

„Untersuchung der Geräte-Charakteristika des Mirus™ (Desfluran) von
Pall-GmbH mit Hilfe eines Testaufbaus (Bench-Study)“

Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades:

Doktor der Medizin

An der

Universität des Saarlandes
Humanmedizinische Fakultät
in der Fachrichtung Anästhesiologie
in Kooperation mit der Interdisziplinären operativen Intensivstation (IoI)

Vorgelegt von

Dr. rer. nat. Stefan Christoph Ambrus
Homburg, 2018

Tag der mündlichen Prüfung:

#####

1. Referent:

###

2. Referent:

#####

Widmung

Meiner Familie und meinen Freunden.

„But where shall wisdom be found? And where is the Place of understanding? Man knoweth not the price thereof; neither is it found in the land of the living. ...It cannot be bought with the price of gold...the price of wisdom is beyond rubies...”

JOB 28:12, 13,15,18

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Verwendete Geräte und Medizinprodukte	VI
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	VII
Zusammenfassung.....	1
VCV (IPPV).....	1
PCV (BIPAP).....	1
Summary	2
VCV (IPPV).....	2
PCV (BIPAP).....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Narkose, Anästhesie, Sedierung; der künstliche „Schlaf“	3
1.2 Geschichtliches	5
1.3 Volatile Anästhetika (Flurane).....	7
1.4 Totale intravenöse Anästhesie	10
1.5 Narkosesysteme	11
1.5.1 Die Kreissysteme	11
1.5.2 Die Reflektionssysteme	12
2 Fragestellung / Zielsetzung der Arbeit.....	18
3 Verwendetes Material und grundlegende Methoden	20
3.1 Mirus™	20
3.1.1 Mirus™ Controller mit Interface	21
3.1.2 Reflektorsystem	22
3.1.3 HME-Filter.....	23
3.2.1 Dräger EVITA	24
3.2.2 Vamos™/Vamos™+ Gasmonitor (Dräger).....	26
3.2.3 TC-20k HB Waage (G&G Neuss)	28
3.3 Versuchsaufbau.....	30
3.4 Auswertung	32
4 Ergebnisse.....	33
4.1.1 Vergleich des durch Mirus™ angegebenen MAC-Wertes mit Erwartungswerten der Literatur	35
4.1.2 Kontrolle der Füllstandsanzeige des Mirus™.....	37
4.1.3 Kontrolle der Datenverwaltung des Mirus™-Controllers	38
4.1.4 Reproduzierbarkeit.....	40
4.2 VCV (IPPV).....	41
4.2.1 Einfluss der Applikationsmodi	42
4.2.2 Anflutdauer auf verschiedene MAC-Zielwerte	46
4.2.3 Einfluss des Inspirationsflusses	48
4.2.4 Maximal erreichbare Desflurankonzentration VCV (IPPV).....	51
4.2.5 Undulationsdauer, Schwankungsbreite, Genauigkeit VCV (IPPV)	52
4.3 PCV (BIPAP).....	61
4.3.1 Einfluss der Applikationsmodi	62
4.2.2 Anflutdauer auf verschiedene MAC-Niveaus.....	65

4.3.3	Einfluss der Slope time	67
4.3.4	Maximal erreichbare Desflurankonzentration PCV (BIPAP).....	73
4.3.5	Undulationsdauer Schwankungsbreite Genauigkeit PCV (BIPAP)	75
5	Diskussion.....	77
5.1	Vergleich des durch Mirus™ angegebenen MAC-Wertes mit Erwartungswerten der Literatur	83
5.2	Kontrolle der Füllstandsanzeige des Mirus™.....	84
5.3	Kontrolle der Datenverwaltung des Mirus™-Controllers	85
5.4	Reproduzierbarkeit.....	86
5.5	Einfluss der Applikationsmodi	87
5.6	Anflutdauer auf verschiedene MAC-Niveaus.....	89
5.7	Einfluss des Inspirationsflusses (VCV)	91
5.8	Einfluss der Slope time (PCV).....	92
5.9	Maximal erreichbare Desflurankonzentration	93
5.10	Undulationsdauer Schwankungsbreite Genauigkeit VCV (IPPV)	97
5.11	PCV (BIPAP).....	98
Appendix:	a
Umgang mit dem Versuchsaufbau.....	a
Literaturverzeichnis	c
Abbildungsverzeichnis:.....	e
Danksagung	g
Anhänge	h

Verwendete Geräte und Medizinprodukte

folgende Medizinprodukte und Geräte fanden im Rahmen der Arbeit Verwendung:

MIRUS™-System, Hersteller: TIM, Technologie Institut Medizin GmbH, Andernach (vertrieben durch Pall GmbH, Dreieich), bestehend aus:

- MIRUS™-Controller (Version Desfluran)
- MIRUS™-Reflektor
- MIRUS™-Filter

Beatmungssystem: Evita™ 4 (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck)

Anästhesiegas-Scavenging: FluorAbsorb® (Sedana Medical, Uppsala, Schweden)

Gasmonitor: Vamos™ (Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Software: Visia (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck), zur Echtzeitaufzeichnung der Gasmonitor-Daten auf einen angeschlossenen-Computer

Testlunge: 3-Liter-Handbeatmungsbeutel aus Chloropren für Anästhesiesystem Zeus™ (Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Atemschlauchsystem: VentStar®, latexfrei, 1,8m (Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Tubusverlängerung: Atemwegskonnektor 10cm ErgoStar® CM40 (Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Gasprobenschläuche: WaterLock®2 Probengasleitung (Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Präzisionswaage: TC20K (G&G GMBH, Neuss, Germany)

Hygrothermometer: Testo 610 (Testo AG Lenzkirch, Deutschland)

2L-CO₂-Flasche: Kohlendioxid medicAL (Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf)

Flussmesser: Rotameter® (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck)

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

folgende Abkürzungen finden sich im Text, zusätzlich zu den gängigen

Abkürzungen:

AZ :	Atemzyklen
BIPAP :	Dräger-spezifische Bezeichnung für PCV (biphasic positive airway pressure)
BTPS :	body temperature pressure saturated conditions (Körpertemperatur, Normaldruck, Wasserdampfgesättigte Luft)
Flow _{Insp} [L*min ⁻¹]:	Inspirationsfluss
HME-Filter :	heat and moisture exchanger (Temperatur und Feuchtigkeits Austauscher)
I : E :	Inspirations : Expirations – Verhältnis
IPPV :	Dräger-spezifische Bezeichnung für VCV (intermittent positive pressure ventilation)
MAC :	Minimale alveoläre Konzentration nach Eger
MAC _{target} :	eingestellte Zielkonzentration an VA, angegeben als MAC-Fraktion
PCV :	pressure controlled ventilation (Druckkontrollierte Beatmung)
PEEP [mbar] :	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
p _{insp} [mbar] :	Inspirationsdruck
t _{insp} [sec] :	Inspirationszeit
t _{Rampe} [sec] :	Druckanstiegszeit
t _{target} [sec] :	Anflutungsdauer bis zum erstmaligen Erreichen des Zielwertes
VA :	volatiles Anästhetikum, bzw. Konzentration desselben
VA _{Dip} [Vol%] :	Abfall der frühinspiratorischen Spitzenkonzentration während VA-Injektion
VA _{exp} [Vol%] :	expiratorische (Plateau-förmige) VA-Konzentration
VA _{insp} [Vol%] :	inspiratorische VA-Konzentration
VA _{max} [Vol%] :	Maximale expiratorische VA-Konz. nach Beendigung der VA-Injektionen
VA _{max-total} [Vol%] :	Maximal erreichbare expiratorische VA-Konzentration
VA _{min} [Vol%] :	Minimale expirator. VA-Konz. vor Wiedereinsetzen der VA-Injektionen
VA _{peak} [Vol%] :	Frühinspiratorische Spitzenkonzentration während VA-Injektion
VA _{target} [Vol%] :	eingestellte Zielkonzentration an VA
VCV :	volume controlled ventilation (Volumenkontrollierte Beatmung)
VT [ml] :	Tidalvolumen

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Gerätecharakteristiken des VA-Applikationssystems „Mirus™“ der Firma PALL anhand eines Testaufbaus ermittelt werden. Hierzu wurde ein vorbeschriebener Testaufbau angepasst und mit gebräuchlichen Beatmungsformen die Geräteleistung untersucht. Hierfür wurden geräteunabhängige Parameter definiert. Die erreichten Ergebnisse bei verschiedenen Geräteeinstellungen wurden verglichen. Der Testaufbau und die eingeführten Begriffe können auch zur Charakterisierung für bereits bestehende Systeme Verwendung finden.

- **Mirus™ ermittelt und gibt die angestrebte, altersabhängige Konzentration an volatilem Anästhetikum korrekt an.**
- **Mirus™ bestimmt den (Rest-)Füllstand und Verbrauch verlässlich.**
- **Mirus™ kann schnell den gewünschten MAC-Zielwert für eine klinisch relevante Sedierung erreichen und eine ausreichend hohe VA-Konzentration bereitstellen.**
- **Mirus™ setzt eingegebene Änderungen korrekt um, protokolliert die veränderten Eingaben allerdings nicht verlässlich.**
- **Mirus™ erreicht bei einer VA-Dauerapplikation Maximal-Konzentrationen von ~10,2 Vol. % (~MAC 1.75 VCV) bzw. 6,96 Vol. % (~MAC 1.18 PCV)**

VCV (IPPV)

- **Der Mirus™-Controller dosiert im zeitlichen Mittel VA über.**
- **Die verschiedenen Flussraten bei der Beatmung scheinen sich nicht für die klinische Anwendung auszuwirken.**
- **Bei den verschiedenen Applikationsmodi konnten nur minimale Unterschiede in den Anflutdauern beobachtet werden, diese verfügen vermutlich nicht über klinische Relevanz**

PCV (BIPAP)

- **Der Mirus™-Controller dosiert VA im PCV -Modus annähernd genau auf dem intendierten VA-Niveau, die Anflutgeschwindigkeit ist rascher als im VCV**
- **Die Slope time hat kaum einen Einfluss auf die Anflutdauern**
- **Die erreichbare maximale VA_{target} ist niedriger als im VCV-Modus**

Summary

Study of the characteristics of the Mirus™ (Desfluran), by Pall-GmbH in a test-setting (a bench study)

The main goal of this study is to introduce a way to characterize the performance of the Mirus™, a novel system for VA-application. With the aid of a test set-up, the characteristics specified by the producer could be checked. We adapted an existing set-up, and defined parameters for comparison. The obtained data from different settings was compared to characterize this device. The set-up can be used to characterize already existing devices, using common ventilation modes.

- **Mirus™ precisely determines and shows the age-dependent target-concentration of VA**
- **Mirus™ reliably determines the remaining liquid VA-level and VA-consumption.**
- **Mirus™ rapidly achieves the intended MAC-target for a clinically relevant sedation and offers a sufficiently high dose of VA.**
- **Mirus™ correctly applies changes , but does not protocol them reliably.**
- **Mirus™ attains different levels of maximal VA-concentration depending on the ventilation-mode ~10,2 Vol.% (~MAC 1.75 VCV) resp. 6,96 Vol.% (~MAC 1.18 PCV).**

VCV (IPPV)

- **The Mirus™-Controller overdoses VA in the time-weighted average.**
- **Flow rates do not seem to have an impact on the clinical application.**
- **The different application modes do only have minimal effect in the flooding time, most likely without clinical relevance.**

PCV (BIPAP)

- **The Mirus™-Controller almost exactly matches the intended VA-target in PCV – Mode, flooding times are smaller than in VCV.**
- **Slope times have only minimal effects on the time needed to reach the desired VA-concentration.**
- **The attainable maximal VA_{target} is lower than in VCV-Mode.**

1 Einleitung

1.1 Narkose, Anästhesie, Sedierung; der künstliche „Schlaf“



Abbildung 1: *Morpheus* Jean-Bernard Resout (1732*-1797†).

Das Wort Narkose stammt aus dem altgriechischen und leitet sich von *narkodes* dem erstarrten / Erstarrtsein ab.

Demgegenüber wird heutzutage das Wort Anästhesie, ebenfalls aus dem altgriechischen stammend verwendet, und bezeichnet einen Zustand „ohne Wahrnehmung“, der Empfindungslosigkeit. Ziel der „Narkose“ ist es die Wahrnehmung des Patienten insbesondere die Wahrnehmung von Schmerz, aber auch das Bewusstsein für die Dauer einer medizinischen Prozedur zu dämpfen oder ganz auszuschalten.

Im Allgemeinen handelt es sich bei diesen Prozeduren um operative Eingriffe, es kann sich aber auch um eine „Narkose“ im Rahmen intensivmedizinischer^{1,2} Betreuung handeln. Seit Jahren nimmt die Rate an Patienten zu, die zumindest zeitweise im Rahmen ihrer intensivmedizinischen Behandlung beatmungspflichtig sind oder (Analgo-)sediert werden²⁻⁴. Im eigentlichen Sinne handelt es sich bei der Sedierung nicht um Schlaf, sondern um ein ausschalten oder inhibieren gewisser Hirnareale / Hirnfunktionen.

Die typischen Veränderungen des Bewusstseins, die beim Schlaf auftreten sind bei der Narkose nicht zu beobachten, und der Patient verhält sich weder wie in einem Wach-, noch wie in einem Schlafzustand, die Narkose ist ein eigenständiger Zwischenzustand, ohne natürliches Korrelat.

Demgegenüber abzugrenzen ist die Sedierung, ein Begriff, der aus dem lateinischen *sedere* Beruhigen, abzuleiten ist, die Übergänge zur Narkose sind oft fließend. Die eigentliche Funktion ist die Beruhigung (oft Anxiolyse) des Patienten, wobei oft der zentralwirksame Anteil des verwendeten Sedativums zu einer Narkose führt.

Im Rahmen der beschriebenen Prozesse, die oft salopp äquivalent verwendet werden, ist eine Überwachung oder Sicherung bspw. durch Intubation des Patienten notwendig, da körpereigene Schutzmechanismen, in Abhängigkeit der verwendeten Substanzen, erlöschen und ersetzt werden müssen.

Der eigentliche Wirkprozess sowohl der Narkose, als auch der Sedierung ist nicht genau verstanden, einige der beteiligten Systeme im Zentralen Nervensystem konnten jedoch isoliert werden.

Die Überwachung der Narkostiefe kann auf vielerlei Art erfolgen^{1,5,6}. Gängig sind elektronische Verfahren, die Hirnaktivität überwachen, klinische Verfahren, bei denen das Verhalten (Reflexe, Ansprechbarkeit, Atmungstiefe/-Frequenz, Pupillomotorik) Patienten beobachtet wird. Ein allgemeingültiges Dosis/Wirkkonzept hat sich durch die großen interindividuellen Unterschiede (Anflutdauer, Stoffwechsel, Wirksamkeit, ...) bisher als nicht plausibel erwiesen.

Für die Potenz eines inhalativen Narkotikums wird die Fähigkeit einer Substanz herangezogen, die Reaktion auf Schmerzreize zu unterbinden^{1,7}. Klassisch wird die sogenannte minimale alveolare VA Konzentration (*MAC-Wert*)⁸ bestimmt, bei der ein definierter Patientenanteil (i.a. 50%) auf einen Schmerzreiz (chirurgischer Hautschnitt) nicht mit „Willkürbewegung“ reagiert. Dieser Wert ist abhängig von einer Vielzahl an individuellen Parametern u.a. Alter, Größe (biochemisch aktives Volumen), Masse, Fettgehalt, Geschlecht, Fieber, Stoffwechselaktivität, Gewöhnung, Wechselwirkung mit anderen Substanzen, um nur die wichtigsten anzuführen.

Es gibt unzählige davon abweichende anders definierte MAC-Werte, die aber weniger geläufig sind.

1.2 *Geschichtliches*



Abbildung 2: *Der Schlaf und der Tod tragen den Körper des Sarpedon nach Lykien* Johann Heinrich Füssli (1741*-1825†)

Die Geschichte der Anästhesie beginnt bereits lange vor der Antike, der Mensch benutzte bereits in der Frühgeschichte Pflanzen⁹ um sich zu berauschen und bei notwendigen medizinischen Eingriffen ruhig zu stellen und zur Schmerzkontrolle. Opium und Alkohol dürften mit zu den ältesten verwendeten Anästhetika zählen⁹. In der Zeit der ersten großen (orientalischen) Hochkulturen und später in der griechisch- römischen Antike¹⁰ kamen sowohl für die Analgesie als auch Anästhesie unzählige Pflanzenextrakte sowie Tinkturen und weitere Zubereitungen^{9,11} hinzu, auch lokale Anwendung von Reizstoffen, Kälte und Strom (Zitterraale), konnten nachgewiesen werden. Bis zum späten 18.Jhdt. wurden vermutlich sowohl lokale Applikation, Ingestion als auch Inhalation von Zubereitungen mit oft wechselhafter Wirkung eingesetzt⁹. Die Wirkung der Narkose beruhte vornehmlich auf der

Erfahrung des Schamanen, Heilers oder jeweiligen Wundarztes. Erst ~ab März 1842 begann die „moderne“ Epoche der Anästhesie mit der ersten Äthernarkose durch C.W. Long. Ether und später Lachgas als Primaten der gasförmigen Anästhetika wurden mit Chloroform bis in die Mitte des 20.Jhdt. zunehmend für die Allgemeinanästhesie bei operativen Eingriffen verwendet.

Ab 1956 bereitete Halothan den Weg für die modernen gut dosier- und kontrollierbaren, halogenhaltigen VA¹².



Abbildung 3: Halothan.

Die intravenöse Allgemeinanästhesie wurde erstmals 1875 mit Chloralhydrat von P.C.Oré durchgeführt. Später folgten Barbiturate, Benzodiazepine und zur Analgesie potentere und kürzer wirksame Morphinderivate.

Vorreiter der heute als balancierte Anästhesie bezeichneten Anästhesieform, war J. N. von Nussbaum. Bei der balancierten Allgemeinanästhesie werden sowohl ein Inhalationsanästhetikum (ein Fluran) als auch intravenöse Anteile der Narkose (Benzodiazepine, Propofol) und Analgesie (v.a. Morphine) synergistisch verwendet.

1.3 Volatile Anästhetika (Flurane)

Alle Substanzen der Familie verfügen über einen ähnlichen Aufbau, es handelt sich um mehrfachhalogenierte Ether. Bei den frühen Exemplaren finden sich noch Chloridsubstituenten, vornehmlich die jüngsten Vertreter Sevofluran und Desfluran verfügen über keinen Chloridsubstituenten, sondern unterscheiden sich primär im Fluorid-Substitutionsmuster. Vermutlich wurde aufgrund der chemischen Reaktivität und damit verbundenen Stoffwechselaktivität der Schritt weg vom Chlor gemacht. Fluorierte Verbindungen sind bekannter Maßen äußerst inert und stellen somit ideale Vertreter einer interagierenden, aber nicht Reagierenden Spezies dar.



Abbildung 4: Isofluran..



Abbildung 5: Enfluran.

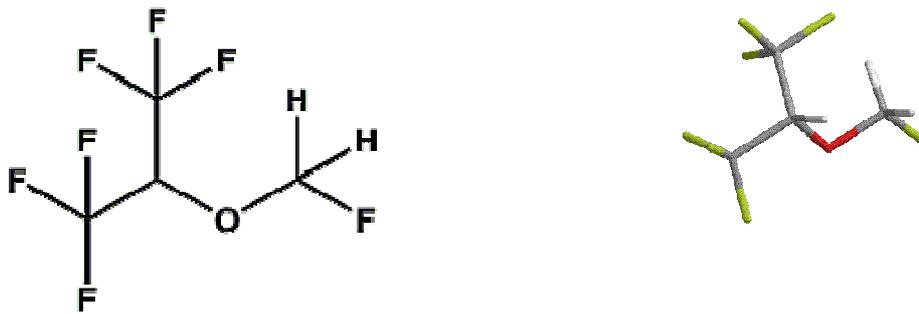


Abbildung 6: Sevofluran.



Abbildung 7: Desfluran.

Heutzutage werden neben Halothan^{1,13} (in Ländern der 1. Welt nicht mehr gängig), Lachgas (v.a. im angelsächsischen Raum) vornehmlich die Atemgase der Obergruppe der Flurane^{14,15} verwendet (Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran). Sie zeichnen sich durch sehr geringe spontane Zersetzung und eine geringe Stoffwechselaktivität aus. Dabei sind sie jedoch gut hypnotisch aktiv und sie verfügen über variable muskelrelaxierende Wirkung. Die gängige Verwendung ist im operativen Bereich als Teil einer balancierten Anästhesie zu finden, aber zunehmend auch im intensivmedizinischen Bereich zur Langzeitnarkose. Da Flurane über eine leichtere Dosier- und Steuerbarkeit als intravenöse Anästhetika verfügen. Das An- und Abflutverhalten ist wesentlich günstiger¹⁶ als bei intravenösen Substanzen, hervorzuheben ist nochmals die geringe Verstoffwechslung¹⁷, die kaum zur Belastung von Leber und Niere führt, so dass eine höhere Überlebensrate nach Langzeitsedierung, bei kritisch erkrankten Patienten diskutiert wird¹⁸. Zu beachten ist jedoch das mögliche Auftreten maligner Hyperthermie und das Erhöhen des intrakraniellen Drucks, sowie die mögliche Bildung von Kohlenstoffmonoxid oder Zersetzungsprodukten (v.a. Sevofluran) mit Atemkalk. Der eigentliche Wirkmechanismus wurde zunächst mit der Fettlöslichkeit assoziiert, diese

Theorie wird jedoch als überholt angesehen und es wird eine komplexe Interaktion mit verschiedenen Plasmaproteinen und Rezeptoren postuliert.

Noch findet sich jedoch kein abgeschlossenes, schlüssiges Konzept für die ablaufenden Reaktionen.

Desfluran

Als in der Untersuchung verwendete Spezies ist besonderes Augenmerk auf die Substanz Desfluran zu richten. Der Siedepunkt liegt mit 22,8°C von den Fluranen am niedrigsten. Es verfügt über einen Dampfdruck von 88,5kPa¹⁹.

Desfluran ist ein racemisches Gemisch aus R- und S-Form und wird auch als solches verwendet.

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient beträgt 0.42.

Die minimale alveoläre Konzentration beträgt je nach Alter ~6 Vol.%,²⁰ es ist somit weniger potent als Isofluran (1.46% MAC 1.15 Vol.%) oder Sevofluran (0.65% MAC 2 Vol.%). Die Metabolisierungsrate liegt bei ~0.1%, somit ist eine Verwendung bei Lebergeschädigten Patienten wesentlich weniger problematisch. Die Verwendung zur Anästhesieeinleitung ist nicht möglich, da Desfluran, wie seine „Vettern“ (abgesehen von Sevofluran) die Atemwege reizt und Broncho- oder Laryngospasmen auslösen kann.

Die Lebensdauer in der Atmosphäre beträgt etwa 14Jahre, die Emissionen betragen 2015 ~960 Tonnen /a²¹.

Eine Rückgewinnung könnte ohne weiteres durchgeführt werden, momentan ist dies jedoch keine gängige Praxis.

Des Weiteren könnte eine konsequente Rückgewinnung den Kostenfaktor der VA beträchtlich senken, und die Problematik der als Treibhausgas dienenden Gase vermeiden, oder zumindest stark verringern.

1.4 Totale intravenöse Anästhesie

Die totale intravenöse Anästhesie bezeichnet eine Narkoseform²², bei der ausschließlich intravenös applizierte Medikamente verwendet werden. Vor allem finden Propofol und kurzwirksame Benzodiazepine sowie kurzwirksame Morphine Anwendung²³. Die Gabe erfolgt durch stetige Injektion anhand eines Spritzenvorschubes, oder aber als repetitive Bolusgabe. Hierbei ist es problematischer eine gleichmäßige Narkosetiefe zu gewährleisten. Vorteil der TIVA (Totale intravenöse Anästhesie) gegenüber einer balancierten Narkose oder der Verwendung von VA ist der geringe Kostenfaktor, das geringere Auftreten von PONV (post operative nausea and vomiting) sowie das Nichtauftreten maligner Hyperthermie. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass seltener eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks erfolgt, als bei Verwendung von VA. Nachteile sind das längere An- und Abflutverhalten^{16,24} sowie der meist notwendige Stoffwechsel (Abbau oder Aktivierung/Desaktivierung) durch die Leber oder Niere, was eine Einschränkung bei Leber- und Nierenkranken und häufig alten, multimorbiden Patienten zur Folge hat.

1.5 Narkosesysteme

1.5.1 Die Kreissysteme

Die „klassischen“ Narkosesysteme, die heute Verwendung finden sind die sogenannten Kreissysteme, es handelt sich um halboffene Systeme, bei denen der Patient in ein Reservoir atmet, aus dem mit Hilfe einer chemischen Reaktion CO_2 -gebunden und somit entzogen wird (Absorber i.A. $\text{Ca}(\text{OH})_2$). Diesem System aus Reservoir und Patient (vereinfachend Lunge und Bronchialsystem) wird nun nach Bedarf eine definierte Menge an VA mit Hilfe eines Frischgasflusses (=FGF) beigemischt und in regelmäßigen zeitlichen Intervallen ein gewisser Anteil an Atemgemisch ausgeleitet.

Der Vorteil besteht in einem geringen Verlust an VA und einer guten Steuerbarkeit des Systems, erfordert jedoch apparativ einen hohen Aufwand und qualifiziertes Personal.

Denkbar sind auch „geschlossene Systeme“ (fehlerhafter Begriff, da es sich im thermodynamischen Sinne wie das obige um halboffene Systeme handelt) bei denen kein Verlust an VA mehr stattfindet und nur O_2 beigemischt und CO_2 -absorbiert wird.

Die Kosten, in Anschaffung und Betrieb dieser Systeme, überschreiten aber aufgrund ihrer Komplexität die Einsparung an VA.

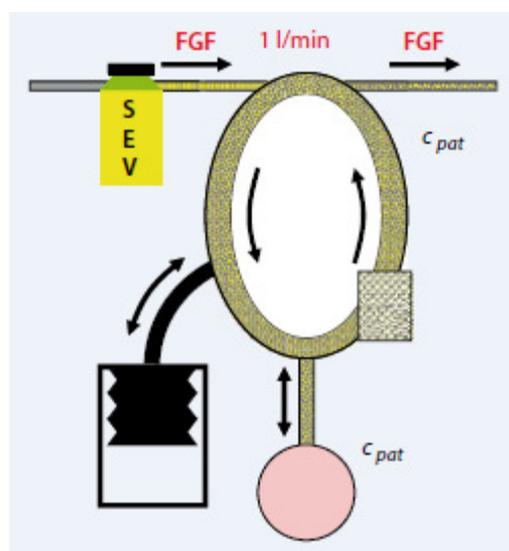


Abbildung 8: Funktionsschema Kreissystem²⁵.

bedingten Erhöhung der Effizienz zu rechnen, wenn mehr Einflussgrößen verstanden und kontrolliert werden, sollte verspricht das Konzept sich zusehends zu verfeinern.

Hierzu ist erfahrungsgemäß erstmal ein gewisses Interesse an der Verwendbarkeit oder Vermarktbarkeit dieser Materialien notwendig, ehe es zu weiteren Entwicklungen kommt.

Das erste System mit Marktreife, das sog. AnaConDa²⁷, abgeleitet aus dem Terminus Anaesthesia Conserving Device, ermöglicht die Verwendung von Isofluran, sowie Sevofluran indem es dieses mit einer festgelegten, konstanten Flussrate in flüssiger Form durch einen speziellen aus porösem Material bestehenden Verdampferstab injiziert. In der warmen Umgebung des HME-Filters erlaubt die feine Verteilung des flüssigen Isofluran die Bildung von VA-Dampf, dieser wird beim Atemprozess vom Patienten aufgenommen und bewirkt so, die erwünschte Narkose.

Anaesthetic Conserving D(a)evice (AnaConDa[®], ACD)

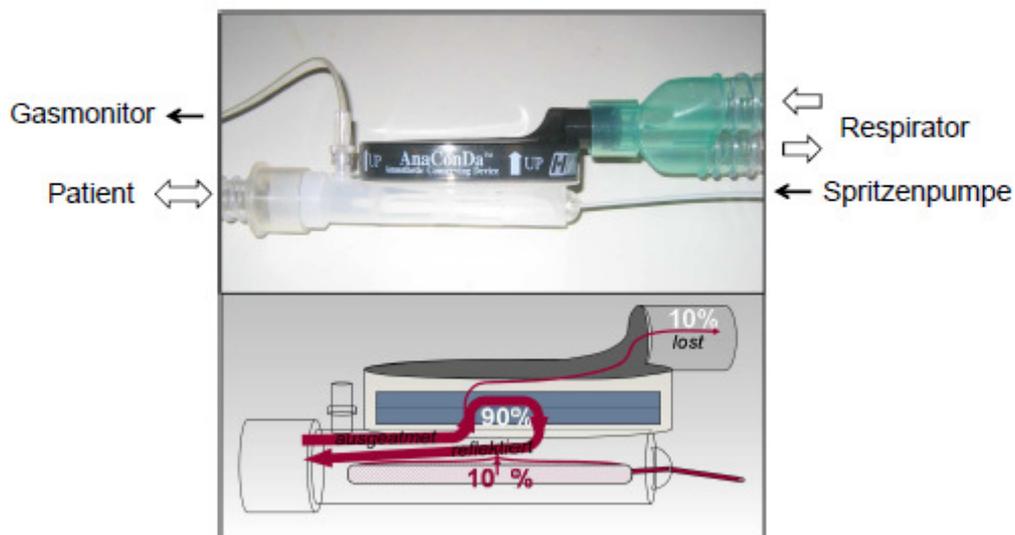


Abbildung 9: Schema AnaConDa System⁸.

Als weiteren Anbieter auf den Markt, tritt nun die Firma Pall GmbH mit ihrer Medizinprodukt-Sparte. Das Mirus[™] erlaubt abhängig von der verwendeten Version die Applikation von Isofluran, Sevofluran oder Desfluran, welches auf herkömmlichem Weg nicht ohne weiteres verwendet werden kann. Diese Vielfalt der verwendbaren volatilen Anästhetika bietet einen offensichtlichen Wettbewerbsvorteil gegenüber dem AnaConDa-

System. Des Weiteren ermöglicht die mikroprozessorgesteuerte Mirus™-Controller Einheit den Ausgleich verschiedener Patientenparameter und soll so eine gleichmäßigere Narkose erlauben. Im Gegensatz zu dem kontinuierlichen Verdampfungsprozess beim AnaConDa wird durch die in den Mirus™-Controller integrierte Verdampfereinheit nur während der Inspiration VA in Form von Satttdampf appliziert. Diese Applikationsform verringert den Verbrauch an VA in Relation zum AnaConDa. Das integrierte Display erlaubt beim Mirus™ eine einfache Überwachung der applizierten VA Menge und eine effiziente, individuelle Kontrolle und Einstellung der Sedierungs-Parameter^{30,31}.

Bedienfelder des Mirus™-Controllers



Abbildung 10: Einstellung MAC-Fraktion/Zielwert.



Abbildung 11: Patientenparameter.



Abbildung 12: Anflutungsgeschwindigkeit.

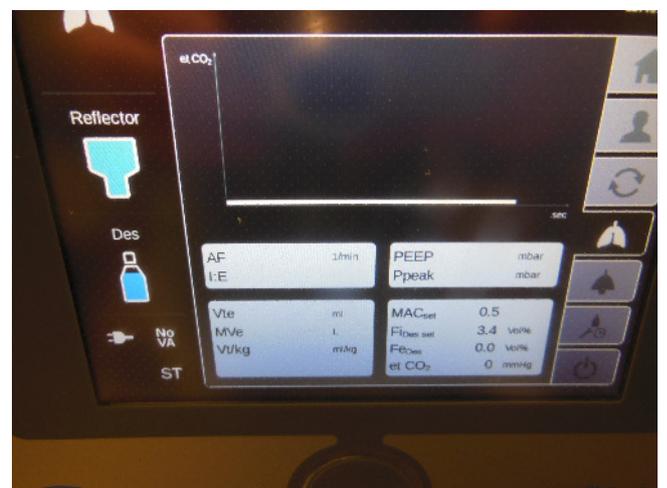


Abbildung 13: Verlaufsbeobachtung.



Abbildung 14: Füllstandsanzeige.



Abbildung 15: Alarmgrenzen

Die in der Arbeit beschriebenen Prozesse und Begriffe erfordern eine kurze, einleitende Darstellung, da die verwendeten Termini bisher keine allgemeine Verbreitung gefunden haben.

VA-Applikation, Anflutungsverhalten und Zielwertsteuerung

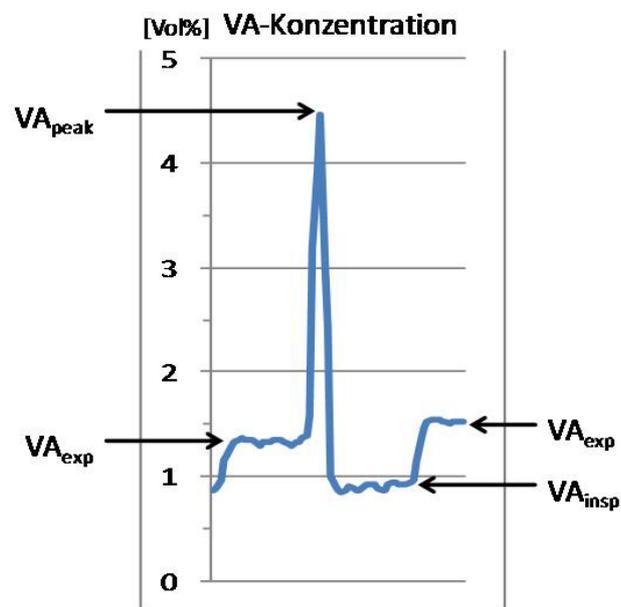


Abbildung 16: Single-Breath-Darstellung der VA-Konzentration²⁰.

VA_{peak} : Injektionspeak an Desfluran

VA_{exp} : mittleres expiratorisches Konzentrationsniveau an Desfluran

VA_{insp} : mittleres inspiratorisches Niveau an Desfluran

Die obige Darstellung (16) zeigt einen einzelnen „Atemzug“ mit Inspirations- und Expirationsphase.

Dargestellt ist der Konzentrationsverlauf des VA über die Zeit. Während der Expirationsphase wird zunächst ein annähernd konstantes Plateau der VA-Konzentration (VA_{exp}) erreicht. Der Mirus™-Controller registriert den Beginn der Inspirationsphase und initiiert die Injektion von VA während der inspiratorischen Flussphase, was in einem rasanten, spitzenförmigen Anstieg der VA-Konzentration (VA_{peak}) erkennbar ist. Die Breite des Peak beträgt etwa 0.5 sec, was der Dauer der inspiratorischen Flussphase entspricht, entsprechend dem Tidalvolumen und dem gewählten inspiratorischen Fluss. Daraufhin folgt die inspiratorische Konzentration (VA_{insp}), bedingt durch die VA-Freigabe/Reflektion des Reflektors. Das Folgende expiratorische VA-Niveau ist nun höher, oder etwa gleichhoch als das zuvorgehende, je nachdem, ob der Controller den Zielwert erreicht hat oder noch anflutet. Beim Abfluten wird in der Inspirationsphase kein VA injiziert, und das VA-Konzentrationsniveau sinkt mit jedem Atemzug um die jeweiligen Reflektorverluste.

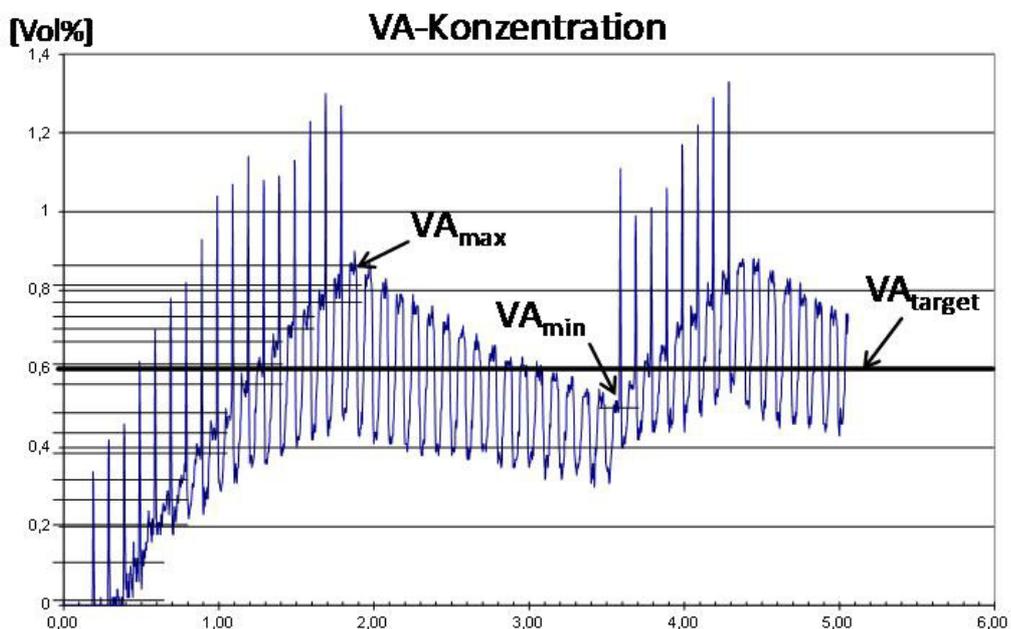


Abbildung 17: Anflutungsphase, Abflutungsphase und Undulation der VA-Konzentration um den Zielwert VA_{target} [MAC 0.1 VCV Flow_{insp} 60L/min].

VA_{max} : maximale VA-Konzentration

VA_{min} : minimale VA-Konzentration

VA_{target} : Zielbereich an VA

Die obige Abbildung (17) zeigt zunächst exemplarisch die Anflutungsphase auf die gewünschte Zielwert-Konzentration VA_{target} , bei einer MAC-Fraktion von 0,1, was etwa 0.6Vol.% entspricht.

Zunächst wird bei jedem Atemhub zu Beginn der Inspirationsphase VA injiziert. Mit jedem Atemzyklus steigt die endtidale VA-Konzentration zunehmend an. Der VA Zielwert wird überschritten und die jeweilige Applikation von VA in den Inspirationsphasen wird gedrosselt, was sich in einem Abflachen des Kurvenverlaufs zeigt, es wird eine maximale VA Konzentration erreicht ($=VA_{\text{totalmax}}$), es folgen Inspirationsphasen ohne Injektion, so dass die VA_{totalmax} im Folgenden nie mehr überschritten wird. Bei Überschreiten des Zielwertes um einen gewissen Betrag (hier ~50%) wird die Zuführung von Desfluran durch den Mirus™-Controller unterbunden, es beginnt die erste Abflutungsphase. Die endtidale VA-Konzentration fällt in Konsequenz nun stetig und annähernd linear (proportional zu den Reflektorverlusten) ab, bis ein Minimum ($=VA_{\text{min}}$) (hier ~20% unterhalb von VA_{target}) erreicht wird. Der Controller appliziert nun erneut VA und der Zielwert wird wieder etwas überschritten, so dass der tatsächliche Wert der VA-Konzentration immer zwischen einem Maximal und Minimal wert um den Zielwert pendelt (unduliert).

Der Mirus™-Controller führt die Injektionen von VA durch Erzeugung von gesättigtem VA-Dampf aus. Wie bereits beschrieben erfolgt die Injektion zu Anfang einer detektierten Inspirationsphase um den Atemfluß zum Transport des VA in die Lunge effektiv zu nutzen und somit VA im Vergleich mit der kontinuierlichen Applikation im AnaConDa-System zu sparen.

Das Inspiratorische Niveau wird durch die Konzentration reflektierten VA definiert, da der Gasmonitor die VA-Konzentration der stehenden Luftsäule bestimmt. Während in der Expirationsphase das zurückströmende VA aus der Lunge die Höhe des VA-Niveau bestimmt. Da in dem Modell keine Diffusionsverluste durch die Test-Lunge stattfinden, und kein VA Resorbiert wird, wie bei einem Patienten, wird der tatsächliche Kurvenverlauf bis zum Erreichen der VA_{target} etwas flacher und somit zeitlich länger verlaufen, da wir im Modell jeweils ein geringfügig höheres Expirationsniveau erreichen.

2 Fragestellung / Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das MIRUS™, ein Applikationssystem von gasförmigem VA, im speziellen; *Desfluran*, der Firma PALL Medial auf seine Verwendbarkeit und Eigenheiten hin untersucht werden. Hierzu wurde ein bereits etablierter experimenteller Aufbau³² variiert. Der Testaufbau lehnt sich an gängige Beatmungssysteme auf Intensivstationen an, um einen möglichst hohen klinischen Bezug zu gewährleisten. Vor 3 Jahren wurde eine Arbeit ähnlichen Inhaltes³² bereits durchgeführt, damals befand sich der Mirus™-Controller noch in der Entwicklung, unter diesem Gesichtspunkt scheint es statthaft die neue und veränderte Version des Mirus™ zu untersuchen. Der generelle Aufbau ist grundsätzlich von der vorigen Arbeit verschieden, der Gedanke einer ausgiebigen Charakterisierung ist bei beiden Arbeiten federführend.

Zu Untersuchen war das *charakteristische VA-Applikations-Verhalten* des Mirus™ unter den gängigen **Beatmungsmodi VCV (IPPV) sowie PCV (BIPAP)**.

Der *Einfluss verschiedener Beatmungsparameter* sollte untersucht werden

Anflutdauern, Konstanz des VA-Spiegels, Schwankungsbreite um VA_{target} und Undulationsdauer der VA-Konzentration wurden in diesem Zusammenhang betrachtet und evaluiert.

Untersucht wurden folgende Parameter:

- 1. dem Mirus™-Controller zugrunde gelegter altersadjustierter MAC-Wert.**
- 2. Genauigkeit der Füllstandsanzeige des Mirus™ .**
- 3. von Mirus™ gespeichertes Logfile**
VA-Injektionsmodi des Mirus™- (*Schildkröte, Hase und Gepard*) (=Tortoise, Hare, Cheetah)
- 4. Reproduzierbarkeit der Messungen**
- 5. maximal erreichbare (MAC_{Target}) VCV & PCV**
- 6. Einfluss der Applikationsmodi**
- 7. Einfluss des Inspirationsflusses bei VCV**
- 8. maximal erreichbare VA-Konzentration**
- 9. Undulationsdauer und Schwankungsbreite**
- 10. Einfluss der Slope time bei PCV**
- 11. inspiratorischer Peak an VA**
- 12. Maximal (VA_{max}) und Minimalkonzentration (VA_{min}) des expiratorischen Konzentrationsniveaus des VA und Schwankungsbreite um den Mittelwert VA_{target}**

Zusammenfassend kann die Zielsetzung als Ermittlung möglichst vieler, klinisch relevanter Charakteristika des Mirus™ in einem möglichst anwendungsnahen, und dennoch kontrollierten und streng reproduzierbaren „Mess-Setting“ formuliert werden.

3 Verwendetes Material und grundlegende Methoden

3.1 *Mirus™*

Das Mirus™ besteht aus **drei Grundkomponenten**:

Zunächst dem (1.) **-Controller**, einer mikroprozessorgesteuerten Bedieneinheit mit berührbarem Bedienfeld. Dann einem (2.) **-HME Filter**.

Schließlich einem (3.) **-Reflektorsystem**, bestehend aus dem Reflektionsgewebe sowie den Zuleitungen für das VA sowie die Entnahmeleitungen zur Probenabnahme, durch den Controller.

Im Folgenden wird kurz auf die jeweilige Komponente eingegangen.



Abbildung 18: Komplettes Mirus™-System. (Pall GmbH).

3.1.1 Mirus™ Controller mit Interface

Der Mirus™-Controller stellt die eigentliche Applikationseinheit dar.

Dieser besteht aus mehreren Unterkomponenten:

einem **Tank** für das verwendete Agens,

einem jeweils spezifischen **Verdampfer**,

einem berührungssensitiven **Bedienfeld** („Touchscreen“), welches die individuelle Einstellung und Darstellung der Applikationsparameter erlaubt und

einem **Beatmungs-** sowie **Gasmonitor** mit **Sensor- und Detektorsystem**, welches mit dem **Mikroprozessor** zusammen die Abgabe des VA an die jeweiligen Applikationsparameter und Bedürfnisse anpasst.



Abbildung 19: Mirus™-Controller. (Pall GmbH).

3.1.2 Reflektorsystem

Bei dem Reflektorsystem handelt es sich um mehrere Komponenten, die unter dieser Bezeichnung in einer Baueinheit subsumiert werden:

Einem **Multilumen-Schlauchsystem** mit mehrerer Funktionen.

Zum einen dient dieses der **Zufuhr** des im Controller evaporierten **VA**, ein weiterer Schlauch erlaubt die kontinuierliche **Untersuchung des Atemgases** auf seine Zusammensetzung im Seitenstromverfahren (CO_2 , VA) durch den Controller.

Entscheidender, dritter Teil des Reflektors bildet das **Reflektionsgewebe**.



Abbildung 20: Mirus™-Reflektorsystem. (Pall GmbH).

3.1.3 HME-Filter

Der HME-Filter erfüllt im Mirus™ den üblichen Zweck, des Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers, einer speziellen Konstruktionsform, die eine feste Verbindung mit dem Reflektor gewährleistet.

Es handelt sich um einen Einmalartikel, der täglich gewechselt werden sollte, um Durchschlagssicherheit gegen Feuchtigkeit zu sichern und um bakterielle Kontamination zu minimieren.



Abbildung 21: Mirus™-HME-Filter. (Pall GmbH).

3.2.1 Dräger EVITA

Das Beatmungssystem EVITA der Firma Dräger, stellt ein gängiges Beatmungssystem für die (Langzeit-)beatmung von Patienten in einem intensivmedizinischen Umfeld dar. Es erlaubt die Anwendung der gängigen Beatmungsformen mit deren Einstellparametern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden der **Volumen kontrollierte Ventilations-Modus VCV** (= volumen controlled ventilation= IPPV = intermittend positive pressure ventilation) sowie der **druckkontrollierte Ventilations-Modus PCV** (pressure controlled ventilation = BIPAP = bilevel positive airway pressure) im Besonderen untersucht, da sie die gebräuchlichsten Beatmungsmodi in einem intensivmedizinischen Setting darstellen.



Abbildung 22: EVITA (Dräger).

Die erste untersuchte Beatmungsmodalität stellt VCV dar, es handelt sich um eine volumenkontrollierte Beatmungsform, bei der versucht wird, das Inspirationsvolumen konstant zu halten. Zu Ende des Expirationszyklus sinkt der Druck in den Atemwegen auf den eingestellten PEEP ab.

Einstellbar sind folgende Parameter:

O_2 (Sauerstofffraktion); V_T (Tidalvolumen in L); T_{insp} (Inspirationszeit in sec.); f (Atemfrequenz); Flow; PEEP; P_{max} (Druckbegrenzung)

Heutzutage wird diese Form der Beatmung etwas seltener, zugunsten der Druckkontrollierten PCV (BIPAP) verwendet.

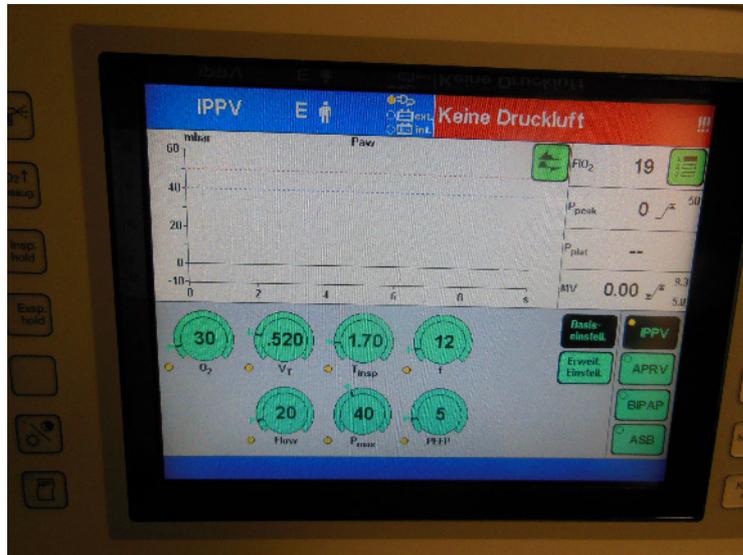


Abbildung 23: EVITA IPPV (VCV) Bedienfeld (Dräger).

Die bereits angesprochene PCV (BIPAP) Beatmung stellt eine Beatmungsform dar, die aus der CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) entwickelt wurde.

Die inspirierte Gasmenge wird durch zwei voneinander unabhängig einstellbare Druckniveaus variiert.

Bei der Expiration wird ein Druckgradient angelegt, welcher das Ausatmen erleichtern soll.

Einstellbare Parameter sind in diesem Beatmungsmodus:

O₂ (Sauerstofffraktion); T_{insp} (Inspirationszeit in sec.); f (Atemfrequenz); Rampe; P_{insp}; PEEP

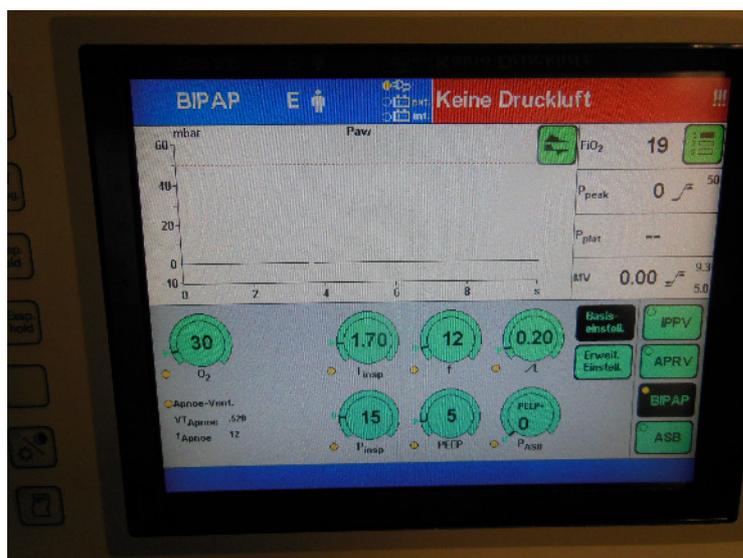


Abbildung 24: EVITA BIPAP (PCV) Bedienfeld (Dräger).

3.2.2 Vamos™/Vamos™+ Gasmonitor (Dräger)

Bei dem Gasmonitor von Dräger handelt es sich um ein gängiges Werkzeug zur Überwachung der Atemgase. Es findet vor allem im intensivmedizinischen, aber auch im operativen Bereich Anwendung.

Es wird ermöglicht CO₂, sowie die gängigen VA (N₂O, Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran) zu detektieren sowie deren Fraktion zu bestimmen.

Die Bestimmung erfolgt durch kontinuierliche Absaugung von 200mL/min (continuous sidestream sampling), durch einen Wasserabscheider. Der Gasmonitor erfüllt die Spezifikationen für die Zertifizierung nach ISO 9919 und in Bezug zur Genauigkeit ISO 21647.

Die Detektion erfolgt mit Hilfe eines Infrarot-Detektors.

Über den RS 232-Anschluß konnten die Messdaten mit Hilfe des Visia (111) Programmpakets auf einem PC registriert und gespeichert werden.

Vamos™+ detektiert die Sorte des VA selbstständig und erlaubt die gleichzeitige Darstellung von zwei Atemgasen.

Beim regulären VAMOS™ ist eine Manuelle Auswahl des verwendeten VA notwendig und neben einer graphischen Komponente (für CO₂) nur eine numerische Darstellung der weiteren Atemgase möglich.



Abbildung 25: Vamos™ Gasmonitor (Dräger)



Abbildung 26: Wasserabscheider und Schlauch zur Probenentnahme

Im Rahmen der Arbeiten von Bomberg⁵ wurde mit Hilfe eines Bland-Altman-Diagrammes gezeigt, dass die Vergleichs-/Kontrollmessung mit Hilfe des Vamos™-Gasmonitors statthaft ist. Hierbei wird die Differenz der jeweiligen Messungen eines Atemzugs gegen den Mittelwert aufgetragen. Die leichte Abweichung bei hohen Konzentrationen wurde als ohne klinischen Belang dargestellt. Die Messungen dieser Arbeit befinden sich im mittleren Konzentrationsbereich so dass eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Es wurden somit zugunsten der besseren zeitlichen Auflösung parallele Messungen mit Hilfe des Vamos™-Gasmonitors durchgeführt.

3.2.3 TC-20k HB Waage (G&G Neuss)

Für die Bestimmung und Kontrolle des Desfluranverbrauches wurde eine Präzisionswaage des Typs TC-20K-HB der Firma G&G (Neuss) verwendet.

Mit Hilfe einer Parallel-Schnittstelle sowie der Wägesoftware des Herstellers, war es möglich die Massenveränderungen im Verlauf der Messung mit einer Genauigkeit von $\pm 0,5\text{g}$ zu bestimmen und zu dokumentieren.

Wägebereich 20 Kg

Ablesbarkeit 0,1g



Abbildung 28: TC-20K-HB (G&G Neuss).

Die Verbrauchsangabe sowie der durch Mirus™ angegebene (Rest-)Füllstand, wurden durch parallele Bestimmung des Gewichtes auf Genauigkeit geprüft. Hierzu wurde der Controller auf eine Präzisions-Waage gestellt und der Massenverlust kontinuierlich im Verlauf der Messung bestimmt.

Die zeitliche Veränderung der Gesamtmasse des Mirus™-Systems wurde über eine parallele Schnittstelle der Waage ausgelesen und gespeichert.

Anschließende Umrechnung der Masse in das entsprechende Desfluran-Volumen (flüssiger Phase) und Normierung auf den selben Ausgangswert, erlaubten den Vergleich der Daten der Waage mit der Angabe des Verbrauchs aus dem Mirus™-Controller.

3.3 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau wurde analog zu dem veröffentlichten von Thomasson²⁶ sowie Bomberg et al.³² aufgebaut und angepasst, und erlaubt somit eine Vergleichbarkeit der aktuellen experimentellen Ergebnisse, mit den zurückliegenden.

Datenspeicherung:

Mirus™ speichert alle Einstellungen und Messdaten auf einem internen Log-File, welche auf eine MikroSD-Karte zur Auswertung exportiert werden können.

Die Daten des Gasmonitors Vamos wurden mit Hilfe der Software Visia in Echtzeit auf einem angeschlossenen Computer aufgenommen und gespeichert.

Die Präzisionswaage wurde über eine serielle Schnittstelle ebenfalls mit einem Computer verbunden

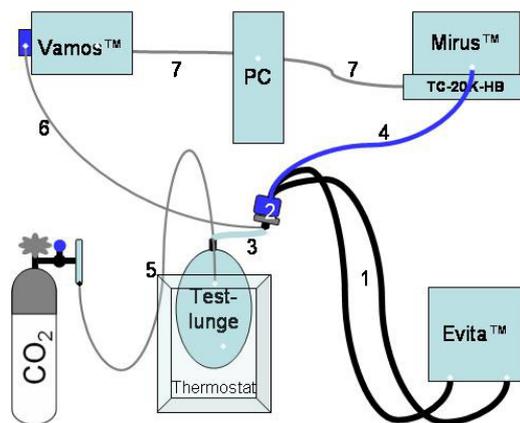


Abbildung 29: Versuchsaufbau.

- 1 Beatmungsschläuche
- 2 Mirus™-Reflektor + HME
- 3 Tubusverlängerung mit Luer-Anschluß
- 4 Mirus™-Reflektor (Zuleitung)
- 5 Zuleitung CO₂
- 6 Vamos™ Probengasleitung
- 7 serielles Kommunikationskabel

Der Testaufbau besteht aus drei funktionellen Einheiten:

Zunächst die eigentliche **Testlunge** (3L Chloropren, **VA-dicht**), **Abweichend** von dem Aufbau nach Bomberg, wurde die angefeuchtete Testlunge in einem **thermostatierbaren Wasserbad** auf **Körpertemperatur** gebracht um **BTPS** (Körpertemperatur, Umgebungsdruck, gesättigte Atmosphäre = body temperature, pressure, saturated conditions) Bedingungen darzustellen. Im Gegensatz zu einer Patientenlunge spielten Diffusion aus der Testlunge oder Verstoffwechslung von VA in diesem Aufbau keine Rolle.

Das Wasserbad, bestehend aus einem thermisch isolierten Tauchbad mit angeschlossenem Heiz- und Umwälzsystem, sichert nach Erreichen der Betriebstemperatur gleichmäßige Versuchbedingungen.

In diese Testlunge wird CO₂, durch eine im intensivmedizinischen Bereich gängige Tubusverlängerung, kontinuierlich zugeführt. Ohne die kontinuierliche CO₂-Zufuhr erlaubt Mirus keine VA-Applikation und löst Alarm aus.

An diese Lunge schließt sich als zweites das Mirus™-System an. Nach Herstellerangaben wird der Controller mit dem Multilumenkabel mit Reflektor an den HME-Filter angeschlossen und mit der Testlunge verbunden.

Als Drittes folgt ein gängiges EVITA Beatmungssystem.

Zwischen Testlunge und Mirus™ wird durch eine Probenleitung durch einen Vamos™-Gasmonitor stetig die Gaskonzentration an CO₂ und VA geprüft.

Die Gewichtsveränderung des Mirus™ wurde durch Lagerung auf einer Feinwaage registriert.

Kontrolliert werden folglich:

Temperatur, Luftfeuchtigkeit, CO₂-Gehalt, sowie die Beatmungsparameter.

Überprüft werden:

VA-Konzentration, Anflutverhalten und Abflutverhalten.

3.4 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe mehrerer Programmpakete.

Mirus™-DS, erlaubt den Zugriff auf die internen Speicherdaten des Mirus™ zu jeder Messung, sowie die Auswahl, der zu betrachtenden Zeiträume und Parameter.

MS Office 2002 (Microsoft Corporation) für die Schriftliche Ausarbeitung und Verwaltung der Daten.

Origin 7.5 (Ehemals Microcal, jetzt OriginLab Corporation) für die Tabellenkalkulation und präzisere graphische Fitfunktionen.

Visia 111 (Dräger) erlaubt die Aufzeichnung und Ausgabe der Daten aus dem Vamos™-Gasmonitor.

Die finale Zusammenstellung der Datensätze erfolgte in MS Excel.

4 Ergebnisse

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei den ausgewählten Grafiken meist um die Wiedergabe **exemplarischer Einzelmessungen** handelt, welche im Rahmen der Arbeit **mindestens dreimalig wiederholt** wurden, so dass es zu kleinen Abweichungen zwischen dem hier dargestellten und dem im Mittel gefundenen Sachverhalten kommen kann. Abweichungen können durch die Alterung und den Verbrauch der verwendeten Schlauchsysteme und Filter bedingt sein, sowie durch nicht exakt reproduzier- und kontrollierbare Parameter. Auf eine erschöpfende Darstellung aller Einzelmessungen muss der Übersichtlichkeit wegen verzichtet werden.

Um dem Faktor der Alterung entgegenzuwirken wurden zu Beginn jedes Messzyklus ein neuer HME-Filter und ein neues Reflektor-System verwendet. Der Hersteller empfiehlt den täglichen Wechsel des Filters, das Schlauchsystem soll etwa eine Woche Verwendung finden können.

Bei den graphischen Darstellungen wurde die relative Messzeit so normiert, dass i.A. der erste Injektionspeak der jeweiligen Messung bei 0 min der Abszisse (Zeitachse) zum liegen kommt. Somit ist es ohne weiteres möglich verschiedene Messungen relativ zueinander zu betrachten und diese aus Gründen der Übersichtlichkeit überlappend darzustellen. Des Weiteren kann so der relative Fehler der Abszisse für alle Messungen als vergleichbar in ihrer Dimension angenommen werden.

Der experimentelle Teil ist in Drei Segmente gegliedert:

- ein **allgemeingültiger Teil**, hierbei handelt es sich um Untersuchungen, die unabhängig von dem verwendeten Beatmungsmodus sind und die deshalb auch für alle Beatmungsmodalitäten gültig sind.
- ein Teil, der sich mit dem **volumenkontrollierten Beatmungsmodus VCV** und den damit assoziierten Beatmungsparametern befasst
- der Teil, der sich mit dem **druckkontrollierten Beatmungsmodus PCV** des Evita befasst und die Eigenheiten dieser Beatmungsform berücksichtigt.

4.1.1 Vergleich des durch Mirus™ angegebenen MAC-Wertes mit Erwartungswerten der Literatur

Nach Eingabe des Patientenalters, ermittelt der Mirus™-Controller einen altersadjustierten MAC-Wert.

Da unter anderem das Patientenalter einen Einfluss auf die zur Sedierung erforderliche VA-Konzentration ausübt, wurden literaturbekannte, theoretische Werte mit denen vom Mirus™-Controller ermittelten verglichen.

Basierend auf einer Metanalyse aus mehreren Studien, leitete Mapleson eine Näherung ab, mit deren Hilfe ein annähernder, altersabhängiger MAC-Wert bestimmt werden kann (MAC_{adj}).

$$MAC_{adj} = MAC_{40} \times 10^{-0,00269 \times (Alter - 40)}$$

MAC_{adj} = altersadjustierter MAC

MAC_{40} = MAC im Alter von 40 Jahren = 6,6 Vol. %

Abbildung 30: Altersadjustierter MAC-Wert nach Mapleson³³.

Wie bereits angegeben, wurde für die Versuche ein 60 jähriger, männlicher Patient als Bezugsgröße für alle Messungen verwendet.

Die Berechnung der tabellarisch aufgeführten, altersadjustierten MAC-Werte, erfolgte anhand der, durch Mapleson angegebenen Formel³³.

Alter /Jahre	MAC 1.0 nach Mapleson /Vol. %	MAC 1.0 Mirus™ /Vol. %	Abweichung von Mapleson/ %
20	7,47	7,6	+1,73
30	7,02	7,2	+2,54
40	6,6	6,7	+1,52
50	6,20	6,3	+1,55
60	5,83	5,9	+1,18
70	5,48	5,4	-1,47
80	5,15	5,0	-2,94

Ersichtlich ist jeweils eine Diskrepanz zwischen dem von Mirus™ ermittelten altersadjustierten MAC-Wert und dem von Mapleson postulierten. Für 60 jährige Patienten beträgt diese +1,18%.

Die folgende Tabelle enthält die Adjustierten MAC-Fraktionen *für 60 Jährige Patienten*, an denen sich die Messungen im Rahmen dieser Arbeit orientieren.

MAC (60 Jahre alt)	theor. nach Mapleson / Vol. %	MAC Mirus™ VA_{target}/ Vol. %	Differenz Mapleson- Mirus™ / Vol. %	Differenz / %
2.0	11,662	11,72	-0,06	+0,497
1.8	10,496	10,548	-0,05	+0,497
1.6	9,330	9,376	-0,05	+0,497
1.4	8,163	8,204	-0,04	+0,497
1.2	6,997	7,032	-0,03	+0,497
1.0	5,831	5,86	-0,03	+0,497
0.8	5,248	5,274	-0,03	+0,497
0.7	4,665	4,688	-0,02	+0,497
0.6	4,082	4,102	-0,02	+0,497
0.5	3,499	3,516	-0,02	+0,497
0.4	2,916	2,93	-0,01	+0,497
0.3	2,332	2,344	-0,01	+0,497
0.2	1,749	1,758	-0,01	+0,497
0.1	1,166	1,172	-0,01	+0,497

- **Mirus™ ermittelt und gibt die angestrebte Konzentration an volatilem Anästhetikum korrekt an**

4.1.2 Kontrolle der Füllstandsanzeige des Mirus™

Die folgende Auftragung stellt exemplarisch eine der Messungen des Füllstandes im zeitlichen Verlauf dar.

Hierbei sind die Füllstände des Mirus™-Controllers, bestimmt durch kontinuierliches Wiegen, gegen die relative Messzeit aufgetragen.

Erkennbar ist die Übereinstimmung der Messdaten der Waage mit den internen des Mirus™-Controllers.

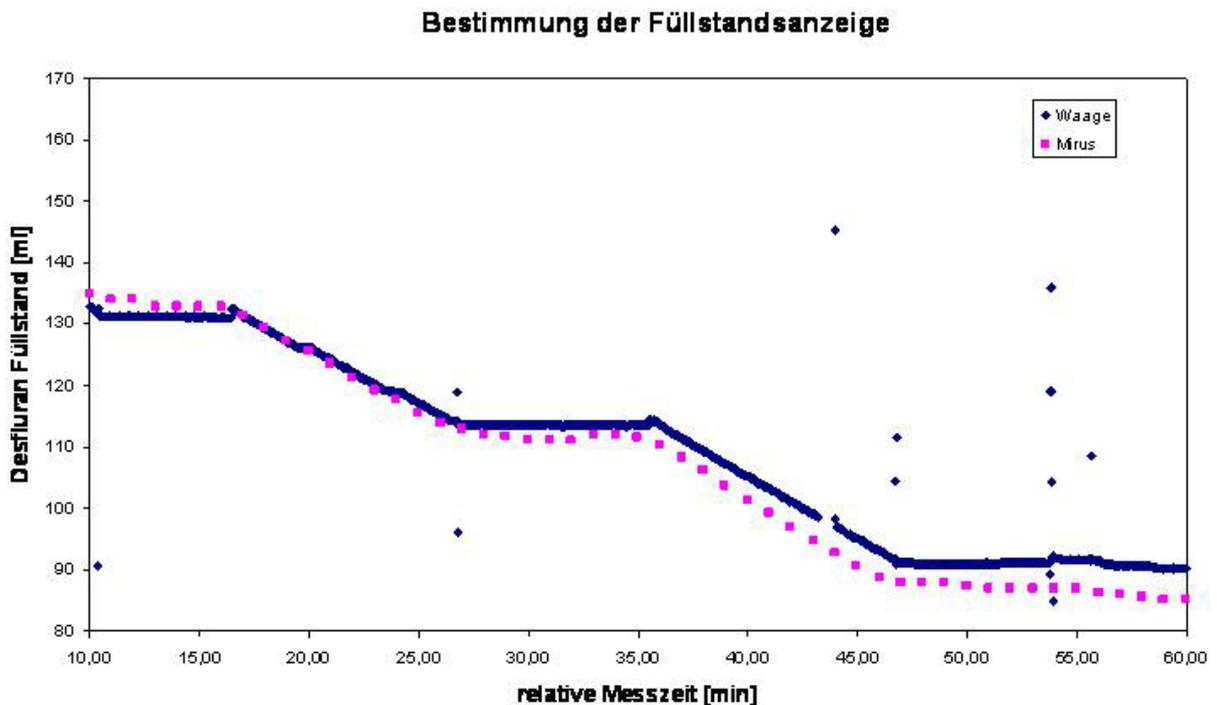


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf des VA-Füllstands (Mirus™) im Verlauf einer Messreihe.

Daten der Waage (blau)

Logfile Mirus™ (violett)

- **Mirus™ bestimmt den Füllstand verlässlich**

4.1.3 Kontrolle der Datenverwaltung des Mirus™-Controllers

Der **Mirus™-Controller** speichert alle von ihm ermittelten Daten, wie SpO₂, CO₂, VA-Vol. % Anteil und alle vorgenommenen Einstellungen und deren Veränderungen in einem Logfile ab (*blaue Messpunkte*).

Bei einzelnen Messungen kam es dazu, dass der Mirus™-Controller die, über das Bedienfeld eingegebenen Veränderungen bspw. einen neuen MAC-Zielwert, zwar korrekt ausführt, diese Veränderungen jedoch nicht korrekt im Logfile des **Mirus™** abspeichert.

Folglich kam es zu Diskrepanzen zwischen dem gespeicherten Log-File (**Mirus™ Logfile**, *orangefarbene Datenpunkte*) und den tatsächlich getätigten Eingaben, die parallel im Laborbuch protokolliert wurden.

Die experimentell durchgeführte, stufenförmige Variation des MAC-Zielwertes (**Laborbuch** *schwarz durchgezogen*) resultiert in einer korrekt durch den Mirus™-Controller applizierten Veränderung der VA-Konzentration bis hin zum erreichbaren Maximum.

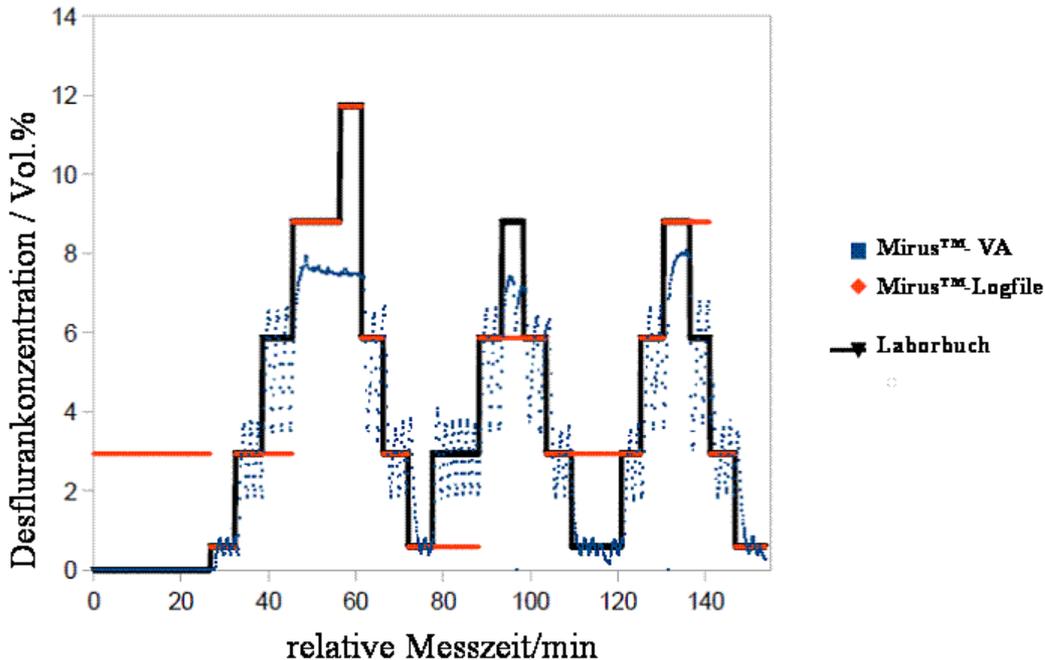


Abbildung 32: Protokollierte Messwerte (schwarz)& Messwerte aus dem Logfile des Mirus™ (orange MAC-Zielwert, blau VA-Konzentration) im Vergleich

Das Messprotokoll folgte zu dieser Zeit noch der stufenförmigen Versuchsdurchführung, wie bei Bomberg et al.³².

- **Mirus™ protokolliert manuelle Eingaben vereinzelt nicht korrekt, obwohl es die Änderungen immer konsequent und korrekt umsetzt**

4.1.4.Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit der Messreihen zu untersuchen wird exemplarisch die Messvariabilität dreier Messungen mit identischen Messparametern überlagernd dargestellt. Abweichungen können so auf einen Blick ersehen werden.

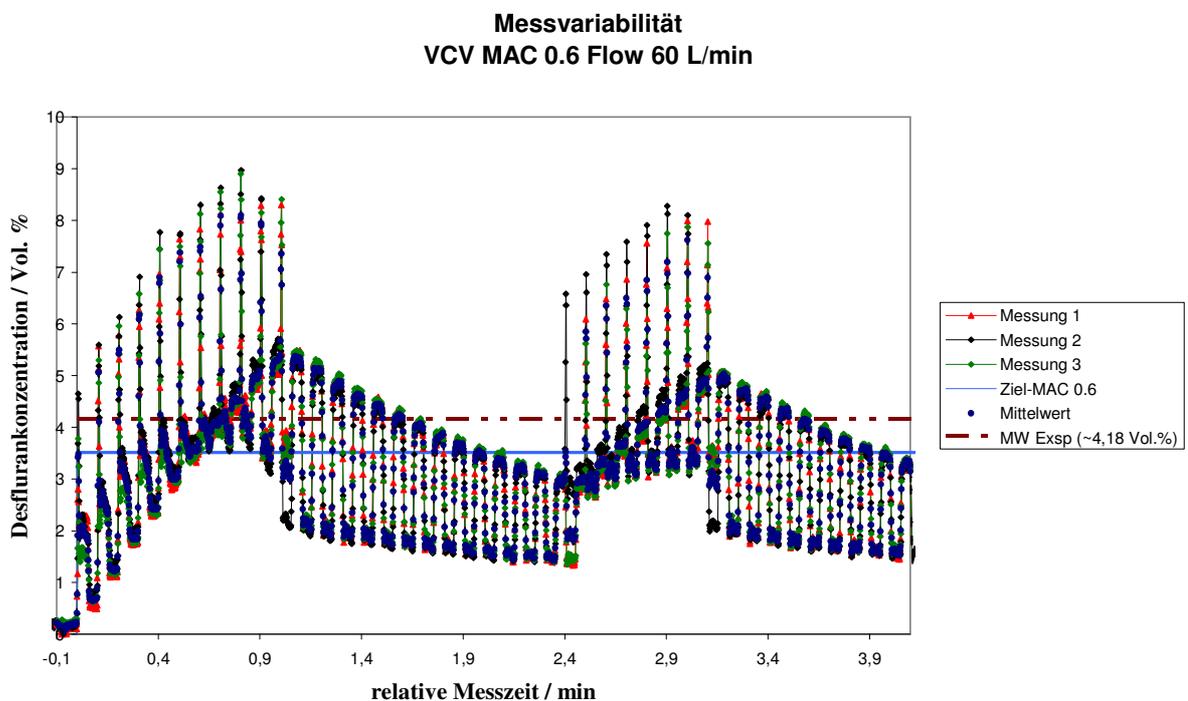


Abbildung 34: Überlagerung dreier Messungen VCV MAC 0.6 *Hare* Flow 60 L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration

Ziel-MAC : VA-Zielwert

Die überlagerte Darstellung der drei Messreihen, zeigt eine äußerst geringe Abweichung der Messungen voneinander. Oft sind die Kurven relativ zueinander nur dadurch zu differenzieren, dass die Messpunkte aus Visia etwas zeitlich zueinander verschoben im Kurvenverlauf auftauchen.

4.2 VCV (IPPV)

Zunächst wurde der volumenkontrollierte Beatmungsmodus untersucht.

Soweit nicht anders angegeben, wurden folgende Messparameter verwendet.

O₂ Konzentration: 21 Vol. %

CO₂ Konzentration 40 Vol. %

Körpertemperatur / gesättigt mit Wasserdampf (BTPS)

MIRUS™ – 60 jähriger, männlicher Patient » MAC-Werte

VA-Applikationsmodus *Hare*

IER : Inspirations-: Exspirations-Verhältnis (inspiratory : expiratory ratio): 1:2

Af (Atemfrequenz) : 10 (Atem-)Zyklen / min.

V_t (Tidalvolumen/Atemzug): 500 mL

PEEP (positiver endexpiratorischer Druck): 3mBar

4.2.1 Einfluss der Applikationsmodi

Der Hersteller bietet dem Anwender die Möglichkeit die zeitliche VA-Zugabe (=VA-Applikation) durch drei verschiedenen Applikations-Modi zu variieren. Diese sind bewusst stark assoziativ und selbsterklärend gewählt und werden im Menü durch Piktogramme dargestellt.

Tortoise (Schildkröte):

Der langsamste Applikations-Modus soll die geringste Menge an VA pro Injektionszyklus zugeben, um bewusst langsam anzufüttern

Hare (Hase):

Dieser Modus bildet die Standardeinstellung und soll einen ausgewogenen Injektionsmodus darstellen, indem eine etwas größere VA-Menge pro Injektionszyklus zugegeben wird, soll die Anzahl an notwendigen Atemzyklen zum Erreichen des VA_{Target} im Vergleich zum vorigen Modus verringert werden.

Cheetah (Gepard):

Dieser Applikationsmodus soll die höchste VA-Injektionsrate aufweisen, so dass das gewünschte Konzentrationsniveau VA_{Target} von allen drei Modi am schnellsten erreicht wird.

Im Rahmen der folgenden Untersuchung sollte analysiert werden, ob und in welchem Maße sich die Applikationsmodi auswirken auf:

1. die **Anflutdauer**

2. das spätere **VA-Niveau**

3. die **Schwankungsbreite der VA-Konzentration**

4. auf das Verhältnis Injektionszyklen : injektionsfreie Zyklen

5. Anzahl Injektionszyklen + injektionsfreie Zyklen (= **Undulation**).

Hierzu wurde bei einem festen **Inspirationsfluss von 60 L/min** und einem **MAC von 0.6** (~3,5 Vol.%) gemessen.

Aufgetragen sind die jeweils ersten Minuten der Messung, von der ersten VA-Injektion bis zum Erreichen des ersten Injektionsstopps (T_{target}), dieser Zeitraum bezeichnet die **Anflutphase** und hieraus ergibt sich für die benötigte Zeit, die **Anflutdauer**. Der erste Injektionsstopp bildet in den Messungen jeweils das **absolute Maximum der VA-Konzentration** ($VA_{maxtotal}$) und wird in den folgenden Injektionszyklen nichtmehr (VA_{max}) erreicht, da der Mirus™ Controller weniger stark ansteuern muss, um das Niveau an VA zu erhalten.

Ermittelt wurde die Anzahl der **Beatmungszyklen mit VA-Injektion** (**Injektionszyklen**), sowie die Zeit, die Hierfür benötigt wurde (Applikationsphase = Zyklen x 6sek. ;Bedingt durch Atemfrequenz 10/min.).

Graphisch dargestellt wird jeweils der eingestellte **MAC-Zielwert** (**Ziel-MAC** . = helle, blaue Linie, durchgezogen.) im Bereich der jeweiligen Messung.

In der folgenden Auftragsung sind die drei Messungen zur besseren Vergleichbarkeit übereinander gelegt dargestellt.

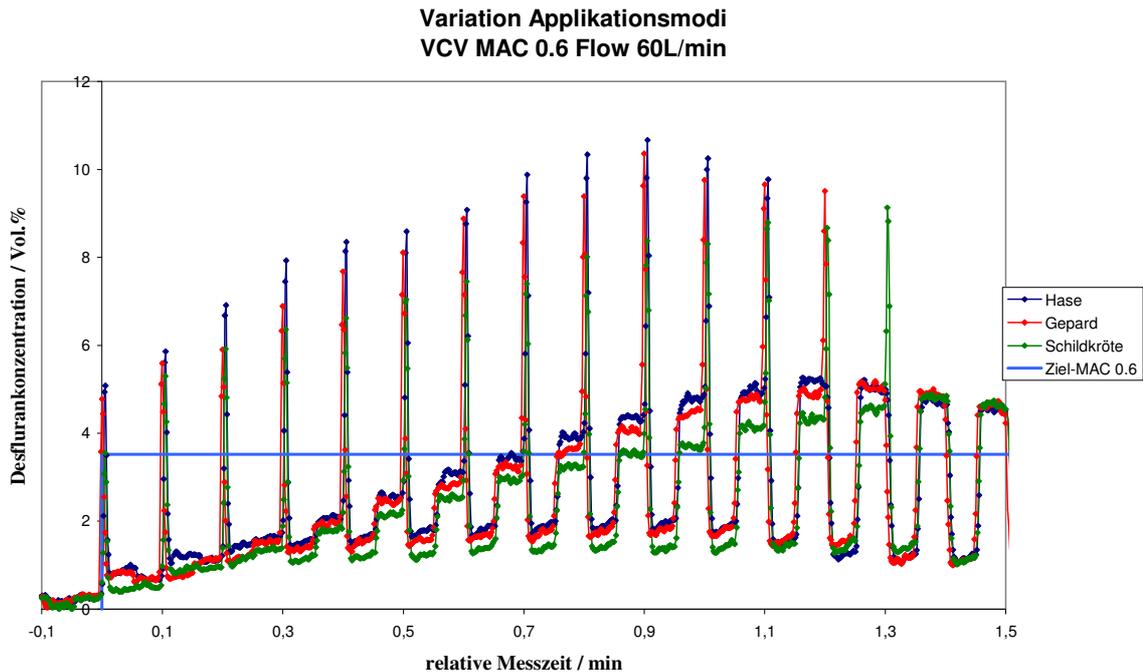


Abbildung 36: Auftragung der Anflutdauern der Injektionsmodi

Tortoise Hare Cheetah.

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Ersichtlich war bei allen Messungen, dass der langsamste Applikationsmodus *Tortoise* etwa einen Injektionszyklus mehr zum Erreichen des maximalen VA-Niveaus benötigt, als die beiden anderen.

Bei den Modi *Hare* und *Cheetah* kam es meist vor, dass beide zeitgleich ihre Anflutphase beendeten, aber auch dass die Applikationsmodi abwechselnd mal schneller, mal langsamer als der jeweils andere waren. Bei dreimaliger Vergleichsmessung kam es zu einer **Schwankungsbreite von ± 1 AZ** bis zum Erreichen des VA_{Target} in jedem der verwendeten Modi.

In der folgenden Tabelle ist die mittlere Zeit bzw. Anzahl von Atemzyklen (=AZ) bis zum Erreichen des VA_{target} angegeben, in Abhängigkeit des verwendeten Applikationsmodus.

Darauffolgend wird die Anflutphase beschrieben.

Die Anzahl an *Atemzyklen mit Injektion*, sowie die Anzahl an *Zyklen ohne Injektion* von VA, die Summe der beiden Zyklen stellt die *Undulationsdauer* dar.

VA_{max} und VA_{min} werden als Median angegeben die Zahl in Klammern beschreibt die Spannweite der eingeschlossenen Maxima respektive Minima. Es wurden jeweils mindestens

drei Maxima beziehungsweise Minima im Verlauf einer Messung zur Ermittlung der Spannweite verwendet, und jeweils das erste Maximum und Minimum ausgespart.

Applikations-Modus	T_{target} /AZ (Zeit)	Anflutphase AZ mit/AZ ohne Inj.	VA_{max} /Vol%	VA_{min} /Vol%
<i>Tortoise</i>	9 (54 sec)	14 / 17	4,85 [4,83-5,03]	2,98 [2,83- 3,06]
<i>Hare</i>	7 (42 sec)	12 /15	4,86 [4,83-4,94}	2,82 [2,81-2,92]
<i>Cheetah</i>	8 (48 sec)	13 /15	4,83 [4,81-4,89]	2,73 [2,86-2,9]

Median [Spannweite]

Das Erreichen des ersten, injektionsfreien Atemzyklus verzögert sich also zwischen dem schnellsten und dem langsamsten Modus um ~12 Sek. (2 Atemzyklen)

Es konnte kein ausgeprägt verändertes Anflutverhalten, sei es in Bezug auf Anflutdauer als auch in Bezug auf VA-Konzentration, bei den verschiedenen Applikationsmodi festgestellt werden.

Zu beobachten war, dass in den jeweiligen Inspirationszyklen entsprechend des jeweiligen Applikationsmodus ein etwas geringfügig anderes, mittleres VA-Plateau erreicht wird (*Tortoise* < *Hare* ~ *Cheetah*). Der Effekt findet sich bis ausschließlich zum Erreichen des gewünschten MAC-Bereiches und fortan nichtmehr.

- **es konnten nur minimale Unterschiede in den Anflutdauern beobachtet werden, diese verfügen vermutlich nicht über klinische Relevanz**

4.2.2 Anflutdauer auf verschiedene MAC-Zielwerte

Der Hersteller erlaubt die Auswahl des VA-Konzentrationsniveaus über die Eingabe der gängigen und handlicheren MAC-Werte (=MAC-Fractionen bzw. MAC-Zielwert), wie bei anderen Verdampfersystemen.

Bestimmt wurde die Anflutdauer auf die angegebenen MAC-Zielwerte:

0.3, 0.6 und 1.0

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Messungen jeweils relativ zueinander verschoben dargestellt.

Untersucht werden sollte, ob und wie sich eine Veränderung der gewünschten Zielkonzentration sich in den Anflutdauern, oder dem Injektionsverhalten des VA auswirkt.

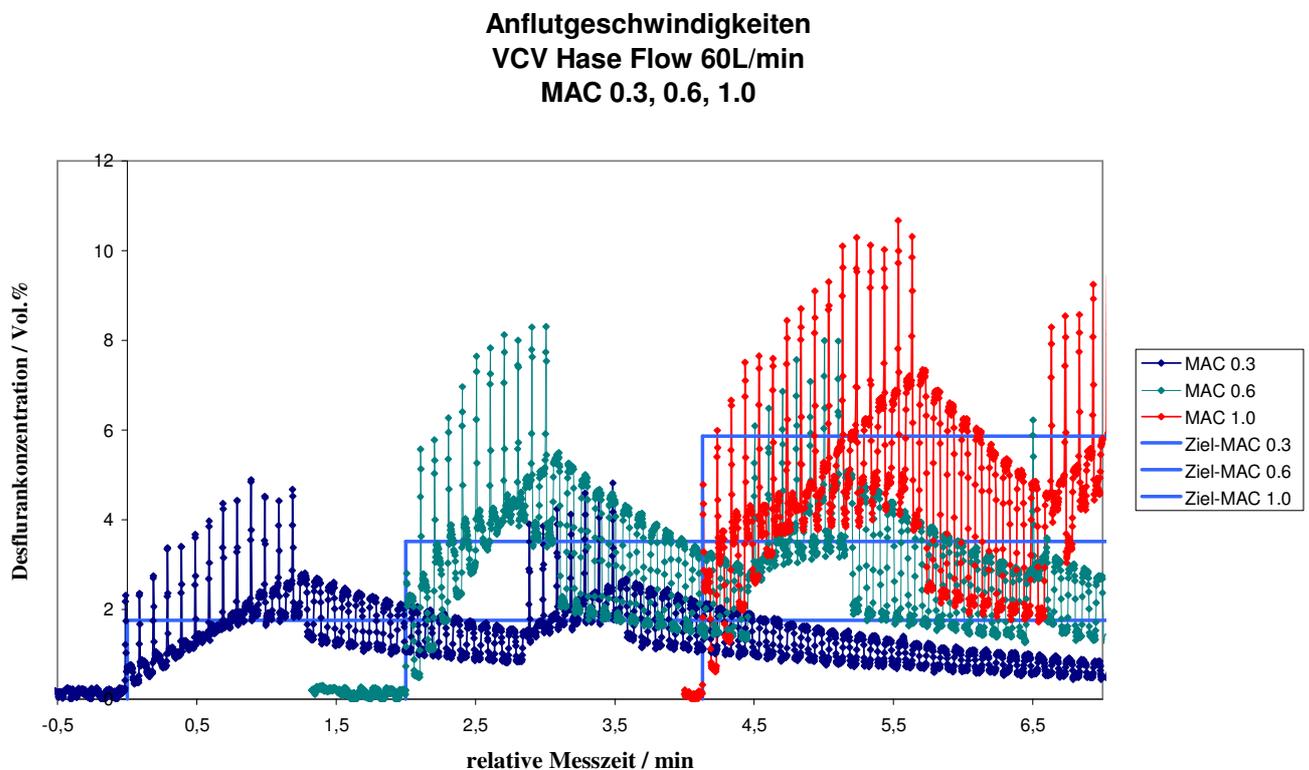


Abbildung 37: Auftragung der Anflutdauern auf MAC 0.3, 0.6, 1.0.

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Nach initialem Beginn der VA-Applikation benötigt das Mirus™ zum Erreichen von VA_{target} eine charakteristische Anflutdauer, die im Folgenden tabellarisch aufgetragen wurde:

Zielwert	T_{target} AZ/Zeit [sec]	Erster Steuerungszyklus AZ mit/AZ ohne Inj.	Schwankungsbreite VA_{max} / VA_{min} Vol%
0,3 MAC (~1,75 Vol.%)	8 (48 sec)	13 / 17	2,7/1,5
0,6 MAC (~3,516 Vol.%)	6 (36 sec)	11 / 15	4,9/2,8
1,0 MAC (~5,86 Vol.%)	11 (66 sec)	16 / 11	7,3/4,5

AZ = Atemzyklen

VA_{max} = relatives Maximum einer Undulation (3 unabhängige Einzelmessungen)

VA_{min} = relatives Minimum der VA-Konzentration einer Undulation (3 unabhängige Einzelmessungen)

- **Mirus™ kann schnell die gewünschten VA-Konzentration (MAC-Zielwert) für eine klinisch relevante Sedierung aufbauen und eine adäquat hohe VA-Konzentration bereitstellen.**

4.2.3 Einfluss des Inspirationsflusses

Bei der volumenkontrollierten Beatmung ist der Inspirationsfluss ein entscheidender Parameter. Hohe Flussraten sind mit einer hohen Volumen- und Druckänderung pro Zeiteinheit verbunden und könnten so einen starken Einfluss auf das Anflutverhalten ausüben, da dem Mirus™ nur eine begrenzte Zeit während der inspiratorischen Flussphase zur Applikation des VA-Sattdampfes zur Verfügung steht.

Die Messungen verschiedener Inspirationsflüsse ($Flow = 20, 40, 60, 80, 100, 120 \text{ L/min}$) und deren Einfluss auf das VA Anflutverhalten (**MAC 0.6**) wurden untersucht.

Zur besseren Vergleichbarkeit, sind alle Messungen auf den Beginn des ersten Injektionszyklus normiert. Dargestellt ist auch hier wieder der Zeitraum bis zum Erreichen des ersten injektionsfreien Beatmungszyklus sowie die mittlere erreichte expiratorische Konzentration des VA (*rostbraun, gestrichelt*).

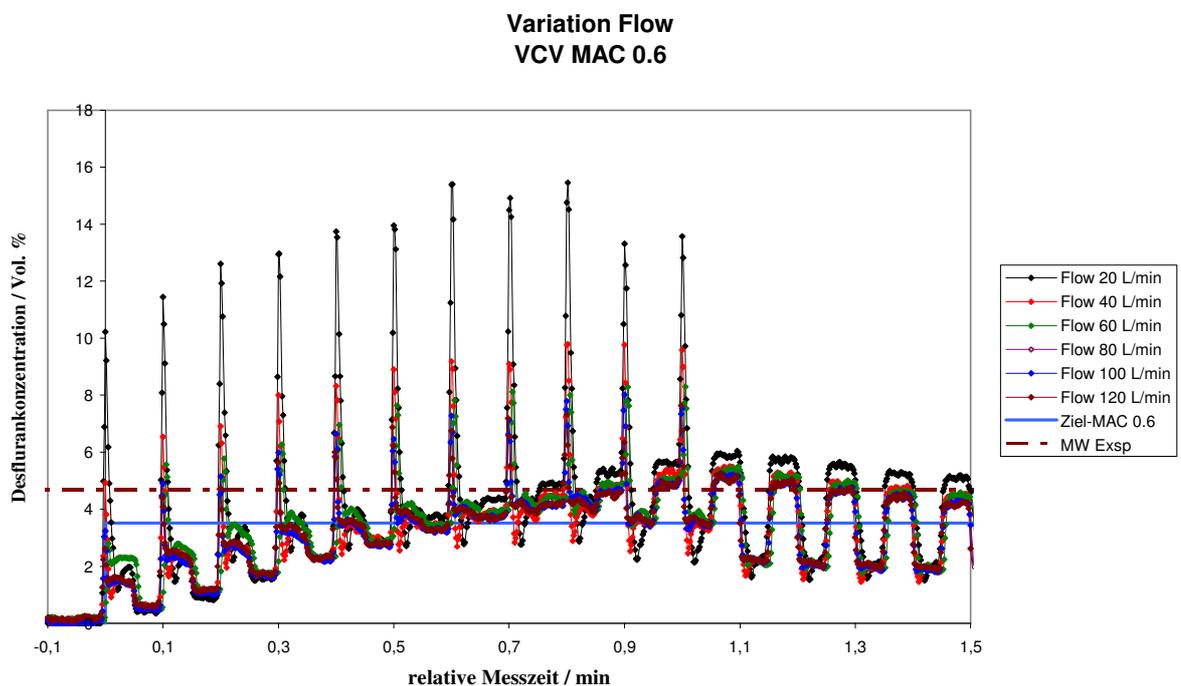


Abbildung 38: Einfluss der verschiedenen Flussraten auf die Konzentration des VA und die Anflutdauer.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Zu beobachten ist, dass die Anflutdauer bei allen Flussraten gleich ist.

Von der niedrigsten Flussrate (20L/min) hin zu der höchsten (120L/min) ist zu beobachten, dass bei niedrigen Flussraten regelmäßig VA in scheinbar höherer Konzentration bei jedem Injektionszyklus appliziert wird. Das jeweilige, mittlere expiratorische Konzentrationsniveau des VA liegt demgemäß etwas über dem der höheren inspiratorischen Flussraten. Auch für die Intensität des Injektionspeaks ist dieser Trend zu beobachten. Der Effekt für den Injektionspeak ist etwas schwächer, besteht aber im gesamten Verlauf der Messung weiter fort und verliert mit der Zeit etwas an seiner Ausprägung.

Flow_{insp} [L/min]	VA_{target} (Ziel: 0,6 MAC) [Vol%]	VA_{exp} [Vol.%]	VA_{max} [Vol%]	VA_{min} [Vol%]	Steuerungszyklus AZ mit/AZ ohne VA-Injektionen
20	3,51	4,02 [4,05-4,11] (+14,5)	5,93 [5,89-6,0]	2,96 [2,94-2,98]	19 / 7
40	3,51	4,02 [3,89-4,05] (+14,5)	5,45 [5,39-5,55]	2,94 [2,89-2,96]	20 / 7
60	3,51	3,93 [3,89-3,95] (+11,9)	5,44 [5,39-5,55]	2,91 [2,87-2,94]	20 / 7
80	3,51	3,9 [3,85-3,98] (+11,1)	5,19 [5,15-5,23]	2,89 [2,87-3,0]	20 / 7
100	3,51	3,92 [3,92-3,94] (+11,7)	5,19 [5,12-5,33]	2,9 [2,9-2,99]	19 / 7
120	3,51	3,87 [3,81-3,91] (+10,3)	5,17 [5,07-5,27]	2,9 [2,83-2,91]	19 / 8

Angabe als Median [Spannweite]

Flow_{insp} (Inspirationsfluss, Beatmungsparameter am Evita)

VA_{target} = MAC-Zielwert (manuelle Eingabe Mirus™-Controller™)

VA_{exp} = Mittelwert der Expirationskonzentration einer Undulation (je eine von 3 unabhängigen Einzelmessungen gemessen zwischen zwei Maxima)

VA_{max} = relatives Maximum einer Undulation (3 unabhängige Einzelmessungen)

VA_{min} = relatives Minimum der VA-Konzentration einer Undulation (3 unabhängige Einzelmessungen)

Beobachtet wurde, dass unabhängig von der jeweiligen Flussrate je 11 Beatmungszyklen mit VA-Injektion (Injektionszyklen) notwendig waren um die Zielkonzentration VA_{Target} von 3,5 Vol. % (MAC 0.6) zu erreichen.

Der Inspirationsfluss scheint somit über den gesamten, betrachteten Bereich keinen Einfluss auf das Anflutverhalten in den gewünschten MAC-Zielbereich zu haben.

- **Die verschiedenen Flussraten bei der Beatmung scheinen sich nicht wesentlich auf das Anflutverhalten auszuwirken.**

4.2.4 Maximal erreichbare Desflurankonzentration VCV (IPPV)

Der vom Hersteller angegebene Maximal erreichbare VA-Zielkonzentration (MAC~2.0) wurde untersucht.

Der **Hersteller** gibt eine **maximal erreichbare Obergrenze von ~12Vol. %** für das Desfluran Mirus™ an. Von Controllerseite aus können Werte bis MAC 2.0 eingestellt werden. Im Mittel wird der angegebene Bereich um ~15% bei VCV unterschritten.

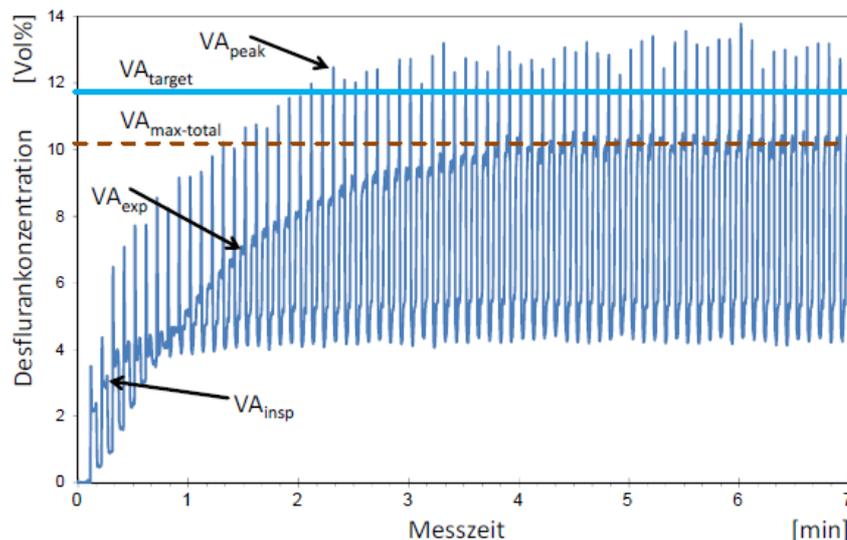


Abbildung 39: Anflutdauer und Maximalkonzentration bei VCV.

VA_{peak} : Injektionspeak an VA, zu Beginn der Inspirationsphase

VA_{target} : VA-Zielkonzentration

$VA_{max-total}$: maximal erreichbare, mittlere VA-Konzentration = maximales VA_{exp}

VA_{exp} : Niveau der expiratorischen VA-Konzentration

VA_{insp} : Niveau der inspiratorischen VA-Konzentration

Um diesen Konzentrationsbereich zu erreichen und zu halten, appliziert der Mirus™-Controller, bei jedem Beatmungszyklus die maximal mögliche Menge des VA.

Folglich kann auch keine Anflutdauer wie bei den vorigen Messungen angegeben werden, bei denen ja das Erreichen des VA-Niveaus dadurch gekennzeichnet war, dass der Controller die Injektion unterbricht. In diesem Fall wurde ein asymptotischer Schätzwert von ~4 min (~40 Zyklen) angenommen.

4.2.5 Undulationsdauer, Schwankungsbreite, Genauigkeit VCV (IPPV)

In allen Messungen konnte parallel zu der vorgegebenen, Zielkonzentration (MAC-Target bzw. Ziel-MAC im Graph hellblau, als durchgehende Linie dargestellt) von Desfluran, der tatsächlich erreichte, zeitliche Mittelwert für die jeweiligen Beatmungszyklen angegeben werden (MW **expiratorisch** VA, im Graph gestrichelte Linie, rostbraun). Dieser entspricht in etwa der Wirkkonzentration des VA im Patienten.

Um diesen Mittelwert unduliert im Verlauf regelmäßig die VA-Gaskonzentration. Hierbei wurde eine Diskrepanz des voreingestellten (Ziel-MAC) zu dem extern gemessenem, VA-Atemgasanteil festgestellt.

Die Undulationsdauer, angegeben in (Atem-)Zyklen und die Schwankungsbreite, als Abweichung in % von dem Ziel-MAC („+“ Abweichung über bzw. „-“, Abweichung unter Ziel-MAC), wurden bestimmt, um die Genauigkeit des Mirus™-Systems zu charakterisieren.

In der Auftragung findet sich auch die Abweichung des mittleren expiratorischen VA Niveaus (VA_{exp}) vom Ziel-MAC.

Von besonderem Interesse ist die Angabe ab welcher Abweichung (%) vom Ziel-MAC der Mirus™-Controller die Injektionen von VA unterbricht und ab wann er diese von neuem beginnt.

Auf den **letzten Injektionszyklus** folgt der **Atemzyklus mit der maximalen VA – Konzentration**.

Ab dem zweiten Injektionszyklus verlaufen die Undulationen gleich (Anzahl AZ, Schwankungsbreite), es wird ein dynamisches Gleichgewicht (Steady-State) erreicht.

In den folgenden Graphen sind sowohl die im Mirus™-Controller vorgegebenen, MAC-Zielwerte, sowie das tatsächlich erreichte expiratorische Konzentrationsniveau neben den Messdaten dargestellt.

Da sowohl die Applikationsmodi als auch die Flussraten keinen ausgeprägten Effekt auf den Verlauf der VA-Konzentration ausüben, werden hier exemplarisch nur Untersuchungen mit einer Flussrate von 60L/min und im Applikationsmodus *Hare* dargestellt.

Zunächst erfolgt die Auftragung der Messungen zu den **verschiedenen VA-Niveaus**.

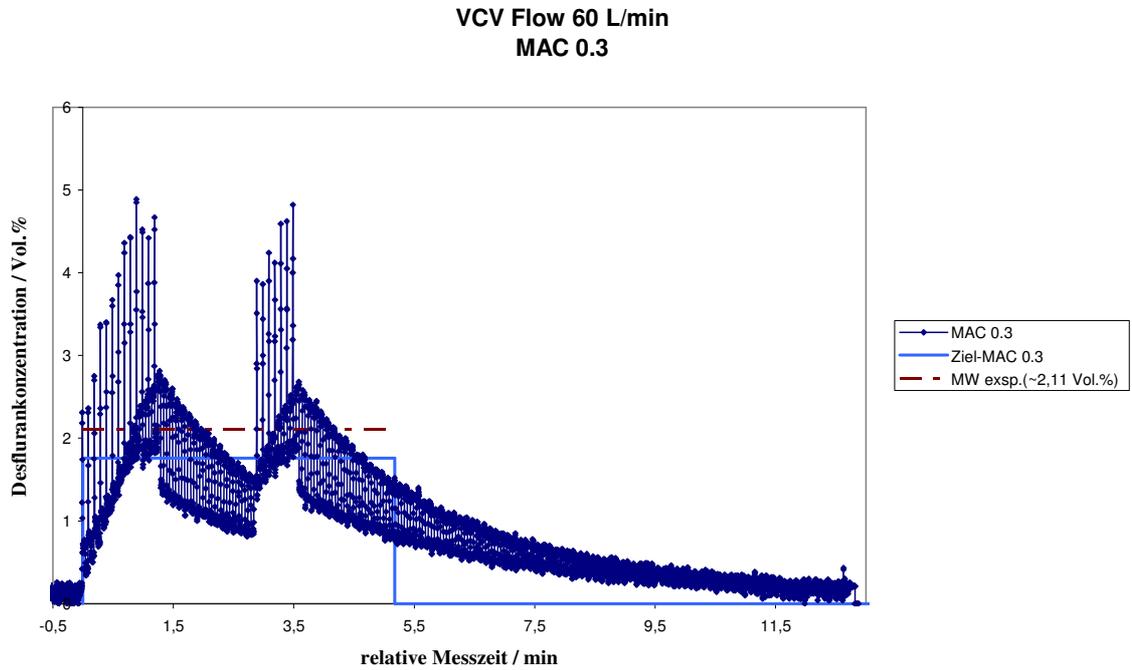


Abbildung 42: VCV MAC 0.3 Flow 60 L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

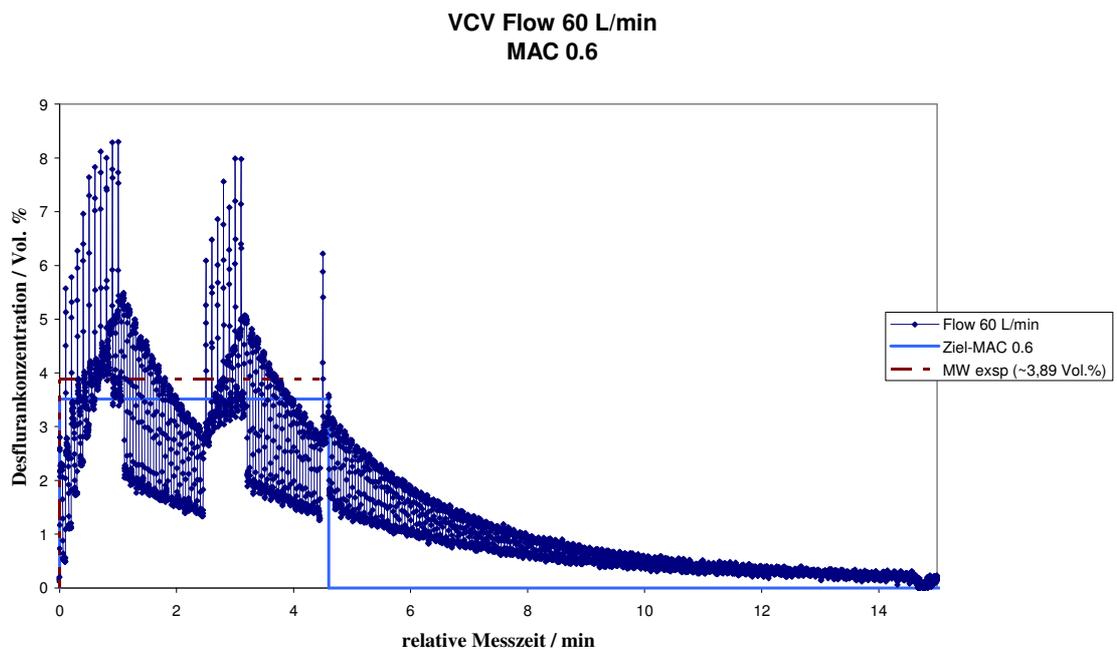


Abbildung 43: VCV MAC 0.6 Flow 60L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

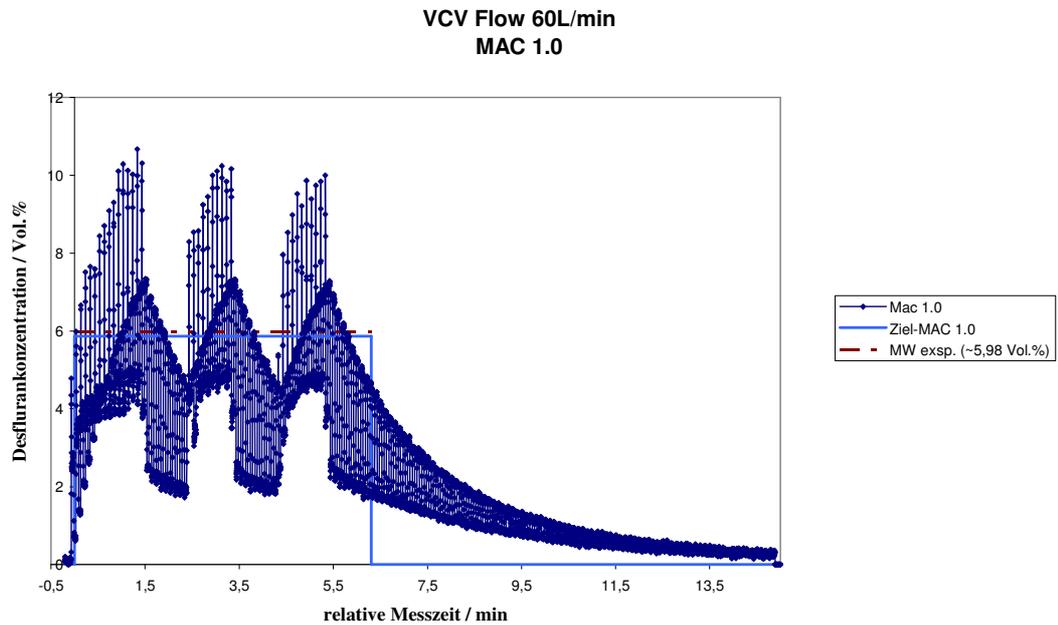


Abbildung 44: VCV MAC 1.0 Flow 60L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Nun folgen die Auftragungen bei **festem VA-Niveau (~MAC 0.6) und Variation des Applikationsmodus**

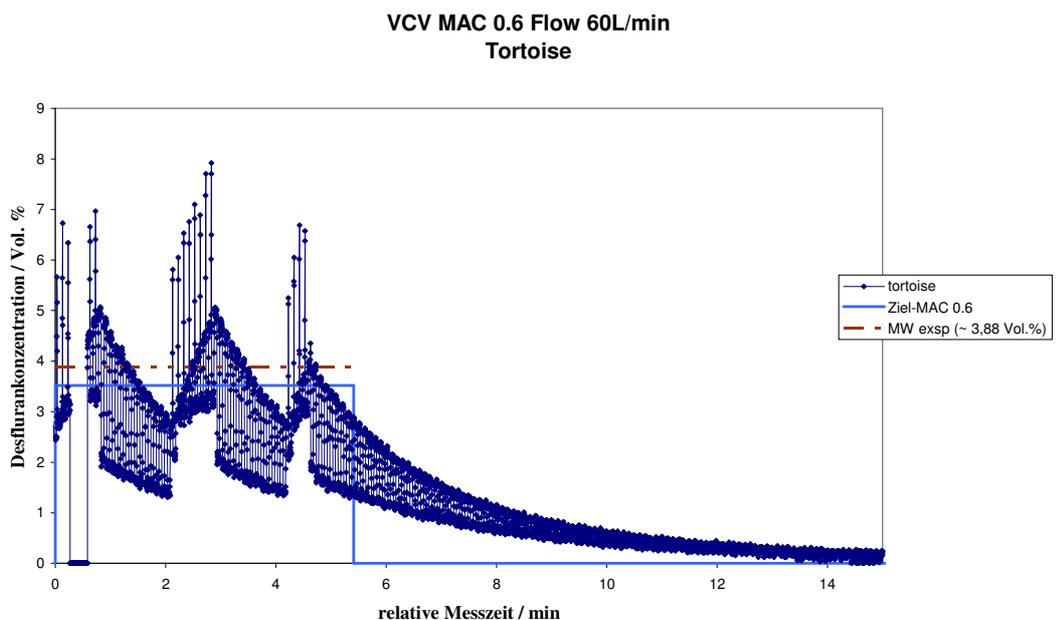


Abbildung 45: VCV MAC 0.6 *Tortoise* Flow 60L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

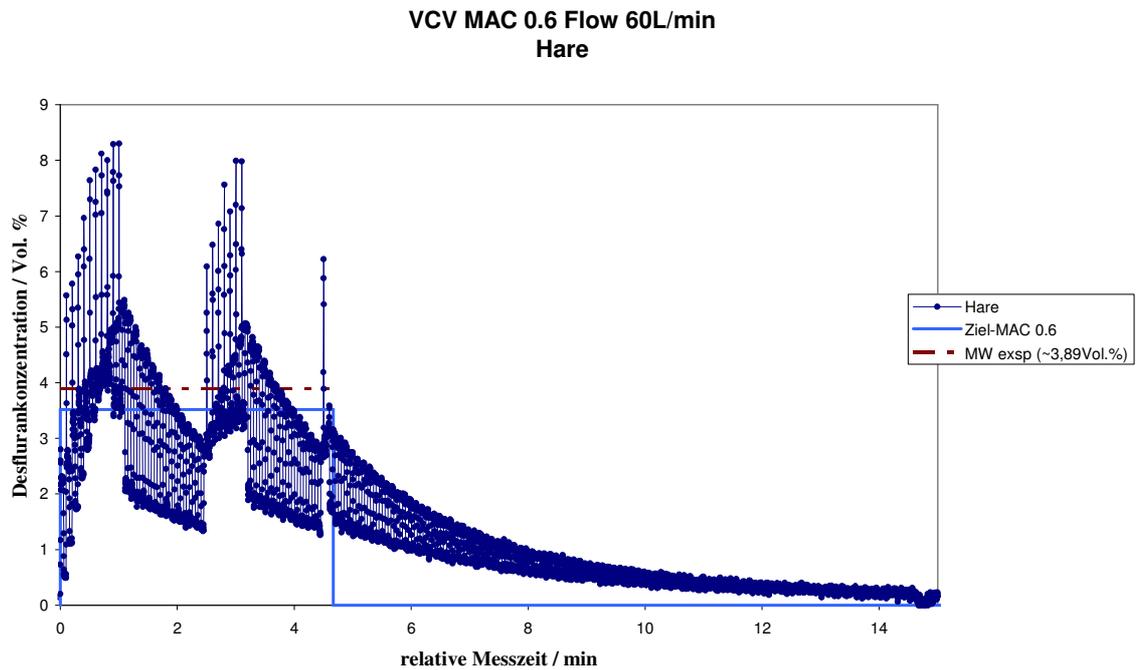


Abbildung 46: VCV MAC 0.6 *Hare* Flow 60L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

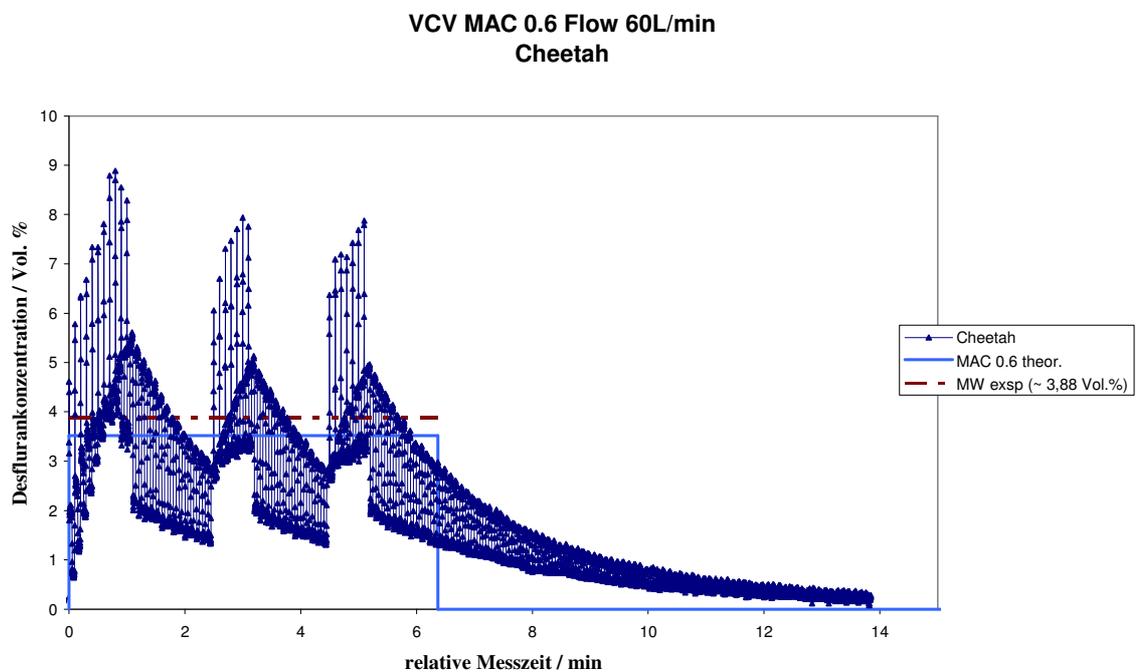


Abbildung 47: VCV MAC 0.6 *Cheetah* Flow 60L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Im Folgenden finden sich noch exemplarische Auftragerungen für die Messungen bei **verschiedenen Flussraten** angefangen bei 20L/min, in Schritten von 20L bis hin zu 120L/min

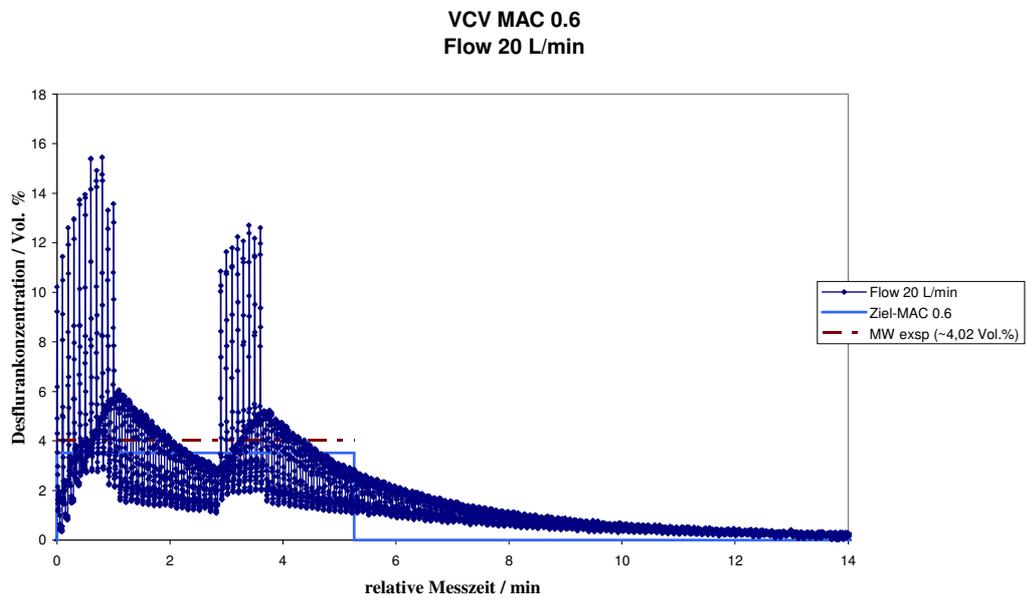


Abbildung 48: VCV MAC 0.6 Flow 20L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

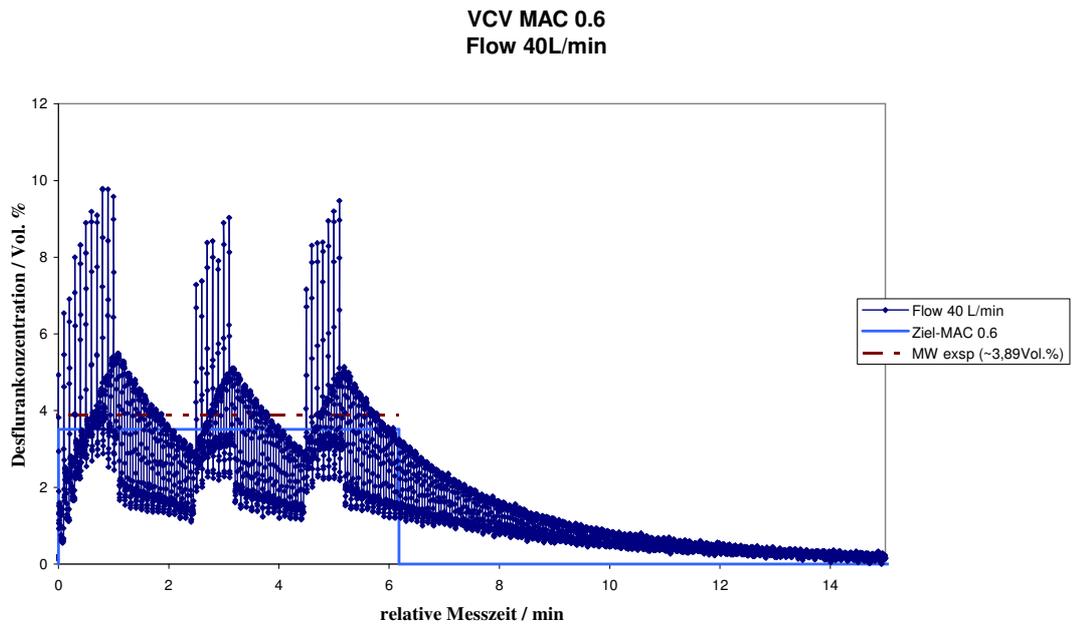


Abbildung 49: VCV MAC 0.6 Flow 40L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

**VCV MAC 0.6
Flow 60 L/min**

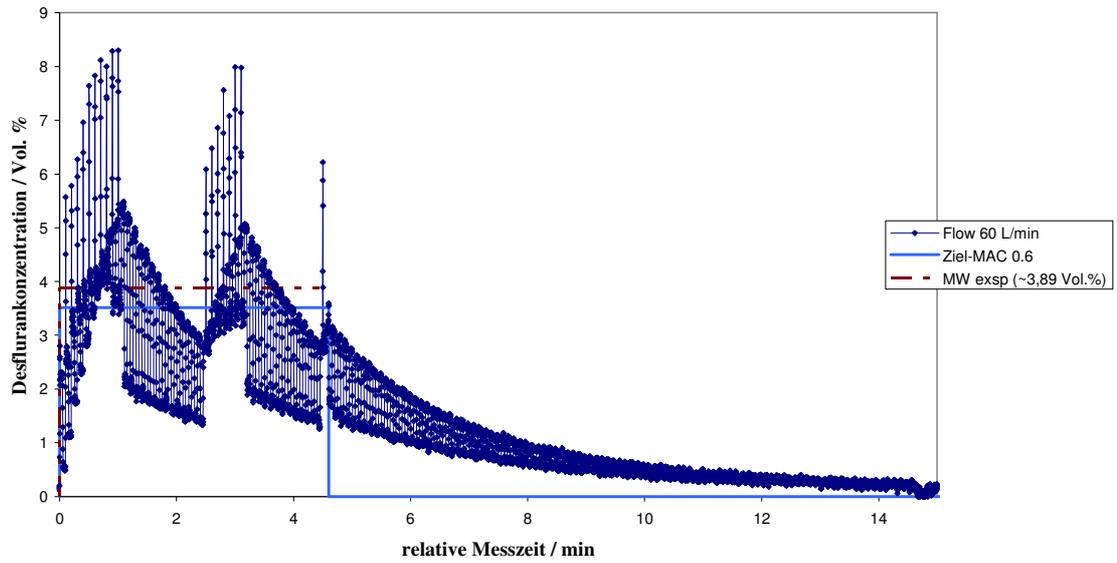


Abbildung 50: VCV MAC 0.6 Flow 60 L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

**VCV MAC 0.6
Flow 80 L/min**

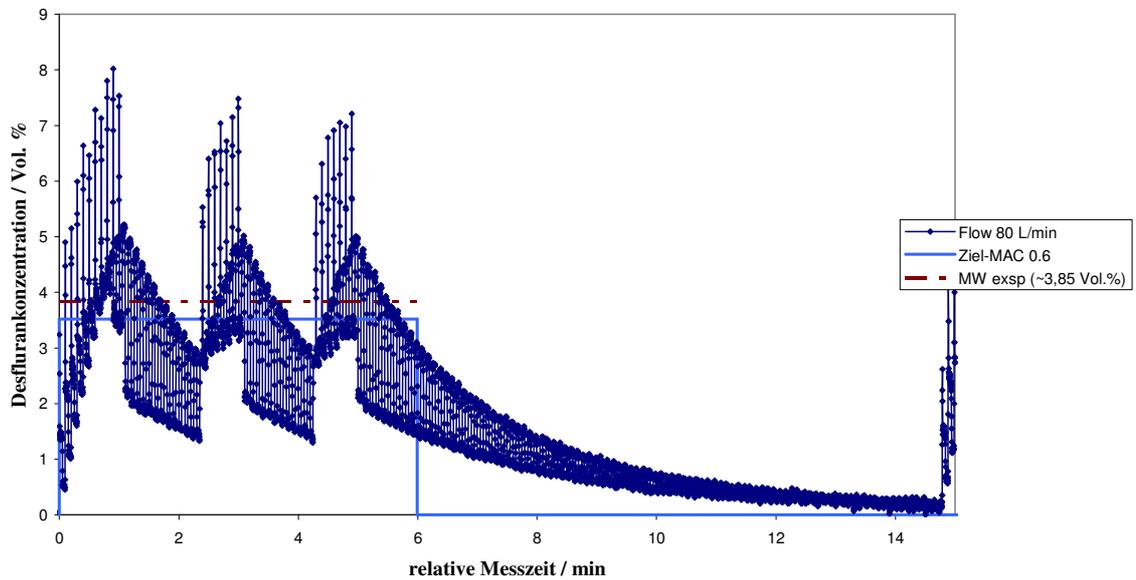


Abbildung 51: VCV MAC 0.6 Flow 80L/min..

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

**VCV MAC 0.6
Flow 100 L/min**

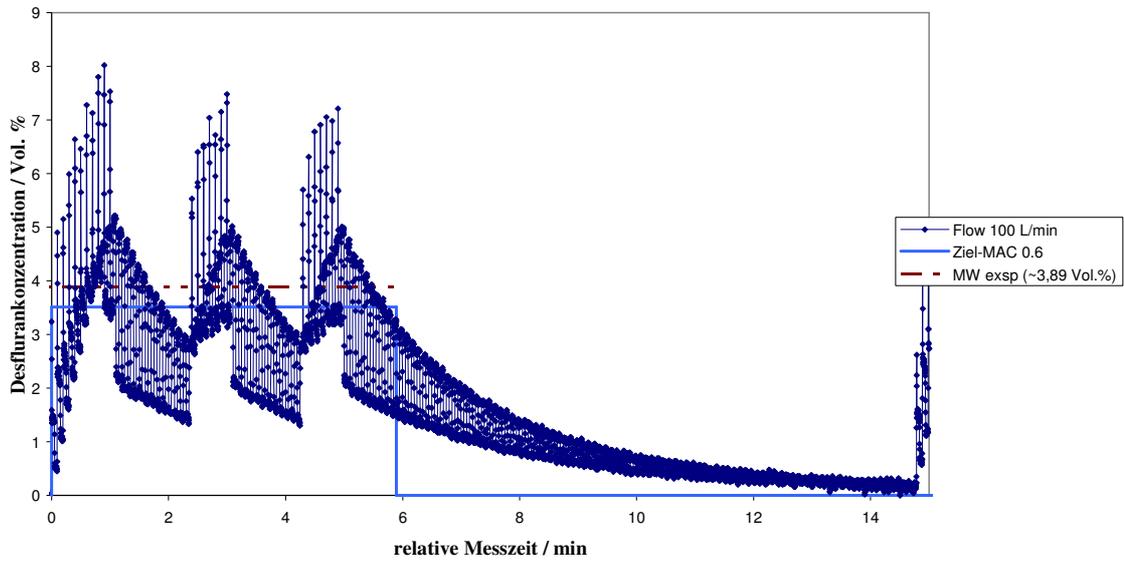


Abbildung 52: VCV MAC 0.6 Flow 100L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

**VCV MAC 0.6
Flow 120 L/min**

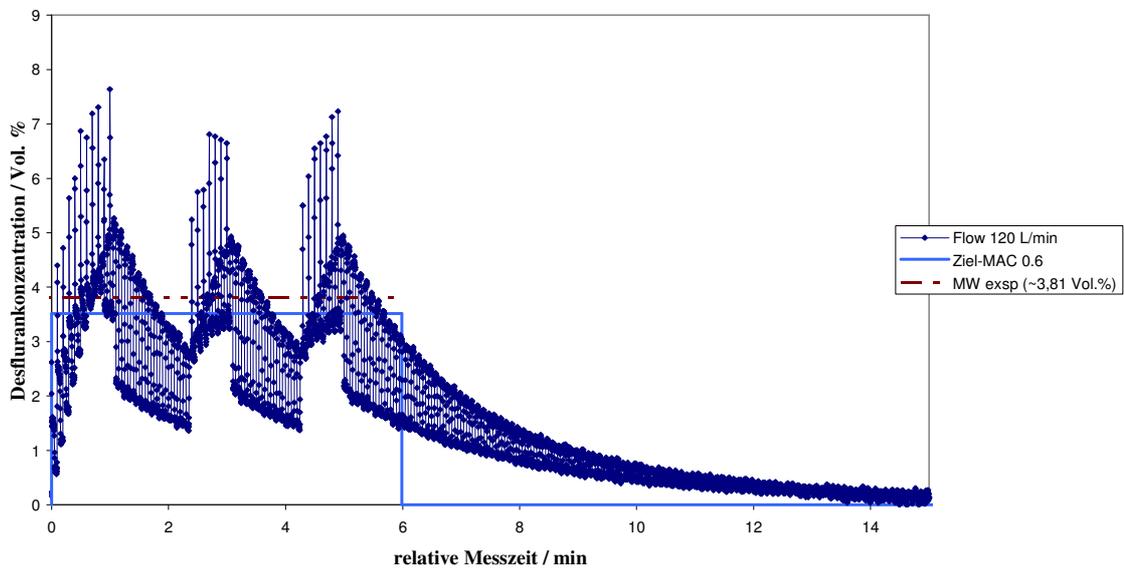


Abbildung 53: VCV MAC 0.6 Flow 120L/min.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

In der folgenden Tabelle sind die gefundenen Daten nebeneinander aufgeführt.

VCV						
Messung	Ziel-MAC (Vol.%)	MW erreichte VA/Vol. %	Differenz zu Ziel- MAC Δ Vol. % /%	Undulationsdauer / Atemzyklen (davon Injektionszyklen)	Schwankungsbreite / % Ziel-MAC	Letzte Injektion / % Ziel- MAC
MAC 0.3	0.3 (1,758)	2,1	+20	23(6)	+54/-21	+50
MAC 0.6	0.6 (3,516)	4,1	+18	20(7)	+52/-21	+47
MAC 1.0	1.0 (5,86)	5,98	+2	20(10)	+25/-21	+21
<i>Tortoise</i>	0.6 (3,516)	3,83	+9	20(7)	+39/-20	+35
<i>Hare</i>	0.6 (3,516)	4,02	+14	20(7)	+42/-17	+37
<i>Cheetah</i>	0.6 (3,516)	3,87	+10	20(7)	+37/18	+31
Flow 20	0.6 (3,516)	4,02	+14	19(7)	+44/16	+40
Flow 40	0.6 (3,516)	4,04	+15	20(7)	+39/-18	+34
Flow 60	0.6 (3,516)	4,02	+14	20(7)	+42/-17	+36
Flow 80	0.6 (3,516)	3,78	+8	20(7)	+38/-21	+35
Flow 100	0.6 (3,516)	3,82	+8	19(7)	+36/-16	+31
Flow 120	0.6 (3,516)	3,86	+10	19(8)	+45/-22	+41

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

MW erreichte VA : Mittlere erreichte expiratorische VA-Konzentration

Differenz zu Ziel-MAC. : Differenz mittlere expiratorische VA-Konzentration zur Zielwertkonzentration

Schwankungsbreite : maximale Amplitude zwischen höchstem erreichtem expiratorischen VA-Niveau und niedrigstem, mittleren expiratorischen VA-Niveau

Letzte Injektion : expiratorisches VA-Konzentrationsniveau bei dem die letzte Injektion von VA stattfand.

In den Graphen wird der expiratorische Mittelwert der VA-Konzentration über den gemittelten Zeitraum gestrichelt dargestellt. Dieser beschreibt die effektive VA-Konzentration, der der Patient ausgesetzt ist.

Die mittlere Konzentration der Expiration gibt die für den Reflektor charakteristische Fähigkeit des Reflektors wieder, VA „zurückzuhalten“.

Im zeitlichen Mittel dosiert der MirusTM-Controller VA über, besonders bei niedriger, vorgegebener MAC-Fraktion ist die Überdosierung ausgeprägt mit +20%. Bei einem MAC von 1.0 ergibt sich relativ gesehen die geringste Überdosierung von +2%.

Bei einem MAC von 0.6 und den verschiedenen Injektionsmodi ergeben sich Überdosierungen zwischen 9-14% [*Tortoise* +9 %, *Hare* +14%, *Cheetah* +10%].

- **Der MirusTM-Controller dosiert im zeitlichen Mittel VA über.**

4.3 PCV (BIPAP)

Die Strukturierung der Versuche erfolgte analog zu denen im Beatmungsmodus VCV. Die Variation des Druckkontrollierten Beatmungsmodus PCV erfolgte durch Einstellen verschiedener Slope times (Druckanstiegszeiten), wobei die sonstigen Beatmungsparameter konstant gehalten wurden.

Die folgenden Messparameter wurden verwendet:

O₂ Konzentration: 21 Vol.%

CO₂ Konzentration 40 Vol.%

Körpertemperatur / gesättigt mit Wasserdampf (BTPS)

EVITA-Beatmungssystem (Dräger)

Messung der Atemgase durch ein VAMOSTM-Atemgasdetektionssystem mit Visia-

Schnittstelle (Dräger)

MIRUSTM – 60 jähriger, männlicher Patient » MAC-Werte

Soweit nicht anders angegeben wurde mit dem Modus *Hare* gemessen

BIPAP

V_t : 500 mL

t_{insp} : 3

Frequenz : 10/min

Rampe : 0.1

P_{insp} (maximaler Inspirationsdruck) : 18mBar

Peep 3mBar

4.3.1 Einfluss der Applikationsmodi

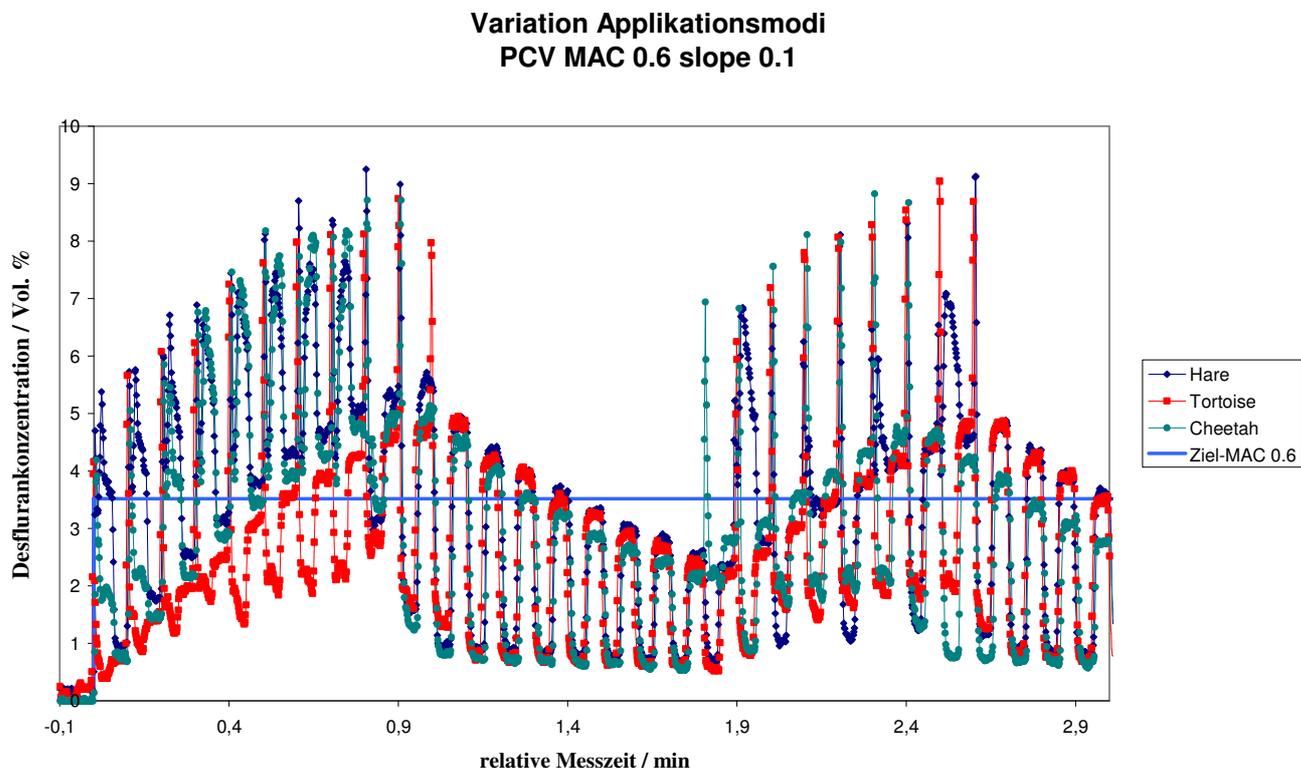


Abbildung 54: Anflutdauer PCV MAC 0.6 Variation Applikationsmodi.

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Vom allgemeinen Verhalten und der relativen Tendenz unterscheiden sich VCV und PCV nicht.

Anders als in der volumenkontrollierten Beatmung sind bei der druckkontrollierten Beatmungsform etwas stärker ausgeprägte Unterschiede bei den Applikationsmodi ersichtlich. Die bei VCV nur subtil unterscheidbaren VA-Niveaus sind hier stärker zwischen *Tortoise* und den beiden anderen Modi ersichtlich. *Cheetah* und *Hare* unterscheiden sich wiederum nur geringfügig voneinander.

Der Modus *Tortoise* benötigt hier ebenfalls einen Injektionszyklus länger zum Erreichen des maximalen VA-Niveaus.

Nach Erreichen der maximalen VA-Konzentration, welche ~30 Vol.% über dem angestrebten MAC-Zielwert liegt, nivellieren sich die Unterschiede der VA-Konzentration, zwischen den

unterschiedlichen Applikationsmodi und treten im Folgenden Bereich nicht mehr in Erscheinung.

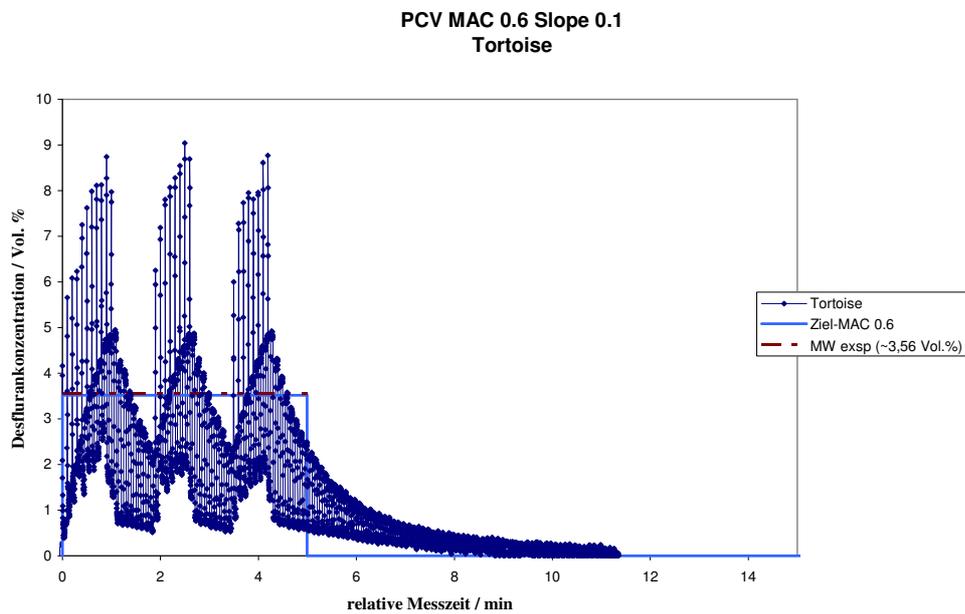


Abbildung 55: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 *Tortoise*.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

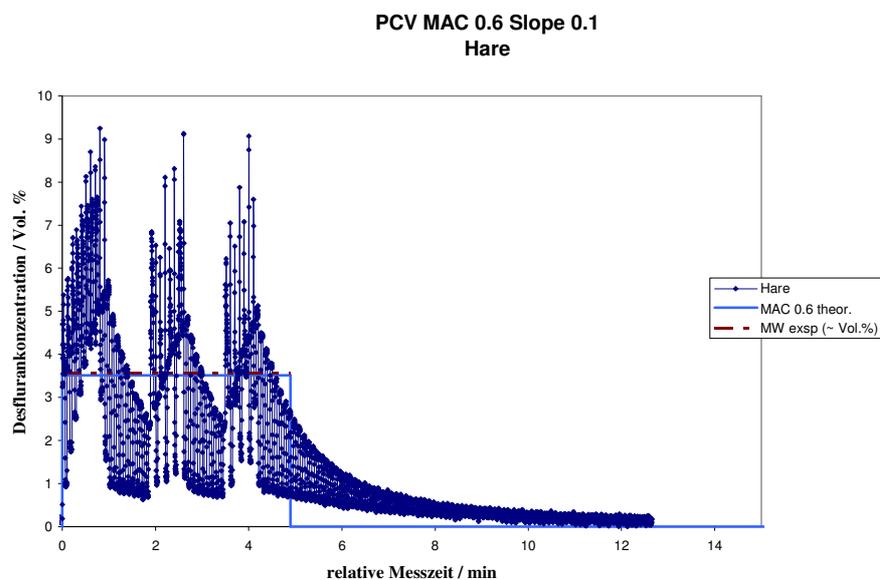


Abbildung 56: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 *Hare*.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

PCV MAC 0.6 Slope 0.1
Cheetah

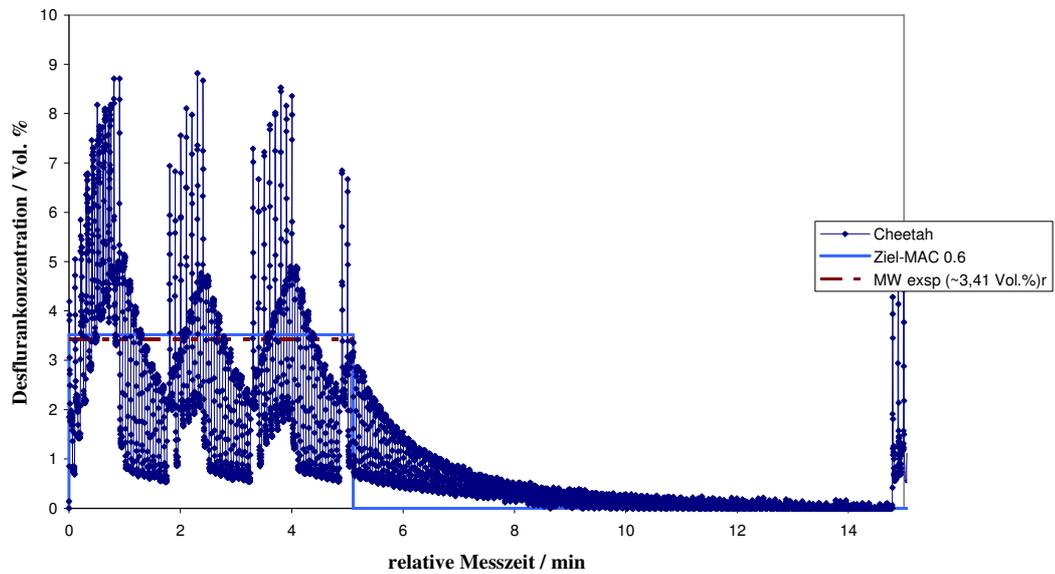


Abbildung 57: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 *Cheetah*.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

- **Der Mirus™-Controller dosiert VA im PCV-Modus annähernd genau auf dem intendierten Niveau, die Anflutgeschwindigkeit ist rascher als im VCV**

4.2.2 Anflutdauer auf verschiedene MAC-Niveaus

Vollkommen analog zum Versuch, der unter 4.2.3 beschrieben ist, wurde zur Bestimmung der Anflutdauer im PCV Beatmungsmodus verfahren.

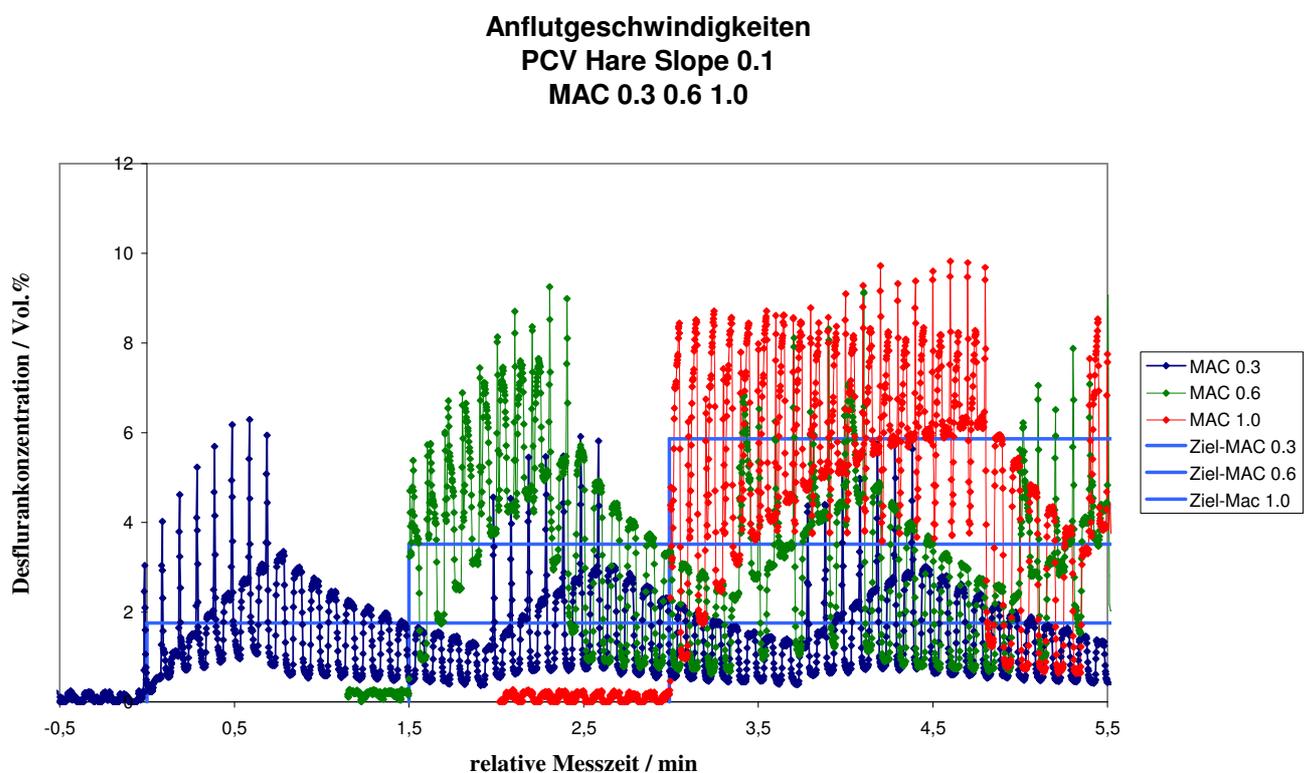


Abbildung 58: PCV *Hare* Slope 0.1 Anflutdauern bis auf MAC 0.3 0.6 1.0

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Eingestellter MAC Zielwert	VA-Konzentration / Vol.% (Einzelmessung) $\pm 0,1$	benötigte Injektionszyklen ± 1	Dauer der Applikationsphase / sek
0.3	2,1 (2,11)	7	42 [~0,7 min]
0.6	3,6 (3,56)	7	42 [~0,7 min]
1.0	4,9 (4,95)	14	84 [~1,4 min]

Im Vergleich zu der volumenkontrollierten Beatmung wird bei der druckkontrollierten Beatmung das intendierte VA-Niveau schneller erreicht, im Schnitt um 20-35% rascher, da weniger Beatmungszyklen mit VA-Injektion erforderlich sind.

4.3.3 Einfluss der Slope time

Untersucht wurde nun der Einfluss der Druckanstiegszeit (Slope time) auf das Anflutverhalten des VA.

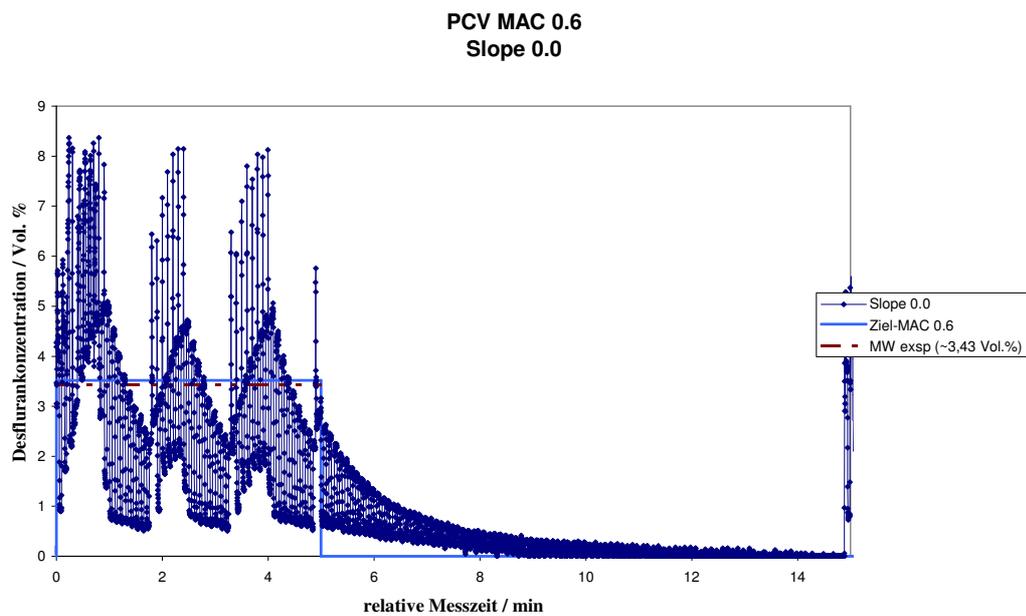


Abbildung 59: PCV MAC 0.6 Slope 0.0.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

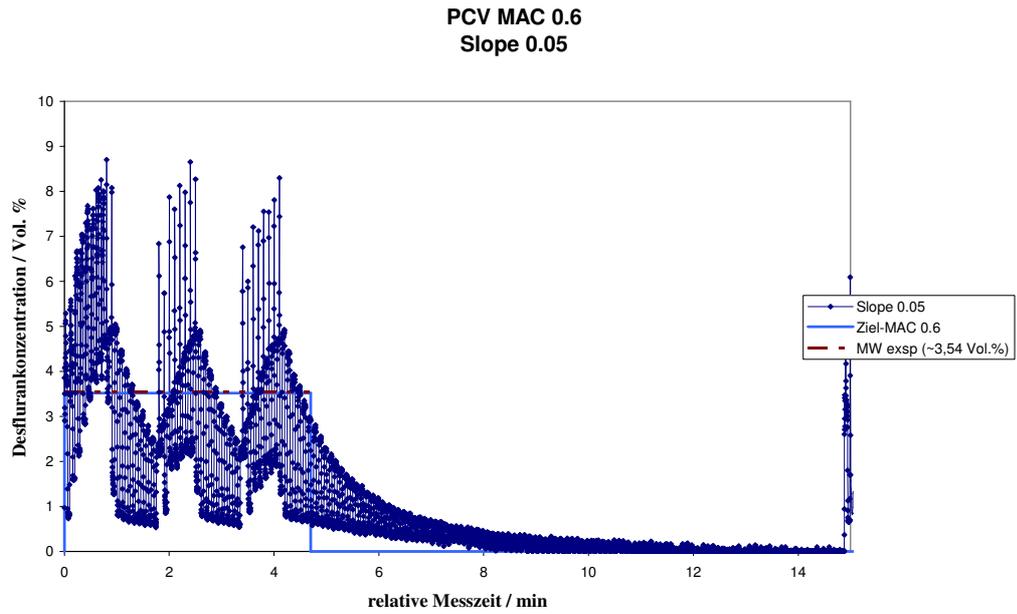


Abbildung 60: PCV MAC 0.6 Slope 0.05.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

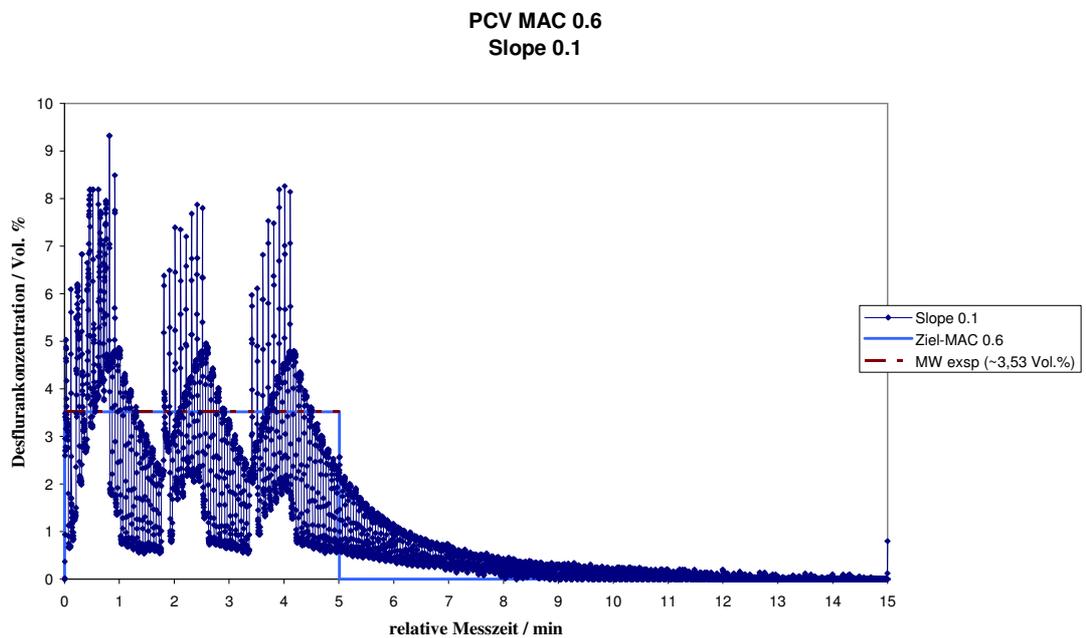


Abbildung 61: PCV MAC 0.6 Slope 0.1.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

BIPAP MAC 0.6 (~ 3,5 Vol.% VA)
Slope 0.2

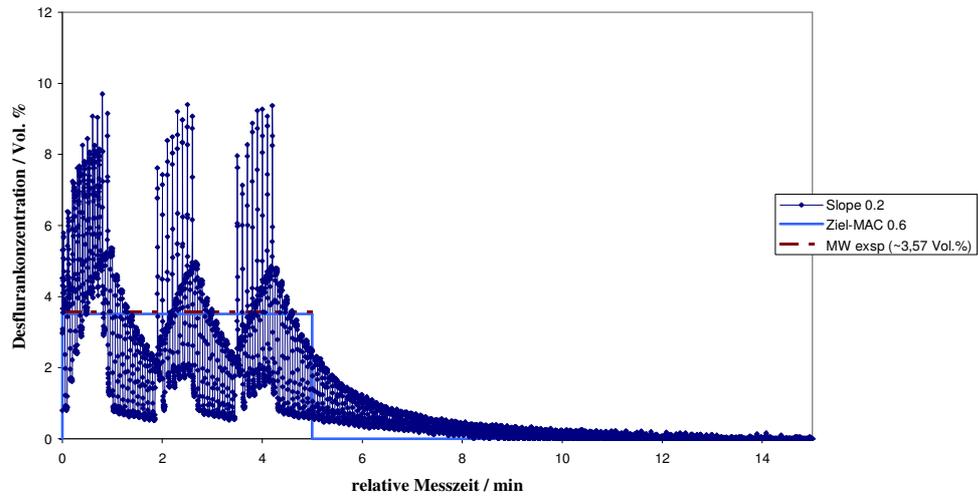


Abbildung 62: PCV MAC 0.6 Slope 0.2.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

PCV MAC 0.6
Slope 0.5

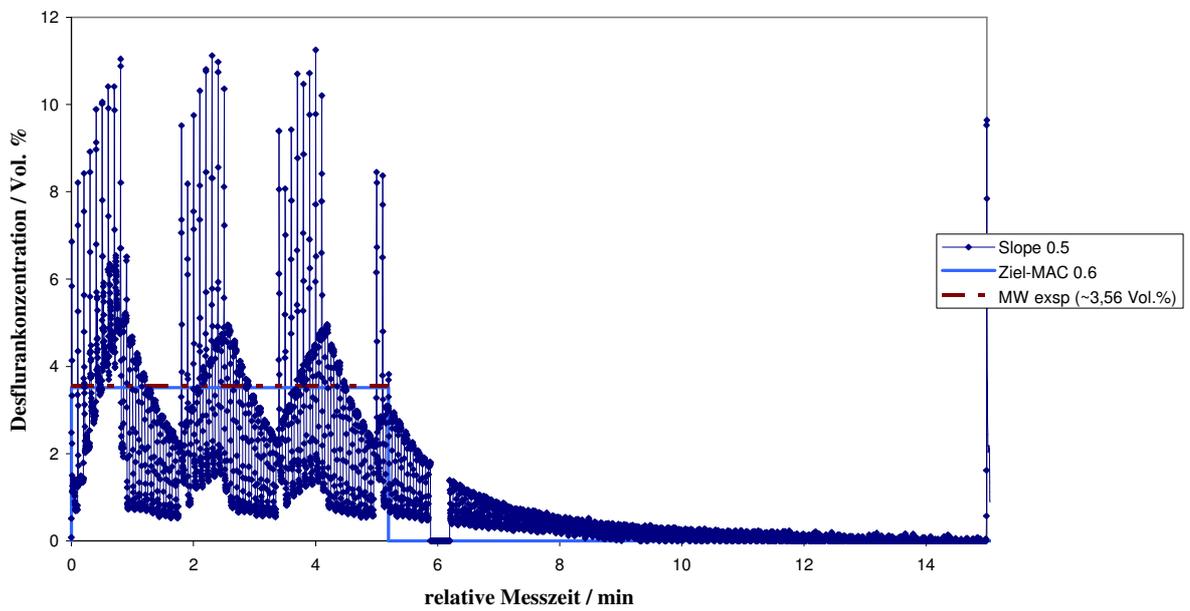


Abbildung 63: PCV MAC 0.6 Slope 0.5.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

PCV MAC 0.6
Slope 1.0

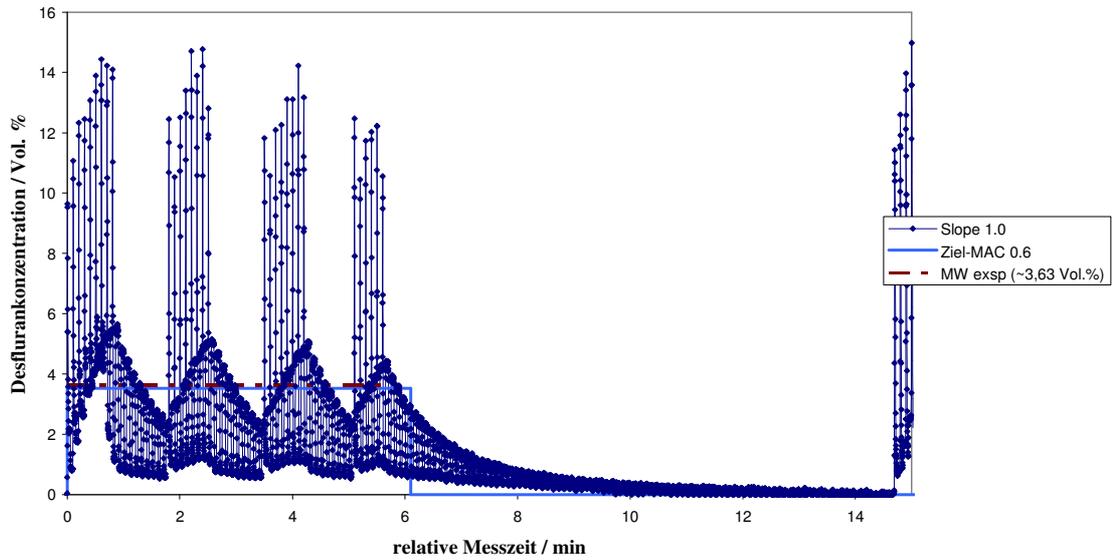


Abbildung 64: PCV MAC 0.6 Slope 1.0.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

PCV MAC 0.6
Slope 2.0

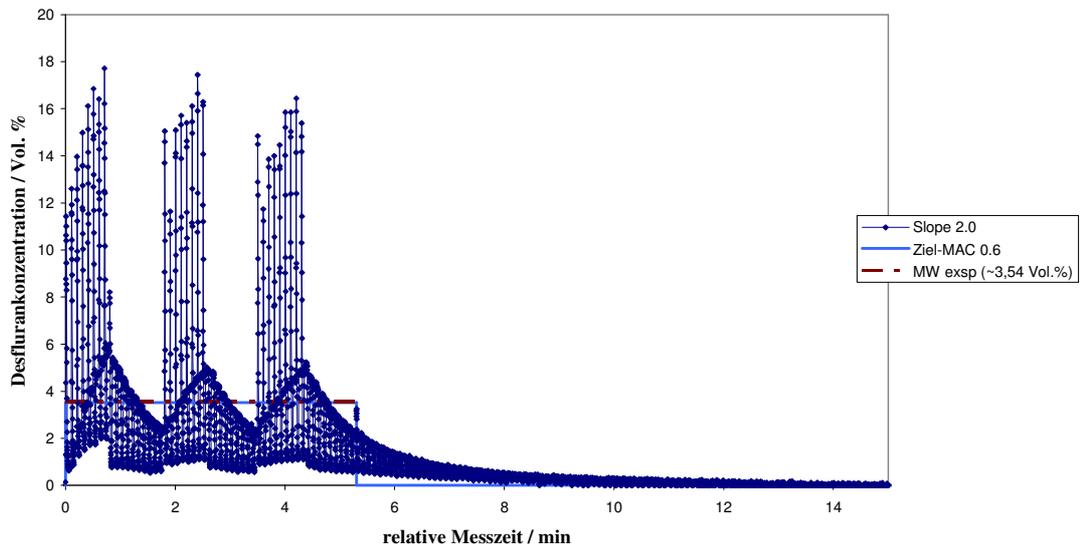


Abbildung 65: PCV MAC 0.6 Slope 2.0.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Einfluss Slope time PCV				
VA _{target} 3,52 Vol.% (MAC 0.6)				
T _{rampe} (Slope time)/sec	VA _{exp} /Vol.%	VA _{max} /Vol.%	VA _{min} /Vol.%	Steuerungszyklen mit / ohne VA Injektion bis VA _{target}
0,00	3,54 [3,53-3,55] (+0,9%)	4,97 [4,95-5,02] (+42%)	2,23 [2,18-2,3] (-36%)	17/8
0,05	3,55 [3,53-3,56] (+1,1%)	4,95 [4,89-4,99] (+41%)	2,36 [2,33-2,41] (-33%)	17/8
0,1	3,58 [3,57-3,59] (+2,0%)	4,80 [4,73-4,84] (+37%)	2,33 [2,28-2,42] (-34%)	17/8
0,2	3,53 [3,48-3,73] (+3,4%)	5,28 [5,25-5,36] (+50%)	2,25 [2,21-2,5] (-36%)	17/8
0,5	3,56 [3,54-3,61] (+1,1%)	5,64 [5,63-5,65] (+37,7%)	2,34 [2,22-2,35] (-36,6%)	17/8
1,0	3,63 [3,61-3,73] (+3,4%)	5,50 [5,39-5,57] (+57%)	2,37 [2,32-2,38] (-32%)	17/8
2,0	3,63 [3,54-3,73] (+3,4%)	5,88 [5,7-6,08] (+68%)	2,37 [2,26-2,5] (-32%)	17/8

AZ Atemzyklen; VA_{target} 3,51 Vol.% (MAC 0.6); Median [Spannweite]

VA_{max}/VA_{min} : mittleres maximales/minimales, expiratorisches VA-Konzentrationsniveau, vor Stopp/Beginn der Injektionszyklen

VA_{exp} : mittleres expiratorisches VA-Konzentrationsniveau

In der obigen Tabelle sind vergleichende Werte für den Einfluss der Druckanstiegszeiten bei MAC_{target} 0.6, im Anflutmodus *Hare* aufgetragen. Die Abweichungen zu dem Wert VA_{target} wird in (%) angegeben, die angegebenen Werte sind jeweils der Median mit [Spannweite].

VA_{exp} liegt zwischen 1-4% über dem Wert für VA_{target} . Die Schwankungen zwischen Maximum und Minimum bewegen sich in einem Bereich von -30% - +70%. Die Anzahl der Steuerungszyklen, in der Anflutdauer bis zum erstmaligen Erreichen von VA_{target} ist annähernd konstant und die Anzahl ist niedriger, als in dem volumenkontrollierten Beatmungsmodus VCV. Nach Erreichen des Ziel-MAC, folgen auf je 8 Atemzyklen mit VA-Injektion 8 Atemzyklen ohne Injektion, so dass eine kurze Undulationsdauer von 16 Atemzyklen resultiert.

4.3.4 Maximal erreichbare Desflurankonzentration PCV (BIPAP)

Analog zu der Bestimmung der maximal erreichbaren VA-Konzentration unter Kapitel 4.2.5, wurde bei der Bestimmung im druckkontrollierten Modus verfahren. Dem Controller wurde ein MAC-Zielwert von 2 (~12Vol.%) vorgegeben und im druckkontrollierten Beatmungsmodus die Anflutdauer abgeschätzt und das maximal erreichbare VA-Konzentrationsniveau bestimmt.

Exemplarisch findet sich eine Auftragung für den Applikationsmodus *Hare*.

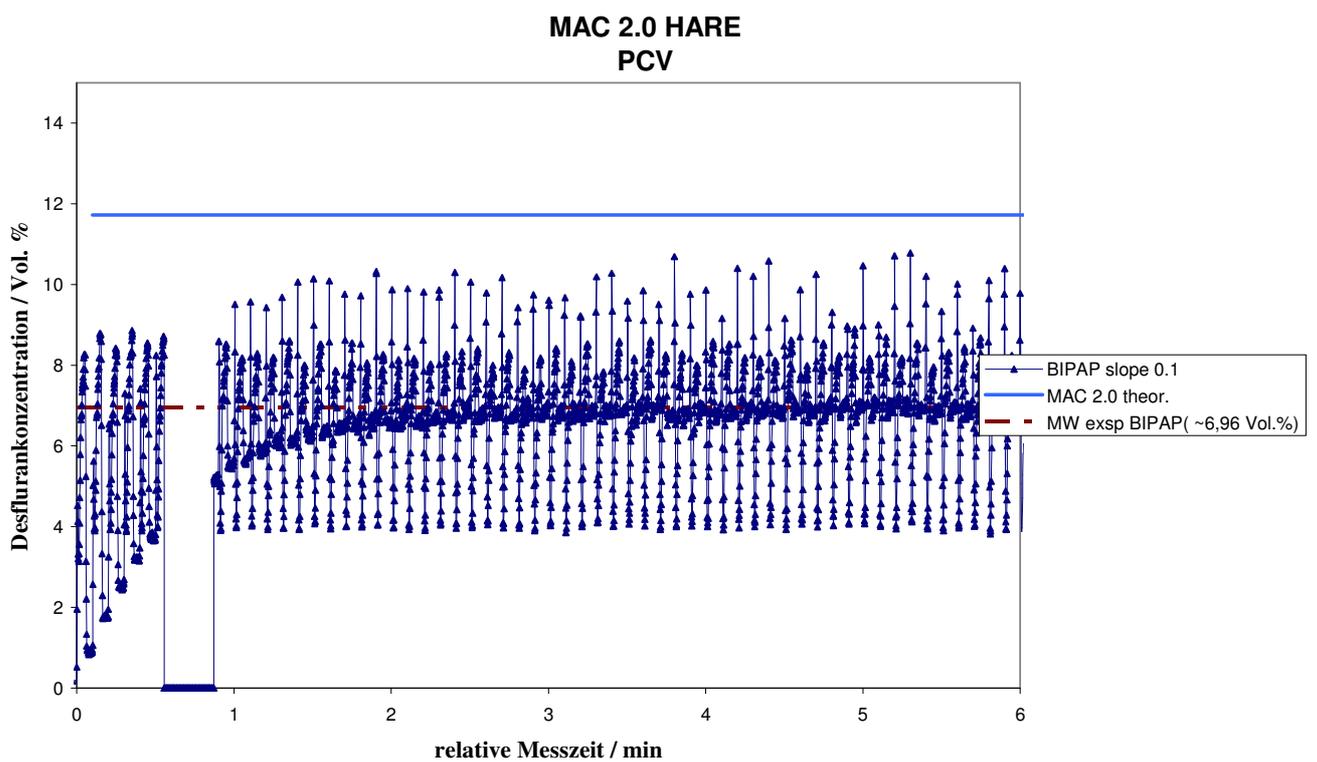


Abb.66a

Die ausbleibenden Datenpunkte sind auf einen Selbsttest des Vamos™ zurückzuführen, der in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt wird. Da die Anflutdauer für das maximal erreichbare VA-Konzentrationsniveau keine Rolle spielt wurde von einer Wiederholung dieser Messung abgesehen.

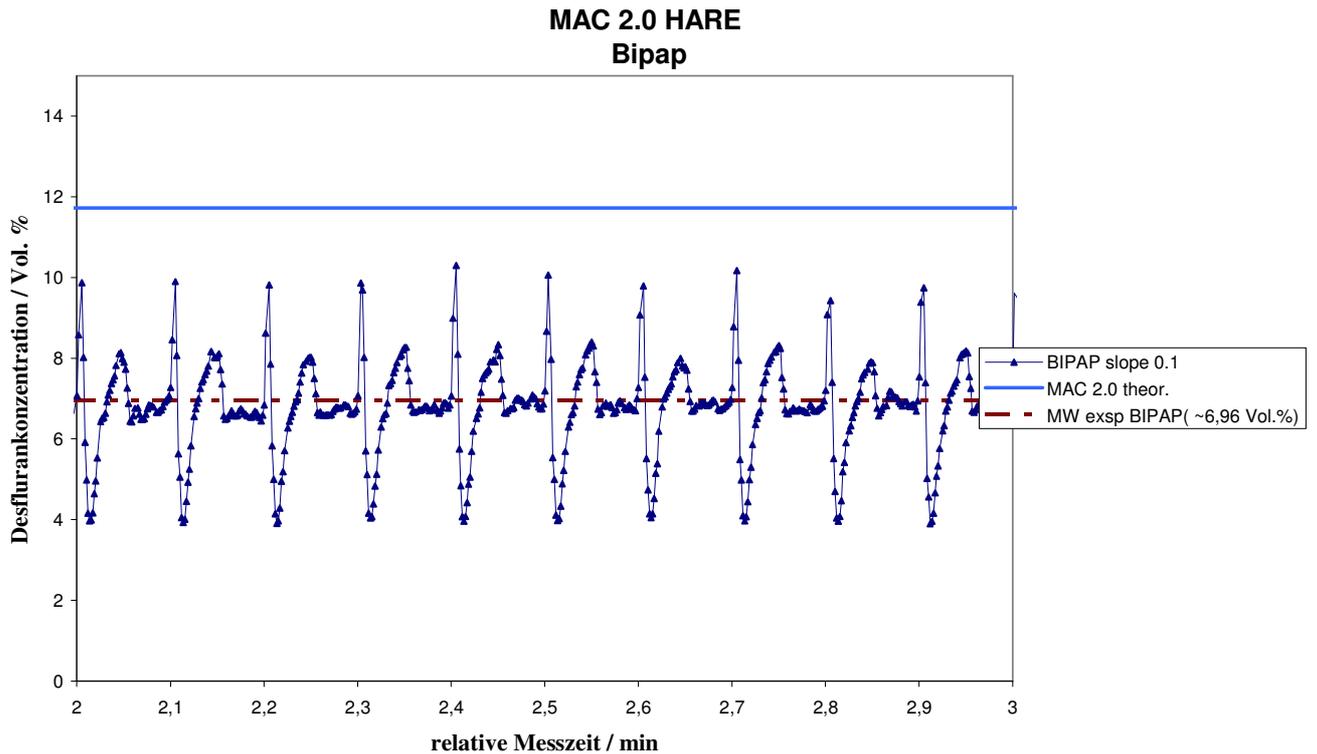


Abb.66b

Abbildung 66: PCV MAC 2.0 Slope 0.1 Hare.

Abb.66a Messverlauf Abb. 66b Vergrößerung nach Erreichen von VA_{max}

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Es wurde festgestellt, dass die Beatmungsmodi sich in der maximal erreichten VA-Konzentration unterscheiden.

Die Schwankungen der VA-Konzentration eines Atemzyklus sind geringer ausgeprägt als bei dem VCV.

- **Das Mirus™ erreicht bei einer VA-Dauerapplikation Maximal-Konzentrationen von ~10,2 Vol. % (~MAC 1.75 VCV) bzw. 6,96 Vol. % (~MAC 1.18 PCV)**

4.3.5 Undulationsdauer Schwankungsbreite Genauigkeit PCV (BIPAP)

In der folgenden Tabelle sind Undulationsdauer und Schwankungsbreite der PCV-Messungen bei verschiedenen Slope times aufgetragen. Die Schwankungsbreite gibt jeweils die maximal erreichte Konzentration des VA und das Minimum, dementsprechend die niedrigste erreichte VA-Konzentration an. Die Angaben entsprechen jeweils % der angestrebten Zielkonzentration. Die Injektion von VA beginnt grundsätzlich bei der minimalen Konzentration, hingegen wird die Injektion an VA vor Erreichen der maximalen Konzentration eingestellt, so dass dieser Wert zusätzlich angegeben wird.

Undulationsdauer & Schwankungsbreite					
PCV VA_{target} 3,52 Vol.% (MAC 0.6)					
Messung	MW erreichte VA/Vol.%	Differenz zu Ziel-MAC Vol.% /%	Undulationsdauer / Atemzyklen (Injektionszyklen)	Schwankungsbreite um Ziel-MAC	Letzte Injektion / % Ziel-MAC
Slope 0.0	3,43	-2,4	16(8)	+39/-21,7	+34,5
Slope 0.05	3,54	+0,7	16(8)	+38,2/-35,7	+33,2
Slope 0.1	3,53	+0,25	16(8)	+37,7/-36,6	+35,6
Slope 0.2	3,57	+1,4	16(8)	+38,8/-27,5	+35,9
Slope 0.5	3,56	+1,1	16(8)	+37,7/-36,6	+33,9
Slope 1.0	3,63	+3,1	16(9)	+43,3/-38,9	+39,4
Slope 2.0	3,54	+0,7	16(9)	+44,5/-36,6	+38,8
<i>Tortoise</i> Slope 0.1	3,56	+1,3	16(8)	+38,2/-36,6	+37,1
<i>Hare</i> Slope 0.1	3,57	+1,5	16(8)	+43,6/-30,8	+34,5
<i>Cheetah</i> Slope 0.1	3,454	-2,3	16(8)	+33,1/-36,6	+30,3

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

MW erreichte VA : Mittlere erreichte expiratorische VA-Konzentration

Differenz zu Ziel-MAC : Differenz mittlere expiratorische VA-Konzentration zur Zielwertkonzentration

Schwankungsbreite : maximale Amplitude zwischen höchstem erreichtem expiratorischen VA-Niveau und niedrigstem, mittleren expiratorischen VA-Niveau

Letzte Injektion : expiratorischen VA-Konzentrationsniveau bei dem die letzte Injektion von VA stattfand.

In der obigen Tabelle sind vergleichende Werte für den Einfluss der Druckanstiegszeiten bei MAC_{target} 0.6, im Anflutmodus *Hase* aufgetragen. Die Abweichungen zu dem Wert VA_{target} wird in (%) angegeben, die angegebenen Werte sind jeweils der Median mit [Spannweite]. VA_{exp} liegt zwischen 1-4% über dem Wert für VA_{target} . Die Schwankungen zwischen Maximum und Minimum bewegen sich in einem Bereich von -30% - +70%. Die Anzahl der Steuerungszyklen, in der Anflutdauer bis zum erstmaligen Erreichen von VA_{target} ist annähernd konstant und die Anzahl ist niedriger, als in dem volumen-kontrollierten Beatmungsmodus VCV. Nach Erreichen des VA Zielbereichs, folgen auf je 8 Atemzyklen mit VA-Injektion 8 Atemzyklen ohne Injektion, so dass eine kurze Undulationsdauer von 16 Atemzyklen resultiert.

Betrachtet man die Informationen, die sich aus den vorgehenden Kapiteln ergeben, kann man erkennen, dass die PCV Beatmungsform sich durch eine schnellere Anflutdauer auszeichnet, als der VCV. Die letzte Injektion von VA findet mit Regelmäßigkeit bei etwa +35% über dem intendierten VA-Niveau VA_{target} statt. Die Schwankungsbreite umfasst etwa +40/-40% von VA_{target} , wobei jede Undulation jeweils etwa 48s in Anspruch nimmt, ehe ein neuer Injektionszyklus beginnt.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde festgestellt, dass die verschiedenen **Beatmungsparameter** (PCV, VCV, Flussrate, Druckanstiegszeit) nur von **geringer klinischer Auswirkung** auf das Anflutverhalten zu sein scheinen.

Das Konzept der drei verschiedenen **Applikationsmodi** des Mirus™ (*Tortoise, Hare* und *Cheetah*) ist zwar wünschenswert, deren **Unterschiede** zueinander sind allerdings **gering**. Der **Mirus™-Controller** reagiert **zuverlässig** auf manuelle Eingaben und Veränderungen. In der Log-Datei protokolliert Mirus™ die durchgeführten Veränderungen der Applikationsmodi und des Zielwertes noch unzuverlässig.

Folglich wäre momentan eine **zusätzliche Protokollierung** der geänderten Beatmungsparameter **erforderlich**.

Da im klinischen Betrieb vermutlich kein Wert auf häufige Variation MAC-Zielwerte oder Applikationsmodi gelegt wird (im Gegensatz zu dem artifiziellen, akademischen Studienbetrieb), ist dieses Problem der internen Protokollierung größtenteils ohne direkten klinischen Bezug. Im klinischen Alltag ist ohnehin die Protokollierung der Beatmungs- und Sedierungs-Parameter notwendig, da es sich um ärztliche bzw. therapeutische Anordnungen handelt. Eine korrekte Protokollierung ist primär von forensischer Bedeutung und hat folglich Bedeutung für eine lückenlose und adäquate Dokumentation. Eine parallele Protokollierung durch den Mirus™-Controller stellt eine wünschenswerte Funktion für den Klinikalltag dar.

Die **Graphische Darstellung** auf der Bedienoberfläche und der Mirus™ Messwerte ist präzise und **übersichtlich**.

Das Mirus™ stellt trotz der momentan bestehenden Überdosierung bei der VA-Applikation (vor allem im VCV-Modus), eine **zuverlässige, technisch ausgereifte Lösung für die Applikation volatiler Anästhetika** dar^{3,4}.

Mirus™ stellt aufgrund eines **stabilen und schnellen Applikationsverhaltens**, eine adäquate und sichere VA-Quelle mit vermutlich hohem klinischem Nutzen für die Patientenversorgung, dar.

Karnjus et. al. beschreiben das mögliche Auftreten von Autopumping bei der Verwendung des AnaConDa™ sobald eine Wärmequelle auf die VA-Spritze einwirkt. Hierbei wird durch Einwirkung von Wärmestrahlung, besonders bei Anwesenheit von Gasblasen in der Injektionsspritze ein Überdruck aufgebaut, der in der unkontrollierten, zusätzlichen Injektion von flüssigem VA in das Atemsystem führt. Dieser Effekt beruht auf den unterschiedlichen Wärmeausdehnungskoeffizienten und Wärmekapazitäten der Beteiligten Komponenten. Das Problem des Autopumping kann bei der Verwendung des Mirus™ nicht auftreten, da die Injektion des VA in Form von Satttdampf stattfindet, der innerhalb des Controllers unter kontrollierten Bedingungen erzeugt wird und mit konstantem Druck in die Inspiratorische Flussphase injiziert wird.

Weitere Arbeiten in der Gruppe werden den klinischen Nutzen untersuchen und sich mehr auf die **praktischen Aspekte im Umgang** mit dem Mirus™ als VA-Quelle fokussieren. Ähnliche Arbeiten erfolgen zurzeit in anderen Gruppen wie beispielsweise die Untersuchung der Sedierung mit Sevofluran & Mirus™, vor kurzem publiziert durch Romagnoli et. al.³ oder die etwas generelle Betrachtung über den Wert von VA in der Sedierung auf Intensivstationen von Jerath⁴.

Durch die Verwendung am Patienten erhoffen wir uns differenziertere Erfahrungen, die auf den Ergebnissen der Bench-Studie aufbauen und diese wertvoll ergänzen.

Eine differenzierte Auseinandersetzung mit dem Problem der Effizienz, im Sinne einer kritischen Auseinandersetzung und **Optimierung beispielsweise des Reflektors**, könnte die Anwendbarkeit und erreichbaren VA-Niveaus des Mirus™ erhöhen, und den Verbrauch reduzieren

Für einen Einsatz als **Ergänzung** oder **Alternative** zu einem **klassischen Kreissystem** sprechen folgende Faktoren:

- kostengünstigere Beschaffung und Unterhalt
- geringerer apparativer Aufwand
- geringerer Platzbedarf
- schnellere Einsatzbereitschaft
- einfachere/flexiblere Handhabung

In welchem Maße sich die Reflektionssysteme gegen die etablierten Kreislaufgeräte durchsetzen und in welchem Maß dies geschehen wird, wird die Zeit zeigen, beide Systeme

haben ihre Vorteile und es wird eines offenen und (selbst-)kritischen Dialogs in der Intensivmedizinischen und Anästhesiologischen Gemeinschaften bedürfen, ehe abzusehen ist, wie sich dieses „junge Konzept“ in die bestehende Patientenversorgung einfügen lässt. Klinische Erfahrung mit Patienten wird in dieser Hinsicht äußerst aufschlussreich sein und die vorhandenen Daten ergänzen. Untersuchungen, welche die Sedierungstiefe und -Konstanz von Mirus™ untersuchen laufen bereits und die ersten Publikationen scheinen die gefundenen Ergebnisse zu bestätigen^{3,4,34}.

Bedingt durch die noch geringen, publizierten Erfahrungen mit dem relativ jungen Mirus™ ist es schwer die Ergebnisse in Zusammenschau mit vorhandener Literatur zu betrachten.

Innerhalb der Arbeitsgruppe wurde eine Charakterisierung der ersten Version von Mirus™ durch Bomberg et al.³² durchgeführt.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete experimentelle Ansatz bietet deutliche Vorteile, sowohl in praktisch-meßtechnischer Hinsicht, als auch in der graphischen Darstellung und dadurch leichten Ablesbarkeit.

Die wesentlichen Aspekte einer Messung können mit dem verwendeten Ansatz einfach verglichen und diskutiert werden. An die Stelle einer zunehmenden, allmählichen Erhöhung der VA-Konzentration über einen Zeitraum von mehreren Stunden (siehe Abb.67), wurde jeweils eine vergleichsweise kurze Individualmessung gewählt (siehe Abb.68).

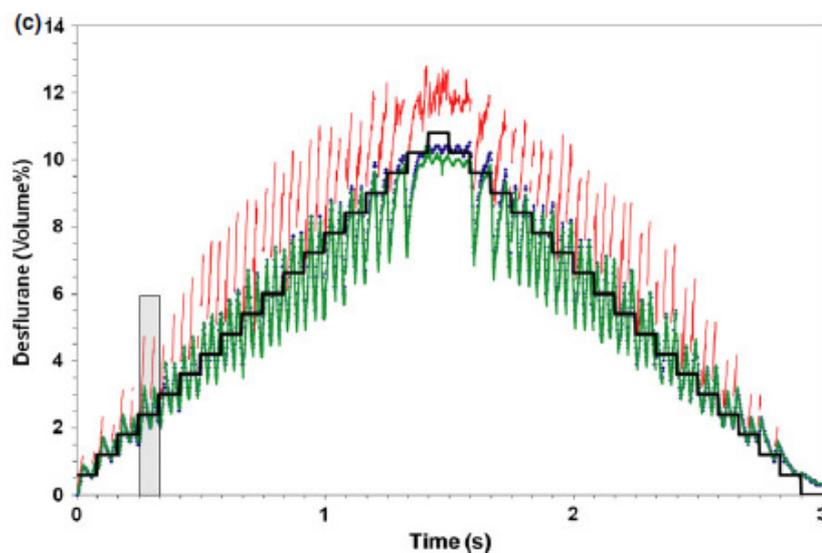


Abbildung 67: Experimentelle Konzeption nach Bomberg et al.³².

In der ursprünglich gewählten Messabfolge ist jedes VA-Konzentrationsniveau mit dem vorgehenden und dem darauffolgenden verbunden, somit beeinflussen sich diese gegenseitig. Eine Variation und Vergleichbarkeit einzelner VA-Konzentrationsniveaus war somit nicht möglich. Die Vielfalt gleichzeitig untersuchbarer Parameter ist durch den rigiden Aufbau stark eingeschränkt.

Die Individualmessung eines einzelnen Konzentrationsniveaus nach der Methode dieser Arbeit bedarf weniger Zeit und erlaubt die Bestimmung von Anflut- und Abflutcharakteristiken, sowie einem beliebig langen Betrachten des Steady-state Bereiches der gewählten VA-Zielkonzentration..

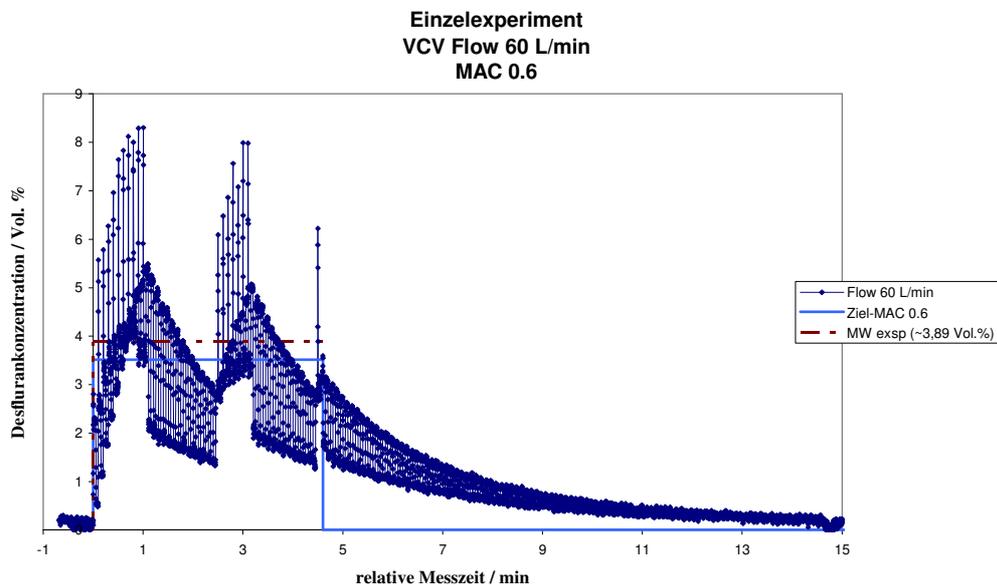


Abbildung 68: Einzelexperiment, Konzept nach dieser Arbeit. VCV MAC 0.6 Flow 60L/min *Hare*.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Mit dieser Versuchsführung können erstmals mehrere Applikations- und Beatmungsmodi direkt miteinander verglichen werden.

Durch die Konzeption der Messungen ist es möglich diese direkt graphisch miteinander zu vergleichen und die Verläufe und deren Abweichungen oder Veränderungen relativ zueinander zu betrachten. Hierfür war es notwendig die jeweilige Messung auf eine relative

Zeitachse zu beziehen, was durch Translation der Abszisse ohne Schwierigkeiten gelang. Der direkte graphische Vergleich liefert eine anschauliche und relativ einfache Methode, selbst die kleinsten Diskrepanzen durch die Überlagerung von mehreren Kurven auf Anhieb zu erfassen.

Kritik der Methodik

Es gibt einige Punkte, die bei dieser Arbeit kritisch beurteilt werden können.

Zum einen werden keine Patienten untersucht, so dass keine konkrete Aussage in Bezug auf Patienten getätigt werden kann.

Zum anderen können der Testaufbau und die verwendeten Messbedingungen kritisiert werden.

Für das Ziel der Studie ist die Untersuchung von Patienten nicht zwingend erforderlich. Die untersuchten Beatmungsparameter sowie die Zielkonzentrationen VA_{Target} stellen übliche Siederungsparameter auf Intensivstationen oder in OPs dar und erheben nicht den Anspruch auf eine erschöpfende Betrachtung, sie sollen vielmehr eine Grundlage darstellen.

Die Beschränkung auf 3 diskrete VA_{Target} stellt insofern keinen Nachteil dar, weil wir annehmen, dass von den untersuchten Konzentrationen auf die dazwischen liegenden geschlossen werden kann.

Da Patienten jeweils als Individuum zu betrachten sind und es zu interindividuellen und im zeitlichen Verlauf sogar zu intraindividuellen Veränderungen kommen kann, müsste eine repräsentative Studie ein großes Patientenkollektiv einschließen. Trotz einer großen Anzahl an Patienten wären die Wiederholbarkeit und die Aussagekraft im Vergleich zu dem verwendeten Testaufbau eingeschränkt. Patienten bilden ein inhomogenes Kollektiv und die Untersuchungsparameter wären nicht ohne Weiteres auf die konkret untersuchten zu reduzieren, es müsste eine Vielzahl an separaten Eigenheiten berücksichtigt werden, was im Gegensatz zu der geforderten Übersichtlichkeit steht.

Der Aufbau ermöglicht die Untersuchung von gängigen Beatmungsformen zu den Bedingungen, die dem klinischen Bedarf möglichst nahe kommen (*BTPS*). Der Testaufbau ist analog zu einer gängigen, intensivmedizinischen Versorgung gehalten (Beatmungsparameter, MAC-Zielwert, Patientenalter, Beatmungsmonitor und Beatmungsgerät). Durch die Verwendung dieses Aufbaus können klinisch relevante Probleme betrachtet werden. Aufgrund der Zuleitung von CO_2 , der Verwendung eines thermostatisierbaren Bades und einer

gasdichten Testlunge und von Feuchtigkeit im Atemkreis, kann ein „Norm-Patient“ simuliert werden. Vernachlässigt werden Interaktionen mit dem VA; Stoffwechsel des Gases, sowie bspw. Verluste über Thoraxdrainagen oder das Verhalten des Mirus™ beim Zwischenatmen oder extensive Sekret bzw. Schleimbildung. Im Falle eines tiefsedierten Patienten kommt Zwischenatmen zwar vor, kann aber i.A. vernachlässigt werden. Das Ziel beschränkte sich auf die Bildung einer Grundlage, auf die weitere Untersuchungen und Verfeinerungen folgen sollen.

5.1 Vergleich des durch Mirus™ angegebenen MAC-Wertes mit Erwartungswerten der Literatur

Im Vergleich zu R. W. D. Nickalls, und W. W. Mapleson wurden nur geringfügig abweichende theoretische MAC-Werte für 60 jährige Patienten ermittelt^{33,35}.

Die ermittelte Diskrepanz wurde von uns als vernachlässigbar klein betrachtet.

Dieser Standpunkt kann besonders in Anbetrachte der Tatsache, da es sich bei den von Mapleson angegebenen Erwartungswerten um eben solche, und um semiempirische Näherungen handelt vertreten werden.

Die ermittelte Diskrepanz zwischen den Werten von Mapleson und denen des Mirus™-Controllers ist mit ~0,5 % unter klinischen Aspekten vernachlässigbar klein.

Da die gefundene Differenz konstant über alle betrachtete MAC-Werte ist, scheint im Mirus™-Controller ein anderer Grundwert als Bezug verwendet zu werden.

- **Mirus™ ermittelt und gibt die angestrebte Konzentration an volatilem Anästhetikum korrekt an**

5.2 Kontrolle der Füllstandsanzeige des Mirus™

Es wurden keine relevanten Diskrepanzen des durch den Mirus™-Controller angegebenen Verbrauchs und des Füllstandes ermittelt. Die gefundenen Abweichungen bewegen sich im Bereich weniger mL.

Ausreißer entstehen jeweils durch Manipulation an der Bedienfläche des Mirus™ auf der Waage, und sind als Artefakte zu vernachlässigen.

Im weiteren Verlauf kann auf die parallele Messanordnung verzichtet werden, da die Verbrauchsdaten des Mirus™-Controllers zur Verbrauchsmessung vollauf genügen.

- **Mirus™ bestimmt den Füllstand verlässlich**

5.3 Kontrolle der Datenverwaltung des Mirus™-Controllers

Die gefundenen Fehler betreffen ausschließlich die Abspeicherung von Eingaben durch den Mirus™-Controller. Durch den Anwender getätigte Eingaben werden immer korrekt umgesetzt. Da während der VA-Applikation alle Eingaben korrekt angezeigt werden, tritt für den Anwender zunächst kein Nachteil auf. Die Problematik ist eine rein forensische sowie Dokumentationstechnische. Die Problematik kann über eine zusätzliche Protokollierung der verwendeten Sedierungs-Parameter (MAC-Zielwert, Applikationsmodus, Patientendaten, etc.) umgangen werden.

- **Mirus™ protokolliert manuelle Eingaben vereinzelt nicht korrekt, obwohl es die Änderungen immer konsequent und korrekt umsetzt**

5.4 Reproduzierbarkeit

Die gefundene, sehr geringe Abweichung zwischen gleichen Messungen, ist bereits in der graphischen Überlagerung der drei exemplarischen Einzelmessungen, recht deutlich zu sehen.

Im Folgenden wurden für weitere Messungen **Gesamtabweichungen von $\pm 0,1$ Vol. %** als plausibel angenommen. Durch diese Abweichung können mögliche Abweichungen innerhalb einer Messreihe gut beschrieben werden. Die Variabilität auf der Abszisse (Zeitachse) wurde als vernachlässigbar klein angenommen.

- **Mirus™ erlaubt eine präzise Applikation von VA, die sich in einer hohen Reproduzierbarkeit äußert**

5.5 Einfluss der Applikationsmodi

Im volumenkontrollierten Beatmungsmodus (VCV) ergaben sich für die Applikations-Modi *Cheetah* und *Hare* Messungen mit gleicher Anflutdauer und auch Messungen bei denen jeweils einer der beiden Modi schneller als der andere den MAC-Zielwert erreichte. Einen ausgeprägten Unterschied kann man nur zu dem langsamsten Modus *Tortoise* feststellen.

Hare und *Cheetah* unterscheiden sich im Rahmen unserer Messungen nicht voneinander. Möglicherweise ist der unerwartet fehlende Unterschied der Anflutdauern der beiden Applikationsmodi darauf zurückzuführen, dass der jeweils für einen Injektionsstopp erforderliche Konzentrationsbereich, knapp unterschritten wurde und es zu einem zusätzlichen Injektionszyklus kam, vor Erreichen des ersten Injektionsstopps.

Eine Einflussnahme der Applikationsmodi auf den späteren, zeitlichen Verlauf der VA-Konzentration, nach der Anflutphase, wurde nicht beobachtet. Die Kurven aller drei Applikationsmodi verlaufen bei graphischer Überlagerung in nahezu in vollständiger Kongruenz, unabhängig von dem verwendeten Applikationsmodus.

Die Applikationsmodi spielen bei der druckkontrollierten Beatmungsform (PCV) ebenfalls keine große Rolle. Für den druckkontrollierten Beatmungsmodus ergibt sich ein, anderes Anflutverhalten als für den volumenkontrollierten Modus (VCV). Bei dem PCV Beatmungsmodus wird schneller das intendierte VA-Konzentrationsniveau erreicht, und dieses nur geringfügig überschritten, im Vergleich zu dem VCV.

Möglich ist, dass sich die Applikationsmodi mit den Mirus™-Controllern der anderen VA stärker auswirken (Sevofluran, Isofluran).

Desfluran benötigt im Vergleich die höchste Wirkkonzentration, so dass die Injektion von Satttdampf sich problembehafteter gestaltet als bei den anderen verwendbaren VA-Gasen. Ein denkbarer Effekt ist, dass das zugegebene Gas bei hohen MAC-Werten (bspw. MAC 1.0 ~ 6 Vol.% Desfluran → 30ml VA-Satttdampf zusätzlich zu 500ml Atemzugvolumen) vom Flussdetektor des Beatmungssystems als Fehlervolumen detektiert wird

Weiterhin ist für ein effizientes Anflutverhalten, eine zeitlich ausreichend lange inspiratorische Flussphase erforderlich, um die notwendige Sattdampfkonzentration zugeben zu können.

Ist das Zeitfenster für die Sattdampfinjektion zu klein, wird das injizierte VA nicht in die Patientenlunge eingebracht, sondern verbleibt zwischen Patient und Reflektor im Totraum (damit bezeichnet wird im Folgenden der anatomische Totraum des Patienten sowie der Totraum zwischen Reflektor und Patient).

Die Zugabe von VA geschieht durch das zeitlich kontrollierte Öffnen eines Ventils und dem damit verbundenen Ausstrom von VA-Sattdampf mit konstantem Fluss in die inspiratorische Flussphase der Beatmung. Zu kurze Inspiratorische Flussphasen oder ein inhomogener Inspirationsfluss führen zu ungleichmäßiger oder schlichtweg unzureichender Sattdampfinjektion und beschränken somit die Anflutdauer und die erreichbare maximale VA-Konzentration. Weiterhin wird durch eine ungenügende Sattdampzufuhr in der inspiratorischen Flussphase die Undulationsdauer verlängert.

- **es konnten nur minimale Unterschiede in den Anflutdauern bedingt durch die Applikationsmodi beobachtet werden, diese verfügen nicht über klinische Relevanz**

5.6 Anflutdauer auf verschiedene MAC-Niveaus

Bei der Auftragung im volumenkontrollierten Beatmungsmodus VCV konnten nur geringfügige Unterschiede für die Dauer der Anflutdauern und Injektionszyklen in Abhängigkeit von dem eingestellten MAC-Zielwert gefunden werden.

Es ist kein Anhalt auf ein lineares zeitliches Verhalten der Anflutdauer im betrachteten VA-Konzentrationsbereich festzustellen. Die gewählte Zielkonzentration bis hin zum erreichbaren VA- Maximum wird binnen kürzester Zeit erreicht.

Die Überprüfung des Einflusses verschiedener Beatmungsparameter (Beatmungsformen, Flussraten, Druckanstiegszeiten) auf das VA-Anflutverhalten, ergab eine notwendige Zeitdauer von ~1-1,5 Minuten bis zum Erreichen einer klinisch relevanten VA-Konzentration (MAC 0.6-1.0). Diese schnelle Anflutzeit auf eine stabile VA-Konzentration sollte im klinischen Alltag mehr als ausreichen ³.

Im Vergleich zu der volumenkontrollierten Beatmung VCV wird bei der druckkontrollierten Beatmung PCV die intendierte VA-Konzentration schneller erreicht, im Schnitt um 20-35% rascher, da weniger Beatmungszyklen mit VA-Injektion erforderlich sind. Grundlage hierfür mag ein anderes VA Injektionsverhalten während der Inspiratorischen Flussphase sein, welches eine höhere VA-Dosierung/Injektionszyklus begünstigt. Mit den verwendeten Einstellungen für die Beatmung beträgt für VCV (bei Flussrate 60l/min) die Zeit für den gleichmäßigen Inspirationsfluss lediglich anteilig 0,5 sec der gesamten Inspirationszeit von 2 sec. Unter PCV kommt es initial zu höheren Spitzenflüssen, die rasch abfallen. Insgesamt ist der Inspirationsfluss bei PCV jedoch zeitlich länger als bei der VCV. Für die Injektion des Desfluran-Sattdampfes steht in der PCV ein längeres Zeitintervall zur Verfügung. Es kann folglich in diesem Zeitfenster mehr Sattdampf injiziert werden, wodurch die VA-Konzentration pro Atemzyklus schneller ansteigt und somit der MAC-Zielwert schneller erreicht werden kann.

- **Mirus™ kann schnell den gewünschten VA-Bereich (MAC-Zielwert) für eine klinisch relevante Sedierung aufbauen und eine adäquat hohe VA-Konzentration bereitstellen.**

- **Der Mirus™-Controller dosiert VA im PCV-Modus annähernd genau auf dem intendierten Niveau (MAC-Zielwert), die Anflutdauer auf die untersuchten MAC-Zielwerte ist etwa 30% rascher als im VCV**

5.7 Einfluss des Inspirationsflusses (VCV)

Ein wichtiger Parameter der volumenkontrollierten Beatmung (VCV) ist der Inspirationsfluss. Hohe Flussraten sind mit einem hohen Volumen und Druckänderung pro Zeiteinheit verbunden. Die Flussraten könnten einen starken Einfluss auf das Anflutverhalten ausüben, da dem Mirus™ nur eine begrenzte Zeit zur Applikation des VA zur Verfügung steht.

Zu beobachten ist jedoch, dass die Anflutdauer bei allen Flussraten annähernd gleich ist. Bei niedrigen Flussraten wird regelmäßig VA in scheinbar größerer Menge bei jedem Injektionszyklus appliziert. Das jeweilige, mittlere expiratorische Konzentrationsniveau des VA liegt geringfügig über dem, der jeweils höheren inspiratorischen Flussraten. Auch für die Größe des VA-Injektionspeak ist zu beobachten, dass dieser bei zunehmender Flussrate abnimmt. Ursächlich für das erhöhte VA-Konzentrationsniveau ist vermutlich, dass bei geringeren inspiratorischen Flussraten das injizierte VA effizienter in die Lunge eingebracht wird. Die geringfügig erhöhte Konzentration führt im folgenden Atemzyklus zu einer erhöhten Reflektion und somit zu einer höheren expiratorischen VA-Konzentration. Der größere Injektionspeak ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das anfänglich injizierte VA bei niedrigeren Flussraten langsamer in die Lunge eingespült wird und so eine höhere Konzentration vom Gasetektor gemessen werden kann. Bei größeren Flussraten wird das VA schneller fortgespült und es kommt nicht zur Kumulation vor dem Gasetektor. Die VA-Konzentration wird sozusagen scheinbar verdünnt.

Ist der MAC-Zielbereich erreicht, nivellieren sich diese Effekte, da das VA-Konzentrationsniveau nur noch erhalten werden muss.

Der Inspirationsfluss scheint jedoch in toto keinen merklichen Einfluss auf das Anflutverhalten in den gewünschten MAC-Zielbereich zu haben.

Selbst die besonders kurzen Flusszeiten, der hohen Flussraten resultieren nicht in einer Veränderung der Anflutdauern.

- **Die verschiedenen Flussraten bei der Beatmung scheinen sich nicht auf das Anflutverhalten auszuwirken.**

5.8 Einfluss der Slope time (PCV)

Untersucht wurde der Einfluss der Druckanstiegszeit (Slope time) auf das Anflutverhalten des VA. Ähnlich zu den Flussraten beim VCV konnte auch bei den Slope times kein ausgeprägter Unterschied im Anflutverhalten festgestellt werden. Über den gesamten untersuchten Bereich verhält sich das VA-Applikationsverhalten des MirusTM-Controllers annähernd konstant und liefert ein homogenes VA-Niveau. Im druckkontrollierten Beatmungsmodus beinhalten die Undulationen weniger Beatmungs-Zyklen als im volumenkontrollierten.

Insgesamt ergibt sich somit ein „ruhigerer“ VA-Konzentrationsverlauf mit geringeren Unterschieden zwischen inspiratorischem und expiratorischem VA-Konzentrationsniveau. Das angestrebte VA-Konzentrationsniveau wird weniger häufig und auch weniger stark überschritten als beim VCV.

Die druckkontrollierte Beatmungsform PCV scheint dadurch dem VCV überlegen zu sein.

Die Sedierungstiefe müsste dementsprechend, aufgrund des gleichmäßigeren, Dosierungsverhaltens, besser zu kontrollieren sein.

5.9 Maximal erreichbare Desflurankonzentration

Die Effizienz ist durch die Reflektionskapazität des verwendeten Reflektors²⁶ beschränkt. Die Reflektionseffizienz des Reflektors nimmt mit zunehmender Konzentration des Desfluran ab²⁴ (siehe Abb. 69).

Man kann sich vorstellen, dass der Reflektor an sein Adsorptionsmaximum gerät und bei höheren Konzentrationen durchschlägt. Weitere Einschränkung der Reflektionskapazität wird durch CO₂ bedingt, welches mit dem VA um die Reflektionskapazität zu konkurrieren scheint³⁵.

Denkbar ist auch, dass eine zeitlich anhaltende oder zunehmende Durchfeuchtung des HME-Filters zu einer weiteren Veränderung des Adsorptionsverhaltens führt.

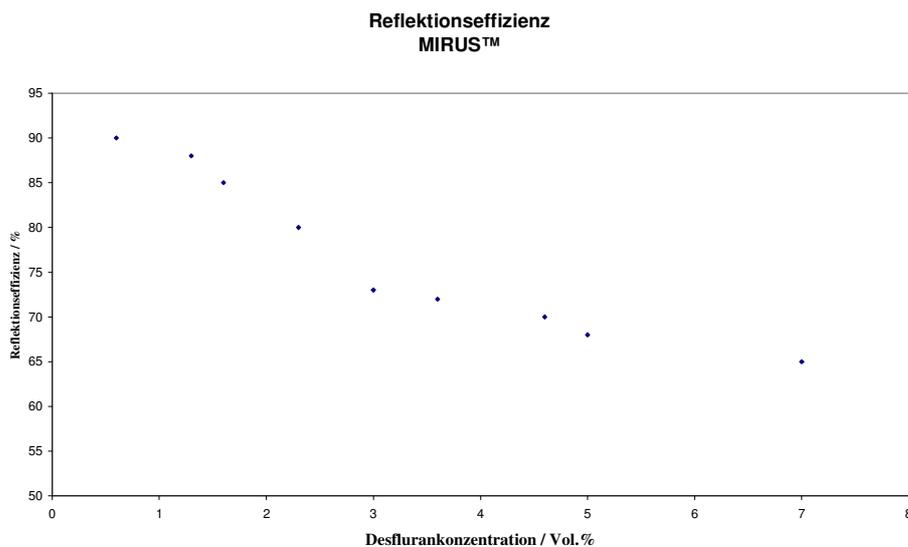


Abbildung 69: Einfluss des Anteils an VA auf die Reflektionseffizienz, modifiziert nach²⁴.

Tidalvolumen 500mL, Atemfrequenz 10/min

Eine **höhere maximal erreichbare VA-Konzentration** ließe sich durch eine **effizientere Gestaltung des Reflektors** oder **optimierte VA-Injektionsparameter** (z.B. höherer Satttdampfdruck des Injektors, schnellere Reaktionszeit des Ventils, kleinere Innenmaße) erreichen.

Begrenzt werden die **Größe** und das **Volumen** des Reflektors durch den dadurch veränderten **Atemwegswiderstand** und den resultierenden **Totraum**.

Exemplarisch wurde hier die Kurve für den Modus *Hare* im volumenkontrollierten Modus (VCV) dargestellt. Die anderen Applikationsmodi weisen jedoch kein davon abweichendes Verhalten und vor allem keine höhere erreichbare Endkonzentration an VA auf.

Etwa auf Höhe des Mittelwertes der Inspirationsphasen liegt die **Grenze der Leistungsfähigkeit (~4 Vol.%) des Reflektors**.

Bis dahin wird bei jeder Inspiration eine höhere Konzentration an VA erreicht, als bei der Expiration. Beim Überschreiten der Reflektionskapazität kehrt sich dieser Sachverhalt um und die mittleren inspiratorischen Konzentrationsniveaus sind einen Atemzyklus lang gleich den expiratorischen und liegen später darunter („Inversionspunkt“).

Eindrucksvoll ersichtlich ist dieser Sachverhalt bei ~0.8 min, bei welchem das **expiratorische VA-Konzentrationsniveau** das erste Mal über dem **inspiratorischen VA-Konzentrationsniveau** zum liegen kommt. Dieser Effekt ist auch bei den anderen Messungen zu beobachten, tritt jedoch wesentlich subtiler in Erscheinung. Beobachtet werden kann der Inversionspunkt ausschließlich im VCV.

Das in der Lunge befindliche VA trägt durch die Reflektion effektiv zur Erhöhung der VA-Konzentration der kommenden Inspirationsphase bei.

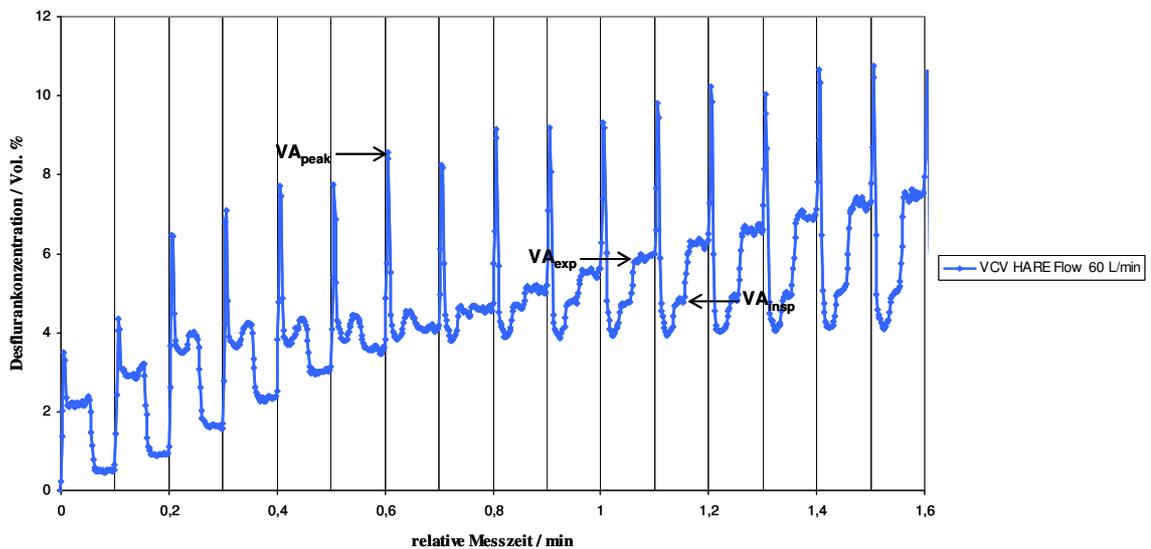


Abbildung 70: Prozession zum Inversionspunkt zur Veranschaulichung der Effizienz²⁴ des Reflektors VCV MAC 2.0 Flow 60l/min *Hare*.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischem VA-Konzentration
Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Im druckkontrollierten Beatmungsmodus gestaltet sich der VA Anflutverlauf anders, als im volumenkontrollierten. Der Unterschied der VA-Konzentration im PCV zwischen Inspiration und Expiration ist wesentlich geringer ausgeprägt als im VCV. Es werden niedrigere Maximalkonzentrationen von VA erreicht.

Im Gegensatz zum VCV kommt es nicht zu einer Situation in der die expiratorische VA-Konzentration größer wird als die inspiratorische. Der generelle Verlauf eines Atemzyklus bleibt von Beginn an unverändert. Ein Inversionspunkt ist nicht zu finden. Dagegen bricht während der Inspirationsphase der Injektionspeak kurz auf das Konzentrationsniveau der Reflektionskapazität ab, um danach wieder anzusteigen. Es bildet sich sozusagen ein doppelter Injektionspeak.

Die Ursache hierzu liegt möglicherweise in einer weniger effizienten Eintragung von VA in den Atemfluss beim PCV im Gegensatz zum VCV. Dadurch könnte es zu einer insgesamt weniger effizienten VA-Abgabe in die Lunge kommen.

Das VA wird dann möglicherweise zu spät oder zu langsam in den Ventilations-(Tot)Raum abgegeben, nachdem bereits der Großteil der Inspiratorischen Flussphase abgelaufen ist. Folglich wird dieser überschüssige (exzessive) Anteil an VA ungenügend in die Lunge eingespült. Es kommt zunächst zur Bildung des 1. VA-Peak. Der 1. Peak wird bis auf das VA-Konzentrationsniveau, welches durch den Reflektor bedingt wird (~4 Vol.%), in die Lunge eingewaschen (VA-Dip) und durch die kontinuierliche oder verzögerte VA-Applikation steigt der VA-Spiegel zu dem 2. Peak an.

Der Anteil VA, des 2. Peak trägt zum Erhalt einer scheinbar höheren end-expiratorischen VA-Konzentration als bei VCV bei (~ 4+3Vol.%).

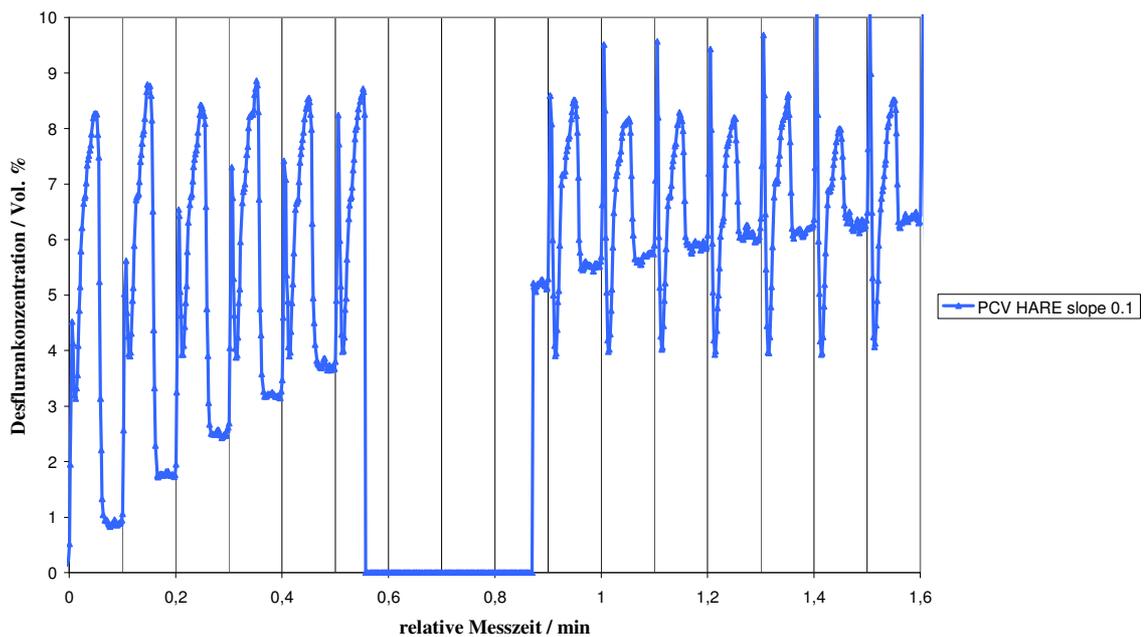


Abbildung 71: Anflutdauer im PCV und Reflektionseffizienz²⁴ PCV MAC 2.0 Slope 0,1

Hare.

MW-Exsp : Mittelwert der expiratorischen VA-Konzentration

Ziel-MAC : MAC-Zielwert

Die ausbleibenden Datenpunkte sind auf einen Selbsttest des Vamos™ zurückzuführen, der in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt wird.

Die tatsächlich im PCV (~7Vol.%) erreichte, VA-Konzentration ist durch die weniger effiziente Einbringung von VA in die Patientenzunge niedriger als im VCV (~10Vol.%). Bei höheren MAC-Zielwerten kommt dieser Effekt stärker zum tragen und resultiert in einer verminderten, maximal erreichbaren Zielkonzentration.

Es wurde festgestellt, dass die Beatmungsmodi VCV und PCV sich in der erreichten expiratorischen Maximalkonzentration unterscheiden.

- **Das Mirus™ erreicht bei einer VA-Dauerapplikation Maximal-Konzentrationen von ~10,2 Vol.% (~MAC 1.75 VCV) bzw. 6,96 Vol.% (~MAC 1.18 PCV)**

5.10 Undulationsdauer Schwankungsbreite Genauigkeit VCV (IPPV)

Mit steigendem **Inspirationsfluss** scheint die Überdosierung von **+15%** bei **40L/min** hin zu **100L/min** mit **+8%** abzunehmen, bei 120L/min wird jedoch erneut eine Überdosierung von **+10%** beobachtet

Zieht man Messungenauigkeiten und Fehlerquellen in Betracht, scheinen sich die verschiedenen Injektionsmodi und die verschiedenen Inspirationsflüsse nicht zu unterscheiden.

- **Der MirusTM-Controller dosiert im zeitlichen Mittel VA über.**

5.11 PCV (BIPAP)

Wie den Flußraten beim VCV konnte auch bei den Slope times im druckkontrollierten Beatmungsmodus PCV, kein ausgeprägter Einfluss auf die Anflutdauer festgestellt werden. Über den gesamten untersuchten Bereich ist das VA-Applikationsverhalten des Mirus™-Controllers annähernd konstant und liefert ein gleichmäßiges VA-Niveau. Im druckkontrollierten Beatmungsmodus beinhalten die Undulationen weniger Beatmungszyklen, als im VCV (= kürzere Undulationsdauern).

Die geringere Undulationsdauer ergibt insgesamt ein „ruhigeres“ VA-Konzentrationsniveau.. Die Konzentrationsamplituden der Undulationen sind kleiner im PCV, als im VCV. Das angestrebte VA-Niveau wird weniger häufig und dann auch weniger stark überschritten, als beim VCV. In Bezug auf die Anflutdauer, die Undulationsdauer und die Genauigkeit beim Halten der VA-Konzentration, scheint der PCV Modus dem VCV überlegen zu sein. Nachteilig ist die geringere, maximal erreichbare Konzentration im PCV. Da eine VA-Konzentration von mehr als 7 Vol.% jedoch im klinischen Alltag kaum notwendig ist, überwiegen die Vorzüge dieses Beatmungsmodus diesen Nachteil. Besonders wenn eine Verbesserung des Reflektors die erreichbare VA-Konzentration erhöhen könnte.

weiterführende Fragestellungen:

1. Als mögliche Folgeuntersuchungen bietet sich zunächst eine explizite Auseinandersetzung mit der **Effizienz des Reflektors** (unter Rückspeisung des durch den VamosTM entnommenen Gasanteils) an.
2. Es könnte der **Einfluss der CO₂-Konzentration** auf die **Reflektionsfähigkeit**, in Anlehnung an²⁹, untersucht werden.
3. Der Einfluss von **atypischen Atemmustern** im PCV-Modus, Zwischenatmen und Seufzern könnte untersucht werden
4. Die Untersuchung der anderen **MirusTM-Systeme (Isofluran, Sevofluran)** könnte unter analogen Testbedingungen erfolgen um zu verifizieren ob die bei Desfluran gefundenen Effekte auch auf diese VA übertragbar sind.
5. Es könnten **experimentelle Reflektormaterialien, -Gewebe und -Geometrien**, auf deren Tauglichkeit und Effizienz hin, untersucht werden
6. Im Rahmen der Arbeit wurde für die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit des Reflektors eine **weitere Testlung**e in Betrieb genommen, ein Vergleich mit den nun bestehenden Referenzdaten wäre eine gute Vergleichsbasis
7. Etablierung einer experimentellen **VA-Rückgewinnung** in Form eines Desfluran-Kondensators (Kältefalle) könnte für weitere Benchstudys in Erwägung gezogen werden
8. Untersuchung möglicher „Alterungscharakteristiken“ oder Einflüsse auf die Eigenschaften des Reflektors (Zeit, CO₂, Feuchtigkeit, Temperatur...)

Appendix:

Umgang mit dem Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist prinzipiell selbsterklärend und die Verwendung denkbar einfach, jedoch gibt es gewisse Gedankengänge, die eine effizientere Gestaltung der Experimente und Versuchsdurchführung erlauben.

1. Zunächst sollte der Thermostat auf vollständige Füllung kontrolliert und angeschaltet werden, um eine adäquate Messtemperatur zu gewährleisten sollte etwa 30min vor einer Messung auf Temperaturkonstanz gewartet werden.
2. Nach Inbetriebnahme des Thermostaten sollte als nächstes die Beatmung mit dem Evita-Beatmungssystem begonnen werden, um Undichtigkeiten des Systems auszuschließen.
3. Sobald das System einige Minuten ventiliert wurde kann eine Leckage gesucht oder ausgeschlossen werden.
4. Sollte eine Leckage auftreten, sollte diese identifiziert und beseitigt werden, bevor weiter fortgeschritten wird.
5. Nun wird der Vamos™ Gasmonitor in Betrieb genommen.
6. Zeitgleich kann die Kommunikation mit dem PC und der Visia-Schnittstelle auf sachgemäße Funktion überprüft werden.
7. Im Folgenden wird der CO₂ Zufluss so geregelt, dass ein konstanter Anteil von ~40Vol.% festzustellen ist (Füllstände kontrollieren!).
8. (Inbetriebnahme der Waage und Sicherung der Kommunikation mit dem PC, erfolgt bei Bedarf als nächstes G&G Software)
9. Schließlich kann der Mirus™-Controller in Betrieb gesetzt werden. (Füllstände an VA kontrollieren und auffüllen)
10. Beginn der Datenaufzeichnung (Speicherort: Desktop für Visia! Sonst droht Datenverlust) und anschließender Start der VA-Applikation durch Mirus™

Beim Abschalten ist die Reihenfolge von geringerem Belang, und sollte aus ökonomischen Gründen Mirus™, CO₂ und dann die restlichen Apparate lauten.

Literaturverzeichnis

- (1) al., A. o. D. D. e.; AMWF online: 2015, p 217.
- (2) H.M.Soliman, C. M., J.L. Vincent **-Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of an european survey-** *Britihs Journal of Anaesthesia* **2001**, 87, 186.
- (3) S. Romagnoli, C. C., G. Villa, G. Zagli, F. Benvenuti, P. Mancinelli, G. Arcangeli, S. Dugheri, A. Bonari, L. Tofani, A. Belardinelli, A. R. De Gaudio **-The NEW MIRUS System for Short-Term Sedation in Postsurgical ICU Patients-** *Critical Care Medicine* **2017**.
- (4) A. Jerath, M. P., M. Wascowicz, N.D. Ferguson **-Volatile Anaesthetics: Is A New Player Emerging in Critical Care Sedation?-** *American Thoracical Society* **2016**, 36.
- (5) B.U. Schäfer, P. M., A. Lehmann, C. Wehrmüller, R. Spirig, S. Marsch - **Übersetzungsverfahren eines klassischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation Scale-** *Pflegezeitschrift* **2009**, 22, 11.
- (6) C. N.Sessler, M. S. G., M.J.Grap, G.M.Brophy, P.V.O'Neal,K.A.Keane, E.P.Tesoro, R.K.Elswick **-The Richmond Agitation-Sedation Scale:validity and reliability in adult intensive care unit patients. -** *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* **2002**, 166, 7.
- (7) E.I. Eger, L. J. S., B. Brandstater **-Minimum alveolar anaesthetic concentration: a standard of anaesthetic potency.-** *Anaesthesiology* **1965**, 26, 7.
- (8) A. Meiser, H. B., T. Volk, H.V. Groesdonk **-Neue technische Entwicklungen der inhalativen Sedierung-** *Der Anästhesist* **2017**, 4, 274.
- (9) H.Lüllmann, K. M., L.Hein *Taschenatlas Pharmakologie* Georg Thieme Verlag Stuttgart Ney York, 2001.
- (10) L.Brandt *Illustrierte Geschichte der Anästhesie* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1997.
- (11) R.Larsen *Anästhesie* Urban&Fischer Elsevier, 2010.
- (12) H.J. Brennan, A. R. H., M. Johnstone **-Halothane: A Clinical Assessment-** *The Lancet* **1957**, 270, 5.
- (13) O.Klinge **-Toxische Halothan Hepatose bei Halothan-Narkose-** *Journal of Molecular Medicine* **1965**, 43, 8.
- (14) A.Meiser, F. O., A.TErporten, M.Bellgardt, H.Laubenthal **-Sedierung per Inhalation-** *Pflegezeitschrift* **2006**.
- (15) M.Bellgardt, T. W., M.Frommer, A.Meiser **-Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin -** *Intensivmed.up2date* **2013**, 10.
- (16) P. V. Sackey, M. C.-R., G. Frederik **-Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device-** *Critical Care Medicine* **2004**, 32, 2241.
- (17) G.Eisenbrand, M. M., F.J.Hennecke *Toxikologie Für Naturwissenschaftler und Mediziner Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren;* Wiley-VCH Weinheim, 2005.
- (18) M. Bellgardt, H. B., J. Herzog-Niescery, B. Dasch, H. Vogelgesang, T.P. Weber, C. Steinfort, W. Uhl, S. Wagenpfeil, T. Volk, A.Meiser **-Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients-** *European Journal of Anaesthesiology* **2016**, 33, 6.
- (19) IFA; IFA Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

- (20) A. Meiser, M. B., J. Belda, K. Röhm, H. Laubenthal, C. Sirtl **-Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device - a bench study with isoflurane and sevoflurane -** *Journal of Clinical Monitoring and Computing* **2009**, 8.
- (21) M.K. Vollmer, T. S. R., M. Rigby, D. Hofstetter, M. Hill, F. Schoenenberger, S. Reimann **-Modern inhalation anaesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere-** *Geophysical Research Letters* **2015**, 42, 5.
- (22) Morgan, M. **-Total intravenous anaesthesia-** *Anaesthesia* **1983**, 38, 9.
- (23) C. W. Hogue, T. A. B., C. O'Leary, D. Duncalf, R. Miguel, M. Pitts, J. Streisand, G. Kirvassilis, B. Jamerson, S. McNeal, R. Batenhorst **-A Multicenter Evaluation of Total Intravenous Anaesthesia with Remifentanil and Propofol for elective Inpatient Surgery-** *Anesthesia & Analgesia* **1996**, 83, 6.
- (24) H. Bomberg, M. W., M. Bellgardt, M. Veddeler, S. Wagenpfeil, T. Volk, H. V. Groesdonk, A. Meiser **-Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors-** *Journal of Clinical Monitoring and Computing* **2016**, 10.
- (25) A. Meiser, M. B., H. Vogelsang, C. Sirtl, T. Weber **-Funktionsweise des "Anaesthetic Conserving Device" Besonderheiten zum Einsatz zur inhalativen Sedierung-** *Anaesthesist* **2010**, 11.
- (26) R. Thomasson, H.-H. L., O. Werner **-A reflection filter for isoflurane and other anaesthetic vapours-** *European Journal of Anaesthesiology* **1988**, 6, 89.
- (27) M.Enlund, L. W., H.Lambert **-A new device to reduce the consumption of halogenated anaesthetic agent-** *Anaesthesia* **2001**, 4.
- (28) L.Perhag, P. R., R.Thomasson, O.Werner **-The Reflector: a new method for saving anaesthetic vapours-** *Britihs Journal of Anaesthesia* **2000**, 85, 5.
- (29) L.W.Sturesson, G. M., M.Bodelsson, L.Niklason, B. Jonson **-Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa-** *British Journal of Anaesthesia* **2012**, 109, 5.
- (30) D.K. Hogarth, J. H. **-Managment of sedation in mechanically ventilated patients. -** *Current Opinion in Critical Care* **2004**, 10, 7.
- (31) C. Young, N. K., A.Hilton, J.G.Reves **-Sedation in the intensive care unit-** *Critical Care Medicine* **2000**, 28, 13.
- (32) H. Bomberg, M. G., V.H. Groesdonk, M. Bellgardt, J. Schwarz, T. Volk, A. Meiser **-A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane – the Mirus-** *Anaesthesia* **2014**, 9.
- (33) Mapleson, W. W. **-Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis-** *British Journal of Anaesthesia* **1996**, 76, 7.
- (34) M. Bellgardt, D. D., V. Vinnikov, L. Procopiuc, A. Meiser, H. Bomberg, P. Gude, H. Vogelsang, T. P. Weber, J. Herzog-Niescery **-Use of the Mirus system for general anaesthesia during surgery: a comparison of isoflurane, sevoflurane and desflurane-** *Journal of Clinical Monitoring and Computing* **2018**.
- (35) R.W.D. Nickalls, W. W. M. **-Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man-** *British Journal of Anaesthesia* **2003**, 91, 5.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: <i>Morpheus</i> Jean-Bernard Resout (1732*-1797†).....	3
Abbildung 2: <i>Der Schlaf und der Tod tragen den Körper des Sarpedon nach Lykien</i> Johann Heinrich Füssli (1741*-1825†)	5
Abbildung 3: Halothan.....	6
Abbildung 4: Isofluran.....	7
Abbildung 5: Enfluran.	7
Abbildung 6: Sevofluran.....	8
Abbildung 7: Desfluran.....	8
Abbildung 8: Funktionsschema Kreissystem ²⁵	11
Abbildung 9: Funktionsschema Reflektionssystem ²⁵	12
Abbildung 9: Schema AnaConDa System ⁸	13
Abbildung 10: Einstellung MAC-Fraktion/Zielwert.	14
Abbildung 11: Patientenparameter.	14
Abbildung 12: Anflutungsgeschwindigkeit.	14
Abbildung 13: Verlaufsbeobachtung.	14
Abbildung 14: Füllstandsanzeige.....	15
Abbildung 15: Alarmgrenzen	15
Abbildung 16: Single-Breath-Darstellung der VA-Konzentration ²⁰	15
Abbildung 17: Anflutungsphase, Abflutungsphase und Undulation der VA-Konzentration um den Zielwert VA_{target} [MAC 0.1 VCV Flow _{insp} 60L/min].	16
Abbildung 18: Komplettes Mirus TM -System. (Pall GmbH).....	20
Abbildung 19: Mirus TM -Controller. (Pall GmbH).	21
Abbildung 20: Mirus TM -Reflektorsystem. (Pall GmbH).....	22
Abbildung 21: Mirus TM -HME-Filter. (Pall GmbH).	23
Abbildung 22: EVITA (Dräger).....	24
Abbildung 23: EVITA IPPV (VCV) Bedienfeld (Dräger).	25
Abbildung 24: EVITA BIPAP (PCV) Bedienfeld (Dräger).	25
Abbildung 25: Vamos TM Gasmonitor (Dräger)	26
Abbildung 26: Wasserabscheider und Schlauch zur Probenentnahme.....	26
Abbildung 28: TC-20K-HB (G&G Neuss).....	28
Abbildung 29: Versuchsaufbau.....	30
Abbildung 30: Altersadjustierter MAC-Wert nach Mapleson ³³	35
Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf des VA-Füllstands (Mirus TM) im Verlauf einer Messreihe....	37
Abbildung 32: Protokollierte Messwerte (schwarz)& Messwerte aus dem Logfile des Mirus TM (orange MAC-Zielwert, blau VA-Konzentration) im Vergleich	38
Abbildung 34: Überlagerung dreier Messungen VCV MAC 0.6 <i>Hare</i> Flow 60 L/min.	40
Abbildung 36: Auftragung der Anflutdauern der Injektionsmodi	44
<i>Tortoise Hare Cheetah</i>	44
Abbildung 37: Auftragung der Anflutdauern auf MAC 0.3, 0.6, 1.0.	46
Abbildung 38: Einfluss der verschiedenen Flussraten auf die Konzentration des VA und die Anflutdauer.....	48
Abbildung 39: Anflutdauer und Maximalkonzentration bei VCV.	51
Abbildung 42: VCV MAC 0.3 Flow 60 L/min.	53
Abbildung 43: VCV MAC 0.6 Flow 60L/min.	53

Abbildung 44: VCV MAC 1.0 Flow 60L/min.....	54
Abbildung 45: VCV MAC 0.6 <i>Tortoise</i> Flow 60L/min.	54
Abbildung 46: VCV MAC 0.6 <i>Hare</i> Flow 60L/min.	55
Abbildung 47: VCV MAC 0.6 <i>Cheetah</i> Flow 60L/min.	55
Abbildung 48: VCV MAC 0.6 Flow 20L/min.....	56
Abbildung 49: VCV MAC 0.6 Flow 40L/min.....	56
Abbildung 50: VCV MAC 0.6 Flow 60 L/min.....	57
Abbildung 51: VCV MAC 0.6 Flow 80L/min.....	57
Abbildung 52: VCV MAC 0.6 Flow 100L/min.....	58
Abbildung 53: VCV MAC 0.6 Flow 120L/min.....	58
Abbildung 54: Anflutdauer PCV MAC 0.6 Variation Applikationsmodi.....	62
Abbildung 55: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 <i>Tortoise</i>	63
Abbildung 56: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 <i>Hare</i>	63
Abbildung 57: PCV MAC 0.6 Slope 0.1 <i>Cheetah</i>	64
Abbildung 58: PCV <i>Hare</i> Slope 0.1 Anflutdauer bis auf MAC 0.3 0.6 1.0.....	65
Abbildung 59: PCV MAC 0.6 Slope 0.0.....	67
Abbildung 60: PCV MAC 0.6 Slope 0.05.....	68
Abbildung 61: PCV MAC 0.6 Slope 0.1.....	68
Abbildung 62: PCV MAC 0.6 Slope 0.2.....	69
Abbildung 63: PCV MAC 0.6 Slope 0.5.....	69
Abbildung 64: PCV MAC 0.6 Slope 1.0.....	70
Abbildung 65: PCV MAC 0.6 Slope 2.0.....	70
Abbildung 66: PCV MAC 2.0 Slope 0.1 <i>Hare</i>	74
Abb.66a Messverlauf Abb. 66b Vergrößerung nach Erreichen von $V_{A_{max}}$	74
Abbildung 67: Experimentelle Konzeption nach Bomberg et al. ³²	79
Abbildung 68: Einzelexperiment, Konzept nach dieser Arbeit. VCV MAC 0.6 Flow 60L/min <i>Hare</i>	80
Abbildung 69: Einfluss des Anteils an VA auf die Reflektionseffizienz, modifiziert nach ²⁴ . Tidalvolumen 500mL, Atemfrequenz 10/min.....	93
Abbildung 70: Prozeption zum Inversionspunkt zur Veranschaulichung der Effizienz ²⁴ des Reflektors VCV MAC 2.0 Flow 60l/min <i>Hare</i>	94
Abbildung 71: Anflutdauer im PCV und Reflektionseffizienz ²⁴ PCV MAC 2.0 Slope 0,1 <i>Hare</i>	96

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von März 2016 bis Oktober 2017 im Fachbereich Humanmedizin der Universität Saarbrücken, am Lehrstuhl für Anästhesiologie von Herrn Professor Dr. med. T. Volk unter der Betreuung von Herrn PD. Dr. med. H. Groesdonk sowie im besonderen Herrn Dr. med. A. Meiser.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. T. Volk, Herrn PD. Dr. med. H. Groesdonk und Herrn Dr. med. A. Meiser danken, im speziellen für die Überlassung eines vielseitigen herausfordernden Themas, sowie die freundliche Aufnahme und das entgegengebrachte Vertrauen. Im Besonderen möchte ich noch einmal Herrn Dr. med. A. Meiser für die Bereitschaft zur Diskussion und wertvollen Anregungen sowie die konstruktive Auseinandersetzung mit auftretenden Fragen und Problemen im Rahmen der Arbeit danken. Besonders wichtig war es auch mir die Unterschiede zu einer naturwissenschaftlichen Arbeit näherzubringen und explizit klarzustellen.

Herrn/Frau Prof. Dr. _____ möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Der Firma Pall möchte ich für die freundliche Überlassung eines Desfluran-Gerätes sowie eines Kontingentes an HME-Filtern und Reflektorsystemen danken, sowie der über das selbstverständliche hinausgehende Hilfsbereitschaft und Schulung im Umgang mit dem Mirus™.

Im besonderen Frau Röhn aber natürlich dem gesamten Personal der Anästhesie (Study-Nurses, Sekretärinnen, Ärzten) gilt mein Dank für jeder Form von Hilfe, und den besonders freundlichen Umgang mit mir.

Danken möchte ich auch dem ärztlichen und pflegerischen Personal der IoI, die mir zu allen erdenklichen Tag- und Nachtstunden weiterhalfen. Den Mitarbeitern des Simulatorzentrums der Anästhesiologie danke ich besonders für die Überlassung des EVITA, so dass die Arbeit vergleichsweise unkompliziert entstehen konnte.

Besonderer Dank gebührt meinen Freunden, diese sind zu zahlreich um sie alle persönlich zu nennen.

Besonderer Dank gilt den unermüdlichen und hilfsbereiten Korrektoren dieser Arbeit:

Anhänge

Als separates Dokument findet sich der Bericht für Pall Medical.