

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

Reflexionseffizienzen der AnaConDa-50 und AnaConDa-100

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

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Azzeddine Kermad.

geb. am: 04.01.1991 in Algier, Algerien.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2020

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meiser

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

*À mes très chers parents,
à mes frères.*

„Win ibyan tamemt, ad yesber i tsiqest n tzizwa.“
-Wer zum Honig will, muss den Bienenstichen trotzen.-
(Kabyllische Weisheit)

I. Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	8
1.1.	Zusammenfassung.....	8
1.2.	Summary.....	10
2.	Einleitung	12
2.1.	Sedierung bei Intensivpatienten	12
2.2.	Reflexionsprinzip.....	13
2.3.	Fragestellung	14
3.	Material und Methode	15
3.1.	Geräte und Material.....	15
3.1.1.	Geräte	15
3.1.2.	Materialien	17
3.2.	Der Versuchsaufbau.....	18
3.2.1.	Versuchsaufbau unter DRY	18
3.2.2.	Versuchsaufbau unter CLIN	19
3.2.3.	Beschreibung der Einzelkomponenten des Versuchsaufbaus	21
3.2.3.1.	Testlunge und Intensivrespirator.....	21
3.2.3.2.	Isofluranzufuhr in der Testlunge.....	22
3.2.3.3.	Gasmessung in der Testlunge	23
3.2.3.4.	CO ₂ -Zuführung (nur unter CLIN)	23
3.2.3.5.	Zusammenführung der Gasleitungen in die Testlunge.....	24
3.2.3.6.	Erzeugung von BTPS (nur für CLIN)	24
3.2.3.6.1.	Lufterwärmung	24
3.2.3.6.2.	Luftbefeuchtung	25
3.2.3.6.3.	Messung der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit in der Testlunge	25
3.2.3.7.	Anschluss an der AnaConDa 50 oder 100.....	25
3.2.3.8.	Messung und elektronische Datenübertragung	25
3.2.3.8.1.	Messungen unter DRY	26
3.2.3.8.2.	Messungen unter CLIN	27
3.2.3.8.3.	Durchgeführte Messungen	27
3.3.	Auswertung der Daten.....	28
3.3.1.	Bestimmung der Mittelwerte der Isoflurankonzentration in der Testlunge	28
3.3.2.	Bestimmung der Reflexionseffizienz.....	29
3.3.3.	Berechnung der Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite C _{loss}	30
3.3.4.	Berechnung des pro Atemzug ausgeatmeten Isoflurandampfvolumens V _{exh.} ...	31
3.3.5.	Statistik	31
4.	Ergebnisse	32
4.1.	Versuchsreihe 1	32
4.2.	Versuchsreihe 2	34
4.3.	Kalkulierte C _{loss} und Regressionsanalyse	37

4.4.	Reflexionseffizienz unter DRY	40
4.5.	Versuchsreihe 3	42
4.6.	Reflexionseffizienz unter CLIN	43
4.7.	Vergleich der Isofluran Reflexionseffizienzen unter DRY und CLIN	45
5.	Diskussion	46
	Limitationen der Methode	56
	Schlussfolgerung	58
6.	Literaturverzeichnis	60
7.	Danksagung	64
8.	Abbildungsverzeichnis	65
9.	Tabellenverzeichnis	66
10.	Abkürzungsverzeichnis	67
11.	Lebenslauf	68

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die verkleinerte Version ACD₅₀ und ACD₁₀₀ in einer Laborstudie mit einer Testlunge verglichen. Drei Versuchsreihen wurden durchgeführt.

In Versuchsreihe 1 wurde der Einfluss des Totraums des Reflexionsdevices ACD₅₀ (50 mL) und ACD₁₀₀ (100 mL) auf die Isoflurankonzentration in der Testlunge (C_{leer}) untersucht.

Der Reflektor von beiden Reflexionsdevices wurde für die Versuchsreihe 1 ausgebaut und die jeweilige Isoflurankonzentration in der Testlunge (C_{leer}) mit unterschiedlichen Kombinationen Tidalvolumen/Infusionsrate (Kombination VT/IR) bestimmt.

C_{leer} mit ACD₅₀ unterscheidet sich signifikant von C_{leer} mit ACD₁₀₀ für eine gleiche Kombination VT/IR. Unabhängig vom Reflektor beeinflusst das innere Volumen der AnaConDa das Reflexionsphänomen. Dies kann als *Volumenreflexion* bezeichnet werden.

Die zentral in der Testlunge und ohne Reflektor gemessene Isoflurankonzentration (C_{leer}) unterscheidet sich von der, in Analogie zu älteren Arbeiten, kalkulierten Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite (C_{loss}). Dies kann neben der Volumenreflexion auch durch einen *hypostatischen Effekt* erklärt werden, dass das Isofluran dank seiner höheren Dichte in der Testlunge nach unten sinkt.

Die Versuchsreihe 2 wurde mit unmodifizierten ACD₅₀ und ACD₁₀₀ unter Standardbedingungen (DRY, 23°C, ohne Kohlendioxid und ohne zusätzliche Luftfeuchtigkeit) durchgeführt.

Unter DRY ist die Reflexionseffizienz des ACD₅₀ für ein Isoflurandampfvolumen in der Ausatemluft $V_{\text{exh.}} < 4$ mL höher als die des ACD₁₀₀. Wird dieses Isoflurandampfvolumen in der Ausatemluft überschritten, ist die Reflexionseffizienz des ACD₁₀₀ überlegen.

Unter DRY und im klinischen Bereich (bis 1 MAC) beträgt die Reflexionseffizienz von beiden Reflexionsdevices ca. 90 %. Ab einem bestimmten Isoflurandampfvolumen ist der Reflektor gesättigt und mehr Isofluranmoleküle gehen durch den Reflektor auf der Respiratorseite verloren. Dieses Phänomen wird „Spill-over“ genannt. Die Spill-over-Grenze oder Reflexionskapazität des ACD₅₀ unter DRY wurde in dieser Arbeit bestimmt und entspricht einem Isoflurandampfvolumen in der Ausatemluft $V_{\text{exh.max.ACD50}}$ von 7 mL. Die Reflexionskapazität des ACD₁₀₀ $V_{\text{exh.max.ACD100}}$ wurde bereits in früheren Arbeiten bestimmt und entspricht 10 mL Isoflurandampfvolumen.

Die Versuchsreihe 3 wurde mit unmodifizierten ACD₅₀ und ACD₁₀₀ unter simulierten physiologischen Bedingungen durchgeführt (CLIN). Die Testlunge wurde in einem Aquarium mit warmem Wasser (37°C) zum Teil eingetaucht. Die Luftfeuchtigkeit in der Testlunge betrug mindestens 90 %. Kohlendioxid wurde in die Testlunge geleitet, sodass physiologische CO₂-

Konzentrationen zwischen 35 mmHg und 45 mmHg entstanden.

Unter CLIN war die Reflexionseffizienz des ACD₅₀ der Reflexionseffizienz des ACD₁₀₀ unterlegen.

Unter CLIN ist die Reflexionseffizienz für beide Devices schlechter als unter DRY. Offenbar beeinträchtigt die höhere Lufttemperatur die zusätzliche Luftfeuchtigkeit oder die Anwesenheit von Kohlendioxid die Reflexion von Isofluran.

Der Einfluss des eingestellten Tidalvolumens auf die Reflexionseffizienz ist unter CLIN mit ACD₅₀ größer als mit ACD₁₀₀. Mit einem Tidalvolumen 300 mL wird mit ACD₅₀ eine signifikant bessere Reflexionseffizienz erzielt (76 % bis ca. 83 %) als mit einem Tidalvolumen 500 mL (67 % bis ca. 76 %). Unter CLIN variiert die Reflexionseffizienz mit ACD₁₀₀ mit Umstellung des Tidalvolumens weniger; für beide Tidalvolumina beträgt die Reflexionseffizienz 80 % bis ca. 88 %.

Eine klare Grenze für ein Spill-over-Phänomen konnte in der vorliegenden Arbeit unter CLIN nicht nachgewiesen werden. Stattdessen sinkt die Reflexionseffizienz mit steigendem Isoflurandampfvolumen allmählich ab.

Die Reflexionseffizienz wird durch Luftfeuchtigkeit, Körperwärme und Kohlendioxid beeinträchtigt und ist deshalb unter klinischen Bedingungen geringer als unter trockenen Laborbedingungen. Dennoch ist sie auch für die kleinere Version für mittlere Tidalvolumina bis 500 mL und im Konzentrationsbereich bis 1 MAC mit etwa 75% ausreichend hoch.

1.2. Summary

Title: Reflection efficiencies of AnaConDa-50 and AnaConDa-100

In this work, we compared the small AnaConDa Version ACD₅₀ to the ACD₁₀₀ in a bench study with a test lung. Three experimental series were realized.

In the first experimental series, we analyzed the influence of the internal dead-space of the reflection devices ACD₅₀ (50 mL) and ACD₁₀₀ (100 mL) on the Isoflurane concentration inside the test lung (C_{leer}).

We removed the reflector of both reflection devices for the first experimental series. The respective isoflurane concentration inside the test lung (C_{leer}) was measured with different combinations of Tidal volumes/Infusion rates (VT/IR).

C_{leer} with ACD₅₀ is significantly different from C_{leer} with ACD₁₀₀ for the same combination of VT/IR. The dead-space of the reflection device has, independently of the reflector, an influence on the reflection of isoflurane. This effect can be called „*Volume reflection*“.

The isoflurane concentration C_{leer} in the first experimental series was measured in the center of the test lung. C_{leer} is different from the isoflurane concentration on the ventilator side C_{loss} , calculated according to previous publications. Additionally to the volume reflection, a *hypostatic effect* can explain the difference in C_{leer} and C_{loss} , since isoflurane sinks in the test lung due to its higher density compared to air.

In the second experimental series, we used unmodified ACD₅₀ and ACD₁₀₀ under standard conditions (DRY, 23°C, no additional carbondioxyd or humidity).

The reflection efficiency of ACD₅₀ is higher as that of ACD₁₀₀ for an isoflurane volume in the expiratory air smaller than 4 mL. The ACD₁₀₀ has a higher reflection efficiency above this isoflurane volume in the expiratory air.

The reflection efficiency of both devices under DRY in clinically relevant dosages (up to 1 MAC) is approximately 90%. Above a certain isoflurane volume in the expiratory air, the reflector is saturated and isoflurane molecules get lost increasingly through the reflector joining its ventilator side. This phenomenon is known as spill-over.

The spill-over limit or reflection capacity of ACD₅₀ under DRY was determined in this work and corresponds to 7 mL isoflurane volume in the expiratory air. The reflection capacity of ACD₁₀₀ was already determined in a previous work and corresponds to 10 mL isoflurane volume in the expiratory air.

In the third experimental series, we used unmodified ACD₅₀ and ACD₁₀₀ under simulated physiological conditions (CLIN). The test lung was partially submerged in an aquarium under

warm water (37°C). The air humidity inside the test lung was higher than 90%. Physiological concentration of carbon dioxide (35 mmHg – 45 mmHg) were added inside the test lung.

The reflection efficiency of ACD₅₀ under CLIN was lower than the reflection efficiency of ACD₁₀₀.

The reflection efficiency of each device was lower under CLIN compared to DRY conditions. Obviously, the higher air temperature, the additional air humidity and the presence of carbondioxyd impairs the isoflurane reflection.

Under CLIN, reflection efficiency of ACD₅₀ deteriorates earlier, when tidal volume is increased, compared to ACD₁₀₀. At 0.6 MAC, with ACD₅₀, efficiency is 83% for a tidal volume of 300 mL and 74% for 500 mL; and with ACD₁₀₀, it is 88% or 80% for each tidal volume. A spill-over limit under CLIN was not detected in this work. Instead, the reflection efficiency for both devices fell gradually with increasing isoflurane volume in the expired air.

Reflection efficiency is influenced by humidity, body temperature and carbon dioxide and is therefore smaller under clinical compared to dry laboratory conditions. Nevertheless, even for the smaller version, efficiency is sufficient for tidal volumes up to 500 mL tidal volume and for anaesthetic concentrations up to 1 MAC, amounting to approximately 75 %.

2. Einleitung

2.1. Sedierung bei Intensivpatienten

Die effektive Behandlung von Stress und Angst bei Intensivpatienten ist ein wichtiger Bestandteil der Intensivmedizinischen Versorgung. Inadäquate Analgosedierung und Langzeitventilation gehen mit posttraumatischen Belastungsstörungen einher^{1,2}.

Die Sedierung bei Intensivpatienten kann intravenös oder inhalativ erfolgen. Die inhalative Sedierung wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“³ erwähnt. Die Sedierung mit volatilen Anästhetika bietet, im Vergleich zu der intravenösen Sedierung, mehrere Vorteile. Die aktuellen volatilen Anästhetika (Isofluran, Desfluran, Sevofluran) haben einen niedrigen Blutgas-Verteilungskoeffizient, lösen sich somit wenig im Blut auf und werden wenig bzw. kaum organabhängig metabolisiert (0,01 % Desfluran, 0,1 % Isofluran und circa 5 % Sevofluran)⁴. Die endtidale Gaskonzentration entspricht der zentral wirksamen Konzentration; somit lassen sich volatile Anästhetika mit einem Gasmonitor sehr gut steuern. Die volatilen Anästhetika kumulieren trotz verlängertem Einsatz nicht und weisen keinen Ceiling-Effekt auf. Bei den zur Sedierung auf der Intensivstation erforderlichen endtidalen Konzentrationen sind wenig Interaktionen mit der Hämodynamik vorhanden⁵. Die inhalative Sedierung mit Fluranen kann auch als Rescue-Therapie bei status epilepticus⁶ und status asthmaticus⁷ eingesetzt werden. Die Aufwachzeiten unter inhalativer Sedierung sind kürzer und vorhersehbarer als mit intravenöser Sedierung^{8,9}. Volatile Anästhetika haben eine organprotektive Wirkung: kardioprotektive¹⁰, nephroprotektive¹¹ und neuroprotektive¹² Wirkungen sind belegt. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die inhalative Sedierung bei Intensivpatienten noch als off-label use stattfindet.

Die Anwendung volatiler Anästhetika mit einem Verdampfer ist seit mehr als einhundert Jahren Standard zur Anästhesie bei chirurgischen Eingriffen. In der Anästhesie werden hierfür Rückatmungssysteme eingesetzt und ein niedriger bzw. minimaler Frischgasfluss wird angewendet. Die Ausatemluft wird über Atemkalk geleitet und Kohlendioxid wird absorbiert. Aufgrund des hohen erforderlichen Frischgasflusses ist ein ICU-Respirator mit einem Verdampfer nicht kompatibel: die endtidale Anästhetikakonzentration wäre unmöglich zu titrieren und der Verbrauch volatiler Anästhetika wäre enorm¹³. Mit einem ICU-Respirator wird die Ausatemluft nicht rückgeatmet, daher ist kein Atemkalk in diesem Beatmungssystem vorhanden und damit entsteht beim Einsatz von Inhalationsanästhetika weder Compound A noch Kohlenmonoxid¹⁴. Beatmungsgeräte mit Nicht-Rückatemsystem werden aufgrund der

Zulassung als „stand-alone Maschine“¹⁵ (Anwesenheit von Fachpersonal im Zimmer nicht erforderlich), ihrer Robustheit und ihrer besseren Ventilationsleistung auf der Intensivstation bevorzugt.

Die Kommerzialisierung der AnaConDa™ (Anesthetic Conserving Device, ACD) ermöglicht es seit 2004 routinemäßig intubierte und tracheotomierte Patienten auf der Intensivstation inhalativ zu sedieren. In der Abbildung 1 werden die beiden aktuell verfügbaren Reflexionsdevices AnaConDa-50 (ACD₅₀) und AnaConDa-100 (ACD₁₀₀) dargestellt.



Abb. 1: ACD₅₀ (unten) und ACD₁₀₀ (oben) im Vergleich.

2.2. Reflexionsprinzip

Dank dem Reflexionsprinzip hat sich die inhalative Sedierung auf der Intensivstation als Routineverfahren etabliert. Unterschiedliche Devices sind auf dem Markt erhältlich, darunter das Anesthetic Conserving Device (AnaConDa). Die erste Generation ACD₁₀₀ hat ein inneres Volumen von 100 mL. Das innere Volumen der weiterentwickelten Version ACD₅₀ wurde auf ca. 50 mL reduziert¹⁶. ACD₅₀ und ACD₁₀₀ basieren auf dem Reflexionsprinzip.

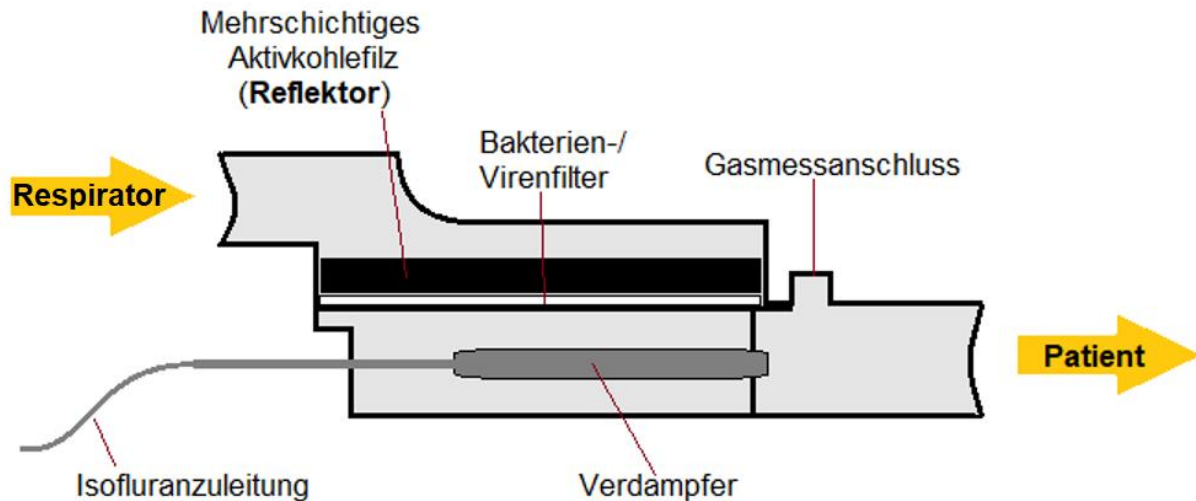


Abb. 2: Querschnittszeichnung des AnaConDa-Systems¹⁶

Die AnaConDa wird zwischen endotrachealem Tubus (oder Trachealkanüle) und Y-Stück des Beatmungsschlauches platziert. Im Inneren befinden sich zwei Filter (siehe Abb. 2): Einer dient als Bakterien-/Virenfilter, der andere, auch Reflektor genannt, besteht aus einem mehrschichtigen Aktivkohlefilz und dient als Reflexionsmatrix und HME-Filter.

Die Inhalationsanästhetika Isofluran oder Sevofluran werden in einer speziellen Spritze aufgezogen, die mit der AnaConDa-Wirkstoffzuleitung konnektiert wird. Der Einsatz von Desfluran mit der AnaConDa ist aufgrund seines hohen Dampfdruckes unmöglich. Das Inhalationsanästhetikum wird über die Wirkstoffzuleitung flüssig appliziert und verdampft in der AnaConDa. 1 mL flüssiges Isofluran ergibt 219,1 mL Dampfvolumen¹⁷. Das entstandene Dampfvolumen löst sich in dem einströmenden Tidalvolumen (VT) auf und erreicht die Alveolen. Bei der Expiration bindet der Reflektor einen Teil des Inhalationsanästhetikums, der bei der darauffolgenden Inspiration rückgeatmet wird.

2.3. Fragestellung

In dieser Arbeit wurde ein experimentelles Testlungenmodell unter trockenen Bedingungen mit Raumtemperatur (DRY) und unter simulierten physiologischen Bedingungen (Body Temperature, Pressure, Saturated mit physiologischen Partialdrücken von Kohlendioxid; CLIN) angewendet.

Nach Ausbau des Reflektors wurde mit ACD₅₀ und ACD₁₀₀ unter DRY der Einfluss des Totraums des Reflexionsdevices auf die Reflexion untersucht.

Die Reflexionseffizienz der ACD₅₀ wurde mit der Reflexionseffizienz der ACD₁₀₀ unter DRY und CLIN verglichen.

3. Material und Methode

Der Versuchsaufbau wurde in vorherigen wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben^{17,18} und in unserer Arbeit reproduziert. Die Versuche wurden vom selben Untersucher selbständig durchgeführt.

3.1. Geräte und Material

3.1.1. Geräte

Tab. 1: Geräte und Software

Intensivbeatmungsgerät	<i>EVITA IV®</i>	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Spritzenpumpe	<i>Perfusor® fm</i>	B. Braun, Sparte Medical, Melsungen, Deutschland
Gasmonitor	<i>Vamos®</i>	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Wasserumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat	<i>Kryo-Thermostat WK5</i>	Colora Messtechnik, Lorch, Deutschland
Thermohygrometer	<i>Testo 610</i>	Testo AG, Lenzkirch, Deutschland
Druckminderer	<i>Präzival II</i>	Greggersen Gastechnik GmbH, Hamburg, Deutschland
Schwebekörper Durchflussmesser	<i>Rotameter</i>	Dräger Medical, Testequipment Lübeck, Deutschland
Monitorkabel	<i>Seriellles RS232-Kabel</i>	
Präzisionswaage	<i>TC20K-HB</i>	G&G GmbH, Kaarst, Germany
Personal Computer inkl.	<i>Microsoft® Windows XP</i> <i>Microsoft® Excel</i> <i>Microsoft® Word</i> <i>Microsoft® Paint</i>	Microsoft Corporation, Redmond, USA
	<i>Edraw Max 9.3</i>	EdrawSoft, Wondershare group, Shenzhen, Guangdong, China 518057
	<i>Software Visia</i>	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
	<i>Prism</i>	GraphPad Software, San Diego, California, USA

Tab. 2: Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte der verwendeten Geräte

	Messparameter	Abweichung (Nach Herstellerangaben)
Evita IV	AMV (BTPS)	± 8 %
	AMV _{Leak} (BTPS)	± 18 %
	VT _e (BTPS)	± 8 %
	VT (BTPS)	± 10% oder ± 25 mL; <i>(der größere Wert gilt)</i>
Testo 610	Relative Luftfeuchtigkeit (rF)	±2,5 % rF (5 ... 95 % rF)
	Temperatur	±0.5 °C
Vamos	Isofluran-Konzentration	ISO 21647
	Absaugrate 200 mL/min	ISO 21647

3.1.2. Materialien

Tab. 3: Verwendete Materialien

Einmalschlauchsystem EVITA IV®		Teleflex, Research Triangle Park, USA
Reflexionsdevices:	<i>AnaConDa®</i> 50 mL <i>AnaConDa®</i> 100 mL	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
Spezielle Spritze: (Füllvolumen 60 mL)	<i>AnaConDa-Spritze</i> <i>Artikel-Nr.: 26022</i>	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
Gasmessleitung: (Luer-lock-Anschluss männlich/männlich Länge: 3m Innendurchmesser: 1,2mm)	<i>Artikel-Nr.: 8290286</i>	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Bronchoskopie-Adapter:	<i>Suction-safe™ SWIVEL Y</i>	Sontek medical, Inc., Rochester, NH03867 USA
Verbindungsstück mit Luer-Lock-Anschluss		Medisize Deutschland GmbH, Neunkirchen-Seelscheid, Deutschland
Drei-Wege-Hahn:	<i>Discofix® C</i>	B. Braun Medical AG 5182 Escholzmatt, Switzerland
3L-Chloropren- Handbeatmungsbeutel:	<i>MX50048</i>	Anästhesie System, <i>Zeus®</i> Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Aquarium 20L		Fluval, Vollglas-Aquarium
O ₂ -Applikationsschlauch:	<i>Star Lumen®- Schlauch</i>	Teleflex, Research Triangle Park, USA
Restgasfilter:	<i>Flur Absorb®</i>	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
22 mm Flexschlauch		Sedana Medical, Uppsala, Schweden
HME-Filter (Heat and moisture exchanger)		Humid Vent Filter Compact, Teleflex, 3015 Carrington, USA
Fülladapter Isofluran		Sedana Medical, Uppsala, Schweden
Isofluran	Isofluran, <i>Baxter®</i>	Baxter, Deerfield, Illinois, USA
15 L destilliertes Wasser (chemisch rein, demineralisiert gemäß VDE 0510-5)		Ernst Vertriebsgesellschaft mbh Vulkanhöhe I, Nr 3, 54552 Dreis-Brück
<u>Saugnapf mit Metallhaken</u>	<i>Art.Nr.: 1.200.44</i>	Varel, Deutschland
Klebstoff (wasserdicht, bis 100° temperaturbeständig)	<i>UHU® POLY MAX® GLASKLAR EXPRESS, Tube 115g</i>	UHU GmbH & Co. KG 77813 Bühl (Baden)
<u>CO₂ Flasche (2L)</u>		Kohlendioxid, Medical, Air Liquide Medical GmbH, Düsseldorf, Deutschland

3.2. Der Versuchsaufbau

Drei Versuchsreihen wurden jeweils mit jedem Reflexionsdevice durchgeführt.

- **Versuchsreihe 1:** Messungen unter DRY nach Ausbau des Reflektors.
- **Versuchsreihe 2:** Messungen unter DRY mit Reflektor.
- **Versuchsreihe 3:** Messungen unter CLIN mit Reflektor.

In jeder Versuchsreihe wurde für bestimmte Kombinationen Tidalvolumen/Isofluran-Infusionsraten (Kombination VT/IR) die in der Testlunge maximal erreichte Isoflurankonzentration gemessen.

3.2.1. Versuchsaufbau unter DRY

Die Versuchsreihen 1 und 2 wurden mit jedem Reflexionsdevice unter Raumtemperatur (23°C) durchgeführt. Bei der Versuchsreihe 1 wurde aus den Reflexionsdevices der Reflektor ausgebaut und die leeren ACD mit o. g. Klebestoff abgedichtet (siehe Abb. 3). Die erreichte Isoflurankonzentration C_{leer} in der Testlunge mit reflektorlosen ACD₅₀ und ACD₁₀₀ wurde bestimmt.

Nach Ausbau des unbenutzten Reflektors wurde dieser mit einer Hochpräzisionswaage gewogen. Bei der Versuchsreihe 2 wurde die Isoflurankonzentration $C_{\text{pat.}}$ in der Testlunge gemessen.

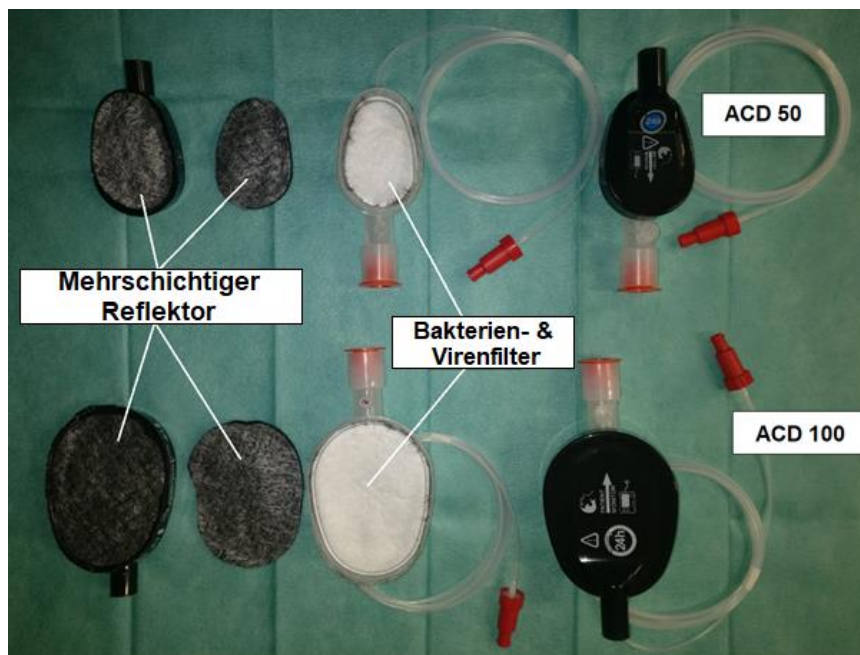


Abb. 3: ACD₅₀ (oben) und ACD₁₀₀ (unten) vor (rechts) und nach Ausbau (links) des Reflektors.

Der Versuchsaufbau unter DRY wird in der Abb. 4 schematisch dargestellt. Mit diesem Aufbau wurden C_{leer} und C_{pat} gemessen.

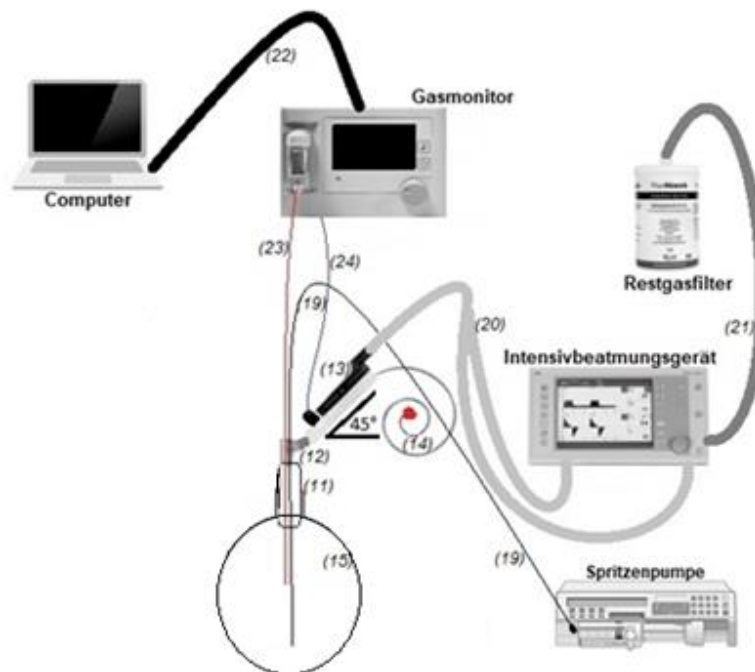


Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus unter DRY

Isofluran-Zufuhr: Spritzenpumpe, (19) Isofluranzuleitung.

Gasmessung & Gasrückführung: Gasmonitor, (22) RS232-Kabel zur Datenübertragung zum Computer, (23) Gasmessleitung, (24) Schlauch zur Gasrückführung vom Gasmonitor zur Testlunge.

Beatmung der Testlunge: Intensivrespirator, (21) Flexschlauch, (20) Beatmungsschlauch, (13) Reflexionsdevice, (14) Nicht-konnectierte Wirkstoffzuleitung, (12) Bronchoskopie-Adapter, (11) Verbindungsstück mit Luer-Lock-Anschluss, (15) Testlunge.

3.2.2. Versuchsaufbau unter CLIN

In der Abbildung 5 wird der Versuchsaufbau unter CLIN schematisch global dargestellt. Die CO_2 -Zufuhr, die Aufwärmung der Testlunge mit warmem Wasser und das Wasser in der Testlunge zur Erhöhung der Luftfeuchtigkeit unterscheiden den Versuchsaufbau unter CLIN und unter DRY. Die Einzelkomponenten werden unter 3.2.3 beschrieben.

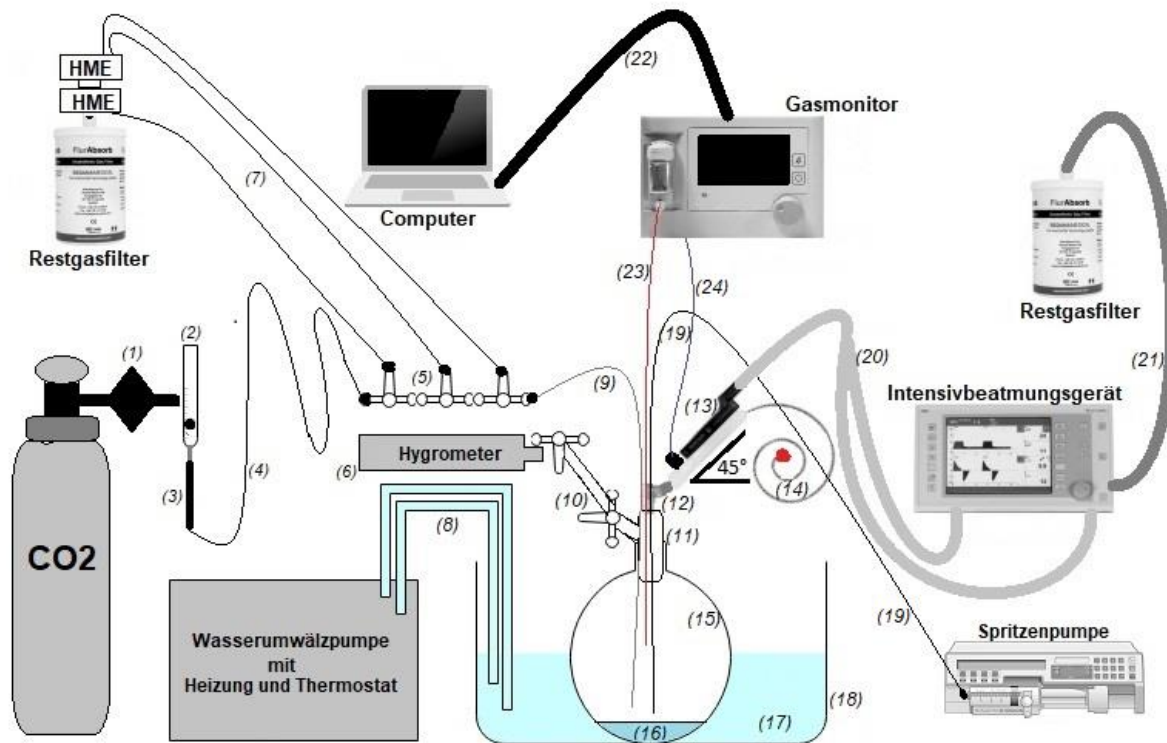


Abb. 5: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus unter CLIN

Isofluran-Zufuhr: Spritzenpumpe, (19) Isofluranzuleitung.

Gasmessung & Gasrückführung: Gasmonitor, (22) RS232-Kabel zur Datenübertragung zum Computer, (23) Gasmessleitung, (24) Schlauch zur Gasrückführung vom Gasmonitor zur Testlunge.

CO₂-Zuführung: CO₂-Flasche, (1) Druckminderer, (2) Flussmesser, (3) Schlauchstück (O₂-Applikationschlauch), (4) Gasleitung, (5) Mehrere Drei-Wege-Hähne, (9) Gasleitung.

CO₂-Überschuss-Fortleitung: (7) Mehrere Gasleitungen, mehrere HME-Filter mit Luer-Lock-Anschluss, Restgasfilter.

Beatmung der Testlunge: Intensivrespirator, (21) Flexschlauch, (20) Beatmungsschlauch, (13) Reflexionsdevice, (14) Nicht-konnectierte Wirkstoffzuleitung, (12) Bronchoskopie-Adapter, (11) Verbindungsstück mit Luer-Lock-Anschluss, (15) Testlunge, (16) 50 mL destilliertes Wasser in der Testlunge, (10) Drei-Wege-Hahn, (6) Thermohygrometer, (17) 15 L destilliertes Wasser im Aquarium, (18) Aquarium, Wasserumwälzpumpe, (8) Zwei Silikon-Schläuche.

3.2.3. Beschreibung der Einzelkomponenten des Versuchsaufbaus

Die Zahlen in Klammern im Text unter 3.2.3 verweisen auf die Legende der Abbildungen 4 und 5.

3.2.3.1. Testlunge und Intensivrespirator

Als Testlunge wurde ein 3-Liter-Chloropren-Handbeatmungsbeutel benutzt. Chloropren wurde aufgrund seiner Dichtigkeit gegenüber Inhalationsanästhetika gewählt.

Als Intensivrespirator wurde ein EVITA IV Edition® (Dräger) angewendet.

Der Respirator wurde vor Beginn jeder Versuchsreihe durch Autotest auf Dichtigkeit geprüft. Während des Versuchs wurde die Leckage ebenfalls gemessen und konnte in Echtzeit abgelesen werden. Eine Leckage kleiner als 0,05 L/min wurde toleriert. Wenn diese Grenze überschritten wurde, wurde der Versuch unterbrochen und die Leckstelle lokalisiert und abgedichtet.

Der Respirator wurde folgendermaßen eingestellt:

- **Beatmungsmodus:** Intermittent positive pressure ventilation (IPPV).
- **Autoflow:** aus.
- **Seufzer:** aus.
- **Tubuskompensation:** aus.
- **Inspiratorische Pause:** keine.
- **Ratio Inspiration-Expiration (I:E):** 1:2
- **Atemfrequenz (AF):** 10 Zyklen/min.
- **Positive end-expiratory positive pressure (PEEP):** 3 mbar.
- **O₂-Fraktion (FiO₂) =** 0,21.

Die Messungen wurden mit drei Tidalvolumina (VT) durchgeführt. Der inspiratorische Fluss wurde dem VT so angepasst, dass das Verhältnis I:E = 1:2 bleibt und damit im Atemzyklus keine inspiratorische Pause vorhanden ist.

Folgende Tidalvolumina und Inspirationsflüsse (IF) wurden benutzt:

- VT = 300 mL (**IF** = 10 L/min).
- VT = 500 mL (**IF** = 16 L/min.).
- VT = 1000 mL (**IF** = 32 L/min).

An den Flowsensor des Respirators wurde ein circa 30 cm langer Flexschlauch (21) angeschlossen. Die mit Isofluran angereicherte Ausatemluft wurde darüber in den Restgasfilter geführt.

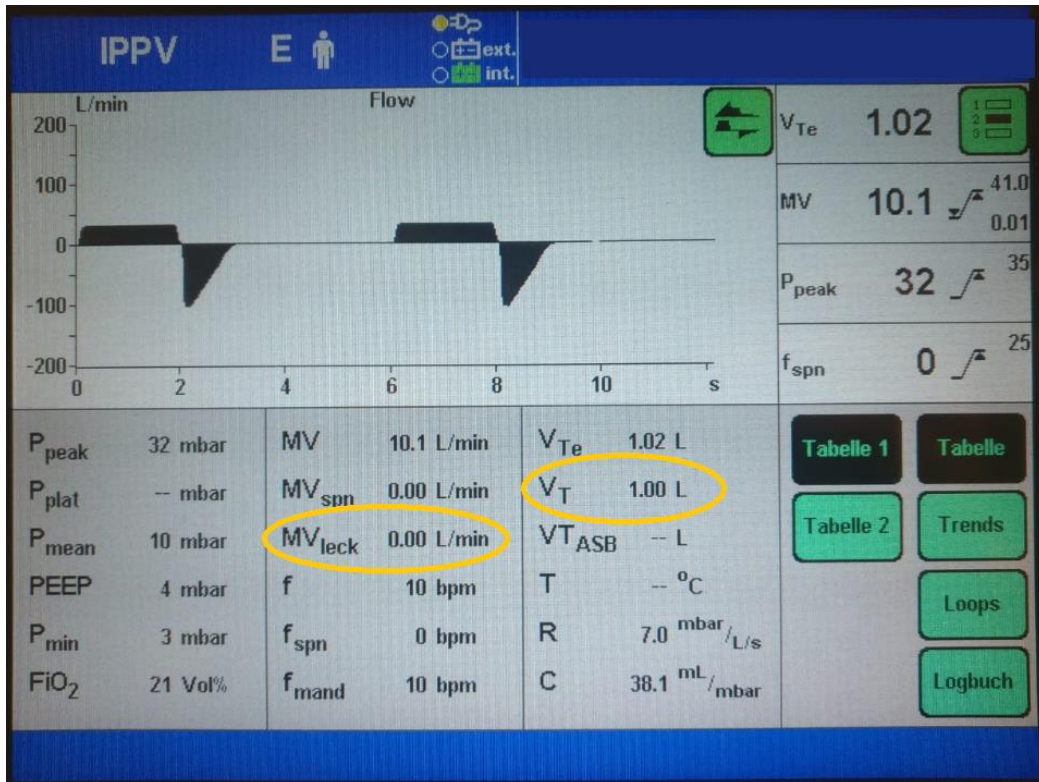


Abb. 6: Bild des Displays des Respirators. Die Leckage kann am Display in Echtzeit abgelesen werden.

3.2.3.2. Isofluranzufuhr in die Testlung

Der Verdampfer des ACD₅₀ unterscheidet sich von dem des ACD₁₀₀. Aus diesem Grund wurde Isofluran mittels Isofluranzuleitung direkt in die Testlung zugeführt. Die in der Spritzenpumpe eingespannte spezielle AnaConDa-Spritze wurde mit dem Luer-Lock-Anschluss der Isofluranzuleitung (19) konnektiert. Diese Isofluranzuleitung wurde von einem anderen unbenutzten AnaConDa-System kurz vor dem Reflexionsdevice abgeschnitten und in der Testlung (18) tief und über Wasserniveau platziert.

Die Spritzenpumpe wurde auf einer tieferen Ebene platziert als die Testlung, um dem „Autopumping-Phänomen“^{15,19,20} vorzubeugen.

3.2.3.3. Gasmessung in der Testlunge

Das Probengas für die Gasmessung wurde über eine Gasmessleitung (23) vom Zentrum der Testlunge angesaugt. Die CO₂- und Isoflurankonzentrationen konnten am Gasmonitor abgelesen werden. Das Probengas wurde mit einer Rate von 200 mL/min angesaugt und über einen an den Gasmessport der AnaConDa angeschlossenen Schlauch der Testlunge wieder zugeführt.

3.2.3.4. CO₂-Zuführung (nur unter CLIN)

Wir benutzten eine mit Druckminderer (1) und Flussmesser (2) ausgestattete 2 Liter CO₂-Flasche. Der Flussmesser verfügte über einen Schwebekörper, der eingestellte CO₂-Fluss konnte hiermit an der von 1 L/min bis 15 L/min skalierten Säule abgelesen werden. Um in der Testlunge CO₂-Konzentrationen von 35 mmHg bis 45 mmHg einzustellen, waren Flüsse weniger als 1 L/min erforderlich gewesen. Solch niedrige Flüsse ließen sich jedoch mit dem verwendeten Flussmesser nicht einstellen. Aus diesem Grund wurde zwischen Flussmesser und Testlunge ein System mit Gasleitungen und Drei-Wege-Hähnen eingefügt. Hiermit konnte ein CO₂-Fluss in die Testlunge hinein von weniger als einem Liter erzielt werden.

Dafür wurde ein circa 10 cm langer abgeschnittener Sauerstoff-Applikationsschlauch (3) an den Anschluss des Flussmessers (2) angeschlossen und eine Gasleitung (4) mit diesem verbunden. Die Verbindungsstelle wurde mit oben genanntem Klebstoff abgedichtet. Diese Gasleitung (4) war mit mehreren Drei-Wege-Hähnen (5) in Reihe geschaltet. An den Drei-Wege-Hähnen waren mehrere Gasleitungen (7) angeschlossen. Hiermit konnte der ursprünglich am Flussmesser eingestellte CO₂-Fluss von circa 1 L/min aufgeteilt werden.

Über die am letzten Drei-Wege-Hahn angeschlossene und tief in der Testlunge hängende Gasleitung (9) erreichte nur ein Teil von dem am Flussmesser eingestellten CO₂-Fluss die Testlunge. Das Ende der Gasleitung (9) war über Wasserniveau platziert.

Die zur Minderung des CO₂-Flusses benutzten Gasleitungen (7) wurden über mehrere HME-Filter mit einem aus Aktivkohle bestehenden Restgasfilter verbunden. Die HME verfügen über einen weiblichen Luer-Lock-Anschluss, der mit den Gasleitungen verbunden werden kann. Die freie Seite des oberen HME wurde mit einem Deckel abgeschlossen und mit Klebstoff abgedichtet. Die HME dienten ausschließlich als Verbindungsteile zwischen Restgasfilter und Gasleitungen (7).

3.2.3.5. Zusammenführung der Gasleitungen in die Testlunge

Um die Leitungen für Isofluran (19), die Gaskonzentrationsmessung (23) und für die CO₂-Zufuhr (9) in die Testlunge einzuführen, wurde ein Bronchoskopie-Adapter (12) als Verbindungsstück benutzt. Der Bronchoskopie-Adapter (12) wurde über ein Verbindungsstück mit Luer-Lock-Anschluss (11) an die Testlunge angeschlossen. Die Leitungen für die Konzentrationsmessung (23) und die CO₂-Zufuhr (9) wurden jeweils auf einer Seite kurz vor dem Gewinde abgeschnitten. Die drei dünnen Leitungen [(9); (19); (23)] wurden durch den Bronchoskopie-Adapter (12) durch die ursprünglich für die Bronchoskopie vorgesehene Lücke in der Membrane in die Testlunge platziert.

Die Position der drei Leitungen [(9); (19); (23)] wurde mit Klebstoff fixiert und die Lücke hermetisch abgedichtet.

3.2.3.6. Erzeugung von BTPS (nur für CLIN)

3.2.3.6.1. Luftherwärmung

Unter CLIN (Versuchsreihe 3) wurde die Testlunge in ein Aquarium (18) teilweise unter Wasser getaucht. Sie wurde am Aquariumboden mit einem mit Haken ausgestatteten Saugnapf fixiert. Das Aquarium wurde mit 15 L destilliertem Wasser gefüllt. Zwecks thermischer Isolation bekleideten Styroporplatten die Außenseiten des Aquariums. Das Wasserniveau wurde mit einem schwarzen Permanentmarker als Linie gezeichnet, das Wasserniveau konnte so, trotz Wasserverdunstung, problemlos und präzise aufrechterhalten werden.

Das Aquarium war über zwei Silikon-Schläuche (8) mit einer Wasserumwälzpumpe mit Heizung und Thermostat verbunden. Über einen Silikon-Schlauch wurde das destillierte Wasser angesaugt, mit einer Heizspirale bis zu einer Temperatur von 37°C erhitzt, und über den zweiten Silikon-Schlauch ins Aquarium zurückgepumpt. Die gewünschte Wassertemperatur ließ sich an einem an der Wasserumwälzpumpe integrierten Thermometer ablesen und konnte eingestellt werden. Im Aquarium wurde eine Wassertemperatur von 37°C nach circa dreißig Minuten erreicht.

Die Testlunge war mit einem Verbindungsstück mit Luer-Lock-Anschluss verbunden. Mit diesem Luer-Lock-Anschluss (11) wurde ein Drei-Wege-Hahn (10) verbunden; die Verbindungsstelle wurde mit einem bis 100°C temperaturbeständigen und wasserdichten Klebstoff abgedichtet. Durch den Drei-Wege-Hahn (10) und den Klebstoff war die Dichtigkeit gewährleistet.

3.2.3.6.2. Luftbefeuchtung

Unter CLIN (Versuchsreihe 3) wurden vor Versuchsbeginn 50 mL destilliertes Wasser über die Beutelöffnung in die Testlunge eingefüllt. Nach Erreichen der gewünschten Wassertemperatur von 37°C im Aquarium war die Luftfeuchtigkeit in der Testlunge durch Wasserverdunstung größer als 90 %.

3.2.3.6.3. Messung der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit in der Testlunge

Nach Erreichen der gewünschten Wassertemperatur wurde der Drei-Wege-Hahn (10) aufgedreht, dabei entstand kurzzeitig ein Leck von ca. 1,5 L/min (abgelesen vom Beatmungsgerät unter MV_{Leak}). Der Sensor des Thermohygrometers (6) wurde vor dem offenen Drei-Wege-Hahn gehalten. Die Luftfeuchtigkeit und die Lufttemperatur in der Testlunge konnten somit gemessen werden. Anschließend wurde der Drei-Wege-Hahn wieder verschlossen.

Nach Erreichen der gewünschten Wassertemperatur von 37°C im Aquarium wird der Versuch ab einer Luftfeuchtigkeit von 90 % gestartet.

3.2.3.7. Anschluss an der AnaConDa 50 oder 100

Das Reflexionsdevice wurde auf der Respiratorseite mit dem Y-Stück des Beatmungsschlauchs (20) und auf der Testlungenseite mit dem Bronchoskopie-Adapter (12) verbunden. Die eigene Wirkstoffzuleitung des Reflexionsdevices (14) wurde nicht an einer Perfusorspritze angeschlossen. Sie verfügt über ein Rückschlagventil, sodass die Dichtigkeit gewährleistet war. Das Reflexionsdevice wurde mit einem Winkel von 45° zur Horizontalen positioniert, die schwarze Seite nach oben zeigend.

3.2.3.8. Messung und elektronische Datenübertragung

Der Gasmonitor war über ein serielles RS-232 Kabel (22) mit einem Personal Computer verbunden. Die CO₂- und Isoflurankonzentrationen wurden in Echtzeit am Gasmonitor angezeigt und über das serielle RS-232 Kabel mit der Visia-Software auf den Personal Computer transferiert. Alle 20ms wurden Daten erhoben und in einem Personal Computer gespeichert.

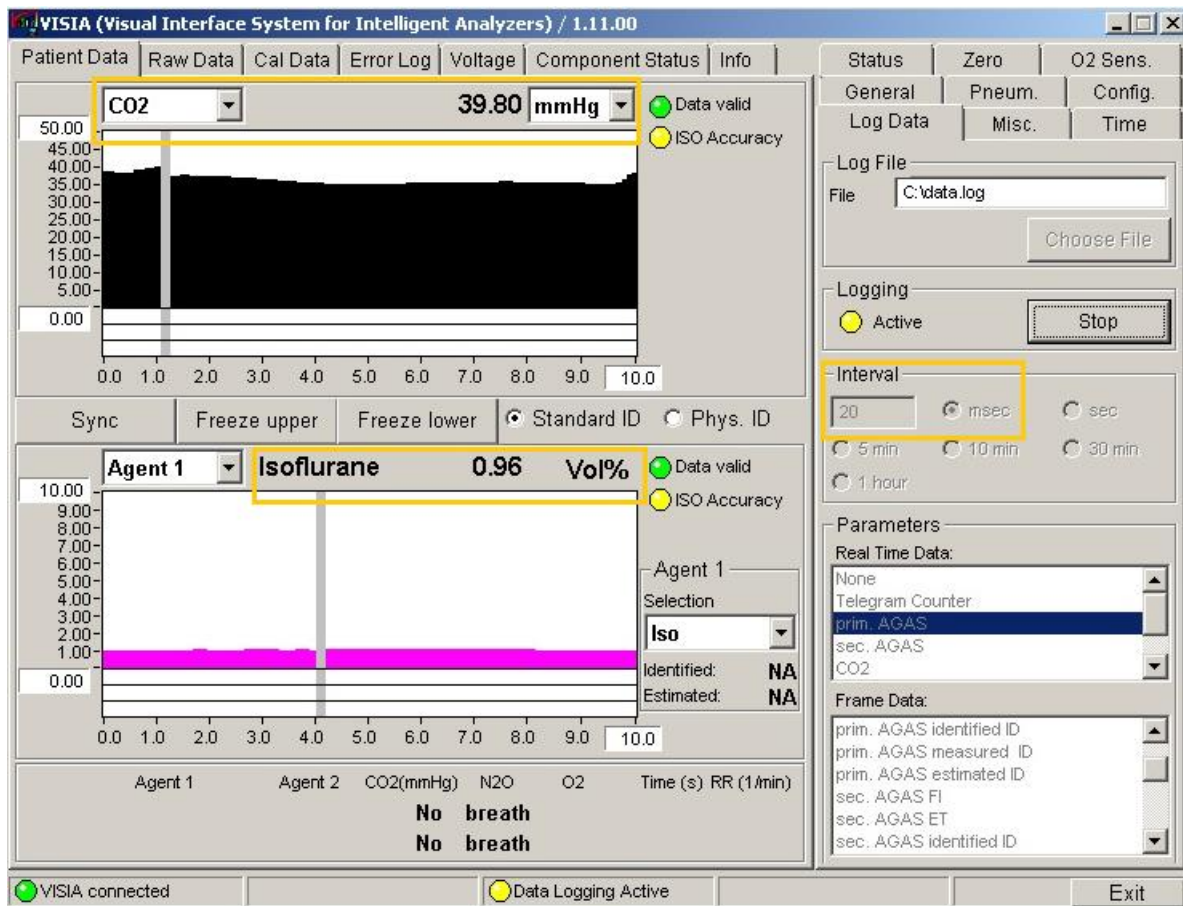


Abb. 7: Messung unter CLIN, ACD₁₀₀, VT300mL, IR=2mL/h.

Eine stabile CO₂-Konzentration von ca. 40 mmHg und eine stabile Isoflurankonzentration von ca. 1 Vol.% wurde bei dem Versuch erzielt.

3.2.3.8.1. Messungen unter DRY

Die Messungen unter DRY wurden mit ACD₅₀ und mit ACD₁₀₀ jeweils nach Ausbau des Reflektors (Versuchsreihe 1) und mit Reflektor (Versuchsreihe 2) durchgeführt.

Die Messungen wurden mit steigenden Isofluran-Infusionsraten und demselben Tidalvolumen zuerst mit ACD₁₀₀ durchgeführt.

In der Versuchsreihe 2 wurde nach der letzten Messung mit der höchsten Isofluran-Infusionsrate die ACD₁₀₀ durch einen HME ersetzt und die Spritzenpumpe ausgeschaltet, die Testlung wurde weiter beatmet und so das Isofluran ausgewaschen. Bei Erreichen einer Isoflurankonzentration kleiner 0,1 Vol.% wurde der HME durch eine ACD₅₀ ersetzt.

Der Tausch des Reflexionsdevices durch einen HME war in der Versuchsreihe 1 (Messungen ohne Reflektor) nicht erforderlich. Zum Auswaschen der Testlung waren lediglich eine Erhöhung des Atemminutenvolumens und das Pausieren der Spritzenpumpe ausreichend.

Wenn alle Isofluran-Infusionsraten für ein gleiches Tidalvolumen für beide Reflexionsdevices untersucht wurden, wurde das gleiche Prozedere für das nächste Tidalvolumen angewendet.

Die gleichen Kombinationen von VT und IR wurden für die Versuchsreihen 1 und 2 untersucht. Diese sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

3.2.3.8.2. Messungen unter CLIN

In der Versuchsreihe 3 wurde nach Erzielen der BTPS-Bedingungen (Temperatur im Aquarium: 37°C, Luftfeuchtigkeit in der Testlunge größer 90 %) die CO₂-Flasche aufgedreht. Nur ein Teil des am Rotameter eingestellten Flusses erreichte die Testlunge, als Ziel galt eine CO₂-Konzentration in der Testlunge von 35 mmHg bis 45 mmHg. Bei Erreichen einer stabilen CO₂-Konzentration im Zielbereich in der Testlunge wurde die Spritzenpumpe eingeschaltet und die Messreihe mit der niedrigsten Infusionsrate gestartet.

Die Reihenfolge der Messungen ist der Versuchsreihe 2 entsprechend.

Die untersuchten Tidalvolumina und die dazu passenden Infusionsraten der Versuchsreihe 3 sind in Tabelle 4 dargestellt.

3.2.3.8.3. Durchgeführte Messungen

Für alle Versuchsreihen wurde bei jeder Infusionsrate ein Steady-state nach 30 Minuten erwartet. Das wurde an den minimalen Fluktuationen der Isoflurankonzentration (+/- 0,05 Vol.%) über mindestens 10 Minuten erkannt. Bei erreichtem Steady-State wurde die Datenspeicherung mit der Visia-Software gestartet. Die Isofluran- (alle Versuchsreihen) und CO₂-Konzentrationen (nur Versuchsreihe 3) wurden 5 Minuten lang alle 20ms gemessen und gespeichert. Die Ergebnisse wurden mit der Software Excel bearbeitet.

Die unterschiedlichen Kombinationen von VT und IR unter CLIN sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Die untersuchten Kombinationen sind mit einem Kreuz markiert.

				Infusionsrate (mL/h)									
				0,5	1	2	3	4	5	10			
				Conditions	ACD	VT (mL)							
Versuchsreihe 1	DRY	50	300	x	x	x			x	x			
	DRY	50	500	x	x	x			x	x			
	DRY	50	1000	x	x	x			x	x			
	DRY	100	300	x	x	x			x	x			
	DRY	100	500	x	x	x			x	x			
	DRY	100	1000	x	x	x			x	x			
Versuchsreihe 2	DRY	50	300	x	x	x			x	x			
	DRY	50	500	x	x	x			x	x			
	DRY	50	1000	x	x	x			x	x			
	DRY	100	300	x	x	x			x	x			
	DRY	100	500	x	x	x			x	x			
	DRY	100	1000	x	x	x			x	x			
Versuchsreihe 3	CLIN	50	300		x				x	x			
	CLIN	50	500	x	x	x	x	x	x	x			
	CLIN	100	300		x				x	x			
	CLIN	100	500	x	x	x	x	x	x	x			

Tab. 4: Infusionsraten unter DRY und CLIN mit ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit den unterschiedlichen Kombinationen VT/IR.

x: Kombination Infusionsrate/Tidalvolumen wurde untersucht.

Graumarkiert: Kombination Infusionsrate/Tidalvolumen wurde nicht untersucht.

3.3. Auswertung der Daten

3.3.1. Bestimmung der Mittelwerte der Isoflurankonzentration in der Testlung

Bei jeder Versuchsreihe wurde die Isoflurankonzentration in der Testlung gemessen. Pro Reflexionsdevice wurden alle Messungen für jede Kombination VT/IR an unterschiedlichen Tagen insgesamt drei Mal wiederholt. Bei jeder Messung wurde die Isoflurankonzentration über fünf Minuten gemittelt.

3.3.2. Bestimmung der Reflexionseffizienz

Die Isofluran-Reflexionseffizienz jedes Reflexionsdevices wurde für die Versuchsreihen 2 und 3 bestimmt.

Sie entspricht der Prozentzahl an Isofluranmolekülen in der Ausatemluft, die der Patient bei der darauffolgenden Inspiration wieder einatmet^{21,22}.

In einem System ohne Reflektor würden die in der Ausatemluft vorhandenen Isofluranmoleküle in den Expirationsschenkel des Beatmungsschlauches hindernisfrei verloren gehen. Bei einer Reflexionseffizienz von 100 % würden alle ausgeatmeten Isofluranmoleküle bei der darauffolgenden Inspiration wieder eingeatmet werden. Bei einer Reflexionseffizienz von x %, stehen (100 - x) % Isofluranmoleküle bei der darauffolgenden Inspiration nicht mehr zur Verfügung^{22,23}.

Die Isofluran-Reflexionseffizienz wurde in vorherigen Publikationen unserer Arbeitsgruppe definiert^{22,23}.

Sie wurde folgendermaßen errechnet:

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 \cdot (\text{Isofluran}_{\text{reflektiert}} \div \text{Isofluran}_{\text{ausgeatmet}}) \dots\dots(1)$$

Mit:

$$\text{Isofluran}_{\text{reflektiert}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{Isofluran}_{\text{ausgeatmet}} - \text{Isofluran}_{\text{Verlust}} \dots\dots(2)$$

Isofluran_{ausgeatmet}: Isofluranmenge, die über eine Minute ausgeatmet wird, sie entspricht:

$$\text{Isofluran}_{\text{ausgeatmet}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) = C_{\text{pat}} \cdot \text{AF} \cdot \text{VT} \div 100 \dots\dots(3)$$

Mit: C_{pat} = Isoflurankonzentration in der Testlung (Vol.%);

AF = Atemfrequenz (Atemzyklen.min⁻¹)

VT = Tidalvolumen (mL)

Isofluran_{Verlust}: nachdem das System das Steady-state erreicht hat und der Reflektor gesättigt ist, wird die der Testlung zugeführte Isofluranmenge ($\text{Input}_{\text{Isofluran}}$) das System wieder verlassen ($\text{Output}_{\text{Isofluran}}$).

Nach Erreichen des Steady-state gilt:

$$\text{Input}_{\text{Isofluran}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{Output}_{\text{Isofluran}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{Isofluran}_{\text{Verlust}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) \dots\dots(4)$$

$$\text{Input}_{\text{Isofluran}} (\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}) = [\text{IR} (\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}) \cdot F] \div 60 (\text{min} \cdot \text{h}^{-1}) \dots\dots(5)$$

Daher:

$$\text{Isofluranverlust (mL}\cdot\text{min}^{-1}) = [\text{IR (mL}\cdot\text{h}^{-1}) \cdot F] \div 60 \text{ (min} \cdot \text{h}^{-1}) \dots\dots(6)$$

Mit: IR = Infusionsrate; F = Konstante für jedes volatile Anästhetikum, ohne Einheit [gibt an, welches Dampfvolumen volatiles Anästhetikum pro mL flüssiges volatiles Anästhetikum entsteht. Für Isofluran $F = 219(\text{mL Isoflurandampfvolumen} / \text{ml flüssiges Isofluran}^{17})$]

Nach Gleichungen (2), (3) und (6) ergibt sich dann:

$$\text{Isofluran}_{\text{reflektiert}} \text{ (mL}\cdot\text{min}^{-1}) = (\text{C}_{\text{pat}} \cdot \text{AF} \cdot \text{VT} \div 100) - (\text{IR} \cdot F \div 60) \dots(7)$$

Nach Gleichungen (1), (3) und (7) ergibt sich dann:

$$\begin{aligned} \text{Reflexionseffizienz (\%)} &= 100 \cdot [(\text{C}_{\text{pat}} \cdot \text{AF} \cdot \text{VT} \div 100) - (\text{IR} \cdot F \div 60)] \div (\text{C}_{\text{pat}} \cdot \text{AF} \cdot \text{VT} \div 100) \\ &= 100 \cdot [1 - ((\text{IR} \cdot F \div 60) \div (\text{C}_{\text{pat}} \cdot \text{AF} \cdot \text{VT} \div 100))] \end{aligned}$$

Daher:

$$\text{Reflexionseffizienz (\%)} = 100 \cdot [1 - ((100 \cdot \text{IR} \cdot F) \div (60 \cdot \text{C}_{\text{pat}} \cdot \text{AMV}))]$$

Einheiten: IR (mL·h⁻¹); F (keine Einheit); C_{pat.} (Vol. %); AMV (mL/min.) = AF · VT

3.3.3. Berechnung der Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite C_{loss}

Eine andere Methode, die Wirkungsweise eines Reflexionssystems zu beschreiben, besteht darin, die Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite des Reflektors zu berechnen. Bei erreichtem Steady-state gehen Isofluranmoleküle ausschließlich über den Reflektor verloren. Der eingesetzte Chloropren-Beutel ist den Isofluranmolekülen gegenüber undurchlässig und bindet sie auch nicht. Im Steady-state und bei konstanter IR entspricht die Menge an Isofluranmolekülen, die das System verlässt, der Menge, die der Testlung über die Perfusorleitung zugefügt wird¹⁷.

Die Ausatemluftkonzentration seitens des Respirators C_{loss} (Vol.%) kann folgendermaßen berechnet werden:

$$C_{\text{loss}} = 100 \cdot \frac{\text{IR} \cdot F}{\text{AMV}}$$

Mit IR: Infusionsrate, mL/min; F = 219,1mL (entspricht dem Isoflurandampfvolumen, das sich aus 1mL flüssigem Isofluran bildet); AMV: Atemminutenvolumen = Atemfrequenz x Tidalvolumen, mL/min.

3.3.4. Berechnung des pro Atemzug ausgeatmeten Isoflurandampfvolumens V_{exh} .

Aus der erreichten Isoflurankonzentration C_{pat} in der Testlunge lässt sich das pro Atemzug ausgeatmete Isoflurandampfvolumen V_{exh} errechnen. Das V_{exh} wurde folgendermaßen bestimmt:

$$V_{\text{exh.}} (\text{mL}) = \frac{C_{\text{pat}} (\text{Vol. \%}) \cdot VT (\text{mL})}{100}$$

3.3.5. Statistik

Die über den Gasmonitor mit der Software Visia aufgenommenen und gespeicherten Messungen wurden mit der Software Excel und der Software Prism verarbeitet und ausgewertet.

Die Isoflurankonzentration in der Testlunge wurde, unter DRY und CLIN mit und ohne Reflektor für ACD_{50} und ACD_{100} für jede Kombination VT/IR, 5 Minuten aufgezeichnet. Da alle 20 Millisekunden ein Messwert aufgezeichnet wurde, ergibt eine Messreihe à 5 Minuten insgesamt 15.000 Messwerten. Diese wurden gemittelt. Jede Messung wurde zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt insgesamt drei Mal wiederholt. Aus den drei gemittelten Werten wurde ein globaler Mittelwert und die Standardabweichung für jede Kombination VT/IR errechnet.

Mit einem Student's t-Test wurde zwischen den unterschiedlichen Bedingungen und Reflektoren getestet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für $p < 0,05$ akzeptiert.

Unter Trockenbedingungen zeigen die Messungen mit 0,5 und 1 mL/h mit ACD_{50} und die Messungen mit 0,5; 1 und 2 mL/h mit ACD_{100} in der grafischen Darstellung C_{loss} Vs C_{pat} (Abb. 7) für alle drei Tidalvolumina jeweils einen linearen Verlauf. Mit der Software Prism® für Windows wurde eine Regressionsanalyse für diese Messwerte durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Versuchsreihe 1

Die in der Versuchsreihe 1 gemessenen Isoflurankonzentrationen C_{leer} werden im Folgenden für beide Reflexionsdevices dargestellt.

Die angewendeten Kombinationen VT/IR sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Die kalkulierte Isoflurankonzentration C_{loss} (siehe 3.3.3) wird auch dargestellt.

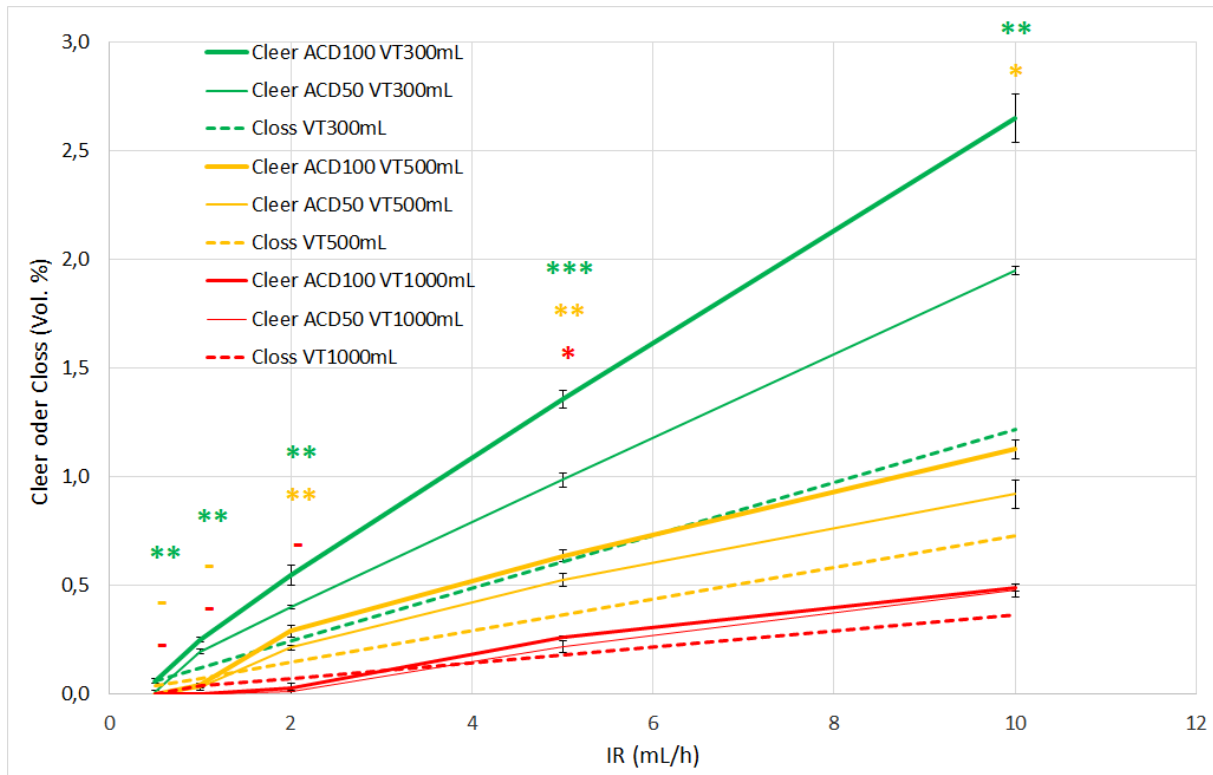


Abb. 8: C_{leer} mit ACD₅₀ (dünne Linien) und ACD₁₀₀ (dicke Linien) und kalkulierte C_{loss} (gestrichelte Linie) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL; rot: 1000 mL) und Infusionsraten (IR).

Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „****“: p-Wert < 0,001; „**“: p-Wert < 0,01; „*“: p-Wert < 0,05; „-“: kein statistischer Test wurde durchgeführt, weil beide gemessenen $C_{\text{leer}} < 0,05\text{Vol.}\%$.

Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt.

Bei VT300mL und VT500mL war C_{leer} mit ACD₅₀ bei gleicher Infusionsrate signifikant kleiner als mit ACD₁₀₀. Mit VT1000mL waren C_{leer} mit ACD₅₀ und ACD₁₀₀ nur bei einer Infusionsrate von 5 mL/h signifikant unterschiedlich (siehe Abb. 8). Der Unterschied in C_{leer} zwischen ACD₅₀ und ACD₁₀₀ wird bei steigender IR größer.

Wenn für eine gleiche Kombination VT/IR der jeweilige Mittelwert C_{leer} für ACD₅₀ und ACD₁₀₀ kleiner 0,05 Vol. % war, wurde angenommen, dass die Isoflurankonzentration in der Testlung null war und kein statistischer Test wurde durchgeführt.

Für beide Devices und mit VT300mL und VT500mL war die gemessene Isoflurankonzentration C_{leer} deutlich größer als die kalkulierte Isoflurankonzentration C_{loss} .

Nach Ausbau des Reflektors des ACD₅₀ und ACD₁₀₀ für die Versuchsreihe 1 wurden diese mit einer Präzisionswaage gewogen.

Der Reflektor des ACD₁₀₀ wiegt circa:

$$\text{Masse}_{\text{ACD}100} = 29 \text{ mg.}$$

Der Reflektor des ACD₅₀ wiegt circa:

$$\text{Masse}_{\text{ACD}50} = 20 \text{ mg.}$$

4.2. Versuchsreihe 2

In der folgenden Abbildung werden die in der Versuchsreihe 2 gemessenen Isoflurankonzentrationen $C_{pat.}$ mit unterschiedlichen Kombinationen VT/IR dargestellt. Für jedes VT überschneiden sich die Linien für ACD₅₀ und ACD₁₀₀.

Für ein gleiches VT mit ACD₅₀ werden vor dem Intersektionspunkt signifikant höhere Isoflurankonzentrationen $C_{pat.}$ in der Testlung erzielt als mit ACD₁₀₀.

Nach dem Intersektionspunkt sind die Isoflurankonzentrationen $C_{pat.}$ in der Testlung kleiner mit ACD₅₀. Die Intersektionspunkte entsprechen einer kleineren IR, umso größer das VT. Sie sind in Abbildung 9a und Abbildung 9b jeweils mit einem Pfeil markiert.

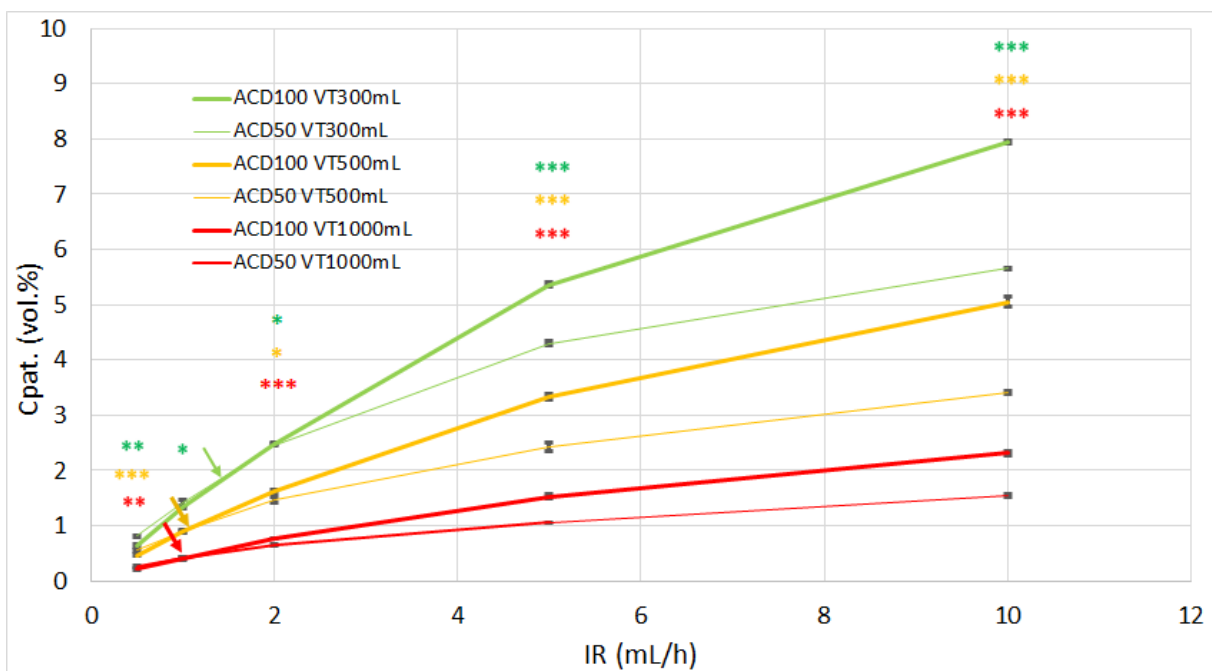


Abb. 9a: Isoflurankonzentrationen gemessen in der Testlung ($C_{pat.}$) in Versuchsreihe 2 mit unterschiedlichen Tidalvolumina (grün: VT300mL, gelb: VT500mL; rot: VT1000mL) und Infusionsraten (IR) für die beiden Reflexionsdevices ACD₅₀ (dünne Linien) und ACD₁₀₀ (dicke Linien).

Außerhalb der Intersektionspunkte (Pfeile) sind alle Messpunkte für ACD₅₀ versus ACD₁₀₀ signifikant verschieden (Student's t-Test, alle $p < 0,05$).

Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „****“: p -Wert $< 0,001$; „***“: p -Wert $< 0,01$; „**“: p -Wert $< 0,05$.

Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt. Die Y-Achse wurde zwecks besserer Darstellung anders skaliert als in Abb. 8.

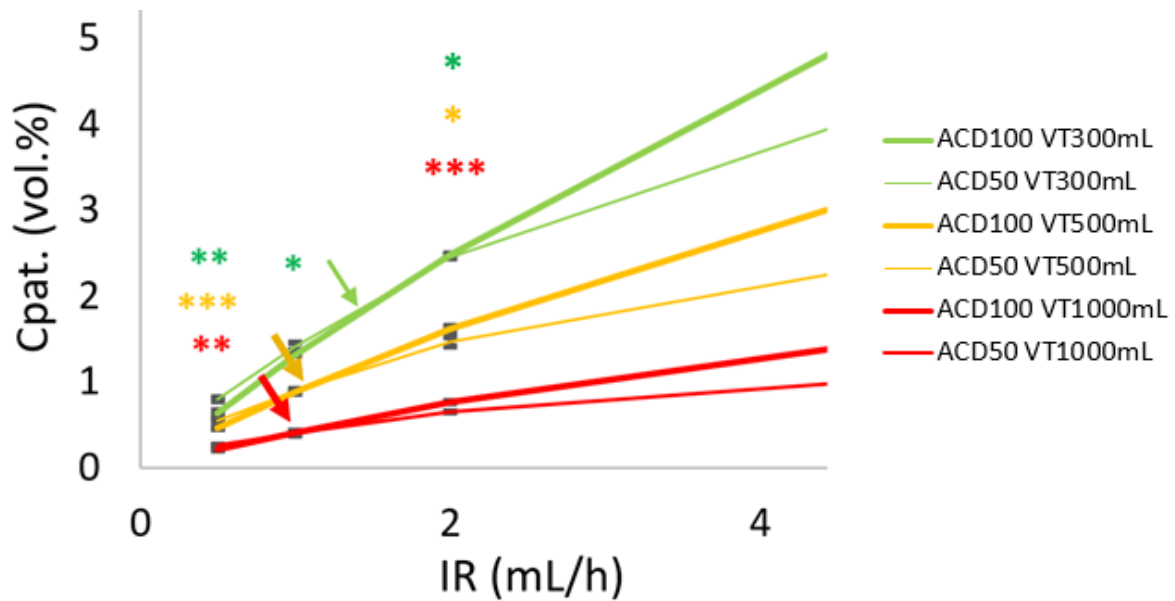


Abb. 9b: Ausschnittvergrößerung der Abbildung 9a von den Messwerten bis zur Kurvenüberschneidung. Vor der Kurvenüberschneidung sind die mit ACD₅₀ (dünne Linien) erreichten C_{pat.} höher als mit ACD₁₀₀ (dicke Linien).

Das aus der Isoflurankonzentration C_{pat.} errechnete Isoflurandampfvolumen V_{exh.} (siehe 3.3.4) wird in der Abbildung 10 abhängig von der Infusionsrate dargestellt. Mit der Umrechnung in V_{exh.} wird deutlicher gemacht, welchem Isoflurandampfvolumen pro Atemzug die in der Testlung gemessene Isoflurankonzentration C_{pat.} entspricht.

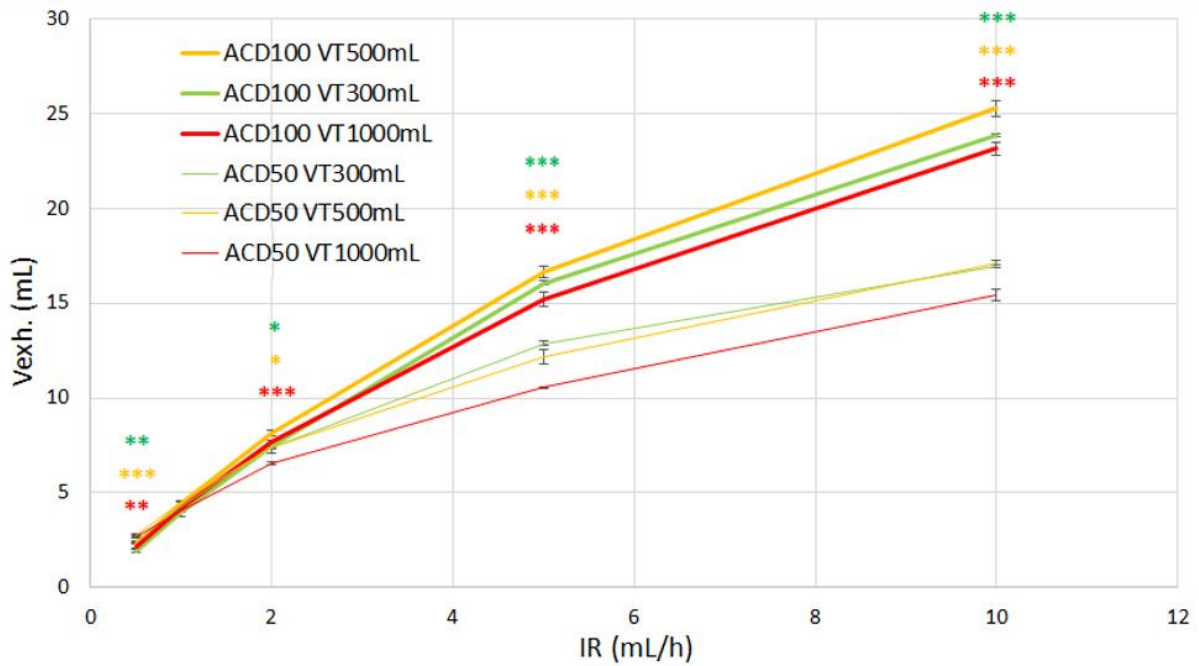


Abb. 10: Ausgeatmete Isofluran-Dampfvolumina pro Atemzug ($V_{\text{exh.}}$) abhängig von der Infusionsrate (IR) für ACD₅₀ (dünne Linien) & ACD₁₀₀ (dicke Linien) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL; rot: 1000 mL) (Versuchsreihe 2).

Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „****“: p-Wert < 0,001; „***“: p-Wert < 0,01; „**“: p-Wert < 0,05.

Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt.

Vergleich ACD₅₀ & ACD₁₀₀ für alle VT mittels ANOVA: wenn $V_{\text{exh.}} \leq 7$ mL: p-Wert > 0,05; wenn $V_{\text{exh.}} > 7$ mL: p-Wert = 0,007.

4.3. Kalkulierte C_{loss} und Regressionsanalyse

Die errechnete Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite des Reflektors (C_{loss}) wurde abhängig von der mit ACD_{50} und ACD_{100} gemessenen $C_{pat.}$ (Versuchsreihe 2) jeweils in Abbildung 11 und Abbildung 12 graphisch dargestellt.

In jeder Abbildung haben die dargestellten Kurven denselben geraden Verlauf bis zu einem Punkt, an dem C_{loss} deutlich mehr zunimmt als $C_{pat.}$ und diese Gerade verlässt.

Die zwei ersten Messwerte mit ACD_{50} und die drei ersten mit ACD_{100} befinden sich jeweils in der grafischen Repräsentation C_{loss} Vs $C_{pat.}$ für alle Tidalvolumina auf einer selben Geraden.

Der erste Punkt von der Messreihe, der aus der Geraden abweicht, wurde in Abbildung 11 und Abbildung 12 mit einem schwarzen Pfeil erkenntlich gemacht.

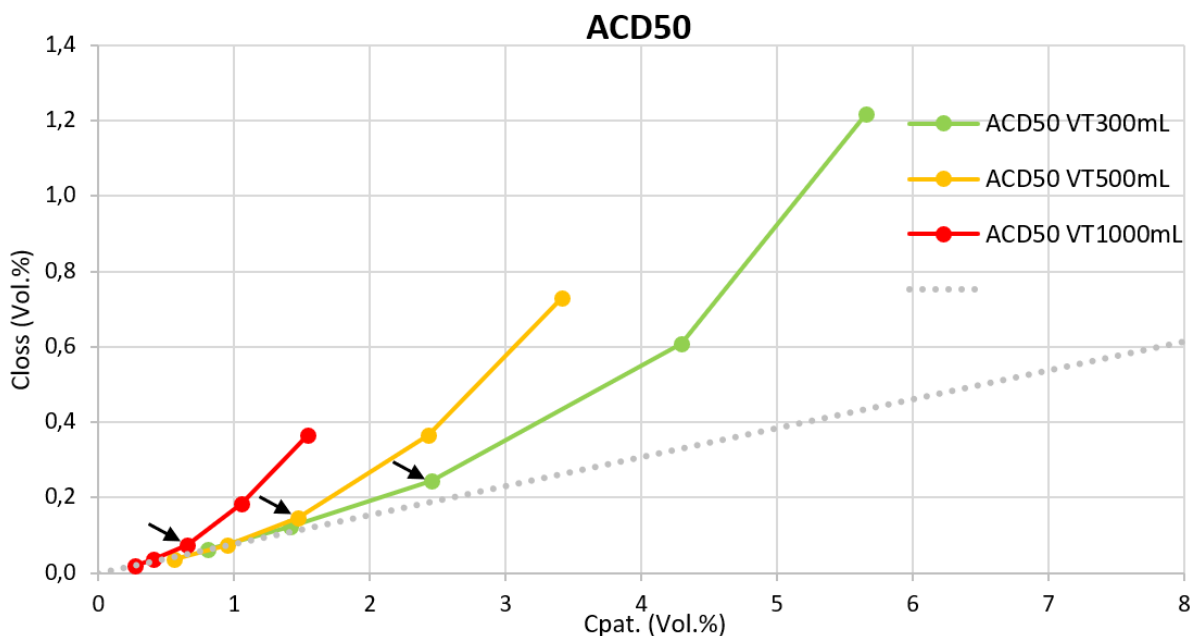


Abb. 11: Errechnete Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite (C_{loss}) Vs. gemessene Isoflurankonzentration ($C_{pat.}$) (ACD_{50} , Versuchsreihe 2). Die zwei ersten Punkte von jeder Kurve befinden sich alle auf derselben Geraden.

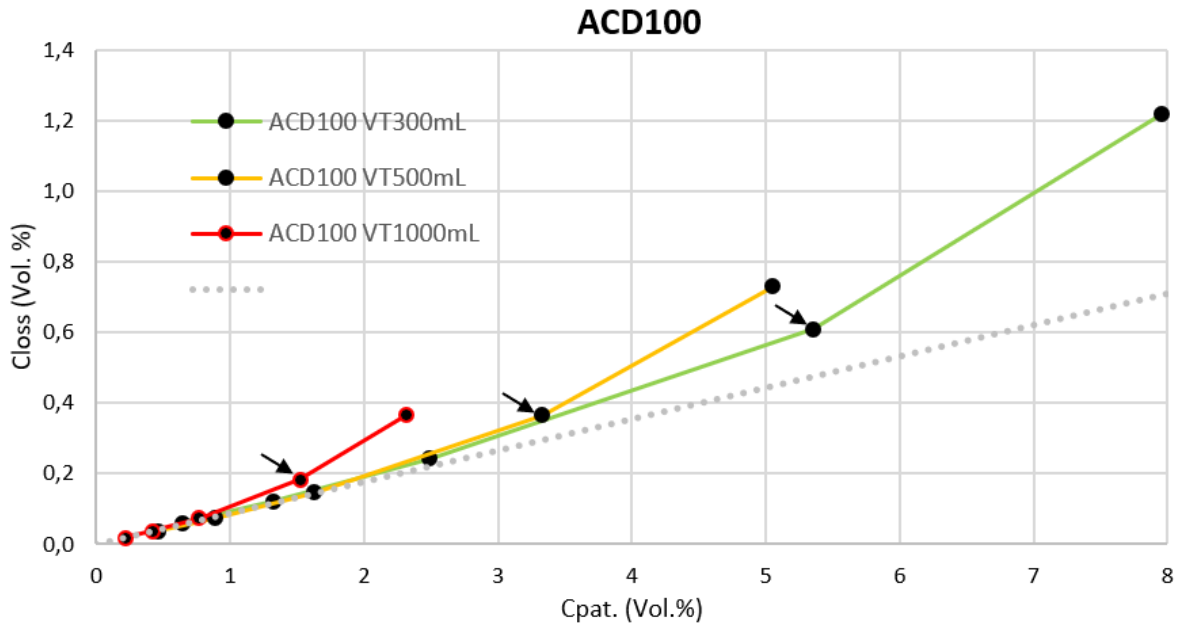


Abb. 12: Errechnete Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite (C_{loss}) Vs. gemessene Isoflurankonzentration (C_{pat}) (ACD₁₀₀, Versuchsreihe 2)
Die drei ersten Punkte von jeder Kurve befinden sich alle auf derselben Geraden.

Um zu bestätigen, dass diese Messwerte einer selben Geraden gehören, wurde für jedes Reflexionsdevice eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Regressionsanalyse wurde so eingestellt, dass beide Regressionsgeraden den Nullpunkt einschließen (Abbildung 13).

Folgende C_{pat} wurden in der Regressionsanalyse eingeschlossen:

ACD₅₀: C_{pat} gemessen mit jedem Tidalvolumen mit den Infusionsraten 0,5 und 1 mL/h.

ACD₁₀₀: C_{pat} gemessen mit jedem Tidalvolumen mit den Infusionsraten 0,5; 1 und 2 mL/h.

Für jedes Device und für jede Infusionsrate wurden alle 3 Messwerte berücksichtigt.

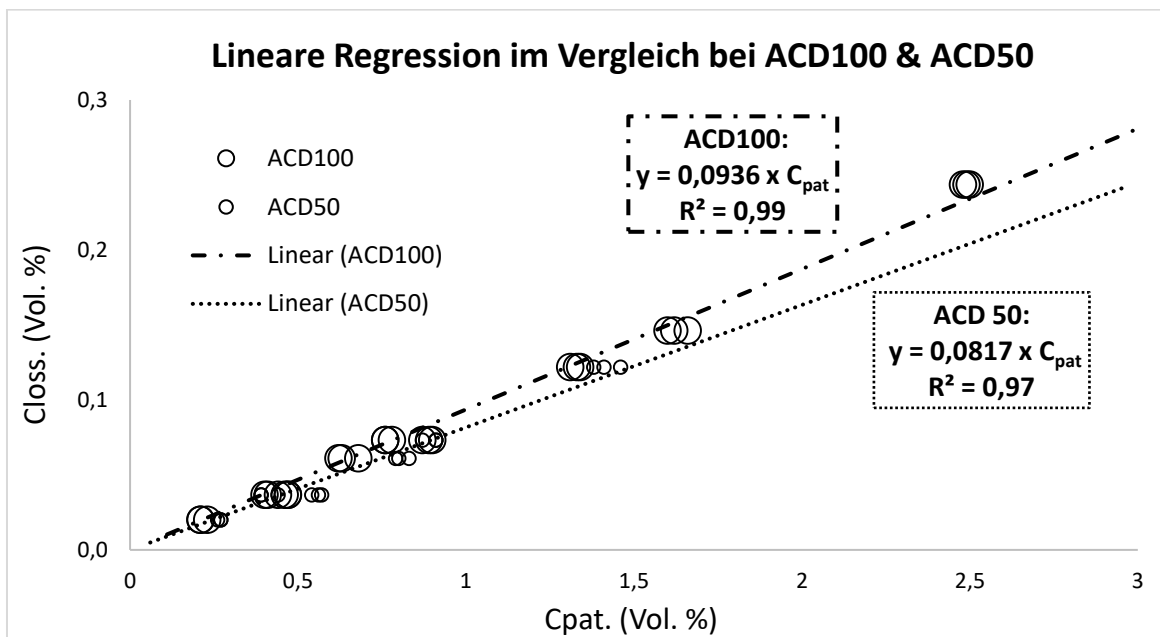


Abb. 13: Versuchsreihe 2: lineare Regressionen bei ACD₅₀ (kleine Kreise) und ACD₁₀₀ (große Kreise) im Vergleich.

R²: Bestimmtheitsmaß; für ACD₅₀: R² = 0,97; für ACD₁₀₀: R² = 0,99.

Die benutzte Skala ist eine andere als in Abb. 11 und Abb. 12.

Die Regressionsgeraden für ACD₅₀ und ACD₁₀₀ haben unterschiedliche Steigungen (jeweils 0,082 und 0,094) und unterscheiden sich signifikant (p-Wert < 0,001).

Das Bestimmtheitsmaß R² ist mit 0,97 (ACD₅₀) und 0,99 (ACD₁₀₀) ebenfalls hoch signifikant (siehe Abb. 13).

4.4. Reflexionseffizienz unter DRY

Mit der unter 3.3.2. angegebenen Formel wurde aus den Ergebnissen der Versuchsreihe 2 die Reflexionseffizienz für Isofluran errechnet. Die Reflexionseffizienz wird im Folgenden abhängig von der IR (Abb. 14) und abhängig von dem Isoflurandampfvolumen V_{exh} . (Abb. 15, siehe nächste Seite) dargestellt.

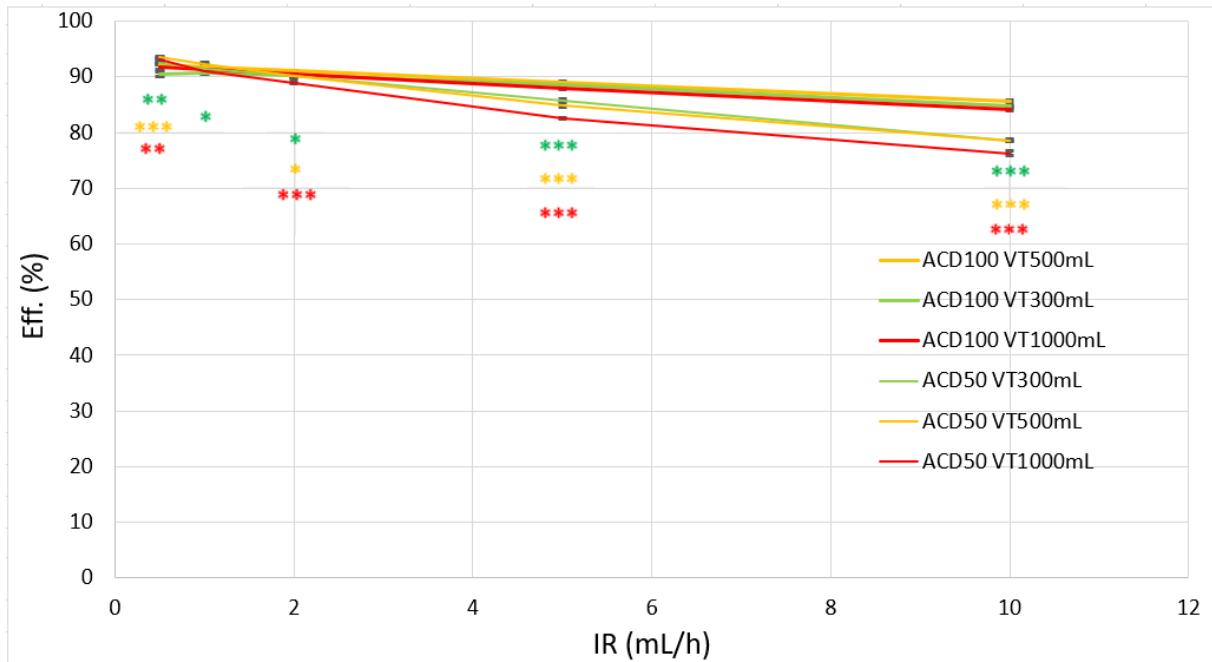


Abb. 14: Reflexionseffizienz (Eff.) unter DRY für ACD₅₀ (dünne Linien) & ACD₁₀₀ (dicke Linien) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL; rot: 1000 mL). Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „***“: p-Wert < 0,001; „**“: p-Wert < 0,01; „*“: p-Wert < 0,05. Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt.

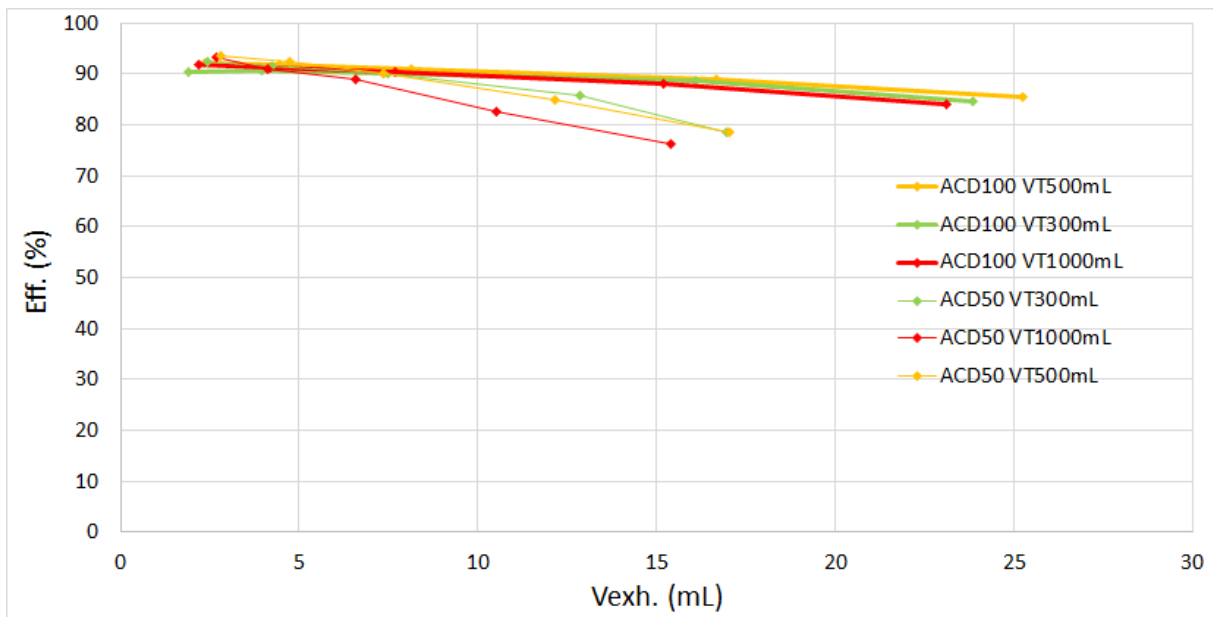


Abb. 15: Reflexionseffizienz (Eff.) unter DRY für ACD₅₀ (dünne Linien) & ACD₁₀₀ (dicke Linien) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL; rot: 1000 mL) abhängig von dem ausgeatmeten Isoflurandampfvolumen pro Atemzug ($V_{\text{exh.}}$).

4.5. Versuchsreihe 3

Die Versuchsreihe 3 wurde unter CLIN (warme Luft, Luftfeuchtigkeit > 90 % und mit CO₂-Zufuhr) durchgeführt. Die Isoflurankonzentration $C_{pat.}$ in der Testlung wurde unter CLIN mit VT300mL und VT500mL gemessen.

Die Ergebnisse sind in folgender Abbildung dargestellt.

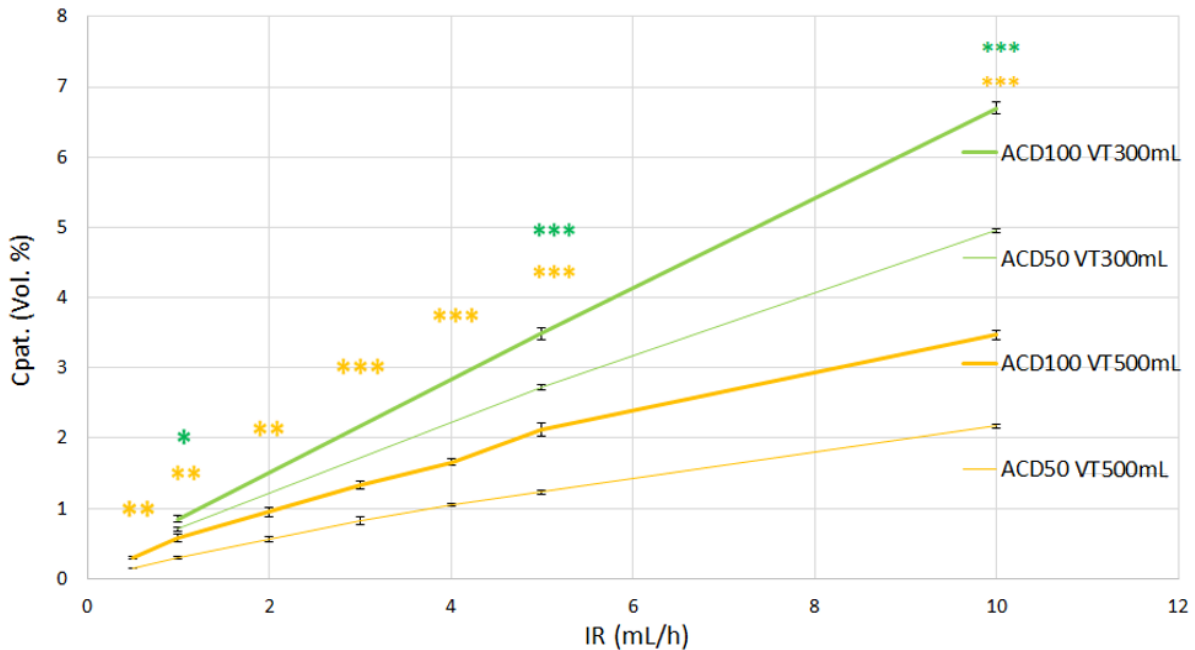


Abb. 16: Gemessene Isoflurankonzentration ($C_{pat.}$) unter CLIN für ACD₅₀ (dünne Linien) & ACD₁₀₀ (dicke Linien) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL) abhängig von der Infusionsrate (IR).

Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „****“: p-Wert < 0,001; „***“: p-Wert < 0,01; „**“: p-Wert < 0,05.

Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt.

Mit der ACD₅₀ werden für eine gleiche Kombination VT/IR immer kleinere $C_{pat.}$ erreicht. Bei gleicher Kombination VT/IR sind die erreichten $C_{pat.}$ mit ACD₅₀ und ACD₁₀₀ signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

4.6. Reflexionseffizienz unter CLIN

Mit der unter 3.3.2 angegebenen Formel wurde die Isofluran-Reflexionseffizienz errechnet. Die Reflexionseffizienz wird anhängig von IR (Abb. 17) und abhängig von dem errechneten Isoflurandampfvolumen V_{exh} . (Abb. 18) dargestellt. In Abbildung 17 wurde die Streuung der Werte um den Mittelwert mit der Standardabweichung dargestellt.

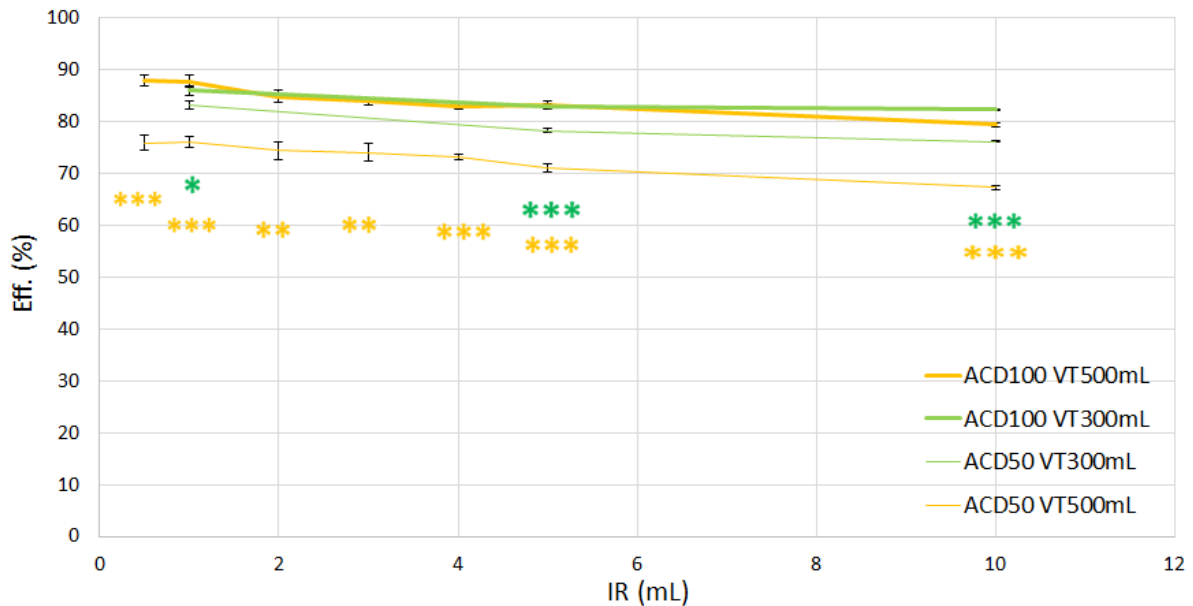


Abb. 17: Reflexionseffizienz (Eff.) für ACD₅₀ (dünne Linien) und ACD₁₀₀ (dicke Linien) unter CLIN mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL) abhängig von der Infusionsrate (IR).

Bei gleicher Kombination VT/IR wurden ACD₅₀ und ACD₁₀₀ mit einem Student's t-Test verglichen: „***“: p-Wert < 0,001; „**“: p-Wert < 0,01; „*“: p-Wert < 0,05.

ACD₅₀ VT500mL Vs. ACD₅₀ VT300mL, Student's t-Test: p < 0,05.

ACD₁₀₀ VT500mL Vs. ACD₁₀₀ VT300mL, Student's t-Test: p > 0,05 für 1 mL/h und 5 mL/h; p < 0,05 für 10 mL/h.

Die Streuung der Werte um den Mittelwert wurde mit der Standardabweichung dargestellt.

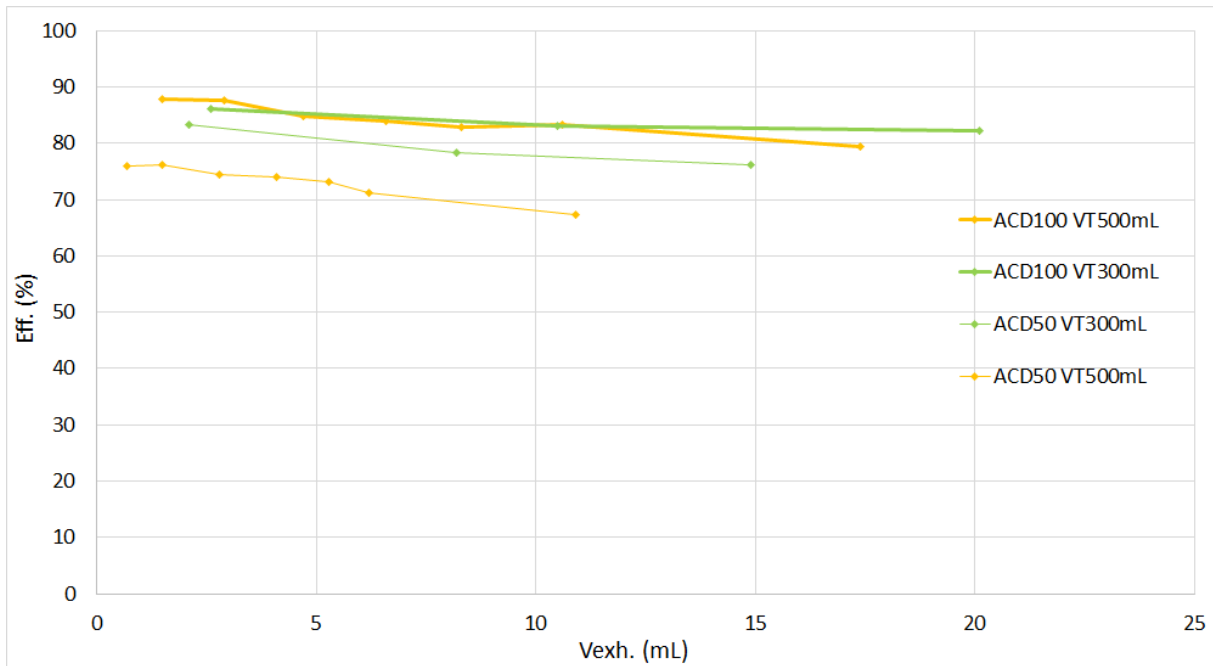


Abb. 18: Reflexionseffizienz (Eff.) für ACD₅₀ und ACD₁₀₀ unter CLIN abhängig von dem ausatmeten Isoflurandampfvolumen pro Atemzug (V_{exh.}) mit unterschiedlichen Tidalvolumina (VT; grün: 300 mL; gelb: 500 mL).

4.7. Vergleich der Isofluran Reflexionseffizienzen unter DRY und CLIN

Aus den in Versuchsreihen 2 und 3 gemessenen Isoflurankonzentrationen $C_{pat.}$ wurden die Reflexionseffizienzen errechnet.

Die errechneten Reflexionseffizienzen wurden für ein gleiches Reflexionsdevice und eine gleiche Kombination VT/IR unter DRY und CLIN verglichen. Die Reflexionseffizienz unter DRY stellte sich immer als signifikant besser dar als unter CLIN (siehe Tab. 6).

Abhängig vom eingesetzten Reflexionsdevice sind für eine gleiche Kombination VT/IR die Unterschiede in der Reflexionseffizienz unter CLIN und DRY mehr oder weniger ausgeprägt. Mit ACD_{50} variiert dieser Unterschied zwischen 2 – 15 %, mit ACD_{100} zwischen 4 – 6 %.

Reflektionseffizienz (%)							
		VT500mL		T-test	VT500mL		T-test
IR (mL/h)	ACD100 DRY	ACD100 CLIN	p-Wert	ACD50 DRY	ACD50 CLIN	p-Wert	
0,5	92,2	87,9	0,0003	93,5	75,9	0,000002	
1	91,8	87,7	0,0006	92,3	76,1	0,000003	
2	91,0	84,9	0,00009	90,1	74,4	0,00001	
3	-	83,9	-	-	74,0	-	
4	-	82,9	-	-	73,1	-	
5	89,0	83,2	0,00005	85,0	71,1	0,00001	
10	85,5	79,5	0,00002	78,6	67,3	0,000001	
		V300mL		T-test	V300mL		T-test
IR (mL/h)	ACD100 DRY	ACD100 CLIN	p-Wert	ACD50 DRY	ACD50 CLIN	p-Wert	
0,5	90,5	-	-	92,5	-	-	
1	90,8	86	0,00009	91,4	83,2	0,00002	
2	90,2	-	-	90,1	-	-	
5	88,6	83	0,000004	85,8	78,3	0,000001	
10	84,7	82,3	0,00002	78,5	76,1	0,000005	

Tab. 5: Vergleich der Reflexionseffizienz vom gleichen Reflexionsdevice unter DRY und unter CLIN für VT300mL und VT500mL.

5. Diskussion

Das Reflexionsprinzip zur Applikation von Inhalationsanästhetika wurde erstmals 1989 von Thomasson beschrieben. Er beatmete ein Testlungenmodell mit einem halbgeschlossenen Beatmungssystem. Ein Reflexionsdevice wurde zwischen dem Y-Stück des Beatmungsschlauchs und dem Testlungenmodell platziert. Isofluran wurde von einem Verdampfer im Nebenstrom mit konstantem Fluss der Testlung zugeführt. Sein Reflexionsdevice enthielt Zeolith und wurde mit einem leeren Device verglichen. Mit beiden Devices wurde eine Konzentration von 1,5 Vol.% Isofluran in der Testlung aufrechterhalten. Nach 60 Minuten wurde der Verdampfer gewogen und somit der Verbrauch an Isofluran gemessen. Das Zeolith enthaltende Reflexionsdevice reduzierte den Isofluranverbrauch um ca. 55 % im Vergleich zum leeren Device²⁴.

Der Reflektor wirkt in Analogie zu einem HME: Ein Teil des ausgeatmeten Inhalationsanästhetikums wird bei der Expiration von dem Reflektor aufgenommen und bei der darauffolgenden Inspiration rückgeatmet. Aufgrund der Inhalation von Mikropartikeln bei jeder Inspiration und wegen der potentiellen karzinogenen Wirkung von Zeolith^{25,26} wurden zwischen 1990 und 1999 über 200 Materialien auf Reflexionseigenschaften untersucht und getestet²⁷.

1998 wurde von Dahm et al. ein aus aktivierten Kohlefasern bestehendes Gewebe bezüglich seiner Reflexionseigenschaften für Isofluran untersucht²⁸. Die Kohle wurde aus Kokosnussschalen gewonnen. Sein Versuchsaufbau ähnelte dem von Thomasson. Der Isofluranverbrauch wurde ebenfalls durch regelmäßiges Wiegen des Verdampfers bestimmt. Der Reflektor reduzierte im Vergleich zu einem HME den Isofluran-Verbrauch um ca. 45 %.

Die erste klinische Studie mit einem Prototyp der aktuell erhältlichen AnaConDa, dem „anesthetic agent-saving device“ wurde 2001 von Enlund et al. an 16 Patienten durchgeführt²⁹. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Alle Patienten wurden mit dem gleichen halbgeschlossenen Beatmungssystem (Bain system, Mapleson D) ventiliert und es wurden ähnliche Frischgasflüsse in beiden Gruppen angewendet.

Die Hinzunahme des Reflexionsdevices reduzierte sowohl den Isofluranverbrauch als auch das über den Ausatemschenkel in die Umgebung abgegebene Inhalationsanästhetikum.

Der Prototyp wurde weiterentwickelt und im Jahr 2004 wurde AnaConDa kommerzialisiert. Das Device hat eine ovale Form und wurde so konzipiert, dass der Luftstrom laminar bleibt und dass die größtmögliche Oberfläche des Reflektors angewendet wird²⁷.

AnaConDa wird wie ein HME zwischen Beatmungsschenkel und Endotrachealtubus platziert und muss alle 24 h gewechselt werden. Eine gängige Spritzenpumpe und ein Gasmonitor sind jeweils zur Applikation von Inhalationsanästhetikum und zur Überwachung der endtidalen Konzentration erforderlich. Das Device funktioniert passiv, verbraucht keine Energie und benötigt keinen Stromanschluss. Damit fällt es nach dem Medizinproduktegesetz in die Klasse IIa der Medizinprodukte.

Der Verbrauch an Inhalationsanästhetikum wurde mit AnaConDa von mehreren Arbeitsgruppen³⁰⁻³² untersucht. Mit einem halb-geschlossenen Beatmungsgerät mit Kreisteil und Frischgasflüssen über 3 L/min konnte der Verbrauch durch das AnaConDa-System signifikant reduziert werden.

Sturesson und Mitarbeiter beschrieben eine relevante Kohlendioxidretention durch ACD₁₀₀, insbesondere beim Einsatz von kleinen Tidalvolumina, wie sie für eine lungenprotektive Beatmung^{33,34} empfohlen werden.

Seit 2017 ist eine verkleinerte Version AnaConDa-50mL (ACD₅₀), erhältlich. ACD₅₀ ist für ein minimales Tidalvolumen von 200 mL zugelassen, das klassische Produkt (ACD₁₀₀) ab einem Tidalvolumen von 350 mL³⁵.

In Versuchsreihe 1 haben wir die Isoflurankonzentration in der Testlunge bestimmt, nachdem der Reflektor jeweils aus ACD₅₀ und ACD₁₀₀ ausgebaut worden war (C_{leer}).

Dabei stellten wir fest, dass das innere Volumen des ACD einen Einflussfaktor darstellt. Ein Teil des Atemgasgemischs (50 mL bei ACD₅₀; 100 mL bei ACD₁₀₀) verlässt am Ende der Expiration das System nicht, sondern pendelt zwischen AnaConDa und Testlunge. Bei der Expiration verbleiben die letzten 50 mL (ACD₅₀) bzw. 100 mL (ACD₁₀₀) des gesamten Tidalvolumens in dem Device, werden bei der darauffolgenden Inspiration wieder eingeatmet und tragen dazu bei, die Isoflurankonzentration in der Testlunge zu erhöhen.

Allein durch erhöhten Totraum und ganz unabhängig von einem Reflektor findet eine Retention der Isofluranmoleküle statt.

Dieses Phänomen kann als *Volumenreflexion* bezeichnet werden.

Logischerweise ist die Volumenreflexion kleiner bei ACD₅₀ als bei ACD₁₀₀ und abhängig vom Tidalvolumen. Bei VT300mL entspricht der Totraum von ACD₅₀ einem Sechstel des Tidalvolumens, bei ACD₁₀₀ einem Drittel. Bei VT1000mL entspricht der Totraum der ACD₅₀ und ACD₁₀₀ einer irrelevanten Fraktion. Deswegen ist die Volumenreflexion ausgeprägter bei kleineren Tidalvolumina als bei größeren (Abb. 8).

In unserer Arbeit wurden die in der Testlunge gemessenen C_{leer} mit den kalkulierten Isoflurankonzentrationen auf der Respiratorseite C_{loss} verglichen (Abb. 8).

Der Begriff C_{loss} wurde erstmalig 2009 von Meiser et al. eingeführt¹⁷. C_{loss} entspricht der errechneten Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite des Reflexionsdevices im Steady-state. Der Chloropren-Beutel ist den Isofluranmolekülen gegenüber undurchlässig und bindet sie auch nicht. Die Isofluranmoleküle gehen ausschließlich über den Reflektor verloren. Im Steady-state und bei konstanter IR entspricht die Menge an Isofluranmolekülen, die das System verlässt, der Menge, die der Testlunge über die Perfusorleitung zugefügt wird. So entstand die Formel zur Berechnung von C_{loss} unter 3.3.3.

Es wurde außerdem postuliert, C_{loss} entspricht der Isoflurankonzentration in der Testlunge, wenn der Reflektor aus dem Reflexionsdevice ausgebaut wird (C_{leer})¹⁷.

Die in der Testlunge gemessenen C_{leer} sind, unabhängig vom Tidalvolumen, deutlich größer als die kalkulierten C_{loss} für eine gleiche Infusionsrate (Abb. 8).

Bei einem Tidalvolumen von 1000 mL und einem Totraumunterschied von 50 mL kann der durch Volumenreflexion erklärbare Unterschied höchstens 5% betragen. Ein Unterschied von bis zu 23% bedarf einer weiteren Erklärung: bei 25°C beträgt die Isoflurandichte 7,7 mg/mL, die Luftdichte 1,2 mg/mL. Somit ist die Isoflurandichte ca. 6,4 Mal höher als die Luftdichte. Dadurch kommt es zu einer ungleichmäßigen Verteilung des Isoflurans in der Testlunge.

Die Isoflurankonzentration wurde mit einer in der Testlunge zentral hängenden Messleitung gemessen und kann daher als Mittelwert zwischen den höheren Isoflurankonzentrationen in der Tiefe der Testlunge und den niedrigeren Isoflurankonzentrationen im Bereich der Öffnung der Testlunge gelten.

AnaConDa ohne Reflektor hing circa 30 cm höher als die Ebene, auf der C_{leer} gemessen wurde. Die Gaskonzentration auf der Respiratorseite der AnaConDa (kalkulierte C_{loss}) ist aus diesem Grund niedriger als die zentral in der Testlunge gemessene C_{leer} . Dieser Unterschied in der Isoflurankonzentration kann als *hypostatischer Effekt* bezeichnet werden.

Die Formel zur Bestimmung von C_{loss} unter 3.3.3 berücksichtigt weder den hypostatischen Effekt noch die Volumenreflexion.

Die Kohlendioxidretention, die durch ein ähnliches Phänomen wie die Volumenreflexion von Isofluran erfolgt, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Die Kohlendioxidretention wurde 2012 von der Arbeitsgruppe von Stureson unter Standardbedingungen (DRY) untersucht³³. Dabei wurde eine 20 L Plastikflasche als Testlunge benutzt. Am Boden dieser Flasche wurde CO₂ eingeführt und mit einem in der Flasche platzierten kleinen Ventilator in der Testlunge verteilt. Verglichen wurden HME (Volumen: 50 mL), ACD₁₀₀ und inaktives ACD₁₀₀. Ein Kohlendioxidssensor wurde auf der Testlungenseite des jeweiligen Devices platziert, ein weiterer auf der Respiratorseite. Die inaktiven Devices

wurden, anders als bei unserer Arbeit, von der Firma Sedana fertiggestellt und enthielten keinen Reflektor. Die mit HME erzielte Kohlendioxidkonzentration in der Testlunge stellt die Baseline der Kohlendioxidretention dar. Nach Tausch des HME durch ein inaktives ACD₁₀₀ und kompensatorischer Erhöhung des Tidalvolumens um 50 mL, um den größeren Totraum auszugleichen, änderte sich die Konzentration in der Testlunge nicht. Mit dem Einsatz eines ACD₁₀₀ stieg die Kohlendioxidretention, und das Tidalvolumen musste um weitere 250 mL (!) kompensiert werden, um die Baseline wieder zu erreichen.

Ähnliche Ergebnisse wurden 2014 von Stureson et al. bei 12 postoperativ volumenkontrolliert beatmeten Patienten erzielt³⁶. Am ACD₁₀₀ (oder HME in der Kontrollgruppe) wurde jeweils auf der Respiratorseite und auf der Patientenseite ein Kohlendioxidsensor platziert. Der Einsatz des ACD₁₀₀ geht mit einer erforderlichen Erhöhung des Tidalvolumens einher, um eine Normokapnie aufrechtzuerhalten. In Anwesenheit von Sevofluran ist die Kohlendioxidretention mit ACD₁₀₀ weniger ausgeprägt. Bei steigender Sevoflurankonzentration wird die Kohlendioxidretention kleiner.

Die Kohlendioxidretention wurde auch von Bomberg et al. mit einer Testlunge untersucht³⁷. Ein üblicher HME (Totraum 35 mL) wurde bezüglich der Kohlendioxidretention mit ACD₁₀₀ und mit dem Reflektor von einem anderen Device, dem MIRUS™ (Technologie Institut Medizin GmbH, Koblenz) verglichen. MIRUS wird ähnlich wie AnaConDa zwischen Endotrachealtubus und Y-Stück der Beatmungsschläuche eingebaut. Die endexpiratorische Isoflurankonzentration wird von einem Sensor am Reflektor gemessen und durch die automatisierte Einheit mittels intermittierender frühinspiratorischer Injektionen von Inhalationsanästhetika am Reflektor reguliert. Unter DRY-Bedingungen ohne Inhalationsanästhetikum war die Kohlendioxidretention mit ACD₁₀₀ größer als mit MIRUS™, und mit MIRUS™ größer als mit einem HME.

Mit einem ähnlichen Versuchsaufbau wurde 2019 von Bomberg et al. die Kohlendioxidretention erneut untersucht und dieses Mal wurden HME (Totraum 35 mL), ACD₅₀ und ACD₁₀₀ verglichen²³. Unter DRY ohne Inhalationsanästhetikum ist die Kohlendioxidretention mit dem HME kleiner als mit ACD₅₀, und mit ACD₅₀ kleiner als mit ACD₁₀₀.

Interessanterweise war in beiden Arbeiten die Kohlendioxidretention ausgeprägter unter DRY ohne Inhalationsanästhetikum als unter CLIN ohne Inhalationsanästhetikum. Der Unterschied in der Kohlendioxidretention zwischen DRY ohne Inhalationsanästhetikum und CLIN ohne Inhalationsanästhetikum betrug 10,6 mmHg für ACD₅₀ und 18,8 mmHg für ACD₁₀₀. Die Kohlendioxidretention des ACD₅₀ näherte sich unter CLIN der des HME. Unter CLIN blieb der Unterschied zwischen ACD₁₀₀ und HME deutlich. Die Zufuhr von Isofluran unter CLIN bewirkte

nur einen kleinen Unterschied in der Kohlendioxidretention, sodass der Wasserdampf die Kohlendioxidreflexion so gut wie die Anwesenheit von Isofluranmolekülen beeinträchtigt. Diese Retention kann einerseits durch den größeren Totraum (volumetrischer Totraum), andererseits durch den Reflektor selbst (reflektiver Totraum)³⁷ erklärt werden. Der volumetrische Totraum entsteht durch den inneren Totraum des Devices. Auch durch die reflektorbedingte Kohlendioxidretention muss das Tidalvolumen erhöht werden, um die CO₂-Elimination zu ermöglichen. Diese erforderliche Erhöhung des Tidalvolumens entspricht einem virtuellen Totraum, dem sogenannten reflektiven Totraum.

In Versuchsreihe 2 wurden die Versuche mit unveränderten Reflexionsdevices unter DRY durchgeführt.

Vom Reflektor wurden nur Isofluranmoleküle reflektiert, da weder Luftfeuchtigkeit noch Kohlendioxid vorhanden waren.

Wider Erwarten reflektiert ACD₅₀ unter DRY trotz kleinerer Reflektormasse und geringerer Volumenreflexion bei gleicher Infusionsrate bis zu einer gewissen Grenze mehr Isofluranmoleküle als ACD₁₀₀ (Abb. 9a, Abb. 9b).

Mit ACD₅₀ bei VT300mL und VT500mL betreffen diese höheren Isoflurankonzentrationen in der Testlunge den gesamten klinisch relevanten Bereich (bis zu 1 MAC, i.e. 1,2 Vol.%), bei VT1000mL werden mit ACD₅₀ statistisch signifikant höhere Isoflurankonzentrationen in der Testlunge nur für C_{pat.} < 0,4 Vol%. erzielt.

Eine unterschiedliche Verteilung des expiratorischen Luftstroms könnte diese unerwarteten Ergebnisse erklären, obwohl sich die größere Masse des Reflektors und die Volumenreflexion zugunsten von ACD₁₀₀ auswirken (unpublizierte Daten, persönliche Kommunikation mit der Entwicklungsabteilung von Sedana).

Auf der anderen Seite zeigt der Reflektor von ACD₅₀ aufgrund seiner geringeren Masse jedoch eine geringere *Reflexionskapazität*.

Es ist bekannt, dass unter DRY die Reflexionseffizienz von dem *Isofluran-Dampfvolumen* ($V_{exh.}$) abhängig ist, das in einem Ausatemhub vorhanden ist¹⁷. Aus der gemessenen Isoflurankonzentration in der Testlunge und dem Tidalvolumen lässt sich das Isofluran-Dampfvolumen als Produkt des Tidalvolumens und der Isoflurankonzentration berechnen:

$$(V_{exh.} = \frac{VT \cdot C_{pat.}}{100}).$$

Es ist ebenfalls bekannt, dass der Reflektor des ACD₁₀₀ unter DRY ab einem maximalen Isofluran-Dampfvolumen ($V_{\text{exh.max.ACD100}}$) von 10 mL gesättigt ist und dass bei höheren V_{exh} das zusätzliche Isofluran-Dampfvolumen durch den Reflektor hindurch verloren geht, da für die zusätzlichen Isofluranmoleküle keine Bindungsstellen mehr zur Verfügung stehen¹⁷.

Unter „Spill-over“ bezeichnet man den plötzlichen Anstieg der Konzentration an Inhalationsanästhetikum auf der Respiratorseite (C_{loss}), wenn $V_{\text{exh.max}}$ überschritten ist und der Reflektor mit dem Inhalationsanästhetikum gesättigt ist.

In Abb. 11 und Abb. 12 haben jeweils alle dargestellten Kurven für alle VT einen selben geraden Verlauf bis zu einem Punkt, an dem C_{loss} deutlich mehr zunimmt als C_{pat} .

Die Isoflurankonzentration in der Testlunge „ $C_{\text{pat.Spill-over}}$ “, an der C_{loss} deutlich ansteigt und diese Gerade verlässt, entspricht der Spill-over-Grenze oder *Reflexionskapazität* des Reflexionsdevices.

$C_{\text{pat.Spill-over}}$ hat für jedes Tidalvolumen einen unterschiedlichen Wert. In Abbildungen 11 und 12 wurde $C_{\text{pat.Spill-over}}$ für jedes Tidalvolumen mit einem schwarzen Pfeil markiert.

Für ein gleiches Tidalvolumen ist $C_{\text{pat.Spill-over}}$ niedriger bei ACD₅₀ als ACD₁₀₀.

Wir haben für ACD₅₀, für jedes Tidalvolumen und die dazu passende $C_{\text{pat.Spill-over}}$, das entsprechende Isofluran-Dampfvolumen $V_{\text{exh.max.ACD50}}$ errechnet:

$$(V_{\text{exh.max.ACD50}} = \frac{VT \cdot C_{\text{pat.Spill over}}}{100}).$$

Für alle Tidalvolumina mit ACD₅₀ finden wir das gleiche Ergebnis: $V_{\text{exh.max.ACD50}} = 7 \text{ mL}$.

Das bedeutet, dass bei einem Isofluran-Dampfvolumen von 7 mL die Bindungsstellen für Isofluran bei ACD₅₀ vollständig besetzt sind, und C_{loss} schneller als C_{pat} steigt. Die Reflexionskapazität¹⁷ des ACD₅₀ entspricht diesem Isofluran-Dampfvolumen von 7 mL. Wird die Reflexionskapazität überschritten, gehen die zusätzlichen Isofluranmoleküle durch den Reflektor verloren und können nicht reflektiert werden.

Der Spill-over-Effekt tritt mit ACD₅₀ bei einem kleineren $V_{\text{exh.max}}$ auf als mit ACD₁₀₀.

Dies lässt sich durch die kleinere Reflexionsoberfläche und die kleinere Masse des Reflektors des ACD₅₀ erklären. Die verfügbaren Bindungsstellen für die Isofluranmoleküle werden bei ACD₅₀ früher gesättigt, weil der Reflektor eine geringere Reflexionskapazität hat.

Bei kleinen C_{pat} bzw. V_{exh} in der Ausatemluft ist ACD₅₀ überlegen. Je höher C_{pat} oder V_{exh} , umso mehr nähert man sich der Reflexionskapazität des ACD₅₀ und umso weniger Moleküle können reflektiert werden. Deswegen überschneiden sich die Kurven der beiden Reflexionsdevices bei $V_{\text{exh}} = 4 \text{ mL}$ und trennen sich deutlich voneinander, wenn V_{exh} größer als 7 mL ist (Abb. 10). Aus demselben Grund überschneiden sich die Kurven in Abb. 9a und Abb. 9b.

Die Steigung der Regressionsgeraden (Abb. 13) entspricht dem von Meiser et al. in 2009 definierten Reflexionskoeffizienten¹⁷ R_c des ACD_{100} $R_c = C_{loss} / C_{pat} = 0,096$.

Der Reflexionskoeffizient R_c wurde als Maß für die Leistungsfähigkeit eines Reflektors benutzt. Wir finden einen ähnlichen Wert: $R_{cACD100} = C_{loss} / C_{pat} = 0,094$.

Dies bedeutet für ACD_{100} unter DRY: $C_{loss} = 0,094 * C_{pat}$. Anders ausgedrückt entspricht die Isoflurankonzentration auf der Respiratorseite circa einem Zehntel der Isoflurankonzentration in der Testlung.

Bisher wurde der Reflexionskoeffizient des ACD_{50} unter DRY R_{cACD50} nicht bestimmt. Aus unserer linearen Regressionsanalyse bestimmen wir: $R_{cACD50} = C_{loss} / C_{pat} = 0,082$. Das bedeutet, dass mit ACD_{50} unter DRY bei den klinisch angewandten Isoflurankonzentrationen weniger Isofluranmoleküle die Respiratorseite erreichen als mit ACD_{100} .

Die maximale Reflexionskapazität des Reflektors unter DRY hängt eng mit der Masse des Reflektors zusammen. Nach Ausbau des Reflektors des ACD_{50} und ACD_{100} für die Versuchsreihe 1 wurden diese mit einer Präzisionswaage gewogen.

Der Reflektor des ACD_{100} wiegt circa $Masse_{ACD100} = 29$ mg; der des ACD_{50} wiegt circa $Masse_{ACD50} = 20$ mg. Das Verhältnis der Massen beträgt 1,4 und entspricht genau dem Verhältnis der maximal reflektierten Dampfmengen: $(V_{exh.max.ACD100} / V_{exh.max.ACD50}) = 1,4$.

Bei unserer Arbeit stellten wir bei einem gleichen Device unter CLIN und unter DRY signifikante Unterschiede in der Reflexionseffizienz fest.

Ähnlich wie in der Arbeit von 2019 von Bomberg et al. der Zusatz von Isofluran und Luftfeuchtigkeit die Retention von Kohlendioxid beeinflusst hat²³, wird bei unseren Messungen die reflektierte Isofluranmenge von der Feuchtigkeit der begleitenden Luft und der Anwesenheit von Kohlendioxid beeinträchtigt.

Unter DRY werden vom Reflektor ausschließlich Isofluranmoleküle reflektiert, sodass unter DRY die Reflexionskapazität nur von dem Isoflurandampfvolumen abhängig ist.

Unter CLIN wird die Isofluranreflexion noch von Kohlendioxidmolekülen, Wasserdampf und Temperatur beeinflusst. Der Reflektor hat eine HME-Funktion, daher wird neben dem Isofluran auch Wasserdampf retiniert.

Die Bindungsstellen werden unter DRY ausschließlich vom Isofluran besetzt, unter CLIN konkurrieren Isofluranmoleküle am Reflektor mit Kohlendioxid- und Wassermolekülen um die Bindungsstellen.

Anders als unter DRY überschneiden sich die Kurven der Isoflurankonzentration C_{pat} in der Testlung unter CLIN nicht (Abb. 16). Unter CLIN haben die Kurven der C_{pat} mit steigender

Infusionsrate einen geraden, steigenden Verlauf (Abb. 16).

Ein Punkt, ab dem ein klares Spill-over-Phänomen stattfindet, existiert unter CLIN für die untersuchten VT und IR nicht. Dies kann durch die Anwesenheit von Wasser- und Kohlendioxidmolekülen erklärt werden, die neben Isofluran den Reflektor mitbesetzen.

Bomberg et al. haben mit einem ähnlichen Versuchsaufbau die Reflexionseffizienz der ACD₅₀ und ACD₁₀₀ nur mit VT500mL verglichen²³. Der Zusatz einer Tubusverlängerung von ca. 20 mL und die begleitende Volumenreflexion führten bei dieser Studie zu einer minimal erhöhten Reflexionseffizienz im Vergleich zu unserer Arbeit.

In unserer Arbeit variiert unter CLIN die Reflexionseffizienz des ACD₅₀ mit Umstellung des VT mehr als die des ACD₁₀₀, die einen stabileren Verlauf hat.

Mit dem ACD₅₀ entspricht die Reflexionseffizienz bei VT300mL bis weit über den klinischen Bereich (über 2 MAC) ungefähr 80 %. Mit Erhöhung des Tidalvolumens auf 500 mL ist die Reflexionseffizienz im klinischen Bereich (bis 1 MAC) bei ca. 75 %.

Die Reflexionseffizienz des ACD₁₀₀ mit VT300mL und VT500mL entspricht ungefähr 85 % bis zu einer Isoflurankonzentration $C_{pat.}$ von ca. 3 Vol.% oder knapp 3 MAC, weit über dem klinischen Bereich.

Die Reflexionseffizienzen unter CLIN für beide Devices für klinische Dosierungen bis 1 MAC sind zwar niedriger als die unter DRY (Reflexionseffizienz DRY ca. 90 %), jedoch durchaus ausreichend, um eine stabile endtidale Isoflurankonzentration zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Bei einer Reflexionseffizienz von 100 % wäre im klinischen Alltag die Regulation der endtidalen Anästhetikakonzentration auf niedrigere Werte eine Herausforderung¹⁷. Der partielle Verlust von Isofluranmolekülen über den Reflektor ist erforderlich und ermöglicht die Steuerung der Sedierungstiefe. In unserem Versuchsaufbau können die Isofluranmoleküle die Testlunge nur über den Reflektor verlassen. Im klinischen Alltag wird die Gasrückführung vom Gasmonitor aus hygienischen Gründen direkt mit dem Restgasfilter verbunden und nicht an die AnaConDa rückgeführt. Dies führt zu einem weiteren Verlust an Isofluranmolekülen.

2018 verglichen Bomberg et al. in einer retrospektiven Studie den Unterschied der Tidalvolumina bei spontanatmenden Patienten³⁸, die abwechselnd mit ACD₁₀₀ und ACD₅₀ auf einer Intensivstation sediert wurden. Die spontanatmenden Patienten reduzierten mit Umstellung auf die kleinere AnaConDa-Version im Durchschnitt ihr Tidalvolumen um 66 mL (50 mL inneres Volumen des ACD₅₀, und 16 mL reflektiver Totraum bedingt durch die Kohlendioxidretention des Reflektors). Bei der Untersuchung wurde auch ein geringer Abfall der endtidalen Isoflurankonzentration bei Umstellung von ACD₁₀₀ auf ACD₅₀ festgestellt, ohne

dass eine Änderung der Infusionsrate erforderlich gewesen wäre. Änderungen in den RASS-Scores oder der Sedierungstiefe, die mittels eines elektroenzephalographischen Verfahrens gemessen wurde, wurden mit dem geringfügigen Abfall der endtidalen Isoflurankonzentration nicht beobachtet.

Die niedrigere Reflexionseffizienz des ACD₅₀ hat bei klinischen Isoflurandosierungen keinen Einfluss auf die Sedierungsqualität im Vergleich zum ACD₁₀₀. Unter klinischen Bedingungen wurde bei dieser Arbeit auch festgestellt, dass die Reflexionseffizienz des ACD₅₀ ab einem Isoflurandampfvolumen von ca. $V_{\text{exh.max.ACD50}} = 5 \text{ mL}$ abnimmt.

2019 versuchten Marcos-Vidal et al. in einer Cross-over-Studie bei 25 postoperativ, abwechselnd mittels ACD₁₀₀ und ACD₅₀, mit Sevofluran sedierten Patienten die Reflexionseffizienz zu bestimmen³⁹. Die Patienten wurden mit einem Intensivrespirator mit Autoflow beatmet. Dies bedeutet, auch in den in- und expiratorischen Pausen fließt Frischgas kontinuierlich am Y-Stück vorbei.

Die Sevoflurankonzentration „Sevofluran_{verlust}“ wurde am Ende des Expirationsschenkels gemessen, die Sevoflurankonzentration „Sevofluran_{Expirationsluft}“ auf der Patientenseite der AnaConDa.

Reflexionseffizienzen von 95 % für ACD₁₀₀ und 88 % für ACD₅₀ wurden errechnet. Die Formel zur Errechnung der Reflexionseffizienz ist identisch zu unserer:

$$100 \cdot \left(1 - \frac{\text{Sevofluran Verlust}}{\text{Sevofluran Expirationsluft}} \right)$$

In der Formel zur Errechnung der Reflexionseffizienz wurde Sevofluran_{verlust} durch Sevofluran_{Expirationsluft} geteilt. Das ist problematisch, weil sich diese Konzentrationen nicht auf das gleiche Gesamtvolumen beziehen. Sevofluran_{Expirationsluft} bezieht sich auf das Atemminutenvolumen. Sevofluran_{verlust} entspricht der Sevofluranmenge, die am Ende des Expirationsschenkels durch den Basisfluss noch zusätzlich verdünnt wird.

Ein weiterer Faktor macht die publizierten Ergebnisse schwer zu bewerten. Die an der AnaConDa gemessene und am Gasmonitor angezeigte „endtidale“ Sevoflurankonzentration „Sevofluran_{Expirationsluft}“ entspricht einer höheren Konzentration als die echte endtidale Konzentration. Bedingt durch den Geräte-Totraum, bleibt am Ende der Expiration Kohlendioxid-haltige Expirationsluft in AnaConDa stehen. Zusätzlich wird während der Expiration von der Perfusorspritze weiterhin Inhalationsanästhetikum in den Evaporator infundiert, und dieser setzt dann verdampftes Inhalationsanästhetikum frei, das sich zu dem reflektierten Dampfvolumen hinzuaddiert. So entsteht ein Peak zu Beginn der darauffolgenden Inspiration. Der Beginn der Inspiration wird wegen des retinierten Kohlendioxids vom Gasmonitor fälschlicherweise als Ende der Expiration erkannt. Der bei Beginn der Inspiration

entstehende Peak wird daher vom Gasmonitor als endtidale Konzentration interpretiert⁴⁰.

Die Aufnahme von Sevofluran in den Körper ist auch nach mehreren Stunden noch nicht abgeschlossen, zudem wird Sevofluran zu circa 5 % in der Leber metabolisiert, somit ist die ausgeatmete Sevofluranmenge kleiner als die eingeatmete. Dies macht die Bestimmung der Reflexionseffizienz „in-vivo“ im Vergleich zu einem Testlungenmodell noch aufwändiger.

Limitationen der Methode

Unsere Arbeit hat unter optimierten kontrollierten Laborbedingungen stattgefunden. Beim klinischen Einsatz der AnaConDa im Alltag können mehrere Faktoren die Reflexionseffizienz des Devices noch beeinflussen.

Wir benutzten in dieser Arbeit einen Chloropren-Beatmungsbeutel als Testlunge. Chloropren ist den Isofluranmolekülen gegenüber undurchlässig und bindet sie auch nicht. Der Steady-state war anders als bei einem Patienten unabhängig vom Uptake und von der Metabolisierung.

Die inhalative Sedierung verkürzt die Extubationszeit im Vergleich zur intravenösen Sedierung^{41,42} und wird unter anderem bei ARDS zum Überführen in einen augmentierten Spontanatemmodus⁴³ bevorzugt eingesetzt. Bei intubierten oder tracheotomierten spontan atmenden Patienten ist die Atmung, im Gegensatz zum hier eingesetzten regelmäßigen Volumen-kontrollierten Beatmungsmodell, sowohl bezüglich der Atemfrequenz als auch des Tidalvolumens unregelmäßig. Es kommt ebenfalls bei intubierten oder tracheotomierten spontan atmenden Patienten zum Abhusten von zähem Sekret, welches im Falle einer Verschmutzung des Reflektors die Reflexionseffizienz ebenfalls beeinträchtigen kann.

Bei intubiert beatmeten Patienten im schweren respiratorischen Versagen kann eine intermittierende oder kontinuierliche laterale Rotation um die Längsachse des Patienten durchgeführt werden. Die Rotation des Patienten kann die vom Hersteller empfohlene Platzierung der AnaConDa mit einem 45° Winkel mit der Horizontallinie und der schwarzen Seite nach oben zeigend unmöglich machen.

Beim Patienten werden die vom Gasmonitor angesaugten 200 mL Probengas pro Minute aus hygienischen Gründen dem Patienten nicht erneut zur Verfügung gestellt, sondern erreichen direkt den Restgasfilter. Dies kann auch ein Grund sein, warum die Reflexionseffizienz beim Patienten schlechter ist als unter kontrollierten Laborbedingungen.

Ein geschlossenes Absaugsystem wird auf der Intensivstation routinemäßig angewendet, um den erreichbaren Schleim durch den Endotrachealtubus aus der Lunge zu entfernen. Durch das Absaugen vom Atemgasgemisch entsteht ein Verlust an Isofluran, der im klinischen Alltag die endtidale Konzentration an Inhalationsanästhetikum verringern kann.

In unserer Arbeit wurde die Entstehung einer Leckage eng überwacht. Entstand eine Leckage, wurde der Versuch unterbrochen, die Leckage identifiziert und ein neuer Versuch erst gestartet, wenn das System dicht war.

Beim Einsatz der AnaConDa beim Patienten ist es schwieriger als unter kontrollierten Laborbedingungen, die Dichtigkeit des gesamten Atemsystems zu gewährleisten.

Die Wasserumwälzpumpe wurde so eingestellt, dass die Wassertemperatur 37°C ist. Damit wurde mit dem Thermohygrometer eine Lufttemperatur von ca. 33°C am Ausgang der Testlunge gemessen.

Liljestrand et al. untersuchten 1925 die Temperatur der Ausatemluft. Die Temperatur wurde jeweils unter Mundatmung und Nasenatmung gemessen. Bei Raumtemperatur der umgebenden Luft wurden während Mundatmung Ausatemtemperaturen von ca. 31°C gemessen. Für die Nasenatmung sind die Ergebnisse ähnlich⁴⁴.

2019 untersuchten Filippini et al. in einer retrospektiven Studie bei 49 orotracheal intubiert beatmeten Patienten unter Einsatz eines HME die expiratorische Lufttemperatur in vivo⁴⁵.

Ein von der Forschungsabteilung der Universität Brescia (Italien) zur Verfügung gestelltes Device wurde benutzt, um die expiratorische Lufttemperatur mit HME im Endotrachealtubus zu t_0 , t_1 (nach 12h) und zu t_2 (nach 24h) zu bestimmen. Die expiratorische Lufttemperatur betrug 33,6°C zum Zeitpunkt t_0 und fiel über 24 h minimal, jedoch nicht signifikant bis auf 33,3°C ab. Nach 24 Stunden muss der HME gewechselt werden.

Aus diesem Grund führten wir unsere Versuche bewusst mit einer Temperatur in der Ausatemluft kleiner als 37°C durch.

Schlussfolgerung

Das innere Volumen des Reflexionsdevices beeinflusst, unabhängig vom Reflektor, das Reflexionsphänomen durch die *Volumenreflexion*.

Die Reflexionseffizienz der AnaConDa unter trockenen Bedingungen ohne Kohlendioxid ist die maximale Leistung dieses Devices.

Die Reflexionseffizienz in Anwesenheit von Luftfeuchtigkeit, Kohlendioxid und unter Körpertemperatur nähert sich der Reflexionseffizienz unter realen klinischen Bedingungen an. Die seit 2017 verfügbare verkleinerte Version ACD₅₀ ermöglicht die inhalative Sedierung auf der Intensivstation auch bei Verwendung kleinerer Tidalvolumina.

Beide Devices finden ihre geeignete Indikation und keins wird das andere ersetzen.

Bei Patienten mit hohem Tidalvolumen und hohem Bedarf an Inhalationsanästhetikum wäre das ACD₁₀₀ mit seiner höheren und stabileren Reflexionseffizienz geeigneter.

Der Einsatz des ACD₁₀₀ kann jedoch mit einer erhöhten Kohlendioxidretention mit respiratorischer Azidose einhergehen. In diesem Fall bietet sich ACD₅₀ als Alternative.

Die Kohlendioxidretention ist bei ACD₅₀ niedriger. Jedoch sind die erforderlichen Infusionsraten größer als mit ACD₁₀₀, um bei hohem Bedarf eine ausreichende Sedierungstiefe zu erzielen.

6. Literaturverzeichnis

1. Protokoll einer Beatmung: Was ein Arzt als Intensivpatient erlebte. *Der Anaesthesist* 2003; 52:814-7
2. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky MR: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746-752
3. 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:Doc19
4. Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A: Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmed up2date* 2013; 09:185-204
5. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ: Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003; 90:273-280
6. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB: Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61:1254-1259
7. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A: Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 1990; 97:698-701
8. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C: Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 1989; 298:1277
9. Sackey P V., Martling CR, Granath F, Radell PJ: Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004; 32:2241-2246
10. Allen NR Van, Krafft PR, Leitzke AS, Applegate RL, Tang J, Zhang JH: The role of Volatile Anesthetics in Cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2:22
11. Su MW, Chang SS, Chen CH, Huang CC, Chang SW, Tsai YC, Lam CF: Preconditioning renoprotective effect of isoflurane in a rat model of virtual renal transplant. *J Surg Res* 2014; 189:135-42
12. Ramos Ramos V, Mesa Suárez P, Santotoribio JD, González García MÁ, Muñoz Hoyos A: Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin* 2017; 148:158-160

13. Hendrickx J, Poelaert J, Wolf A De: Sedation with inhaled agents in the ICU: what are we waiting for? *J Clin Monit Comput* 2018; 32:593-594
14. Fang ZX, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L: Carbon Monoxide Production from Degradation of Desflurane, Enflurane, Isoflurane, Halothane, and Sevoflurane by Soda Lime and Baralyme®. *Anesth Analg* 1995; 80:1187-93
15. 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
16. Anaconda - Instructions for use at <https://www.sedanamedical.com/wp-content/uploads/2017/_downloads/pdf/AnaConDa-IFU.pdf>
17. 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; 23:11-19
18. 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. *Anesth Analg* 2018; 129:371-379
19. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belii A, Beydon L: AnaConDa® reflection filter: Bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007; 104:130-134
20. Karnjuš I, Mekiš D, Križmarić M: Uncontrolled delivery of liquid volatile anaesthetic when using the anaesthetic conserving device. *J Clin Monit Comput* 2018; 32:629-638
21. 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
22. 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* 2018; 32:605-614
23. 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. *Anesth Analg* 2019; 129:371-379
24. Thomasson R, Luttrupp HH, Werner O: A reflection filter for isoflurane and other anaesthetic vapours. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6:89-94
25. Feigin DS: Misconceptions regarding the pathogenicity of silicas and silicates. *J Thorac Imaging* 1989; 4:68-80
26. Simonato L, Baris R, Saracci R, Skidmore J, Winkelmann R: Relation of environmental exposure to erionite fibres to risk of respiratory cancer. *IARC Sci Publ* 1989; 90:398-405
27. Farrell R, Oomen G, Carey P: A technical review of the history, development and

- performance of the anaesthetic conserving device “AnaConDa” for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput*. 2018; 32:595-604
28. Dahm S, Steptoe P, Luttrupp H, Reinstrup P: Charcoal as an airway isoflurane reflection filter. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15:230-233
 29. Enlund M.; Wiklund L.; and Lambert H.: A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001; 56:429–32
 30. Tempia A, Olivei MC, Cal za E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigni S, Guglielmotti E: The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96:1056–61
 31. Nishiyama T: Saving Isoflurane and hastening emergence from anaesthesia using an anaesthetic-conserving device. *Eur J Anaesthesiol* 200; 26:35-38
 32. Nishiyama T, Kohno Y, Ozaki M, Koishi K: Usefulness of an anesthetic conserving device (AnaConDa™) in sevoflurane anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:310–4
 33. Sturesson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B: Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa®. *Br J Anaesth* 2012; 109:279-283
 34. Sturesson LW: Gas exchange with a reflecting system for inhalational anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 58:130
 35. Sedana Medical: Produktbeschreibung AnaConDa. https://www.sedanamedical.de/?page_id=5032
 36. 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; 3:508-514
 37. 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; 32:1073-1080
 38. 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; 32:639-646
 39. Marcos-Vidal JM, Merino M, González R, García C, Rey S, Pérez I: Comparison of the use of AnaConDa versus AnaConDa-S during the post-operative period of cardiac surgery under standard conditions of practice. *J Clin Monit Comput* 2019; 34:89-95
 40. 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

41. Wasowicz M, Jerath A: Expanding an anesthesiologist role beyond an operating room. Volatile based sedation in cardiac surgical patients. *Canadian Journal of Anesthesia* 2012; 61:905-908
42. Jerath A, Ferguson ND, Steel A, Wijeyesundera D, Macdonald J, Wasowicz M: The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): Study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:560
43. Heider J, Bansbach J, Kaufmann K, Heinrich S, Loop T, Kalbhenn J: Does volatile sedation with sevoflurane allow spontaneous breathing during prolonged prone positioning in intubated ARDS patients? A retrospective observational feasibility trial. *Ann Intensive Care* 2019; 9:41
44. Liljestrand G, Sahlstedt A V.: Temperatur und Feuchtigkeit der ausgeatmeten Luft. *Skand Arch Physiol* 1925
45. Filippini M, Serpelloni M, Quaranta V, Bellitti P, Sardini E, Latronico N: A new method for in vivo analysis of the performances of a heat and moisture exchanger (HME) in mechanically ventilated patients. *Pulm Med* 2019; 9270615

7. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meiser: Für die Überlassung dieses Themas und die großartige Betreuung dieser Arbeit. Seine außergewöhnliche Geduld und die konstruktive Kritik waren mir bei jeder Etappe, vom Versuchsaufbau bis zur Verfassung dieser Dissertation, eine enorme Hilfe.

Herrn Dr. med Hagen Bomberg: Für seine Unterstützung.

Herrn Christophe Jentgen, Herrn Jacques Speltz & Herrn Benedict Wallrich: Für das Gegenlesen und die hilfreichen Anmerkungen.

8. **Abbildungsverzeichnis**

<u>Abb. 1:</u>	ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ im Vergleich.....	13
<u>Abb. 2:</u>	Querschnittzeichnung des AnaConDa-Systems	14
<u>Abb. 3:</u>	ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ vor und nach Ausbau des Reflektors	18
<u>Abb. 4:</u>	Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus unter DRY.....	19
<u>Abb. 5:</u>	Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus unter CLIN	20
<u>Abb. 6:</u>	Bild des Displays des Respirators	22
<u>Abb. 7:</u>	Messung unter CLIN, ACD ₁₀₀ , VT300mL, IR = 2 mL/h.....	26
<u>Abb. 8:</u>	C _{leer} mit ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ und kalkulierte C _{loss} mit unterschiedlichen Kombinationen VT/IR	32
<u>Abb. 9a:</u>	Isoflurankonzentration C _{pat.} mit unterschiedlichen Kombinationen VT/IR (Versuchsreihe 2).....	34
<u>Abb. 9b:</u>	Ausschnittvergrößerung der Abb. 9a von den Messwerten bis zur Kurvenüberschneidung	35
<u>Abb. 10:</u>	Isoflurandampfvolumina V _{exh.} abhängig von der Infusionsrate für ACD ₅₀ & ACD ₁₀₀ (Versuchsreihe 2).....	36
<u>Abb. 11:</u>	Errechnete Isoflurankonzentration C _{loss} auf der Respiratorseite vs. gemessene Isoflurankonzentration C _{pat.} (ACD ₅₀ , Versuchsreihe 2)	37
<u>Abb. 12:</u>	Errechnete Isoflurankonzentration C _{loss} auf der Respiratorseite vs. gemessene Isoflurankonzentration C _{pat.} (ACD ₁₀₀ , Versuchsreihe 2).....	38
<u>Abb. 13:</u>	Versuchsreihe 2: Lineare Regressionen bei ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ im Vergleich.R ² : Bestimmtheitsmaß.....	39
<u>Abb. 14:</u>	Reflexionseffizienz unter DRY mit VT300mL, VT500mL und VT1000mL bei ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀	40
<u>Abb. 15:</u>	Reflexionseffizienz unter DRY mit VT300mL, VT500mL und VT1000mL abhängig vom V _{exh.} bei ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀	41
<u>Abb. 16:</u>	Gemessene Isoflurankonzentration C _{pat.} (für ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ mit VT300mL und VT500mL unter CLIN) abhängig von IR.....	42
<u>Abb. 17:</u>	Reflexionseffizienz abhängig von der IR unter CLIN mit VT300mL und VT500mL bei ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀	43
<u>Abb. 18:</u>	Reflexionseffizienz abhängig vom V _{exh.} unter CLIN mit VT300mL und VT500mL bei ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀	44

9. Tabellenverzeichnis

<u>Tab. 1:</u> Geräte und Software.....	15
<u>Tab. 2:</u> Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte der verwendeten Geräte	16
<u>Tab. 3:</u> Verwendete Materialien	17
<u>Tab. 4:</u> Untersuchte Laufraten unter CLIN und DRY mit ACD ₅₀ und ACD ₁₀₀ mit den unterschiedlichen Kombinationen VT/IR	28
<u>Tab. 5:</u> Vergleich der Reflexionseffizienz vom gleichen Reflexionsdevice unter DRY und unter CLIN für VT300mL und VT500mL.....	45

10. Abkürzungsverzeichnis

ACD, AnaConDa: Anesthetic Conserving Device

ACD₅₀: Kleine Version der Anesthetic Conserving Device mit 50 mL inneres Volumen

ACD₁₀₀: Große Version Anesthetic Conserving Device, 100 mL inneres Volumen

AF: Atemfrequenz

AMV: Atemminutenvolumen

AMV_{Leak}: Leckage bezogen auf das Atemminutenvolumen

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrom, englisch für akutes Lungenversagen

ATP: Ambient Temperature, Pressure

BTPS: Body Temperature, Pressure, water vapour Saturated

C_{leer}: Isoflurankonzentration in der Testlunge nach Abbau des Reflektors

CLIN: Unter BTPS durchgeführte Messungen

C_{loss}: Errechnete Isoflurankonzentration hinter der ACD auf der Respiratorseite

CO₂: Kohlendioxid

C_{pat}: Isoflurankonzentration in der Testlunge

DRY: Unter ATP durchgeführte Messungen

FiO₂: Inspiratorische Fraktion von Sauerstoff

HME-Filter: Heat & Moisture Exchanger Filter, englisch für Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher

ICU: Intensive Care Unit, englisch für Intensivstation

IF: Inspirationsfluss

IR: Infusionsrate (Perfusorspritze)

ICU: Intensive Care Unit

MAC: Minimal Alveolar Concentration

mL: Milliliter

ms: Millisekunde

MW: Mittelwert

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure, englisch für positiver endexpiratorischer Druck

RASS-Score: Richmond Agitation Sedation Scale, Skala zur Evaluation der Sedierungstiefe bei sedierten intensivpflichtigen Patienten

SD: Standard Deviation, englisch für Standardabweichung

V_{exh}: Isoflurandampfvolumen enthalten in der Ausatemluft pro Atemzyklus

VT: Tidalvolumen

VT_e: Ausgeatmetes Tidalvolumen

11. Lebenslauf

