedierung mit Isofluran mit einer intravenösen Sedierung mit Midazolam verglich, stammt aus dem Jahr 1989.³³ Trotz der immer wieder beschriebenen Vorteile wie schnelleres Aufwachen, raschere Erholung kognitiver Funktionen (OA1),^{33–35} raschere Mobilisierung³⁶ und Krankenhausentlassung³⁷ setzte sich die Inhalative Sedierung nicht in der Breite durch. Dies ist nur durch die damals fehlenden technischen Möglichkeiten einer einfachen Verabreichung von volatilen Anästhetika auf der Intensivstation zu erklären. Die Nachteile der Verwendung klassischer Anästhesie-respiratoren mit Kreisteil auf der Intensivstation wurden eingangs beschrieben (S. 3).

Seit der Publikation *Prolonged Isoflurane Sedation of Intensive Care Unit Patients with the Anaesthetic Conserving Device* von Peter Sackey und Kollegen im Jahr 2004 steht eine technisch einfache, sichere und effektive Möglichkeit der Anwendung volatiler Anästhetika zusammen mit normalen Intensivbeatmungsgeräten zur Verfügung.¹⁶ Seitdem breitet sich die Methode aus.

Aufgrund der einfachen Handhabung haben wir AnaConDa seit Januar 2004 auf der operativen Intensivstation im St. Josef-Hospital, Ruhruniversität Bochum, zunehmend eingesetzt. In einem Erfahrungsbericht (OA2) haben wir neben vielen Vorteilen auch zwei Fallstricke beleuchtet: Bei Verwendung herkömmlicher Gasmonitore mit dem AnaConDa-System werden die endtidalen Konzentrationen unter bestimmten Umständen als zu hoch angezeigt (*Falschzuordnung zu den Atemphasen*). Eine korrekte Anzeige wäre durch einen geänderten Zuordnungs-Algorithmus möglich. Aufgrund der geringen Anwenderzahl erschien die Neuzulassung eines Medizinproduktes für die Hersteller damals jedoch zu aufwendig. Mittlerweile hat sich Dräger Medical (Lübeck) des Problems angenommen und erwägt die Entwicklung einer Gasmesseinheit, welche neben der inspiratorischen und der endtidalen Konzentration eine Plateaukonzentration anzeigen soll, die für die Verwendung mit dem AnaConDa-System geeignet ist (*personal communication*).

Des Weiteren haben wir in OA2 auf *Autopumping* hingewiesen und den Mechanismus nebst seinen Auslösern beschrieben: Bei Entstehung einer Gasblase in der mit flüssigem volatilem Anästhetikum gefüllten Pumpenspritze kann Anästhetikum unkontrolliert aus der Spritze herausgedrückt werden und eine gefährliche Überdosierung bewirken. Als Auslöser sind Temperaturschwankungen (volatile Anästhetika nicht kühlen! Hitzequellen fernhalten!) und Höhenunterschiede mit hydrostatischem Sog (Spritzenpumpe immer unter Kopfniveau stellen!) anzuschuldigen und strikt zu vermeiden. Aufgrund dieser Befunde wurde die Gebrauchsanweisung von AnaConDa angepasst. Eine aktuelle Laboruntersuchung bestätigt die von uns postulierten auslösenden Mechanismen.³⁸

Die Anwendung volatiler Anästhetika mit einem Reflexionssystem erfordert neue Betrachtungsweisen und neue Fachbegriffe. Um verschiedene Systeme vergleichen zu können, braucht es ein Maß für deren technische Leistung. Der Begriff Effizienz bezeichnet in der Physik das Verhältnis von ausgenutzter Energie zu eingesetzter Energie. So ist die Effizienz einer Dampflokomotive etwa 12%: 12% der in der Kohle enthaltenen chemischen Energie werden in Bewegungsenergie umgesetzt, der Rest wird in Form von Wärme direkt an die Umgebung abgegeben. In Analogie hierzu haben wir den Begriff *Reflexionseffizienz* geprägt, als das Verhältnis der wieder eingeatmeten zu den ausgeatmeten Molekülen. Für die klassische AnaConDa liegt die Reflexions-Effizienz bei 90%: 90% der ausgeatmeten Moleküle werden mit dem nächsten Atemhub wieder eingeatmet, 10% gehen durch den Reflektor hindurch und sind damit „verloren“ (s. Abb. 2).

In OA3 haben wir die Reflexionseffizienz von AnaConDa gemessen und festgestellt, wovon sie abhängt. Solange der Reflektor im klinisch relevanten Bereich arbeitet, ist die Effizienz konstant bei 90%. Dies gilt sowohl für Isofluran wie für Sevofluran. Damit ergibt sich eine lineare Abhängigkeit der resultierenden Konzentration von der Atemfrequenz, und auch eine lineare Abhängigkeit vom Tidalvolumen. Erst bei Überschreiten einer Schwelle nimmt die Abhängigkeit vom Tidalvolumen überproportional zu. Diese Schwelle haben wir als *Reflexionskapazität* bezeichnet. Sind im Ausatemhub mehr als 10 ml Dampf des volatilen Anästhetikums enthalten, so kann der Reflektor nicht mehr 90% der Moleküle festhalten, und entsprechend mehr Moleküle „gehen verloren“, d.h. die Reflexionseffizienz nimmt ab. 10 ml Dampf entsprechen z.B. 1 Vol% in 1000 ml, oder 2 Vol% in 500 ml Atemhubvolumen. Für Sevofluran werden höhere Konzentrationen benötigt, daher ist die Reflexionskapazität entsprechend schneller erreicht. Da sowohl die Reflexionseffizienz als auch die Reflexionskapazität für die Zwecke einer Inhalativen Sedierung auf Intensivstationen recht hoch sind, haben wir schon damals die Verkleinerung des AnaConDa-Reflektors gefordert. Damit könnte zum einen Totraum eingespart werden. Zum anderen würde das schnellere

Erreichen der Schwelle einen gewissen Schutz vor unbeabsichtigter Überdosierung, etwa bei Fehlprogrammierung der Spritzenpumpe bieten.

Auch Berton und Mitarbeiter hatten die Sevoflurankonzentration in einer Testlung mit unterschiedlichen Beatmungseinstellungen gemessen. Sie hatten eine in der Klinik übliche Infusionsrate von 4 ml/h verwendet, die bei fehlendem *Uptake* der Testlung zu hohen Konzentrationen führte. Ihre Messungen fanden daher in einem Bereich oberhalb der Reflexionskapazität statt. In diesem Bereich fanden sie eine lineare Abhängigkeit der erzielten Konzentration von der Atemfrequenz, und eine stärkere Abhängigkeit („*hyperbolic manner*“) vom Tidalvolumen.³⁹

Aus den Daten von OA3 leiteten wir ein konkretes Modell zur Berechnung der Anästhetika-verluste über den Reflektor ab (s. Gleichung 1). Zusammen mit einem 9-Kompartiment-Modell zur Berechnung der Anästhetika-Aufnahme in den Organismus wurde das von uns aufgestellte Rechenmodell in einer klinischen Studie zur Steuerung der Patientenkonzentration bei Intensivpatienten benutzt (OA4). Dabei zeigte sich eine sehr hohe Vorhersagekraft des Gesamtmodells, höher als bei ähnlichen Modellen, die für die Steuerung von *target-controlled-infusion*-Infusionspumpen zur intravenösen Anästhesie benutzt werden.

Die schwedische Arbeitsgruppe um Stureson machte auf eine Kohlendioxidreflexion durch den Anästhetika-Reflektor in AnaConDa aufmerksam.¹⁷⁻¹⁹ In diesem Zusammenhang haben wir in OA6 die Termini *volumetrischer* und *reflektiver Gerätetotraum* vorgeschlagen (vgl. Begriffsmatrix 1): Ersterer beschreibt das interne Volumen des Reflektors, letzterer die Erhöhung des Tidalvolumens, die notwendig ist, um den Kohlendioxidpartialdruck im Normbereich zu halten und somit die Kohlendioxidreflexion zu kompensieren. Es zeigte sich eine starke Abhängigkeit des reflektiven Totraums von den Untersuchungsbedingungen: Unter Trockenbedingungen im Labor betrug der reflektive Totraum von AnaConDa fast 200 ml, unter klinischen Bedingungen (feucht-warm: *body temperature pressure saturated*) und mit Verwendung volatiler Anästhetika sank er auf ca. 30 ml (s. Tab. 1). Der reflektive Totraum von MIRUS war unter Trockenbedingungen kleiner als der von AnaConDa, unter klinischen Bedingungen fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Reflektoren. Wichtige Konsequenz für die Klinik ist, dass beide Systeme nur an den Patienten angeschlossen werden sollten, wenn auch volatile Anästhetika zum Einsatz kommen. In einer Studie einer französischen Arbeitsgruppe war eine erhöhte Atemarbeit festgestellt worden, nachdem der AnaConDa-Reflektor in das Atemsystem eingefügt worden war. Die Atemarbeit normalisierte sich, sobald das Sevofluran gestartet wurde.⁴⁰

In der Zwischenzeit kamen zwei neue Reflexionssysteme auf den Markt. Sowohl MIRUS (TIM Medical, Andernach) als auch AnConDa-50 ml (Sedana Medical, Stockholm, Schweden) wurden von uns jeweils zunächst an einer Testlunge, dann auch am Patienten evaluiert und erstmals beschrieben (OA7-OA10). In einer aktuellen Publikation beschreibt auch eine italienische Arbeitsgruppe die Sedierung mit Sevofluran mit MIRUS an 62 kurzzeitig postoperativ nachbeatmeten Patienten als eine „vielversprechende und sichere Alternative zur kurzzeitigen Sedierung“.⁴¹ Ein anderes Reflexionssystem, RIVAL, wurde von einer kanadischen Arbeitsgruppe im Tierversuch beschrieben.⁴² Dieses bildet die Schnittstelle zwischen dem Anästhesierespirator und einem Kreisteil, in welches Atemkalk und Verdunster (*inline vaporizer*) integriert sind. RIVAL vermag damit den Anästhetikaverbrauch auch bei höheren Frischgasflüssen zusätzlich zu senken. Eine Vermarktung dieses Systems ist derzeit noch nicht in Sicht.

In zwei Studien mit kritisch kranken Patienten mit ARDS konnten wir gegenüber intravenöser Sedierung die Opioiddosis reduzieren (OA11, OA12). Dies wurde auch in klinischen Studien anderer Arbeitsgruppen beschrieben.^{43,44} Unsere Patienten zeigten daraufhin eine suffiziente Spontanatmung trotz tiefer Sedierung mit Isofluran. Eine französische Arbeitsgruppe konnte in einer randomisierten Studie an 50 ARDS-Patienten eine Verbesserung der Oxygenierung und eine Verringerung von Entzündungsmarkern in der bronchoalveolären Lavage unter Sevofluran versus Midazolam feststellen.⁴⁵ Diese Arbeit ist bemerkenswert, da sie als erste klinische Studie Hinweise auf einen lungenprotektiven Effekt der Inhalativen Sedierung liefert, der in tierexperimentellen Arbeiten bereits wiederholt beschrieben wurde.^{46,47}

In OA13 zeigen wir in einer großen retrospektiven Analyse einer 6-Jahreskohorte eine höhere Überlebensrate langzeitbeatmelter Patienten, die mit Isofluran sediert worden waren, gegenüber intravenös sedierten Patienten. Mögliche pathophysiologische Mechanismen sind broncho-^{48,49} und vasodilatatorische⁵⁰ Wirkungen. Aus Tierversuchen wissen wir, dass volatile Anästhetika durch ischämische Prä- und Post-Konditionierung in der Lage sind, die Folgen einer Organischämie abzumildern. Solche organprotektiven Wirkungen wurden für Herz,⁵¹⁻⁵³ Gehirn,⁵⁴ aber auch für Leber und Nieren⁵⁵ beschrieben. In einem murinen Sepsismodell konnten volatile Anästhetika die Mortalität signifikant senken.⁵⁶

Eine Erklärung für den gefundenen Mortalitätsunterschied in unserer Analyse könnte auch einfach in der Vermeidung einer tieferen, mehrtägigen intravenösen Sedierung liegen, deren negative Auswirkungen auf das Überleben bekannt sind.¹ Die meisten publizierten Studien zur Inhalativen Sedierung schlossen lediglich kurzzeitig beatmete Patienten ein, die durchweg ein gutes Outcome zeigten. Damit lassen sie keine Schlüsse auf das Outcome schwerstkranker Intensivpatienten zu. Hier sind große randomisierte Multicenterstudien gefragt, um diesen potentiellen Benefit einer Inhalativen Sedierung zu untersuchen.

Mit unseren Arbeiten haben wir auf die Vorteile einer Sedierung mit Desfluran (OA1) sowie auf Möglichkeiten seiner Anwendung hingewiesen (OA5, OA7, OA8). Das derzeit am häufigsten eingesetzte Isofluran soll als chlorierter Kohlenwasserstoff wegen seines Ozon-schädigenden Potenzials aufgrund internationaler Abkommen in der Zukunft nicht mehr verwendet werden dürfen. Desfluran ist dagegen ein rein fluorierter Kohlenwasserstoff und damit nahezu Ozon-neutral. Sevofluran wird zu etwa 5% im Körper verstoffwechselt, die anfallenden Fluorid-Ionen kumulieren.⁵⁷ Daher wird von einer Anwendung über mehr als 48 Stunden abgeraten (Leitlinie „Delir, Agitation und Schmerz“).² Demgegenüber ist die Metabolisierungsrate von Desfluran nahezu null.

Aufgrund seiner etwas geringeren Potenz muss Desfluran mit höheren Konzentrationen eingesetzt werden. Dies macht die Anwendung in Verbindung mit dem hohen Preis derzeit noch unwirtschaftlich. Die einfache Applikation über eine Spritzenpumpe zusammen mit AnaConDa ist aufgrund des niedrigen Siedepunktes nicht möglich. Mit dem MIRUS-System ist die einfache, sichere und benutzerfreundliche Anwendbarkeit von Desfluran gegeben (OA7, OA8). Allerdings ist gerade die Effizienz des Reflektors in MIRUS für Desfluran für klinische Belange noch nicht ausreichend. An einer Testlunge konnten wir zeigen, dass durch Einbau des Reflektors von AnaConDa in das MIRUS-System die Effizienz deutlich verbessert werden kann und der Verbrauch sich halbiert (OA5). Damit haben wir auf das vorhandene Potential für technische Verbesserungen hingewiesen, welche in naher Zukunft die Verwendung von Desfluran wirtschaftlich und praktikabel machen können. Aufgrund seiner besseren pharmakokinetischen Eigenschaften mit nur minimaler Kumulation und sehr schneller An- und Abflutung ist Desfluran als das ideale Anästhetikum für die Inhalative Sedierung anzusehen.

4. Ausblick

Die steigende Zahl an veröffentlichten Studien zur Inhalativen Sedierung von Arbeitsgruppen aus vielen unterschiedlichen Ländern ebenso wie die Verkaufszahlen von AnaConDa (*personal communication*) zeigen an, dass die Inhalative Sedierung im klinischen Alltag weltweit angewendet wird. Dies ist bemerkenswert, da für volatile Anästhetika von keiner Behörde eine explizite Zulassung für die Langzeitsedierung auf Intensivstationen besteht und sich die Anwendung dort zum Teil erheblich von der Anwendung im Operationssaal unterscheidet. Eine Studie mit dem Titel „Eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit der Sedierung mit Isofluran bei invasiv beatmeten Intensivpatienten mit Hilfe des AnaConDa-Verabreichungssystems“, Akronym Isoconda, soll Abhilfe schaffen. Die Studie wurde von uns konzipiert und in Homburg initiiert, Sponsor ist die Firma Sedana Medical. Die Isoconda-Studie soll an 30 Zentren in Deutschland durchgeführt werden und 300 Patienten einschließen.

An diese Multicenterstudie knüpfen eine Reihe von Substudien an, die sich mit dem Einfluss auf den Pulmonalarteriendruck, Messung der Sedierungstiefe durch klinische ebenso wie elektrophysiologische Parameter, mit Lebensqualität und neuropsychologischem Outcome, sowie mit dem Langzeitüberleben bis ein Jahr nach dem Intensivaufenthalt befassen. Neben Daten, die zur Zulassung der Intensivsedierung mit Isofluran beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte führen sollen, erwarten wir eine bessere Evidenz für die praktische und sichere Durchführbarkeit ebenso wie für potentielle Vorteile der Inhalativen Sedierung, wie bessere Steuerbarkeit, rascheres Aufwachen und Erholung kognitiver Funktionen, weniger Delir und verbessertes Outcome.

Mit der verkleinerten Version AnaConDa-50 ml ist es gelungen, den geräteseitigen Totraum auf die Hälfte zu reduzieren. Dies ist von Vorteil gerade für die Beatmung von Patienten mit schwerem Lungenversagen, bei denen ein möglichst kleines Tidalvolumen verwendet werden soll um lungenschädigende Scherkräfte zu vermeiden. Darüber hinaus erscheint eine weitere Reduktion des Gerätetotraums technisch machbar, etwa durch Integration von Verneblern, Tubusverlängerung und geschlossener Absaugung in einem Medizinprodukt.

Des Weiteren könnte die technische Entwicklung spezielle Applikationsmodi und verbesserte, effizientere Reflektoren für Desfluran bereitstellen, um das am besten steuerbare volatile Anästhetikum für die Inhalative Sedierung zu nutzen.

In Kürze wird sich zeigen, ob die Inhalative Sedierung zu einem festen Bestandteil in der Therapie kritisch kranker Patienten avancieren wird.

Literatur

1. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, McArthur C, Seppelt IM, Webb S, Weisbrodt L: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–31
2. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, et al.: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *GMS Ger Med Sci* 2015; 13:1–42
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Jofe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
4. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305:613–6
5. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, Smet AM de, Kalkman CJ: Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. 2001; 357:117–8
6. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29:1417–25
7. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Dtsch Arztebl* 2004; 101:3447–8
8. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151–60
9. Bomberg H, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A: Efficient application of volatile anaesthetics: total rebreathing or specific reflection? *J Clin Monit Comput* 2018 doi:10.1007/s10877-017-0096-x
10. Meiser A, Bomberg H, Volk T, Groesdonk HV: Neue technische Entwicklungen der inhalativen Sedierung. *Anaesthesist* 2017; 66:274–82
11. Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Gude P, Seipp H-M, Bartz H, Uhl W, Weber TP, Bellgardt M: The impact of the anesthetic conserving device on occupational exposure to isoflurane among intensive care healthcare professionals. *Minerva Anestesiol* 2018; 84:25–32
12. Pickworth T, Jerath A, Devine R, Kherani N, Wąsowicz M: The scavenging of volatile anesthetic agents in the cardiovascular intensive care unit environment: A technical report. *Can J Anesth* 2013; 60:38–43

13. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ: Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005; 33:585–90
14. Thomasson R, Luttrupp HH, Werner O: A reflection filter for isoflurane and other anaesthetic vapours. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6:89–94
15. Enlund M, Wiklund L, Lambert H: A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001; 56:429–32
16. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ: Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32:2241–6
17. Sturesson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B: Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa®. *Br J Anaesth* 2012; 109:279–83
18. Sturesson LW, Bodelsson M, Johansson A, Jonson B, Malmkvist G: Apparent dead space with the anesthetic conserving device, AnaConDa®: A clinical and laboratory investigation. *Anesth Analg* 2013; 117:1319–24
19. Sturesson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G: Anaesthetic conserving device AnaConDa®: Dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth* 2014; 113:508–14
20. Misra S, Koshy T: A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. *Indian J Anaesth* 2012; 56:518–23
21. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, Steel A, Beattie WS: Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: A meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg* 2017; 124:1190–9
22. Lassen HC, Bjørneboe M, Ibsen B, Neukirch F: Treatment of tetanus with curarisation, general anaesthesia, and intratracheal positive-pressure ventilation. *Lancet* 1954; 267:1040–4
23. Galvin HJ: Pulmonary lavage under general anaesthesia to improve breathing in status asthmaticus and asthma. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1966; 24:75–83
24. Beechey AP, Hull JM, McLellan I, Atherley DW: Sedation with isoflurane. *Anaesthesia* 1988; 43:419–20
25. Breheny FX, Kendall PA: Use of isoflurane for sedation in intensive care. *Crit Care Med* 1992; 20:1062–4
26. Bomberg H, Groesdonk HV, Bellgardt M, Volk T, Meiser A: AnaConDa™ and Mirus™ for intensive care sedation, 24 h desflurane versus isoflurane in one patient. *Springerplus* 2016 doi:10.1186/s40064-016-2065-0
27. Gazzano AM, Zaffiri O: [Asthma and Fluothane]. *Minerva Anesthesiol* 1964; 30:187–90
28. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL: Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986; 14:832–3

29. Carrié S, Anderson TA: Volatile anesthetics for status asthmaticus in pediatric patients: a comprehensive review and case series. *Pediatr Anesth* Edited by Anderson B. 2015; 25:460–7
30. Kofke WA, Snider MT, Young RS, Ramer JC: Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. *Anesthesiology* 1985; 62:653–6
31. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS: Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 1989; 71:653–9
32. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB: Treatment of Refractory Status Epilepticus With Inhalational Anesthetic Agents Isoflurane and Desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61:1254–9
33. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C: Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br Med Journal* 1989; 298:1277–80
34. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal H: Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003; 90:273–80
35. Spencer EM, Willatts SM: Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 1992; 18:415–21
36. Hanafy MA: Clinical Evaluation of Inhalational Sedation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Egypt J Anaesth* 2005; 21:237–42
37. Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN: Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 2008; 34:1683–9
38. Karnjuš I, Mekiš D, Križmarić M: Uncontrolled delivery of liquid volatile anaesthetic when using the anaesthetic conserving device. *J Clin Monit Comput* 2017 doi:10.1007/s10877-017-0022-2
39. Berton J, Sargentini C, Nguyen J-L, Belii A, Beydon L: AnaConDa Reflection Filter: Bench and Patient Evaluation of Safety and Volatile Anesthetic Conservation. *Anesth Analg* 2007; 104:130–4
40. Chabanne R, Perbet S, Futier E, Said NA Ben, Jaber S, Bazin J-E, Pereira B, Constantin J-M: Impact of the anesthetic conserving device on respiratory parameters and work of breathing in critically ill patients under light sedation with sevoflurane. *Anesthesiology* 2014; 121:808–16
41. Romagnoli S, Chelazzi C, Villa G, Zagli G, Benvenuti F, Mancinelli P, Arcangeli G, Dugheri S, Bonari A, Tofani L, Belardinelli A, Gaudio AR De: The New MIRUS System for Short-Term Sedation in Postsurgical ICU Patients. *Crit Care Med* 2017; 45:925–31
42. Mashari A, Fedorko L, Fisher JA, Klein M, Wąsowicz M, Meineri M: High volatile anaesthetic conservation with a digital in-line vaporizer and a reflector. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62:177–85
43. Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgrò S, Vergnano B, Mauri T, Patroniti N, Pesenti A, Foti G: Short-term evaluation of sedation with sevoflurane administered by the anesthetic conserving device in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:1240–6

44. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, Roustan J-P, Chanques G, Jaber S: Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37:933–41
45. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure J-S, Roszyk L, Thibault S, Blondonnet R, Clairefond G, Guérin R, Perbet S, Cayot S, Godet T, Pereira B, Sapin V, Bazin J-E, Futier E, Constantin J-M: Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:792–800
46. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schläpfer M, Booy C, Reyes L, Urner M, Schild J, Schimmer RC, Beck-Schimmer B: Sevoflurane Ameliorates Gas Exchange and Attenuates Lung Damage in Experimental Lipopolysaccharide-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2009; 111:1238–48
47. Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D, Pinilla Vera M, Isabelle C, Guan J, Magaoay B, Suarez Velandia M, Coronata A, Lee A, Fredenburgh LE, Culley DJ, Crosby G, Baron RM: Isoflurane Ameliorates Acute Lung Injury by Preserving Epithelial Tight Junction Integrity. *Anesthesiology* 2015; 123:377–88
48. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H: Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56:107–11
49. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW: Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. *Anesth Analg* 1998; 86:646–51
50. Gamperl AK, Hein TW, Kuo L, Cason BA: Isoflurane-induced dilation of porcine coronary microvessels is endothelium dependent and inhibited by glibenclamide. *Anesthesiology* 2002; 96:1465–71
51. Sepac A, Sedlic F, Si-Tayeb K, Lough J, Duncan SA, Bienengraeber M, Park F, Kim J, Bosnjak ZJ: Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Anesthesiology* 2010; 113:906–16
52. Feng J, Zuo Z: Isoflurane preconditioning increases endothelial cell tolerance to in-vitro simulated ischaemia. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63:106–10
53. Asgeri M, Ahmadpour F, Negargar S, Khadra WZ, Porhomayon J, Nader ND: The comparative myocardial protection by propofol and isoflurane in an in vivo model of ischemia reperfusion. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 15:56–65
54. Gigante PR, Appelboom G, Hwang BY, Haque RM, Yeh ML, Ducruet AF, Kellner CP, Gorski J, Keesecker SE, Connolly ES: Isoflurane Preconditioning Affords Functional Neuroprotection in a Murine Model of Intracerebral Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 111:141–4
55. Kim M, Park SW, Kim M, D'Agati VD, Lee HT: Isoflurane Activates Intestinal Sphingosine Kinase to Protect against Renal Ischemia–Reperfusion-induced Liver and Intestine Injury. *Anesthesiology* 2011; 114:363–73

56. Herrmann IK, Castellon M, Schwartz DE, Hasler M, Urner M, Hu G, Minshall RD, Beck-Schimmer B: Volatile Anesthetics Improve Survival after Cecal Ligation and Puncture. *Anesthesiology* 2013; 119:901–6
57. Röhms KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN: Renal Integrity in Sevoflurane Sedation in the Intensive Care Unit with the Anesthetic-Conserving Device: A Comparison with Intravenous Propofol Sedation. *Anesth Analg* 2009; 108:1848–54

Abbildungen

Abb. 1:	Gegenüberstellung von Kreisteil (Rückatmung) und Reflexionssystem als zweier alternativer Prinzipien zur Einsparung volatiler Anästhetika.	4
Abb. 2:	Das <i>Anaesthetic Conserving Device</i> (AnaConDa™, Sedana Medical, Stockholm, Schweden). a: Foto b: Reflexionsschema.	5
Abb. 3:	Aufwachzeiten nach Sedierung mit Desfluran versus Propofol (Originalarbeit 1). 9	
Abb. 4:	Schematische Darstellung des AnaConDa-Systems beim Wechsel zwischen Expiration zu Inspiration (Originalarbeit 2).	12
Abb. 5:	Atemgasfluss während Inspiration und Expiration, sowie Echtzeitkurven der Konzentrationen von Kohlendioxid und Anästhetikum über der Zeit (Originalarbeit 2).	13
Abb. 6:	Versuchsaufbau zu Originalarbeit 3.	14
Abb. 7:	Die „Verlustkonzentration“ auf der Respirator-Seite des Reflektors, aufgetragen gegen die „Patientenkonzentration“ in der Testlunge (Originalarbeit 3).	15
Abb. 8:	Versuchsaufbau zu Originalarbeit 5.	17
Abb. 9:	Reflexionseffizienz der beiden kommerziell erhältlichen Reflektoren AnaConDa und MIRUS für Desfluran (Originalarbeit 5).	19
Abb. 10:	Das MIRUS-System. Anwendungsschema und Kontrolleinheit (Originalarbeit 7).	22
Abb. 11:	Zielwertsteuerung des volatilen Anästhetikums durch MIRUS™. Verlauf der Desflurankonzentration in hoher Auflösung über einen Zeitraum von fünf Minuten (Originalarbeit 7).	23
Abb. 12:	Anästhetika-Auswasch und Aufwachzeiten nach jeweils 24 h Sedierung mit Desfluran bzw. Isofluran bei einer Patientin (Originalarbeit 8).	24
Abb. 13:	AnaConDa-100 ml (100 ml internes Volumen) und AnaConDa-50 ml (50 ml internes Volumen) im Größenvergleich (Originalarbeit 9).	25
Abb. 14:	Kaplan-Meier Überlebenskurven einer Sechs-Jahres-Kohorte langzeitbeatmeter Intensivpatienten (Originalarbeit 13).	29

Tabelle

Tabelle 1: Reflektiver Geräte-Totraum von AnaConDa und MIRUS unter verschiedenen Bedingungen.21

Gleichung

Gleichung 1: Formel zur Berechnung der Anästhetika-Verluste.18

Textbox

Begriffsmatrix 1: Patienten- und Gerätetotraum.20

Danksagung

Prof. Dr. med. Thomas Volk	für die wohlwollende Unterstützung in Klinik und klinischer Forschung
Prof. Dr. med. Heinrich Groesdonk	für kollegiale Zusammenarbeit und Ansporn
Dr. med. Hagen Bomberg	für das Setzen von Deadlines, Ermahnungen, Statistik, Grafiken und das Zerlegen großer Brocken in mundgerechte Portionen
Prof. Dr. med. Axel Buchter	für die Durchführung von Raumluftmessungen und Ebnung des Weges für die Einführung des neuen Sedierungsverfahrens auf der IOI
Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil	für statistische Beratung, häufiges Korrekturlesen, und statistische Mit-Betreuung von Doktorarbeiten
Prof. Jan Hendricks (Aalst)	für den Ansporn, für die Spezialausgabe des <i>Journal of Clinical Monitoring and Computing</i> insgesamt acht Paper zu submitten!
Daniel I. Sessler, MD (USA)	für die brillante Korrektur von Manuskripten mit Formulierungen genauso, wie ich es mir gedacht hatte, aber nie hätte schreiben können
Prof. D. med. Heinz Laubenthal (Bochum)	für anregende Diskussionen und das immer wieder entgegengebrachte Vertrauen
Dr. med. Clemens Sirtl (Bochum)	für die Betreuung meiner Doktorarbeit und als hervorragendem klinischem Lehrer
Dr. med. Peter Hügler (Bochum)	für Betreuung, Planung und Organisation der Studie Desfluran versus Propofol
Dr. med. Martin Bellgardt (Bochum)	für langjährige Zusammenarbeit, Unterstützung im Kampf gegen Computer und Technik
Prof. Javier Belda (Valencia)	für nächtelange Fachdiskussionen, langjährige Freundschaft, Offenheit und Austausch
Prof. Peter Sackey (Stockholm)	für Enthusiasmus und Talent bei Planung und Organisation der Isoconda-Studie
Ola Magnusson (Uppsala)	für die Weitsicht und den unerschütterlichen Glauben an die Anästhetika-Reflexion, für unternehmerischen Mut und die Zähigkeit, eine kleine Firma über die Jahre aufzubauen
Allen Mitarbeitern der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (Homburg)	für Zusammenarbeit und Unterstützung bei klinischen Studien
Allen Mitarbeitern der Operativen Intensivstation (St. Josef-Hospital, Bochum), namentlich Herrn Stefan Enders	für die Unterstützung bei Einführung der Inhalativen Sedierung in Bochum
Study nurses Homburg: Kathrin Meiers Nory Guzman Karen Salm	für die Erstellung einer Patientendatenbank für die akribische Zusammenstellung von Studiendaten

Frau Kerstin Rupp

für redaktionelle Hilfe

allen Doktoranden aus Homburg:

Spyridon Nika
Verena Fuchs
Florian Behne
Nina Soldinger
Sarah Zimmer
Philipp Daume
Dr. rer. nat. Stefan Ambrus
Johannes Weis
Viktoria Arnoldy
Sylvia Bullinger
Dr. med. Max Veddeler
Dr. med. Marcel Wessendorf
Dr. med. Johannes Huber
Dr. med. Alexandra Donie

und allen Doktoranden aus Bochum:

Dr. med. Nowak Hartmuth
Dr. med. Janine Hölling
Dr. med. Veronika Hackmann
Dr. med. Valerie Peter
Dr. med. Max Bergmann
Dr. med. Maike Heitmann
Dr. med. Sedat Spiekermann
Dr. med. Petra Maagh
Dr. med. Susanne Lohmann
Dr. med. Martin Bellgardt

für die Erhebung und Aufbereitung von Daten für wissenschaftliche Veröffentlichungen

Originalarbeiten

1. **Meiser A**, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal H: Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003; 90:273–80 **Klasse 1 Journal**
2. **Meiser A**, Laubenthal H: Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19:523–38 Klasse 3 Journal
3. **Meiser A**, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C: Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device – A bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 2009; 23:11–9 Klasse 3 Journal
4. Belda JF, Soro M, Badenes R, **Meiser A**, García ML, Aguilar G, Martí FJ: The predictive performance of a pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane for use with the Anesthetic-Conserving Device (AnaConDa): A Clinical Study. *Anesth Analg* 2008; 106:1207–14 **Klasse 2 Journal**
5. Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk HV, **Meiser A**: Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. *J Clin Monit Comput* 2016; doi: 10.1007/s10877-016-9902-0. [Epub ahead of print] Klasse 3 Journal
6. Bomberg H, Veddeler M, Volk T, Groesdonk HV, **Meiser A**: Volumetric and reflective device dead space of anaesthetic reflectors under different conditions. *J Clin Monit Comput* 2018; doi: 10.1007/s10877-018-0105-8. [Epub ahead of print] Klasse 3 Journal
7. Bomberg H, Glas M, Groesdonk HV, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, **Meiser A**: A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane – The MIRUS™. *Anaesthesia* 2014; 69:1241–50 **Klasse 1 Journal**
8. Bomberg H, Groesdonk HV, Bellgardt M, Volk T, **Meiser A**: AnaConDa™ and MIRUS™ for intensive care sedation, 24 h desflurane versus isoflurane in one patient. *Springerplus* 2016 Apr 6; 5:420. doi: 10.1186/s40064-016-2065-0. eCollection 2016. **Klasse 2 Journal**
9. Bomberg H, Meiser F, Daume P, Bellgardt M, Volk T, Sessler DI, Groesdonk HV, **Meiser A**: Halving the Volume of AnaConDa: Evaluation of a New Small-Volume Anesthetic Reflector in a Test lung Model. *Anesthesia and Analgesia* 2018 May 21; doi: 10.1213/ANE.0000000000003452. [Epub ahead of print] **Klasse 1 Journal**
10. Bomberg H, Meiser F, Zimmer S, Bellgardt M, Volk T, Sessler DI, Groesdonk HV, **Meiser A**: Halving the volume of AnaConDa: initial clinical experience with a new small-volume anaesthetic reflector in critically ill patients – a quality improvement project. *J Clin Monit Comput* 2018 Apr 26; doi: 10.1007/s10877-018-0146-z. [Epub ahead of print] Klasse 3 Journal
11. **Meiser A**, Bomberg H, Lepper PM, Trudzinski FC, Volk T, Groesdonk HV: Inhaled Sedation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anesth Analg* 2017; 125:1235–9 **Klasse 1 Journal**

12. **Meiser A**, Groesdonk HV, Bonnekessel S, Volk T, Bomberg H: Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. *Respir Care* 2018; 63:441–7 **Klasse 3 Journal**
13. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T, **Meiser A**: Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:6–13 **Klasse 2 Journal**