

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

Restemissionen volatiler Anästhetika nach Anästhesiearbeitsplatzvorbereitung und Aktivkohlefiltereinsatz

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

vorgelegt von: Christine Godsch
geboren am 17.03.1989 in Püttlingen

Tag der Promotion: 13. Dezember 2021

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Sascha Kreuer
Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung (deutsch)	1
1.2 Summary (english)	2
2 Einleitung	3
2.1 Maligne Hyperthermie (MH)	3
2.1.1 Pathogenese	4
2.1.1.1 Physiologie der elektromechanischen Kopplung am Skelettmuskel	4
2.1.1.2 Pathophysiologie, Symptome und Therapie der malignen Hyperthermie	5
2.1.2 Triggerfaktoren - volatile Anästhetika	6
2.1.3 Triggerpotenzen - volatile Anästhetika	7
2.2 Narkoseapparat – Dräger Primus®	8
2.2.1 Verdampfer (Vapor)	9
2.3 Ionenmobilitätsspektrometrie	10
2.3.1 Geschichte und Entwicklung	10
2.3.2 Medizinische Anwendung	10
2.3.3 Allgemeines Funktionsprinzip	11
2.4 Management einer malignen Hyperthermiekrise	13
2.5 Aktivkohlefilter	16
2.6 Fragestellung	17
3 Material und Methodik	18
3.1 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)	18
3.1.1 Multikapillarsäule	18
3.1.2 Ionenmobilitätsspektrometer	19
3.1.3 MCC-IMS – Messeinstellungen und Messprotokoll	21
3.2 Anästhesiearbeitsplatz	21
3.2.1 Material	22
3.2.2 Beatmungsparameter	23

3.3	Aktivkohlefilter	23
3.4	Versuchsaufbau	23
3.5	Versuchsablauf	24
3.5.1	Kontaminationsphase – Priming	24
3.5.2	Aufbereitungsphase	24
3.5.3	Messphase	25
3.6	Optionen zur Aufbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes	25
3.7	Verschiedene Frischgaseinstellungen beim besten Aufbereitungsverfahren	26
3.8	Verwendung von Aktivkohlefiltern	26
3.8.1	Vorbereitung bei Verdacht auf maligne Hyperthermie	26
3.8.2	Notfallprozedere nach Herstellerangabe	27
3.8.3	Einsatz eines Aktivkohlefilters	27
3.9	Komponenten innerhalb des Anästhesiearbeitsplatzes	28
3.10	Kalibrationsmessungen	29
3.11	Auswertung der MCC-IMS Signale	29
3.12	Statistik	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Aufbereitungsverfahren	32
4.2	Frischgaseinstellungen beim besten Aufbereitungsverfahren	35
4.3	Aktivkohlefilter	37
4.3.1	Vorbereitung bei Verdacht auf maligne Hyperthermie	37
4.3.2	Notfallprozedere nach Herstellerangabe	38
4.3.3	Einsatz eines Aktivkohlefilters	38
4.4	Komponenten innerhalb des Anästhesiearbeitsplatzes	38
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
5	Diskussion	40
5.1	Verwendung der Ionenmobilitätsspektrometrie	40
5.2	Eigenschaften von Desfluran und Sevofluran	40
5.3	Bewertung verschiedener Aufbereitungsverfahren	42
5.4	Bewertung verschiedener Frischgasflussraten	43
5.5	Bewertung von Aktivkohlefiltern	43

5.6	Bewertung der Emissionen in den Komponenten des Anästhesiearbeitsplatzes_	46
5.7	Limitationen der Studie_____	47
5.8	Schlussfolgerung _____	48
6	Literaturverzeichnis _____	50
7	Publikationen _____	57
8	Danksagung _____	58
Anhang	_____	59
Curriculum vitae	_____	61

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
AGFS	Anästhesiegasfortleitungssystem
APL	Adjustable Pressure Limiting, Überdruckventil
ATP	Adenosintriphosphat
bar	SI-Einheit für den Druck
bzw.	beziehungsweise
Ca(OH) ₂	Calciumhydroxid, Atemkalk
Ca ²⁺	Calcium
CACNA1S	Gen des Dihydropyridinrezeptors
CaCO ₃	Calciumcarbonat
CBR	Center of Breath Research des Universitätsklinikums des Saarlandes
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikcentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
DHPR	Dihydropyridinrezeptor
EMHG	Europäische Maligne Hyperthermie Gruppe
FDA	U.S. Food and Drug Administration, US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel
Flow	Frischgasfluss
FN	Feuchte Nullmessung
H ₂ O	Wasser
HME	Heat and moisture exchanger, Filter als Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher
hPa	Hektopascal
K	Kelvin
K ₀	Reduzierte Ionenmobilität
keV	Kiloelektronenvolt
l	Liter
l/min	Liter pro Minute
MAC	Minimum alveolar concentration, Minimale alveoläre Konzentration
mbar	Millibar
MBq	Megabequerel
MH	Maligne Hyperthermie/ Hyperthermiekrise
MHAUS	Malignant Hyperthermia Association of the United States
min	Minuten
ml	Milliliter

mm	_____	Millimeter
mmHg	_____	Millimeter Quecksilbersäule
O ₂	_____	Sauerstoff
PEEP	_____	Positive endexpiratory pressure, Positiver endexpiratorischer Druck
ppb	_____	Parts per billion, Teile pro Billion
ppb _v	_____	Parts per billion by volume, Teile pro Billion pro Volumen
ppm	_____	Parts per million, Teile pro Million
ppt _v	_____	Parts per trillion by volume, Teile pro Trilliarde pro Volumen
R ²	_____	Bestimmtheitsmaß
RIP	_____	Reaktionen-Peak
RT	_____	Retention time, Retentionszeit
RyR 1	_____	Ryanodinrezeptor Typ 1
RYR1	_____	Gen des Ryanodinrezeptors Typ 1
SD	_____	Standard deviation, Standardabweichung
sec	_____	Sekunden
SR	_____	Sarkoplasmatisches Retikulum
TN	_____	Trockene Nullmessung
T-Tubuli	_____	Transversaltubuli
USA	_____	United States of America, Vereinte Staaten von Amerika
vgl.	_____	vergleiche
VOCs	_____	Volatile organic compounds, Flüchtige organische Verbindungen
Vol.%	_____	Volumenprozent
z.B.	_____	zum Beispiel
ΔT	_____	Wärmedifferenz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Elektromechanische Kopplung der Skelettmuskulatur _____	4
Abbildung 2 Strukturformel Desfluran _____	6
Abbildung 3 Strukturformel Sevofluran _____	7
Abbildung 4 Schematischer Aufbau Anästhesiearbeitsplatz _____	8
Abbildung 5 Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers _____	12
Abbildung 6 Flussdiagramm: Aufbereitung Anästhesiearbeitsplatz bei Verdacht auf MH _	15
Abbildung 7 Querschnitt durch eine Multikapillarsäule _____	19
Abbildung 8 T-Stück (Eigenkonstruktion des CBR) _____	22
Abbildung 9 Schematischer Versuchsaufbau _____	24
Abbildung 10 Versuchsaufbau mit zwei Aktivkohlefiltern _____	27
Abbildung 11 Versuchsaufbau mit einem Aktivkohlefilter _____	28
Abbildung 12 Zweidimensionales Spektrogramm in Visual Now _____	30
Abbildung 13 Auswaschkurve Desfluran - Aufbereitungsverfahren 3-5 _____	33
Abbildung 14 Auswaschkurve Sevofluran - Aufbereitungsverfahren 3-5 _____	34
Abbildung 15 Auswaschkurve Desfluran - verschiedene Frischgasflusseinstellungen ____	36
Abbildung 16 Auswaschkurve Sevofluran - verschiedene Frischgasflusseinstellungen ____	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV-5 _____	19
Tabelle 2 Betriebsparameter des MCC-IMS Typ „Breath Discovery“ _____	20
Tabelle 3 Zubehör Anästhesiearbeitsplatz _____	22
Tabelle 4 Beatmungsparameter am Dräger Primus® _____	23
Tabelle 5 Auflistung der verschiedenen Aufbereitungsprozedere _____	25
Tabelle 6 Auswaschzeiten, um Konzentrationen < 5 ppm (5000 ppb) zu erreichen _____	32
Tabelle 7 Restkonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten bei den Prozedere 3 bis 5 ____	35
Tabelle 8 Vergleich der Frischgasflusseinstellungen bei Prozedere 5 _____	35

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund: Volatile Anästhetika können bei prädisponierten Patienten möglicherweise maligne Hyperthermiekrisen (MH) auslösen. Eindeutig definierte Grenzwerte sind bisher nicht bekannt, jedoch zeigte sich in einer Studie mit prädisponierten Schweinen, dass Spuren von 5 ppm Halothan keine maligne Hyperthermie auslösen. Ein regulär mit volatilen Anästhetika betriebenes Anästhesiegerät kann relevante Restkonzentrationen über diesem anzunehmenden Grenzwert absondern. Daher untersuchten wir das Auswaschverhalten von Desfluran und Sevofluran im Dräger Primus® nach dem Austausch von verschiedenen Komponenten und bei der Verwendung von Aktivkohlefiltern (Dynasthetics, USA).

Material, Methoden: Das Anästhesiegerät (Dräger Primus®) wurde für 2 Stunden mit 7% Desfluran oder 2,5% Sevofluran an einer Testlung betrieben. Fünf verschiedene Aufbereitungsverfahren, drei Frischgasflüsse und drei Prozedere mit Aktivkohlefiltern wurden untersucht. Nicht austauschbare und autoklavierte Teile des Dräger Primus® wurden zusätzlich auf Restemissionen volatiler Anästhetika untersucht. Die Messungen wurden mittels multikapillarsäulengekoppelter Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS) durchgeführt. Hiermit liegen die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für Desfluran unter 1 ppb und für Sevofluran unter 2,5 ppb.

Ergebnisse: Das beste Aufbereitungsverfahren bestand aus einer 10-minütigen Spülung mit maximalem Frischgasfluss (18 l/min) in der Kombination mit dem Ersatz aller austauschbaren Komponenten des Beatmungskreislaufs durch neue oder autoklavierte Komponenten. Dies führte zu einer sofortigen Reduktion der Restkonzentrationen unter 5 ppm. Ein Frischgasfluss von 10 l/min reduzierte die Restkonzentrationen ebenso effektiv wie ein Fluss von 18 l/min; Flüsse von 1 oder 5 l/min verlangsamten das Auswaschen. Aktivkohlefilter reduzierten die Restkonzentrationen unmittelbar unter 5 ppm für bis zu 24 Stunden, unabhängig von der vorherigen Vorbereitung des Arbeitsplatzes. Ein gebrauchter Frischgasschlauch, ein autoklaviertes Kreisteil und eine autoklavierte Ventilatormembran sonderten Spuren (≤ 7 ppb) volatiler Anästhetika ab.

Schlussfolgerung: Restkonzentrationen volatiler Anästhetika unterhalb der anzunehmenden Triggerschwelle einer malignen Hyperthermiekrise können durch 10-minütiges Spülen (≥ 10 l/min) und das Ersetzen aller Komponenten des Atemwegskreislaufs oder durch den Einsatz von Aktivkohlefiltern erzielt werden. Bei Kombination des besten Aufbereitungsverfahrens mit Aktivkohlefiltern sind keine Restkonzentrationen nachweisbar.

1.2 Summary (english)

Background: Volatile anesthetics can potentially trigger malignant hyperthermia crises (MH) in predisposed patients. Definitive limit values are unknown, but a study with predisposed pigs showed that traces of 5 ppm halothane don't trigger malignant hyperthermia. A regularly operated anesthesia machine with volatile anesthetics can emit relevant residual concentrations. We therefore investigated the washout of desflurane and sevoflurane in the Dräger Primus® after replacing various components and under usage of activated carbon filters (Dynasthetics, USA).

Material, Methods: The anesthesia machine (Dräger Primus®) was operated on a test lung for 2 hours with 7% desflurane or 2.5% sevoflurane. Five different preparation procedures, three fresh gas flow rates and three distinct applications of activated carbon filter were examined. Non-replaceable and autoclaved parts of the Dräger Primus were also examined for residual emissions of volatile anesthetics. Concentrations were measured by multi-capillary column-ion mobility spectrometry (MCC-IMS). This means that the detection and quantification limits for desflurane are below 1 ppb and for sevoflurane below 2.5 ppb.

Results: The best preparation procedure consisted of a 10-minute flushing period with maximum fresh gas flow (18 l/min) in combination with the replacement of all replaceable components of the ventilation circuit with new or autoclaved components. This led to an immediate reduction in the residual concentration below 5 ppm. A fresh gas flow of 10 l/min reduced the residual concentrations as effectively as 18 l/min; flows of 1 or 5 l/min slowed the washout. Activated carbon filters reduced the residual concentrations immediately below 5 ppm for up to 24 hours regardless of the previous preparation of the workplace. A used fresh gas hose, an autoclaved circular part and an autoclaved ventilator membrane emitted traces (≤ 7 ppb) of volatile anesthetics.

Conclusion: Presumably safe residual concentrations of volatile anesthetics can be obtained by flushing for 10 minutes (≥ 10 l/min) and replacing all components of the airway circuit or by using activated carbon filters. When combining the best reprocessing procedure with activated carbon filters, no residual concentrations are detectable.

2 Einleitung

2.1 Maligne Hyperthermie (MH)

Die maligne Hyperthermie ist ein Krankheitsbild, welches überwiegend während der Allgemeinanästhesie, selten auch postoperativ oder auf der Intensivstation auftritt. Durch den Gebrauch von Triggersubstanzen wie Succinylcholin oder volatiler Anästhetika, kann es zur Fehlregulation der skelettmuskulären Calciumhomöostase kommen [16]. Die Prävalenz für eine genetische Disposition ist selten und liegt in Deutschland bei etwa 1:2000 – 1:3000 [79]. Wird die maligne Hyperthermie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, verläuft sie in 70-80% der Fälle letal [64].

Die pharmakogenetische Erkrankung wurde erstmals 1960 von Denborough und Lovell beschrieben [13]. Beobachtungen zu ungeklärten Todesfällen in einem Familienkreis, begleitet mit hohem unaufhaltsamem Fieber während der Äthernarkose, führten zur Entdeckung. Es wurde bereits hier ein autosomal-dominanter Erbgang vermutet [13].

Mittels molekulargenetischer Tests ließ sich schließlich 30 Jahre später, die Ursache der Erkrankung tatsächlich auf einen oftmals angeborenen Gendefekt zurückführen [45,47]. Es handelt sich in 50-70% um eine autosomal-dominant vererbte Mutation des Ryanodinrezeptors Typ 1 (RYR1) [66]. Dieser sitzt im sarkoplasmatischen Retikulum der Skelettmuskelzellen und bildet einen Ca^{2+} -Kanal. Bei 1% der MH-Familien trägt der vorgeschaltete spannungsabhängige Dihydropyridinrezeptor (CACNA1S) eine Mutation [66]. In 30-40% der Fälle lässt sich weiterhin keine Ursache finden.

Zu den klinisch relevanten Auslösern, den sogenannten Triggersubstanzen, zählen die volatilen Anästhetika (Desfluran, Sevofluran, Isofluran, Enfluran, Halothan) und das depolarisierende Muskelrelaxans (Succinylcholin) [64,74,75]. Es gibt weitere vermeintliche Triggersubstanzen wie Koffein (höchstwahrscheinlich nur in vitro), Stress und verschiedene Medikamente [49]. Außerdem besteht eine Assoziation zur Ausbildung einer malignen Hyperthermie bei Vorliegen von verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen. Es handelt sich vor allem um sekundäre Myopathien, bei denen eine RYR1- oder CACNA1S- Beteiligung als Ursache bekannt ist [35].

Es müssen also immer zwei Voraussetzungen zusammentreffen, dass es zum klinischen Auftreten einer malignen Hyperthermie kommt: die genetische Disposition und die gleichzeitige Zufuhr einer Triggersubstanz. Diese beiden Punkte werden in den nächsten Kapiteln näher erläutert.

2.1.1 Pathogenese

2.1.1.1 Physiologie der elektromechanischen Kopplung am Skelettmuskel

Die elektromechanische Kopplung am Skelettmuskel wird über Acetylcholin an der motorischen Endplatte ausgelöst. Es entsteht ein Aktionspotential, welches über das Sarkolemm bis in die T-Tubuli (Ausstülpungen des Sarkolemms) weitergeleitet wird. Hier trifft das Sarkolemm auf die Membran des sarkoplasmatischen Retikulums [65]. Auf dieser Membran sitzen die Dihydropyridinrezeptoren (DHPR), welche sich durch eine Ladungsverschiebung öffnen und einen Ca^{2+} -Kanal bilden. Außerdem kommt es zur Konformationsänderung dieser Kanäle und durch eine Protein-Protein-Wechselwirkung werden die benachbarten Ryanodinrezeptoren (RyR1) aktiviert [6]. Diese sitzen in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums und werden nach Aktivierung ebenfalls durchlässig für Ca^{2+} . Es kommt zum Calciumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welches der intrazelluläre Calciumspeicher der Muskelzelle darstellt. Calcium gelangt entlang des elektrochemischen Gradienten ins Sarkoplasma und steigt hier stark an [6]. Dadurch wird eine Kontraktion der Muskulatur ermöglicht.

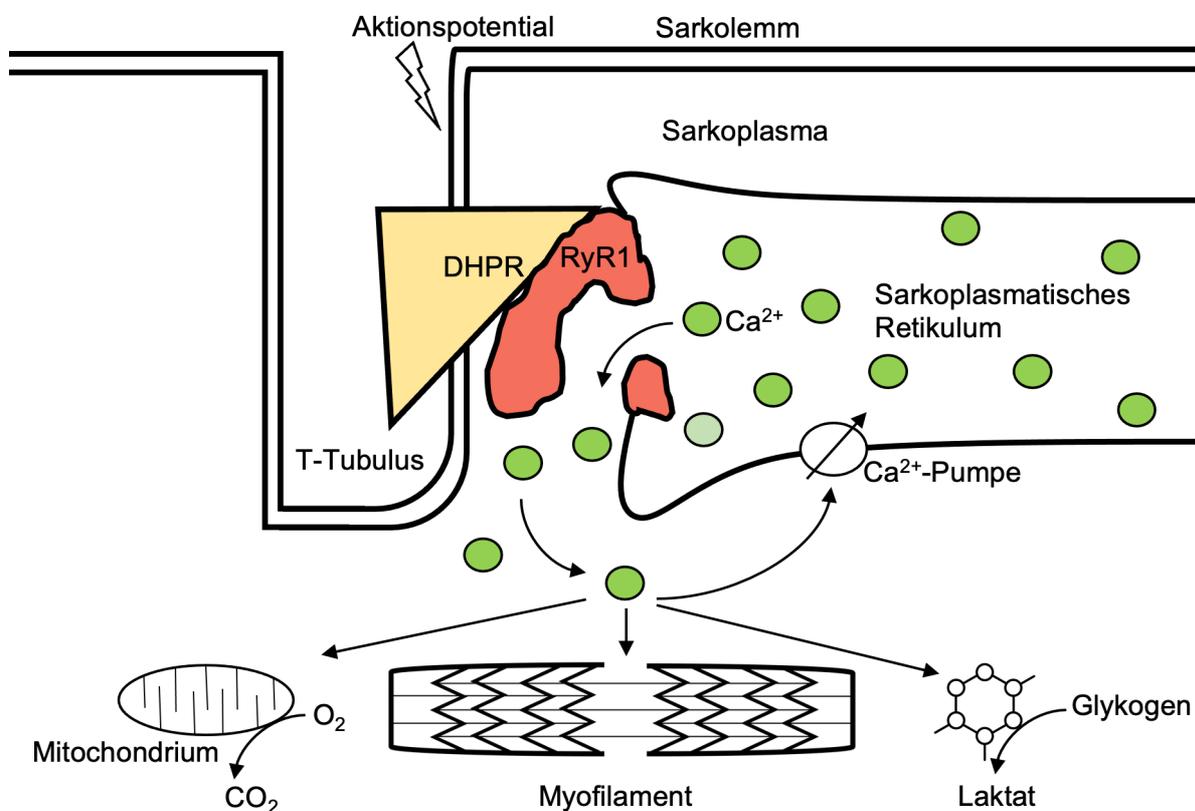


Abbildung 1 Elektromechanische Kopplung der Skelettmuskulatur
(schematische Darstellung, modifiziert nach [43])

Für jede Muskelkontraktion wird Energie benötigt, die in der Muskulatur durch ATP gedeckt wird. Der Vorrat an ATP in der Muskulatur ist sehr begrenzt und muss aus diesem Grund ständig neu produziert werden. Je nach körperlicher Belastung finden parallel zur Muskelkontraktion, die aerobe (unter Verbrauch von Sauerstoff) und die anaerobe (ohne Sauerstoffverbrauch) Energiebereitstellung statt. Die aeroben Stoffwechselprozesse finden im Mitochondrium unter Bildung des Stoffwechselendproduktes CO_2 statt. Die anaeroben Stoffwechselprozesse finden hingegen im Zytoplasma statt und führen bei längerer Belastung zur Bildung von Laktat. Nach Beendigung der Kontraktion wird Calcium mit Hilfe von Calciumpumpen unter Verbrauch von ATP zurück ins sarkoplasmatische Retikulum (SR) resorbiert und die Relaxationsphase beginnt. Dieser Vorgang der physiologischen elektromechanischen Kopplung am Skelettmuskel ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

2.1.1.2 Pathophysiologie, Symptome und Therapie der malignen Hyperthermie

Die primär pathologischen Veränderungen während einer malignen Hyperthermiekrise sind in der Skelettmuskulatur zu finden [65], da hier der Ryanodinrezeptor Typ 1 bzw. der Dihydropyridinrezeptor sitzt. Aufgrund ihrer Fehlregulation kommt es zur erhöhten intrazellulären Calciumkonzentration. Dies geschieht durch vermehrte Freisetzung von Calcium aus dem SR oder durch verminderte Rückresorption von Calcium ins SR. Dafür kommen zahlreiche intrinsische und extrinsische Faktoren in Frage, wie ein bereits intrazelluläres erhöhtes Calcium, Inositoltriphosphat, MH-Disposition und volatile Inhalationsanästhetika [65].

Die Kontraktilität der Skelettmuskulatur ist erhöht und ein stark gesteigerter Stoffwechsel läuft ab, zunächst aerob und schließlich anaerob. Durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch nimmt die CO_2 - und Wärmeproduktion zu. Gleichzeitig wird mehr Laktat produziert, durch die Verschiebung des Gleichgewichts zur anaeroben Glykolyse. Dies führt zur (Laktat-)Azidose und Hyperthermie. Die Energieversorgung der Zelle bricht zusammen und es kommt zum Zelluntergang (bis hin zur Rhabdomyolyse). Durch den zunehmenden Muskelzelluntergang und Freisetzung intrazellulärer Bestandteile kommt es schließlich zur Elektrolytentgleisung mit malignen Herzrhythmusstörungen [28].

Zusammenfassend sind Hyperkapnie, Tachykardie, Masseterspasmus, Azidose, generalisierte Muskelrigidität, Hyperthermie und Rhabdomyolyse mögliche klinische Zeichen einer MH [65].

Bereits bei Verdacht auf eine maligne Hyperthermie ist, wegen der hohen Letalität, eine sofortige Einleitung einer Therapie prognoseentscheidend [49,65,71]. Datenauswertungen zeigten, dass 20 Minuten nach Auftreten der ersten Symptome, mit jeder Therapieverzögerung um 10 Minuten, die Rate an Komplikationen höher wird [59]. Innerhalb der ersten 20 Minuten liegt die Komplikationsrate noch bei circa 10% und steigt exponentiell auf 100% an, bei einer Therapieverzögerung um 50 bis 80 Minuten [59]. Neben der Beendigung der Zufuhr von

möglichen Triggersubstanzen ist eine schnellstmögliche Verabreichung von Dantrolen erforderlich. Dantrolen ist die einzige kausale Therapie [73]. Die Substanz ist in der Lage mit dem RyR1 zu interagieren und die Freisetzung von Calcium aus dem SR der quergestreiften Muskulatur zu verhindern, ohne gleichzeitig die Wiederaufnahme ins SR zu fördern [54]. Zudem sollte eine kontrollierte Hyperventilation (Steigerung des Atemminutenvolumens) mit 100% Sauerstoff unter hohem Frischgasfluss (10 l/min) initiiert werden [16,73]. Symptomatisch können weitere Maßnahmen getroffen werden wie Volumensubstitution, Vasopressorgabe, Pufferung, Kühlung, forcierte Diurese sowie eine strenge intensivmedizinische Überwachung.

2.1.2 Triggerfaktoren - volatile Anästhetika

Allgemein sind Inhalationsanästhetika lipidlösliche Medikamente, die über die Atemwege appliziert werden und im zentralen Nervensystem reversibel Bewusstsein und Empfindung ausschalten [60]. Zu der Gruppe der volatilen Anästhetika gehören Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran. Diese sind, wie bereits erwähnt, bekannte Triggerfaktoren einer malignen Hyperthermiekrise. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden klinisch gebräuchlichsten volatilen Anästhetika, Desfluran und Sevofluran, näher untersucht.

Beide sind bei Raumtemperatur flüssig und müssen zur Inhalationsnarkose in den gasförmigen Zustand umgewandelt werden. Für jedes Anästhetikum gibt es einen, auf die entsprechenden Eigenschaften, angepassten Verdampfer. Dieser kann am Narkosegerät angebracht werden und ermöglicht somit die Beimischung des Anästhetikums in den Beatmungskreislauf. Die Dosierung wird individuell angepasst und entsprechend des MAC-Wertes gesteuert. Der MAC-Wert (MAC_{50}) ist die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in reinem O_2 , bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision keine Abwehrbewegung mehr zeigen [42,48]. Dieser Wert gilt als statistische Größe und gibt Auskunft über die relative Wirksamkeit der Inhalationsanästhetika, sodass diese miteinander vergleichbar sind [64]. Durch bestimmte Faktoren wie beispielsweise Alter, Größe, Gewicht, aber auch Körpertemperatur, Alkoholabusus und Natrium, kann der MAC_{50} -Wert variieren.

Desfluran

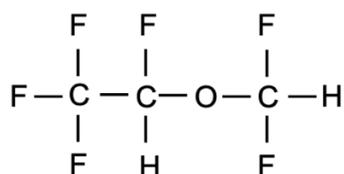


Abbildung 2 Strukturformel Desfluran

Desfluran hat einen niedrigen Siedepunkt (22,8°C bei Atmosphärendruck) und einen hohen Dampfdruck (700 mmHg). Der MAC₅₀ in O₂-Wert bei Erwachsenen mittleren Alters liegt bei 6 Vol.%. Durch seine geringe Löslichkeit hat Desfluran den niedrigsten Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten [42]. Der klinische Vorteil ist die gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe durch schnelles An- und Abfluten des Anästhetikums im zentralen Nervensystem. Desfluran wird von allen volatilen Inhalationsanästhetika am schnellsten ausgewaschen [60].

Sevofluran

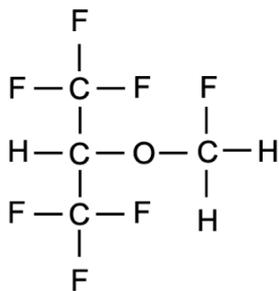


Abbildung 3 Strukturformel Sevofluran

Sevofluran hat einen hohen Siedepunkt (58,5°C bei Atmosphärendruck) und einen niedrigen Dampfdruck (157 mmHg). Der MAC₅₀ in O₂-Wert bei Erwachsenen mittleren Alters für Sevofluran beträgt 2,05 Vol.%. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist niedriger als bei anderen volatilen Anästhetika, aber höher als bei Desfluran.

Sevofluran hat im Vergleich zu Desfluran eine größere Fettlöslichkeit und mit zunehmender Narkosedauer ist die Eliminationszeit verlängert [14]. Wohingegen bei Desfluran selbst nach langer Anwendung kaum eine Änderung der Steuerbarkeit vorliegt.

2.1.3 Triggerpotenzen - volatile Anästhetika

Volatile Anästhetika sind bekannte Triggersubstanzen einer MH [23,38,39]. Eine definitive Triggerschwelle im Menschen ist nicht beschrieben und ist aus ethischen Gesichtspunkten unmöglich systematisch zu untersuchen. Eine Studie an Schweinen zeigte, dass Konzentrationen von Halothan bis 5 ppm keine MH-Krise auslösen [44]. Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigten, dass die aktuell genutzten Anästhetika eine wesentlich geringere Triggerpotenz aufweisen als früher gebräuchliche Anästhetika, wie zum Beispiel Halothan [74,75]. Vor allem eine kombinierte Anwendung volatiler Anästhetika mit dem Muskelrelaxans Succinylcholin scheint eine hohe Triggerpotenz aufzuweisen [70]. Die gegenwärtig nur noch sehr geringe Inzidenz von MH-Krisen, lässt sich mit der vermehrten

Verwendung moderner volatiler Anästhetika erklären und die zunehmende Beschränkung der Nutzung von Succinylcholin in Notfallsituationen trägt ebenfalls dazu bei. Weiterhin ist eine heutzutage verbesserte Diagnostik in spezialisierten Zentren möglich, um Verdachtsfälle zu erhärten und Patienten vor weiteren potenziellen Krisen zu schützen [24,65].

2.2 Narkoseapparat – Dräger Primus®

Der Dräger Primus® ist ein halbgeschlossenes Narkosesystem. Wesentlicher Bestandteil bildet ein Kreissystem, welches eine partielle Rückatmung des Expirationsgemisches beinhaltet. Dies wird erzeugt durch den Zusammenschluss des inspiratorischen und expiratorischen Atemschlauchs über ein Y-Verbindungsstück am Patient [77]. Außerdem ist ein ventilgesteuerter Gasfluss in nur eine Richtung kennzeichnend.

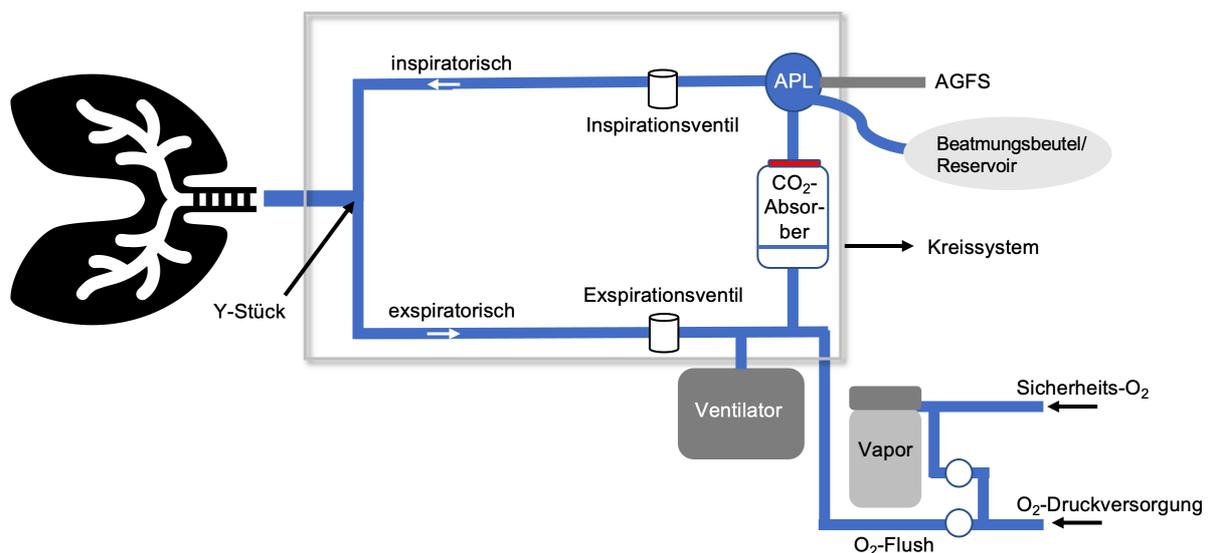


Abbildung 4 Schematischer Aufbau Anästhesiearbeitsplatz (Dräger Primus®)

Allgemein wird das benötigte Gas zur Beatmung meist über eine zentrale Gasversorgung in das Anästhesiegerät geleitet. Der Ventilator dient als Beatmungsantrieb im Kreissystem. Es handelt sich um einen Kolben-Zylinder-Ventilator durch den genaue Atemvolumina und -drücke in Kombination mit entsprechenden Ventilen eingestellt und erzeugt werden können. Die Zusammensetzung des Frischgases (Verhältnis Sauerstoff zu Luft) wird am Narkosegerät elektrisch gesteuert. In den Frischgaszustrom können Flow-Verdampfer (Vaporen) für Sevofluran, Isofluran und Desfluran integriert werden. Das Inhalationsanästhetikum gelangt immer mit dem Frischgas in das Atemsystem (siehe Abbildung 4). Die Konzentration wird über Sensoren sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration gemessen und ermöglicht hierdurch eine exakte Steuerbarkeit. Die erneute Verwendung der Ausatemluft stellt das Grundprinzip dar, dennoch muss der Verbrauch von

Sauerstoff und der Verlust von Anästhesiegasen (durch Anreicherung im Gewebe) durch fortwährende Frischgaszufuhr ausgeglichen werden. Dadurch kann auch ein Handbeatmungsbeutel gefüllt werden, dessen Inhalt dann als Reservoir für die nächsten Inspirationszüge dient.

Um die Ausatemluft erneut zu verwenden, wird sie durch einen Kohlendioxidabsorber geleitet, der überwiegend aus Calciumhydroxid Ca(OH)_2 (auch Atemkalk genannt) besteht. Es kommt zur folgenden exothermen Reaktion mit den Endprodukten Calciumcarbonat, Wasser und Wärme [22]: $\text{Ca(OH)}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \Delta T$ (Wärmedifferenz).

Dies dient nicht nur der Elimination von CO_2 , sondern auch der Erwärmung und Befeuchtung. Bei einer Inhalationsnarkose befinden sich ebenfalls volatile Anästhesiegase in der Ausatemluft. Diese können den Kohlendioxidabsorber passieren und werden nur in geringen Maßen gebunden. Kommt es im expiratorischen System zu einer erhöhten Gasansammlung, öffnet sich das Überdruckventil (APL, Adjustable Pressure Limiting) und verringert somit den Druck. Hier ist auch eine Vorrichtung zur Absaugung der Narkosegase integriert, das sogenannte Anästhesiegasfortleitungssystem (AGFS). Durch das AGFS wird sichergestellt, dass es nicht zur Akkumulation von Überschussgas im Narkosegerät kommt und zusätzlich führt es zur Reduktion der Narkosemittelbelastung im Operationssaal.

Dem rückgeatmeten Volumen wird in der Regel eine Frischgasmenge von 0,5 bis 6 l/min zugeführt. Ist das zusätzlich eingeleitete Frischgasvolumen niedriger als das Atemminutenvolumen spricht man von einer Niedrigflussnarkose. Eine Niedrigflussnarkose ist somit nur in einem Anästhesiegerät mit Kreissystem möglich. Die Nutzung eines Frischgasflusses von 1 l/min wird als „Low-Flow“- Anästhesie bezeichnet [77].

2.2.1 Verdampfer (Vapor)

Für eine adäquate Narkosesteuerung mit volatilen Anästhetika ist der Anschluss von Verdampfern an den Anästhesiearbeitsplatz nötig. Durch die Verdampfer können die volatilen Anästhetika vom flüssigen (bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck) in den gasförmigen Aggregatzustand versetzt werden und zusammen mit Frischgas in die Lungen des Patienten geleitet werden [42]. Durch Konnektieren des entsprechenden Verdampfers am Anästhesiearbeitsplatz kann individuell die Menge des zugeführten volatilen Anästhetikums gesteuert werden. Für jedes Inhalationsanästhetikum gibt es einen speziellen Verdampfer, der an die Eigenschaften des entsprechenden Stoffes angepasst ist.

Für Desfluran ist eine spezielle Verdampfertechnologie notwendig. Wegen des niedrigen Siedepunktes und des hohen Dampfdruckes gibt es im Verdampfer eine elektrische Heizkammer, die Desfluran auf eine Temperatur von 39°C erhitzt. Hierdurch wird ein

konstanter Dampfdruck sichergestellt und gewährleistet auch bei Veränderungen des Frischgasflusses eine gleichbleibende Konzentration von Desfluran [42].

Für Sevofluran (und Isofluran) wird ein Vapor nach dem Bypass-Prinzip als variabler Flow-Verdampfer integriert. Das komplette Frischgas passiert den Vapor, wobei ein Teil bei Eintritt durch den kurzgeschlossenen Bypass-Kanal geleitet wird und der andere Teil durch die Verdunsterkammer strömt. Hier erfolgt die Aufnahme des volatilen Anästhetikums. Im Auslass der Verdampferkammer werden die beiden Gasflüsse wieder in einer Mischkammer zusammengeführt und verlassen den Vapor. Durch diesen Aufbau des Verdampfers mit zwei Kammern und dem Einbau von Drosselungsventilen und Metallausdehnungskörpern, ist eine konstante Konzentration des volatilen Anästhetikums im Narkosesystem möglich [64].

Die Platzierung des Vapors erfolgt in den Frischgasstrom vor dem Kreissystem. Bei dieser Anordnung kann die Konzentration im Kreissystem nie von der eingestellten Konzentration am Verdampfer überschritten werden [42].

2.3 Ionenmobilitätsspektrometrie

2.3.1 Geschichte und Entwicklung

Die Technik der Ionenmobilitätsspektrometrie geht auf den Physiker Paul Langevin im frühen 20. Jahrhundert zurück. Er beschreibt die Bewegung von Ionen im elektrischen Feld [41]. Erst in den 70er Jahren wurde das chemisch-physikalische Analysegerät zunächst als Plasma-Chromatograph und dann als Ionenmobilitätsspektrometer weiterentwickelt. Es dient zur Charakterisierung von gasförmigen Proben. Sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität dieser Methode ist heute ausgesprochen hoch. Es sind Substanzmengen im Bereich von ppb_v bis ppt_v (ppb = parts per billion, ppt = parts per trillion, v = bezogen auf das Volumen) in kürzester Zeit und unter Umgebungsdruck nachweisbar [4].

Ursprünglich wurden die Ionenmobilitätsspektrometer als sogenannte „Schnüffeldetektoren“ benutzt, um gasförmige Kampfstoffe in der direkten Umgebungsluft nachzuweisen [21]. Später erhielt die Technik Einzug zum Detektieren von Rauschmitteln und Sprengstoffen, zur Überwachung der Umwelt- und Raumluftqualität aber auch zu Prozesskontrollen in der industriellen Fertigung, sowie im medizinischen Kontext [10].

2.3.2 Medizinische Anwendung

Besonders in der Forschung auf dem Gebiet der Ausatemluftanalytik spielt die Technik der Ionenmobilitätsspektrometrie eine große Rolle. Durch die kompakte und transportable Bauweise ist eine schnelle Probenanalyse auch am Patientenbett möglich [68]. Es ist ein

nichtinvasives Verfahren, welches sofort aus der Gasphase ohne Probenvorbereitung messen kann. Es können somit volatile organische Substanzen (engl. volatile organic compounds, VOCs) in der Ausatemluft [4], aber auch im Headspace (Dampfraumanalyse) von Urin, Schweiß oder ähnlichem nachgewiesen werden. Von besonderem Interesse sind organische Verbindungen, die Rückschlüsse auf pathologische Prozesse innerhalb des Organismus erlauben [4]. Die Methodik erweist sich als potenziell hilfreich für die Detektion von Lungenkarzinomen [18] oder zum Erkennen von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wie der COPD [7]. Von Interesse sind aber auch potentielle Biomarker, die zum rechtzeitigen Erkennen krankhafter Prozesse, wie der Sepsis oder anderer Organfehlfunktionen, dienen [2,15,27].

Die Erkenntnisse über den Zusammenhang der Blut-Ausatemluft-Konzentration des Narkosemittels Propofol ermöglichen erstmals auch ein nichtinvasives kontinuierliches Drug Monitoring [26,52,55]. Auf Grundlage der IMS-Technik steht mittlerweile ein kommerzielles Gerät „Edmon“ (Exhaled Drug Monitor, B. Braun, Melsungen, Deutschland) zur Verfügung [37]. Dieses kann im klinischen Alltag zur Überwachung der intravenösen Narkose des Patienten genutzt werden.

Volatile Anästhetika können ebenfalls mit der Ionenmobilitätsspektrometrie nachgewiesen werden. Konzentrationen, die während einer Allgemeinanästhesie notwendig sind, wären allerdings zu hoch. Die Besonderheit der Ionenmobilitätsspektrometrie liegt nämlich darin, Konzentrationen im Spurenbereich zu messen. So können zum Beispiel volatile Anästhetika in der Raumluft [19] oder in der Ausatemluft nach einer Inhalationsnarkose nachgewiesen werden oder wie in der vorliegenden Studie, zum Nachweis von Restkonzentrationen in Narkosegeräten.

2.3.3 Allgemeines Funktionsprinzip

Das MCC-IMS ist eine Kombination aus einem Ionenmobilitätsspektrometer (IMS) mit einer Multikapillarsäule (MCC). Die MCC ist dem IMS vorgeschaltet und dient zur Auftrennung komplexer Gasgemische. Diese kann auch den sonst störenden Einfluss, der hohen Feuchtigkeit der Ausatemluft, abmindern. Die Separation erfolgt bei Raumtemperatur innerhalb weniger Sekunden bis Minuten. Je nach zu untersuchendem Analyten kann die Temperatur auf bis zu 250°C erhöht werden.

Durch die Anordnung der Kapillarsäulen als Bündel wird ein vergrößerter Gesamtdurchmesser erreicht und dadurch können Gasflussraten bis 300 ml/min erzielt werden. Somit ist eine Anpassung der Flussrate entsprechend dem IMS möglich [3]. Die Vortrennung ist abhängig von der Molekülstruktur. Analyt und Trägergas strömen in die Multikapillarsäule und bilden die mobile Phase. Die Kapillaren stellen die stationäre Phase dar. Sie besitzen einen schwach

polaren Charakter, wodurch eine unterschiedlich starke Wechselwirkung mit den verschiedenen Analyten stattfindet. Jeder Stoff benötigt somit eine bestimmte Passagezeit durch die einzelne Kapillare, was als sogenannte Retentionszeit zur Charakterisierung des jeweiligen Analyten erfasst wird. Dadurch ist das System relativ unempfindlich gegenüber Flussschwankungen im Trägergas [30]. Ohne diese Separation würden Ionen mit ähnlicher Driftzeit ihre Messsignale überlagern und es könnte nur eine eingeschränkte Auswertung vorgenommen werden.

Nach der Vorauftrennung gelangt die Luftprobe nun in das Ionenmobilitätsspektrometer. Das IMS kann in drei Regionen unterteilt werden, beginnend mit der Ionisationsregion, gefolgt von der Driftregion und endet in der Detektionsregion. In Abbildung 5 ist ein schematischer Aufbau des benutzten IMS dargestellt.

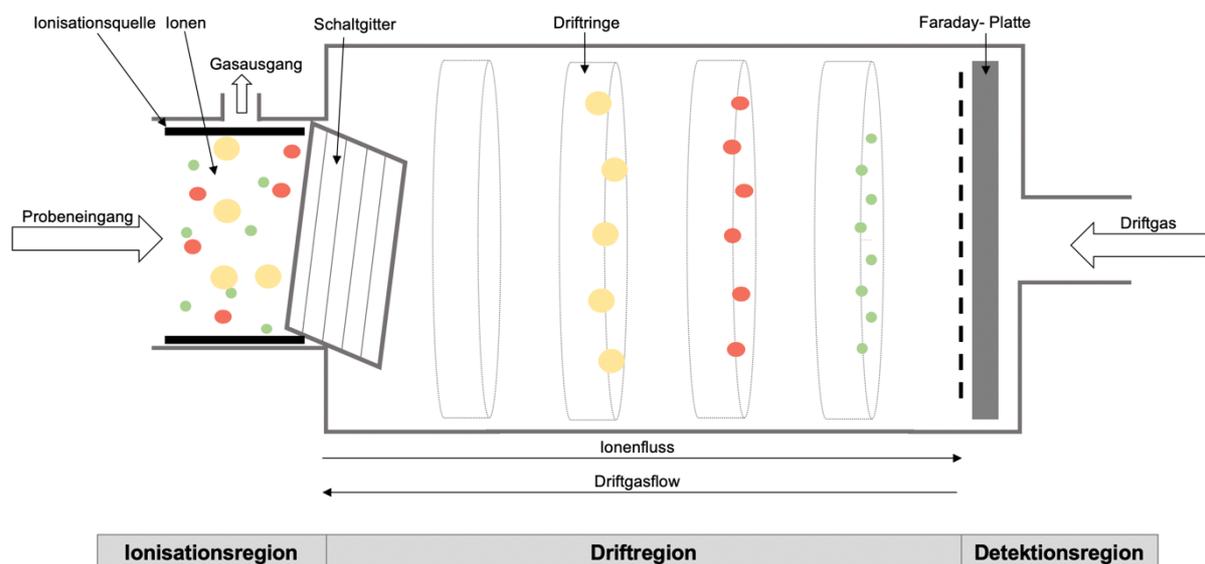


Abbildung 5 Schematische Darstellung eines Ionenmobilitätsspektrometers

Die Analyte strömen nach Vorauftrennung in der MCC mit dem Trägergas in den Ionisationsraum. Die Moleküle werden durch einen β -Strahler (Nickelisotop ^{63}Ni) oder UV-Lampen indirekt ionisiert [3]. Zunächst werden die Moleküle des Trägergases durch Protonentransfer zu Reaktionen. Durch sie können die Analytmoleküle indirekt zu Reaktionen ionisiert werden. Im IMS Spektrogramm sind die Reaktionen als Reaktionen-Peak (RIP) zu sehen. Nach erfolgreicher Ionisation werden die Ionen durch ein sich periodisch öffnendes Schaltgitter in die Driftkammer gelassen und strömen in Richtung der Faraday Platte. Die Driftkammer ist außen von mehreren hintereinander angeordneten Driftringen umgeben. Diese sind in gleichen Abständen zueinander angeordnet und erzeugen so ein homogenes elektrisches Feld mit einer gleichbleibenden Driftspannung. Während sich die Analytionen in Richtung Detektor bewegen, strömt ihnen ein Driftgas entgegen. Sie kollidieren folglich mit den Driftgasmolekülen, wodurch für jedes Molekül, abhängig von Größe

und Form, eine charakteristische Driftgeschwindigkeit erzielt wird. Die mittlere Geschwindigkeit wird auch als Ionenmobilität bezeichnet. Die Ionenmobilität ist abhängig von der Driftstrecke und der benötigten Zeit (Driftzeit), die von den Ionen hierfür benötigt wird. Die Driftzeit ist umgekehrt proportional zur Ionenmobilität und wird in Millisekunden angegeben. Die Normierung der Driftstrecke erfolgt durch Herstellen eines homogen elektrischen Feldes sowie durch Standardisierung von Temperatur $T_0 = 273,15$ K und Druck $p_0 = 1013,25$ hPa. Dies ermöglicht die Berechnung einer reduzierten Ionenmobilität K_0 in der Driftregion und damit einhergehend die Vergleichbarkeit der Messdaten. Ein Aperturgitter ist der Faraday Platte vorgeschaltet und dient zur kapazitiven Entkopplung der Ionen in der Driftstrecke. Durch Auftreffen der Ionen auf der Faraday Platte wird ein Messsignal erzeugt, welches durch einen Strom- bzw. Spannungswandler verstärkt wird. Computergestützt können die Signalintensitäten in Abhängigkeit zur Driftzeit und reduzierten Ionenmobilität abgebildet werden. Die einzelnen Signalpeaks im Spektrogramm können mit einer Datenbank abgeglichen und identifiziert werden. Diese Substanzdatenbank wurde mit Hilfe unabhängiger Messmethoden, wie z.B. der Gaschromatographie oder der Massenspektrometrie, erstellt und validiert. Durch die Kalibration der Reinsubstanz des Analyten kann daraus die Konzentration berechnet werden.

2.4 Management einer malignen Hyperthermiekrise

Die maligne Hyperthermie ist selten, allerdings hat sie unbehandelt eine hohe Letalität von bis zu 80% [65]. Mit dem Wissen über ein spezifisches Anästhesiemanagement präoperativ und perioperativ lässt sich die Letalität auf ca. 10% senken [49]. Flüchtige Anästhetika sind bekannte Auslöser, daher sollte eine Exposition vermieden werden. Anästhesiearbeitsplätze, die allerdings regelmäßig mit flüchtigen Anästhetika verwendet werden, können Restkonzentrationen hiervon abgeben. Die Maligne Hyperthermie Vereinigung der Vereinigten Staaten (MHAUS) [80] und die Europäische Maligne Hyperthermie Gruppe (EMHG) [81] empfehlen drei mögliche Vorgehensweisen um „triggerfreie“ Anästhesiearbeitsplätze vorzuhalten.

Die erste Option ist die Verwendung eines „dampffreien“ Arbeitsplatzes – sprich ein Anästhesiegerät, welches noch nie flüchtigen Anästhetika ausgesetzt war [72]. Die zweite Möglichkeit ist die Vorbereitung eines Anästhesiegerätes durch Austausch aller wechselbaren Teile des Atemkreislaufes und Spülen des Gerätes. Dies umfasst den Abbau des Verdampfers, den Wechsel von Beatmungsschläuchen, Kreisteil, Atemkalk und Kapnografie. Basierend auf der vorliegenden Studie wurden die Empfehlungen für die Vorbereitung des Dräger Primus® um ein zusätzliches Spülen des Gerätes zwischen Ein- und Ausbau aller

Komponenten mit einem Frischgasfluss von 10 l/min für 10-20 min ergänzt [62]. Die dritte Alternative ist die Verwendung von Aktivkohlefiltern [8,32].

Angesichts der Kosten für moderne Anästhesiearbeitsplätze und der Seltenheit der malignen Hyperthermie ist es normalerweise unwirtschaftlich, ein „dampffreies“ Anästhesiegerät zu reservieren. Der Austausch aller Komponenten mit entsprechender Spülzeit ist arbeits- und zeitintensiv und nur praktikabel, wenn ausreichend Vorlaufzeit zur Verfügung steht. Aktivkohlefilter stellen daher eine effektive Methode dar, um Restemissionen von volatilen Anästhetika zu binden. Allerdings gibt es bisher keine Empfehlung zur Bevorratung von solchen Aktivkohlefiltern und auch die S1 Leitlinie von 2018: „Therapie der malignen Hyperthermie“ [36] gibt bisher keine ganz klare Empfehlung zum Gebrauch. Nach Veröffentlichung und Berücksichtigung unserer Studie wurde in der neuen Konsensus-Leitlinie (2020) der Europäischen Malignen Hyperthermie Gruppe zum perioperativen Management von Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Veranlagung zur malignen Hyperthermie, erstmals eine klare Empfehlung zur Verwendung von Aktivkohlefiltern in der präoperativen Vorbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes ausgesprochen. Aktivkohlefilter sollten dann eingesetzt werden, wenn keine triggerfreie Maschine oder nicht genügend Vorbereitungszeit besteht (vgl. Abbildung 6) [20,62].



Abbildung 6 Flussdiagramm: Aufbereitung Anästhesiearbeitsplatz bei Verdacht auf MH
(modifiziert nach [20,62])

Die EMHG lässt den Vorteil von Aktivkohlefiltern als Therapiemaßnahme weiterhin offen [17,36]. Die Maligne Hyperthermie Vereinigung der USA (MHAUS) und des UK (UKMH) geben bereits eine klare Empfehlung zum intraoperativen Einsatz der Aktivkohlefilter [25,80].

2.5 Aktivkohlefilter

Aktivkohle (*Carbo medicinalis*) besteht überwiegend aus Kohlenstoff (meist > 90%) mit hochporöser Struktur [78]. Durch ihre enorm große Reaktionsoberfläche ist sie ein idealer Adsorptionsstoff. In der Industrie ist die Verwendung von Aktivkohle, als Filter zur Elimination von unerwünschten Geruchsstoffen aus Gasen und Dämpfen, bereits ein etabliertes System. Sie finden unter anderem Anwendung in Klimaanlage, Abluftsystemen, Atemschutzmasken oder auch bei der Wasseraufbereitung [31]. In der Medizin spielt Aktivkohle als Pulver, bei schweren Vergiftungen, bereits eine wesentliche Rolle zur Giftelimination und als Zusatz in Verbandstoffen zur Geruchselimination. Vapor-Clean™ Filter auf Grundlage des Aktivkohlefilterprinzips stehen dem Markt zur Verfügung, um eine Exposition von beatmeten Patienten mit Restkonzentrationen volatiler Anästhetika aus dem Beatmungsgerät zu verringern. Diese Filter sind darauf ausgelegt, während einer Hyperthermiekrise möglichst viel volatiles Anästhetikum binden zu können [9].

2.6 Fragestellung

Durch die drei verschiedenen Optionen der Fachgesellschaften stellt sich nun die Frage nach dem besten Aufbereitungsverfahren des Anästhesiearbeitsplatzes. Außerdem soll geklärt werden, welche Effektivität Aktivkohlefilter besitzen.

Dafür wird in der vorliegenden Arbeit, die weitaus genauere Technik der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie genutzt, um flüchtige Anästhetikakonzentrationen im unteren ppb-Bereich nachzuweisen [40].

Ein höchstwahrscheinlich sicherer Schwellenwert von 5 ppm wurde auf der Grundlage von Expertenmeinungen und einer einzelnen Studie an Schweinen festgelegt [44]. Daher verwenden frühere Studien und wir, zur Beurteilung eines für MH-prädisponierte Patienten sicheren Anästhesiearbeitsplatzes am Dräger Primus®, einen Grenzwert von unter 5 ppm [11,12,57].

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Ist ein Unterschied zwischen dem Wechsel austauschbarer Komponenten (Beatmungsschlauch, Atemkalk, Kreisteil, Kapnometrie) und Beibehaltung selbiger, bezüglich der abgesonderten Restkonzentrationen von Desfluran und Sevofluran, zu detektieren?
2. Wie wirken sich hierbei verschiedene Frischgasflusseinstellungen auf das Auswaschverhalten aus?
3. Inwiefern bieten spezielle Aktivkohlefilter eine zufriedenstellende Elimination von volatilen Anästhetika?
4. Welche Restkonzentrationen emittieren nicht-austauschbare oder autoklavierte Teile?

3 Material und Methodik

3.1 Multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS)

In der ganzen Versuchsreihe wird das multikapillarsäulengekoppelte Ionenmobilitätsspektrometer vom Typ „Breath Discovery“ (B & S Analytik, Dortmund, Deutschland) genutzt.

An der Rückseite des Gerätes befinden sich verschiedene Anschlüsse, die alle über Swagelock Verschraubungen aus Edelstahl (Swagelock Co., Solon, USA) befestigt sind. Diese dienen der luftdichten Verbindung der Gasschläuche (PTFE, Bohlander GmbH, Grünsfeld, Germany). Es gibt einen Probeneingang (SAMPLING IN), um die zu untersuchenden Luftproben in das Gerät aspirieren zu können. Ein Anschluss dient dem Gaseinlass (GAS IN) des Träger- und gleichzeitigen Driftgases. Der Arbeitsdruck ist exakt mit 2 bar eingestellt. Weiterhin besitzt das Gerät eine HUMID GAS BRIDGE. Dabei handelt es sich um eine mit destilliertem Wasser gefüllte Glasflasche, die zur Messung der „feuchten Nullmessung“ dient. Dies ist eine Ergänzung zur „trockenen Nullmessung“. Die feuchten und trockenen Nullmessungen dienen der Reinigung und Spülung des Systems, zwischen den Messvorgängen.

3.1.1 Multikapillarsäule

Für die Messungen wird die Multikapillarsäule MCC-OV-5 (Multichrom Ltd., Moskau und Novosibirsk, Russland) verwendet. Sie besitzt bis zu 1000 parallel gebündelte Einzelkapillaren, die zu einer Glassäule mit einem Gesamtdurchmesser von 3 mm kombiniert sind. Der Innendurchmesser einer einzelnen Kapillare liegt bei 43 µm und ist innen mit einer 200 nm dicken stationären Phase ausgekleidet. Abbildung 7 zeigt den Querschnitt durch eine solche Multikapillarsäule.

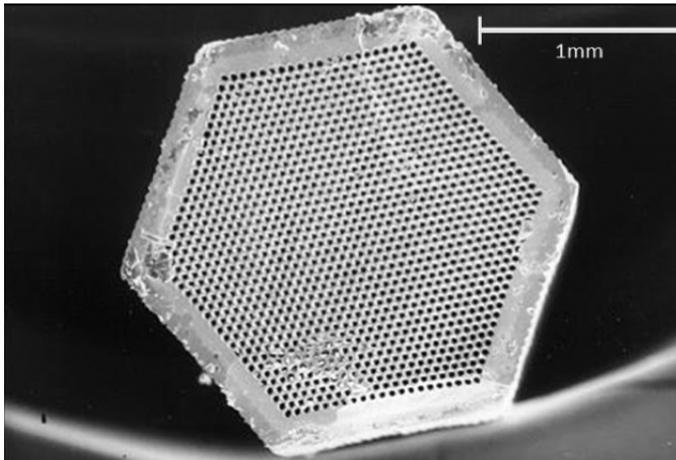


Abbildung 7 Querschnitt durch eine Multikapillarsäule nach [4]

Die MCC ermöglicht eine Probenseparation innerhalb von Sekunden bei Raumtemperatur. Sie kann je nach Fragestellung und Analyt auf bis zu 250°C aufgeheizt werden. Der Trägergasfluss durch die Multikapillarsäule kann zwischen 5 – 300 $\frac{ml}{min}$ variiert werden und kann somit individuell an die nachfolgende Messeinheit angepasst werden. Die im Rahmen der vorliegenden Studie genutzten Betriebsparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Betriebsparameter der Multikapillarsäule MCC-OV-5

Parameter	Einstellung
Temperatur	40°C
Trägerfluss	150 $\frac{ml}{min}$
Säulenlänge	220 mm
Anzahl der gebündelten Kapillaren	ca. 1000
Innendurchmesser der Kapillaren	43 μm
Gesamtdurchmesser	3 mm
Filmdicke	200 nm
Beschichtung der Kapillaren	5% Diphenyl-, 95% Dimethylpolysiloxane

3.1.2 Ionenmobilitätsspektrometer

Im eingesetzten Ionenmobilitätsspektrometer vom Typ „Breath Discovery“ befindet sich als Ionisationsquelle ein β -Strahler. Es handelt sich um ein synthetisch radioaktives 63-Nickelisotop (^{63}Ni) mit einer Aktivität von 95 MBq. Das Nuklid emittiert eine Energie von 63 keV. Die Analyte werden ionisiert und gelangen von der Ionisationsregion durch ein

sich periodisch öffnendes Schaltgitter in den Driftraum. Das Schaltgitter besteht aus zwei Einzelgittern mit jeweils parallel angeordneten Drähten, die im Abstand von 1 mm zueinanderstehen. Das elektrisch angesteuerte Gitter öffnet sich alle 100 ms für 300 μ s. Der Driftraum ist eine zylindrische Röhre, die innen mit Teflon ausgekleidet ist. Sie hat einen Durchmesser von 15 mm und eine Länge von 12 cm. Außen auf der Driftröhre sind Driftringe angebracht, die innerhalb der Röhre eine homogene elektrische Feldstärke von 330 $\frac{V}{cm}$ erzeugen. Als gleichzeitiges Träger- und Driftgas dient synthetische Luft höchster Reinheit (ALPHAGAZ™ 1 LUFT, AIR LIQUIDE, Düsseldorf, Deutschland). Dadurch können mögliche Verunreinigungen ausgeschlossen werden. Die synthetische Luft besteht aus 20% Sauerstoff ($20,5 \pm 0,5\%$ O₂ in N₂) und 80% Stickstoff und beträgt eine Reinheit $\geq 99,999$ mol% [1]. Die Trägergasmoleküle werden zuerst ionisiert und dienen dann als Reaktionsionen. Während die Ionen zusammen mit dem Trägergas in Richtung zur Faraday Platte strömen, fließt das Driftgas entgegen der Stromrichtung. Bei allen Messungen ist die Flussgeschwindigkeit für das Trägergas auf 150 ml/min und für das Driftgas auf 100 ml/min eingestellt. Durch diese festgelegten Einstellungen hat jedes Ion in Abhängigkeit seiner Masse und Ionengeometrie eine substanzspezifische Driftgeschwindigkeit und Driftzeit. Anhand der Höhe des Messsignals lassen sich Rückschlüsse auf die Analytmenge schließen, da diese Größe proportional zu der vom Detektor registrierten Menge an Ionen ist. Die Betriebsparameter des MCC-IMS sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Betriebsparameter des MCC-IMS Typ „Breath Discovery“

Ionisationsquelle	β -Strahler (⁶³ Ni, 95 MBq)
elektrische Feldstärke	330 V/cm
Driftstrecke	12 cm
Driftdurchmesser	15 mm
Öffnungszeit des Schaltgitters	300 μ s
Driftgasfluss	100 ml/min
Trägergasfluss	150 ml/min
Betriebstemperatur	40°C
Druck	Umgebungsdruck
Volumen der Probenschleife	10 ml
Probefluss	100 ml/min
Polarität	negativ
Luftfeuchtigkeit	aus

3.1.3 MCC-IMS – Messeinstellungen und Messprotokoll

Vor dem Start des Versuchstages wurden immer zuerst alle Rahmenbedingungen für einen reibungslosen Ablauf der Messungen überprüft. Hierzu zählten die Kontrolle, ob der Vordruck der synthetischen Luft möglichst exakt bei 2,0 bar eingestellt war und ob noch eine ausreichende Füllmenge in der Gasflasche für den Messtag zur Verfügung stand. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sich das richtige IMS-Gerät am Arbeitsplatz befand und der Probeentnahmeschlauch am „SAMPLE IN“ (Probeneingang) angeschlossen war. Am anderen Ende des Probeentnahmeschlauchs befand sich ein eigens angefertigtes T-Stück. Dadurch war die luftdichte Integration ins Beatmungsschlauchsystem während des Messvorganges möglich. Wichtig war beim Einbau des T-Stücks, die Platzierung im inspiratorischen Schenkel. Die Signalaufzeichnungen des MCC-IMS erfolgten mit der Software Visual Now (Version 3.4.1, B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland). Hiermit konnte ein standardisiertes Messprotokoll mit Voreinstellungen festgelegt werden (siehe Anhang Checkliste IMS).

Alle Messungen erfolgten bei einer konstanten Temperatur der MCC von 40°C. Das MCC-IMS aspirierte eine Luftprobe von circa 10 ml über den Probenschlauch aus dem inspiratorischen Schenkel für 10 Sekunden. Alle fünf Minuten wurde eine Probenmessung gestartet, über ein Zeitintervall von mindestens 1000 Minuten. Zwischen den Probenmessungen wurden Reinigungssequenzen durchgeführt. Zunächst erfolgte eine sogenannte trockene Nullmessung (TN) mit synthetischer Luft, die gleichzeitig als Trägergas diente. Daraufhin erfolgte eine feuchte Nullmessung (FN) mit einer Luftprobe aus dem verschlossenen Gefäß an der Rückseite des MCC-IMS. In dem Glas befand sich destilliertes Wasser höchster Reinheit. Dann schloss sich erneut eine TN an. Durch diese Reinigungssequenzen sollten eine mögliche Verschleppung volatiler Anästhetika aus vorangegangenen Messungen vermieden werden.

3.2 Anästhesiearbeitsplatz

Die vorliegenden Messungen wurden ausschließlich am Dräger Primus® (Primus, Dräger, Lübeck, Deutschland) durchgeführt. Die Gasversorgung des Gerätes erfolgte über getrennte Anschlüsse für Druckluft und Sauerstoff. Die Gase wurden über eine zentrale Gasversorgung des Universitätsklinikums des Saarlandes sichergestellt. Weiterhin wurde das Gerät an eine zentrale Absaugvorrichtung konnektiert, um den restlichen Teil des Ausatemvolumens kontrolliert abzugeben. Beim Starten des Gerätes wurde zunächst ein kurzer Selbsttest zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Funktion des Beatmungsgerätes

durchgeführt. Das Beatmungsschlauchsystem (Schläuche, Filter) wurde durch den im Gerät vorgegebenen Lecktest überprüft.

Als Verdampfer wurden für Desfluran der D-Vapor® (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) verwendet und für Sevofluran der SEVOrane® (Dräger Vapor® 2000, Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck). Es wurden Desfluran (Suprane®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) und Sevofluran (AbbVie Deutschland GmbH und Co.KG, Ludwigshafen, Deutschland) verwendet.

3.2.1 Material

Der Anästhesiearbeitsplatz wurde mit folgendem Zubehör verwendet:

Tabelle 3 Zubehör Anästhesiearbeitsplatz

Beatmungsgerät	Dräger Primus®
Beatmungsschläuche	Anästhesieset VentStar® Einweg latexfrei, basic, 2l, 1,8 m/1,5 m
HME-Filter	Gibeck Humid-Vent®
Kapnografie	Dräger WaterLock® 2 und Probeschlauch
Flowsensor	Flowsensor Spirolog®
Atemkalk	CLIC Absorber 800+
Testlunge	Dräger Self Test Lung™
MCC-IMS	BD-27
T-Stück	Eigenkonstruktion des CBR (siehe Abbildung 8)



Abbildung 8 T-Stück (Eigenkonstruktion des CBR)

3.2.2 Beatmungsparameter

Die Beatmungsparameter wurden wie in Tabelle 4 eingestellt. Der Frischgasfluss wurde für die verschiedenen Prozedere oder zum Auswaschen nach zwei Stunden verändert, was in den folgenden Abschnitten erklärt wird. Der Frischgasfluss von 1 l/min steht hier für die initiale Einstellung zu Versuchsbeginn.

Tabelle 4 Beatmungsparameter am Dräger Primus®

O ₂	Sauerstoff	100%
Flow	Frischgasfluss	1 l/min
P _{max}	Abschaltdruck	30 mbar
AMV	Atemminutenvolumen	6 l
V _t	Atemzugvolumen	500 ml
Freq.	Atemfrequenzen	12/min
T _{insp}	Inspirationszeit	2,0 sec
I:E	Verhältnis Inspiration : Expiration	1:1,5
Δ P _{PS}	Druckdifferenz	AUS
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck	5 mbar
Trigger		AUS

3.3 Aktivkohlefilter

In der Versuchsreihe wurden die Filter Vapor-Clean™ (Dynasthetics LLC, Salt Lake City, USA) verwendet. Jeder Filter enthält 50 cm³ körnige Aktivkohle zwischen einem Spinnvlies-Polypropylen-Filternetz [9].

3.4 Versuchsaufbau

Abbildung 9 zeigt den schematischen Versuchsaufbau während einer Messphase. Das MCC-IMS wurde neben dem Narkoseapparat platziert und durch einen 1,80 Meter langen Probeschlauch über ein T-Stück mit dem inspiratorischen Schenkel verbunden.

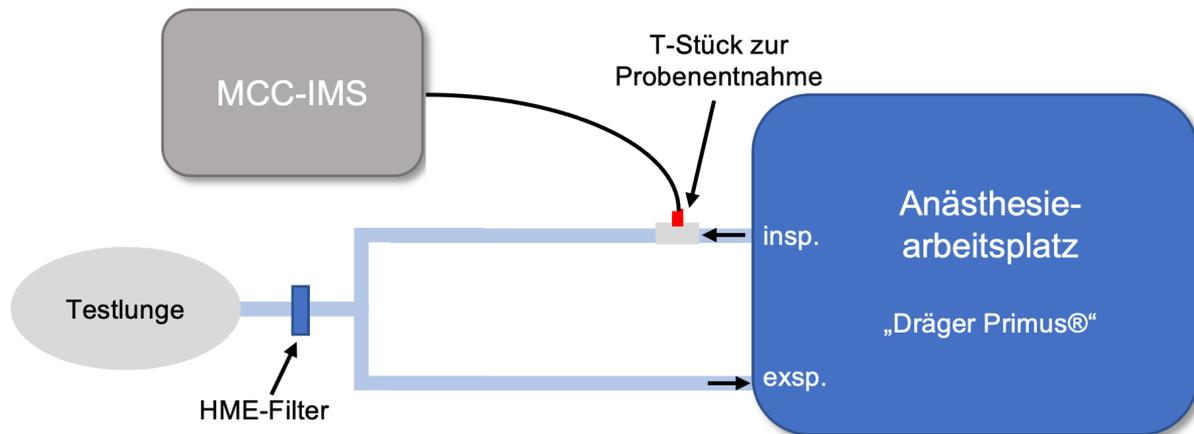


Abbildung 9 Schematischer Versuchsaufbau

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Kontaminationsphase – Priming

Vor jedem Versuchstag wurden die Beatmungsschläuche und der Atemkalk erneuert. Es wurde ein Lecktest am Gerät durchgeführt und dann eine „Priming-Testlunge“ angeschlossen. Diese Testlunge diente der Patientensimulation und wurde mit einem volatilen Anästhetikum entweder Desfluran oder Sevofluran für zwei Stunden beatmet. Desfluran wurde mit 7% eingestellt, Sevofluran mit 2,5%.

Nach genau zwei Stunden wurde der Verdampfer mit Desfluran bzw. Sevofluran vom Dräger Primus® diskonnektiert. Hierdurch wurde sichergestellt, dass keine Frischluft mehr in Kontakt mit dem betreffenden volatilen Anästhetikum kam. Sofort im Anschluss folgte die Auswaschung des Gerätes mit 18 l/min Flow bei 100% O₂ bis die eingebaute Sensorik (optische Sensoren) 0% anzeigt. Die Zeitdauer bis dahin lag im Schnitt bei 90 Sekunden.

3.5.2 Aufbereitungsphase

Im Anschluss wurde das jeweilige zu untersuchende Aufbereitungsprozedere durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde eine neue, nicht kontaminierte Testlunge und ein neuer HME-Filter angeschlossen. Erneut wurde ein Lecktest zur Überprüfung der Beatmungsschläuche auf Dichtheit durchgeführt (auch in Prozedere 1 vgl. Tabelle 5).

Nun wurde das selbsterstellte T-Stück am inspiratorischen Schenkel, zwischen Kreisteil und inspiratorischem Beatmungsschlauch, zur Probenentnahme eingesetzt. Dadurch konnte eine kontrollierte Messung, der vom Anästhesiegerät zur Verfügung gestellten Beatmungsluft, sichergestellt werden.

3.5.3 Messphase

Die Konzentrationen von Desfluran und Sevofluran wurden mit Hilfe der multikapillarsäulengekoppelten Ionenmobilitätsspektrometrie (MCC-IMS von B & S Analytik, Dortmund, Deutschland) gemessen.

Die erste Luftprobe wurde, innerhalb von maximal 30 Sekunden nach der Vorbereitung, am inspiratorischen Schenkel des Arbeitsplatzes entnommen. Alle fünf Minuten wiederholte sich der Vorgang am MCC-IMS. Die Beatmungsparameter wurden entsprechend fortgesetzt, mit Ausnahme des Frischgasflusses. Dieser wurde für die unter Kapitel 3.6 beschriebenen Prozedere auf 18 l/min eingestellt, um ein schnelles Auswaschen zu erlangen. Die Messsequenzen starteten initial mit 200 ms Klappenöffnungszeit und wurden, je nach Peakintensitäten, im Verlauf angepasst. Durch Verlängerung der Klappenöffnungszeiten (1000 ms und 5000 ms) im Verlauf, konnten noch sensibler kleinste Mengen von Sevofluran und Desfluran detektiert werden.

3.6 Optionen zur Aufbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes

In der Studie wurden verschiedene Verfahren zur Aufbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes untersucht.

Tabelle 5 Auflistung der verschiedenen Aufbereitungsprozedere

Aufbereitungsprozedere	
1	kein Wechsel
2	Beatmungsschläuche/ -beutel, Kohlendioxidabsorber
3	Beatmungsschläuche/ -beutel, Kohlendioxidabsorber, Kreisteil, Ventilatormembran
4	Beatmungsschläuche/ -beutel, Kohlendioxidabsorber, Kreisteil, Ventilatormembran, Wasserfalle mit Probengasleitung
5	Beatmungsschläuche/ -beutel, Kohlendioxidabsorber, Kreisteil, Ventilatormembran, Wasserfalle mit Probengasleitung zusätzlich: 10 Minuten spülen mit 18 l/min Frischgasfluss zwischen Abbau der „Priming“ Teile und Ersetzen (Aufrüsten)

Zunächst wurden keine Komponenten gewechselt. An die Kontaminationsphase schloss sich, bis auf einen Lecktest, nahtlos die Messphase an. Der Lecktest wurde hier nur durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit mit den anderen vier Prozedere zu gewährleisten. Prozedere 2–4 erfolgten entsprechend der Beschreibung in Kapitel 3.5.

Bei Prozedere 5 wurde im Anschluss an die Kontaminationsphase nach Auswaschung der Sensoren bis auf 0% eine 10-minütige Spülsequenz eingelegt. Der Frischgasfluss verblieb während dieser Zeit bei 18 l/min.

Kreisteil und Ventilormembran wurden durch neue autoklavierte Teile ersetzt. Die Teile wurden gemäß des örtlichen Hygieneprotokolls (eine Stunde Thermodesinfektion, minimale Expositionszeit von fünf Minuten bei 93,7°C; Autoklavieren bei 134°C) gereinigt. Alle anderen Materialien sind Einwegmaterialien und wurden jeweils nach jedem erfolgten Vorgang durch neue ersetzt. Jedes Aufbereitungsprozedere wurde dreimal für je 1000 Minuten getestet.

3.7 Verschiedene Frischgaseinstellungen beim besten Aufbereitungsverfahren

Eine Zwischenauswertung der Ergebnisse ergab, dass nach Aufbereitungsprozedere 5 die geringsten Restemissionen zu messen waren. Dieses Prozedere wurde dann noch einmal mit verschiedenen Frischgasflüssen von 1, 5 und 10 l/min getestet. Der Versuchsaufbau entsprechend Aufbereitungsprozedere 5 blieb bestehen, lediglich der Frischgasfluss wurde während der Messsequenz angepasst.

3.8 Verwendung von Aktivkohlefiltern

Die Vorbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes erfolgte, wie bereits oben beschrieben (vgl. 3.5.1). Für alle Messungen wurde ein Frischgasfluss von 10 l/min, ein neuer Wärme- und Feuchtigkeitsfilter und eine neue Testlung verwendet. Es wurden drei verschiedene Filteranwendungen (Vapor-CleanTM, Dynasthetics, Salt Lake City, USA), sowohl mit Desfluran als auch Sevofluran, bewertet. Bei der zweiten und dritten Methode wurde auf den Lecktest verzichtet, da diese Ansätze für einen Notfall mit begrenzter Zeit konzipiert wurden.

3.8.1 Vorbereitung bei Verdacht auf maligne Hyperthermie

Das am besten getestete präoperative Aufbereitungsverfahren 5, wurde zusätzlich beim Übergang zur Messphase mit einem Aktivkohlefilter, jeweils am inspiratorischen und am expiratorischen Glied des Kreissystems, kombiniert (vgl. Abbildung 10).

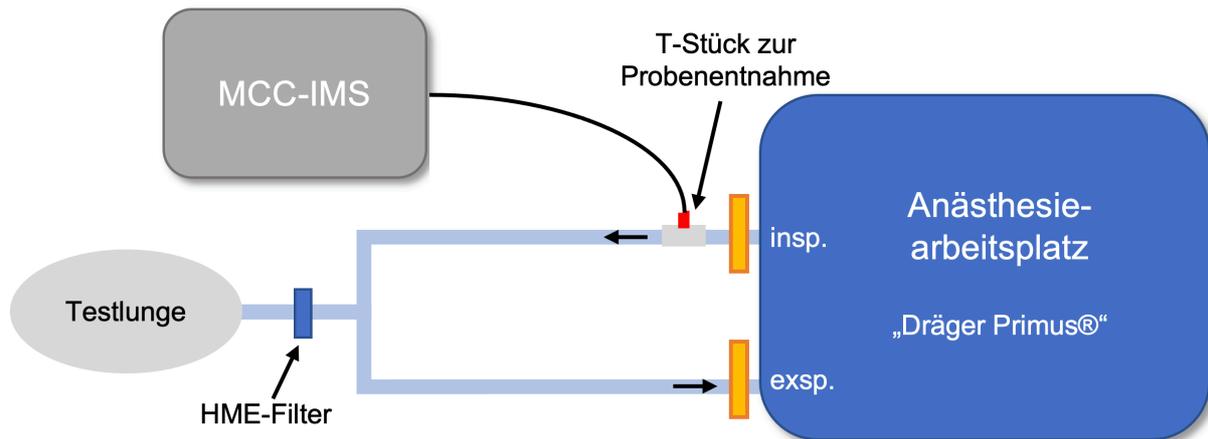


Abbildung 10 Versuchsaufbau mit zwei Aktivkohlefiltern

3.8.2 Notfallprozedere nach Herstellerangabe

Die Filterapplikation wurde entsprechend den Vorgaben der Herstellerfirma umgesetzt, also beim Verdacht auf eine maligne Hyperthermie. Zunächst wurde umgehend der Vapor abgebaut. Der Frischgasfluss wurde für genau 90 Sekunden auf 10 l/min angehoben, um das Anästhesiegerät zu spülen. Danach wurden jeweils ein Filter auf den expiratorischen und ein Filter auf den inspiratorischen Schenkel am Kreisteil gesetzt. Zusätzlich wurden ein neuer HME-Filter und neue Beatmungsschläuche/-beutel angebaut. Der Einbau der Filter ist in Abbildung 10 dargestellt.

3.8.3 Einsatz eines Aktivkohlefilters

Ähnlich dem Prozedere 3.8.2 wurde nach der Priming-Phase ebenfalls der Vapor abgebaut und für 90 Sekunden ein Frischgasfluss von 10 l/min eingestellt. Allerdings wurde dann ohne weitere Änderungen vorzunehmen, am Y-Stück der Beatmungsschläuche, ein Aktivkohlefilter und ein neuer HME-Filter platziert. Das T-Stück für die Probenentnahme wurde somit erstmals nicht am inspiratorischen Schenkel, sondern vorne am Y-Stück platziert (siehe Abbildung 11).

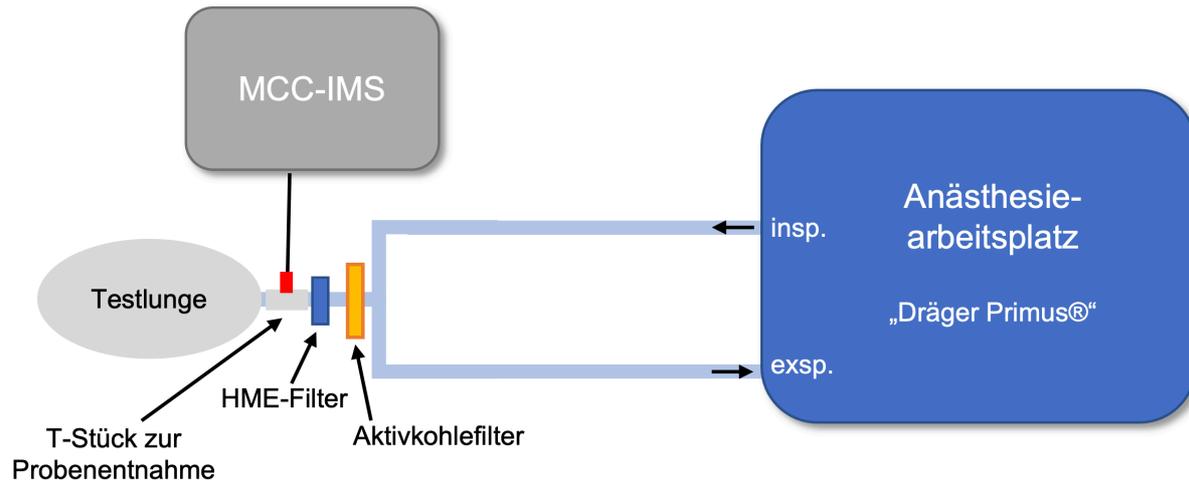


Abbildung 11 Versuchsaufbau mit einem Aktivkohlefilter

3.9 Komponenten innerhalb des Anästhesiearbeitsplatzes

Zusätzlich wurden verschiedene Teile des Anästhesiearbeitsplatzes auf verbleibende Spuren von volatilen Narkosegasen untersucht. Der örtliche Techniker stellte einen gebrauchten Frischgasschlauch zur Verfügung, der bei der Inspektion eines Dräger Primus® entfernt wurde. Der Innendurchmesser betrug 6 mm bei einer Länge von 70 cm, was einem Volumen von ungefähr 20 ml und einer Oberfläche von 130 cm² entspricht. Das Kreisteil und die Ventilormembran wurden gemäß des örtlichen Hygieneprotokolls (eine Stunde Thermodesinfektion, minimale Expositionszeit von fünf Minuten bei 93,7°C; Autoklavieren bei 134°C) gereinigt.

Der Frischgasschlauch und die Ventilormembran wurden jeweils in einen Perfluoralkoxyalkan-Behälter (2,7 l) bei 20°C gegeben. Der Behälter wurde für zwei Minuten mit gereinigter Luft (ALPHAGAZ™ 1 LUFT, Air Liquide, Düsseldorf, Deutschland) gefüllt und es wurden wiederholt Headspace-Proben mittels MCC-IMS über den Zeitraum von über einer Stunde entnommen. Das Kreisteil wurde untersucht, indem Proben von dem Inspirationsglied entnommen wurden, das mehr als eine Stunde bei 20°C in einem klimatisierten Raum platziert wurde. Die höchste gemessene Konzentration wurde als emittierte Konzentration genommen.

3.10 Kalibrationsmessungen

Desfluran und Sevofluran lagen in flüssiger Form als Reinsubstanz vor. In einem standardisierten Versuchsaufbau wurde die jeweilige Substanz in einen Perfluoralkoxyalkan-Behälter mit definiertem Volumen gegeben. Das Probengefäß stand in einem Wasserbad mit konstanter Temperatur von 37°C, besaß einen integrierten Laborrührer zur gleichmäßigen Verteilung der Probe und war über einen Probenentnahmeschlauch mit dem IMS verbunden. Da die beiden Anästhetika niedrige Siedepunkte haben (Desfluran 23,5°C, Sevofluran 58,5°C), befanden sie sich bei 37°C im gasförmigen Aggregatzustand. Durch Zugabe einer bestimmten Menge in den Probebehälter war eine Berechnung der Gaskonzentration über die allgemeine Gaskonstante möglich. Desfluran und Sevofluran waren im sogenannten Negativ-Modus im IMS detektierbar. Für jede Kalibration wurde die entsprechende Reinsubstanz von Desfluran bzw. Sevofluran weiter verdünnt, um eine Kalibrationskurve erstellen zu können.

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden wie bei Maurer et al. [46] beschrieben, ermittelt. Die Kalibrierung für Desfluran und Sevofluran erfolgte unter standardisierten Bedingungen für einen Messbereich von 1 bis 7000 ppb (0,001 bis 7 ppm). Das MCC-IMS hatte eine Detektionsuntergrenze für Desfluran und Sevofluran bei 15 mV. Die Obergrenze der Quantifizierung lag für Desfluran bei 53 mV und für Sevofluran bei 49 mV. Das entspricht einer Nachweis-/Bestimmungsgrenze von 0,8/0,9 ppb (0,0008/0,0009 ppm) für Desfluran und 2,2/2,4 ppb (0,0022/0,0024 ppm) für Sevofluran.

3.11 Auswertung der MCC-IMS Signale

Die Software Visual Now 3.6 (B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) wurde zur Auswertung und graphischen Darstellung der MCC-IMS Signale verwendet. Die Signalstärken wurden aus einer bestimmten Retentionszeit (RT) und einer bestimmten Driftzeit ($\frac{1}{K_0 - Wert}$) angegeben. Die Retentionszeit ist die Zeit, die ein Analyt benötigt, um durch die Multikapillarsäule zu fließen. Die Driftzeit ist definiert als mittlere Geschwindigkeit des Analyten in der Driftkammer bis zum Auftreten auf die Faraday Platte. Die Signalstärke entspricht der Spannung, die beim Auftreten der ionisierten Analyten auf die Faraday Platte erzeugt wird und somit kann die Analytmenge ermittelt werden. Durch die Kalibrationsmessungen der Reinsubstanzen von Desfluran und Sevofluran konnten die Signale im Spektrum eindeutig zugeordnet werden.

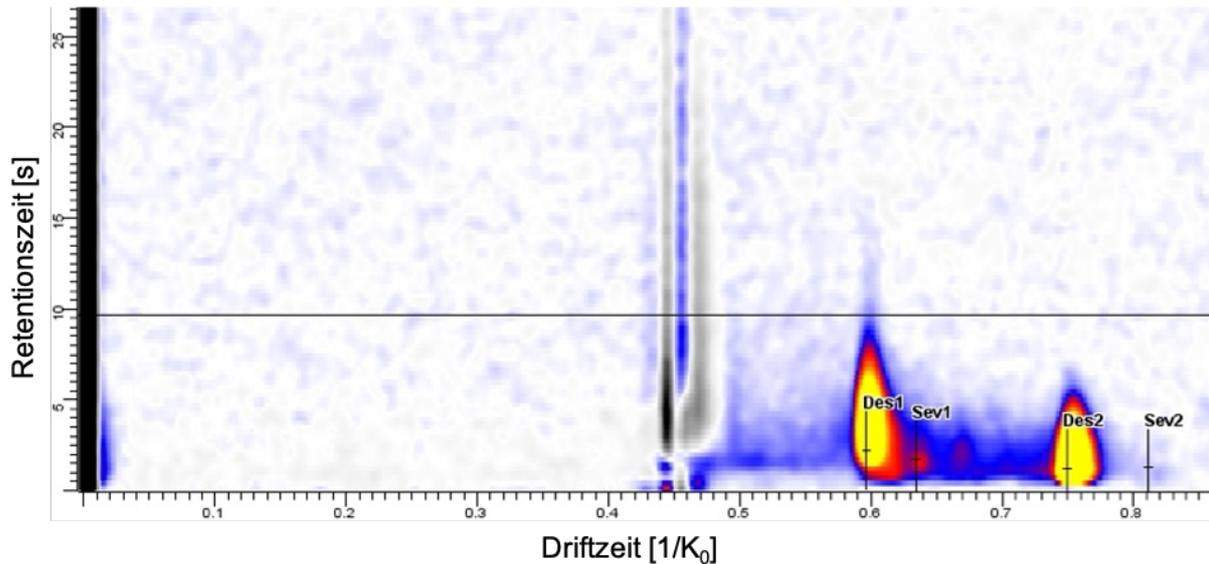


Abbildung 12 Zweidimensionales Spektrogramm in Visual Now

Graphisch erfolgte die Darstellung in einem Koordinatensystem, in dem auf der x-Achse die Driftzeit aufgetragen wurde und auf der y-Achse die Retentionszeit. Zur besseren Visualisierung wurden die unterschiedlichen Intensitäten farblich verschieden gewählt, wie in einer Heatmap. Gelb gibt eine hohe Intensität an, rot eine mittlere und blau eine niedrige. In Abbildung 12 ist exemplarisch ein solch zweidimensionales Spektrogramm mit den entsprechenden Signalen für Desfluran und Sevofluran zu sehen. Jede Einzelmessung der Versuchsreihe wurde analysiert. Um eine fortwährend gleiche Zuordnung der Peaks zu gewährleisten, wurde eine „Schablone“ (sog. Layer) erstellt und über die Spektrogramme gelegt. Die Kreuze sind die Layer entsprechend für Desfluran (Des1: Monomer Desfluran, Des2: Dimer Desfluran) und Sevofluran (Sev1: Monomer Sevofluran, Sev2: Dimer Sevofluran). Außerdem wurden nur Signale zwischen 0,05 V und 5 V berücksichtigt. Die untere Grenze wurde so festgelegt, dass sie über dem Fünffachen des Hintergrundrauschens des IMS-Signals lag. 5 V ist die obere Grenze, da hier die maximal mögliche Ionisation der Strahlenquelle erreicht ist.

3.12 Statistik

Die Statistik wurde mit Sigma Plot 12.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) berechnet und erstellt. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung) dargestellt. Die vorliegenden Daten wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf eine Normalverteilung hin überprüft. Vergleiche der Aufbereitungsverfahren zu einem bestimmten Zeitpunkt wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Oneway-ANOVA) durchgeführt, gefolgt von Bonferroni korrigierten multiplen paarweisen Vergleichen. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Nichtlineare Regressionen in einer exponentiellen Abklingfunktion mit drei Variablen stellten die beste mathematische Näherung an das Auswaschverhalten dar:

$$f(x) = y_0 + ae^{-bx}$$

Dabei entspricht $f(x)$ der Konzentration des jeweiligen volatilen Anästhetikums und x der Auswaschzeit.

4 Ergebnisse

4.1 Aufbereitungsverfahren

Desfluran und Sevofluran zeigten ähnliche Auswaschzeiten, um Konzentrationen von weniger als 5 ppm (5000 ppb) zu erzielen. Bei Desfluran wurde in Prozedere 1 und 2 (kein Austausch bzw. nur Beatmungsschläuche/-beutel) eine Zeit zwischen 90 bis 150 Minuten benötigt. Wohingegen in den Verfahren 3 bis 5 (mit Austausch von eingebauten Teilen) innerhalb von 0 bis 5 Minuten Konzentrationen unter 5 ppm erreicht wurden. Ähnliche Auswaschzeiten wurden für Sevofluran verzeichnet. In den Prozedere 1 und 2 betrug die Zeit zwischen 85 und 130 Minuten und für die Prozedere 3 bis 5 zwischen 0 und 5 Minuten.

Tabelle 6 Auswaschzeiten, um Konzentrationen < 5 ppm (5000 ppb) zu erreichen

Aufbereitungsverfahren	Zeit [min] bis Konzentration [Desfluran] < 5 ppm	Zeit [min] bis Konzentration [Sevofluran] < 5 ppm
1	115 ± 30 (95-150)	107 ± 20 (85-125)
2	103 ± 19 (90-125)	110 ± 20 (90-130)
3	3 ± 3 (0-5)	3 ± 3 (0-5)
4	3 ± 3 (0-5)	3 ± 3 (0-5)
5	0 ± 0 (0)	0 ± 0 (0)

Die Daten sind als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum) dargestellt.
Jedes Verfahren wurde dreimal durchgeführt.

Diese Zeiten verdeutlichen bereits den Vorteil der Prozedere mit einem Austausch von eingebauten Teilen wie Kreisteil und Ventilormembran. Um das beste Aufbereitungsverfahren zu ermitteln, beschränkten sich weitere Analysen daher auf die Prozedere 3 bis 5, welche jeweils den Austausch des Kreisteils und der Ventilormembran integriert hatten.

In Abbildung 13 und Abbildung 14 sind die Auswaschkurven zu sehen, die bereits als bessere Aufbereitungsverfahren identifiziert wurden. Prozedere 3 (gepunktete Linie) beinhaltete den Austausch von Beatmungsschläuchen/-beutel, Kohlendioxidabsorber, Kreisteil und Ventilormembran. Bei Prozedere 4 (gestrichelte Linien) wurden alle Teile wie in Prozedere 3 getauscht plus zusätzlich die Wasserfalle mit Probengasleitung der Kapnografie. In Prozedere 5 (durchgängige Linie) wurde zwischen dem Entfernen und Ersetzen von den gleichen Teilen wie in Prozedere 4 zusätzlich eine 10-minütige Spülung des Gerätes mit maximalem Frischgasfluss durchgeführt. Die nichtlineare Regression wurde unter

Verwendung der Mittelwerte der drei Messläufe von jedem Verfahren berechnet. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) beschreibt hierbei die Anpassungsgüte des Modells an die gemittelten Messwerte.

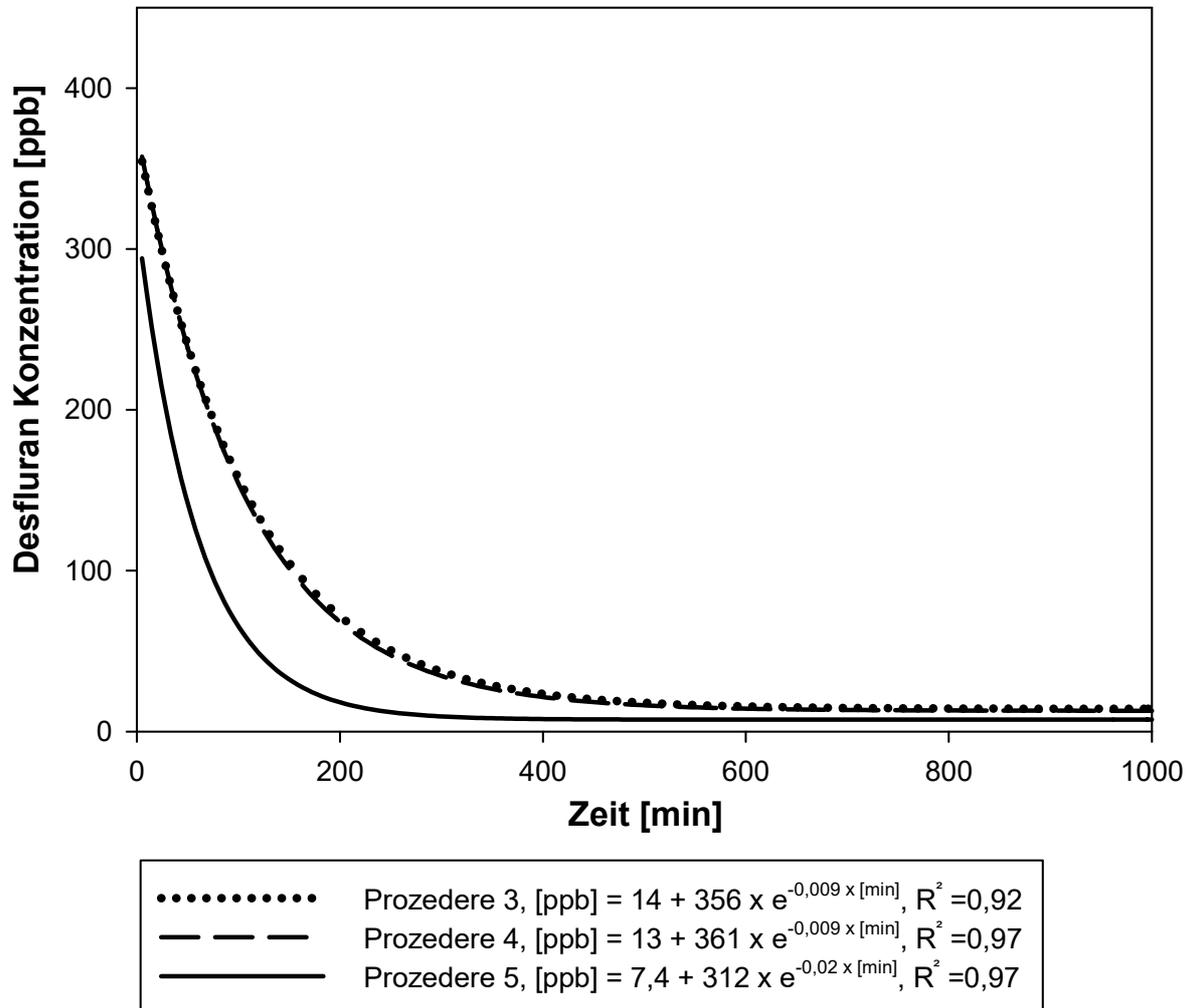


Abbildung 13 Auswaschkurve Desfluran - Aufbereitungsverfahren 3-5
(1 ppb = 0,001 ppm)

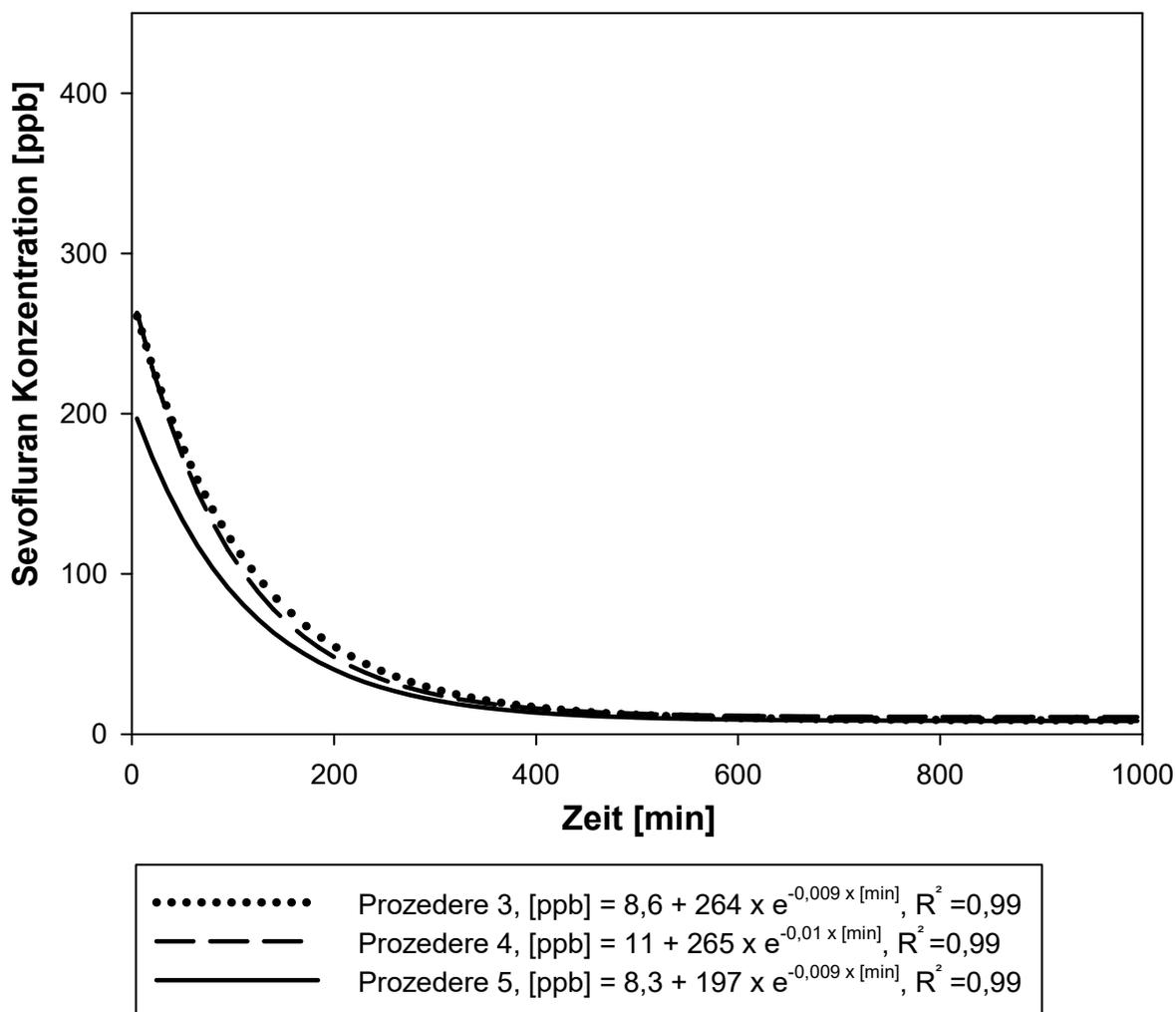


Abbildung 14 Auswaschkurve Sevofluran - Aufbereitungsverfahren 3-5
(1 ppb = 0,001 ppm)

Die Auswaschkurven verdeutlichen bereits den niedrigeren Verlauf der Restkonzentrationen in Prozedere 5, im Vergleich zu Prozedere 3 und 4. Das betraf vor allem die frühe Auswaschzeit und ließ sich für die beiden volatilen Anästhetika feststellen.

Um zur statistischen Signifikanz eine Aussage treffen zu können, wurden bestimmte Zeitpunkte der Messung betrachtet. Zu den angegebenen Auswaschzeitpunkten (vgl. Tabelle 7) waren die Restkonzentrationen von Desfluran bei Prozedere 5 signifikant niedriger als bei Prozedere 3 oder 4. Es konnte allerdings kein Unterschied zwischen Verfahren 3 und 4 beobachtet werden. Die Sevoflurankonzentrationen waren nach Prozedere 5 am niedrigsten, ohne hierbei statistische Signifikanz zu erreichen. Innerhalb der untersuchten Spülzeiten von 1000 Minuten, führte keines der Verfahren zu einem vollständig sauberen Anästhesiearbeitsplatz. Im Vergleich beider volatiler Anästhetika in den Aufbereitungsverfahren 3 bis 5, zeigte Prozedere 5 die niedrigsten Restkonzentrationen und wurde als das Beste befunden.

Tabelle 7 Restkonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten bei den Prozedere 3 bis 5

	Desfluran			Sevofluran		
Vergleich der Aufbereitungsverfahren						
Flow [l/min]	18					
Prozedere	3	4	5	3	4	5
10 min	383 ± 41*	320 ± 42 *	215 ± 32	366 ± 141	374 ± 134	268 ± 63
100 min	214 ± 92	244 ± 30 *	70 ± 6	112 ± 32	108 ± 24	75 ± 42
1000 min	28 ± 11*	22 ± 6	6 ± 2	8 ± 2	9 ± 2	7 ± 1

Daten dargestellt als Mittelwert ± SD.

* = p < 0,05 gegenüber Verfahren 5, Oneway-ANOVA, Mehrfachvergleiche Bonferroni korrigiert

4.2 Frischgaseinstellungen beim besten Aufbereitungsverfahren

Jeder Frischgasfluss von 1, 5 und 10 l/min wurde einmal nach der Durchführung des besten Aufbereitungsverfahrens 5, jeweils für Desfluran und Sevofluran, getestet. In Prozedere 5 wurde eine 10-minütige Spülsequenz zwischen dem Entfernen und Ersetzen aller Komponenten durchgeführt (vgl. Tabelle 5). Mit Beginn der Messphase führte ein Frischgasfluss von 10 l/min zu ähnlichen Konzentrationen wie bei 18 l/min. Vergleiche nach 10 Minuten zeigten, dass die Desflurankonzentrationen mit einem Frischgasfluss von 10 l/min 19-fach und die Sevoflurankonzentrationen 33-fach höher waren, als bei der Verwendung eines Frischgasflusses von 1 l/min. Ein Frischgasfluss von 5 l/min führte nach 10 Minuten für beide Anästhetika zu Konzentrationen unter 5 ppm. Die Konzentrationen waren jedoch immer noch bis zu 8-fach höher als bei 10 l/min (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8 Vergleich der Frischgasflusseinstellungen bei Prozedere 5

	Desfluran			Sevofluran		
Vergleich der Frischgasflussmenge						
Prozedere	5					
Flow [l/min]	1	5	10	1	5	10
10 min	2661	916	141	6707	1658	204
100 min	2297	345	72	5653	145	89
1000 min	72	41	13	3	5	5

Die Werte sind in ppb angegeben (1 ppb = 0,001 ppm).

Auch in den Auswaschkurven ist ersichtlich, dass niedrigere Frischgasflüsse für beide volatilen Anästhetika ein längeres Auswaschen bedeutete (vgl. Abbildung 15 und Abbildung 16),

insbesondere für Desfluran. Selbst nach 1000 Minuten ließen sich minimale, vermutlich ungefährliche Restkonzentrationen nachweisen.

Die Graphen sind auch hier durch eine nichtlineare Regression dargestellt und das Bestimmtheitsmaß (R^2) beschreibt die Anpassungsgüte des Modells an die gemittelten Messwerte.

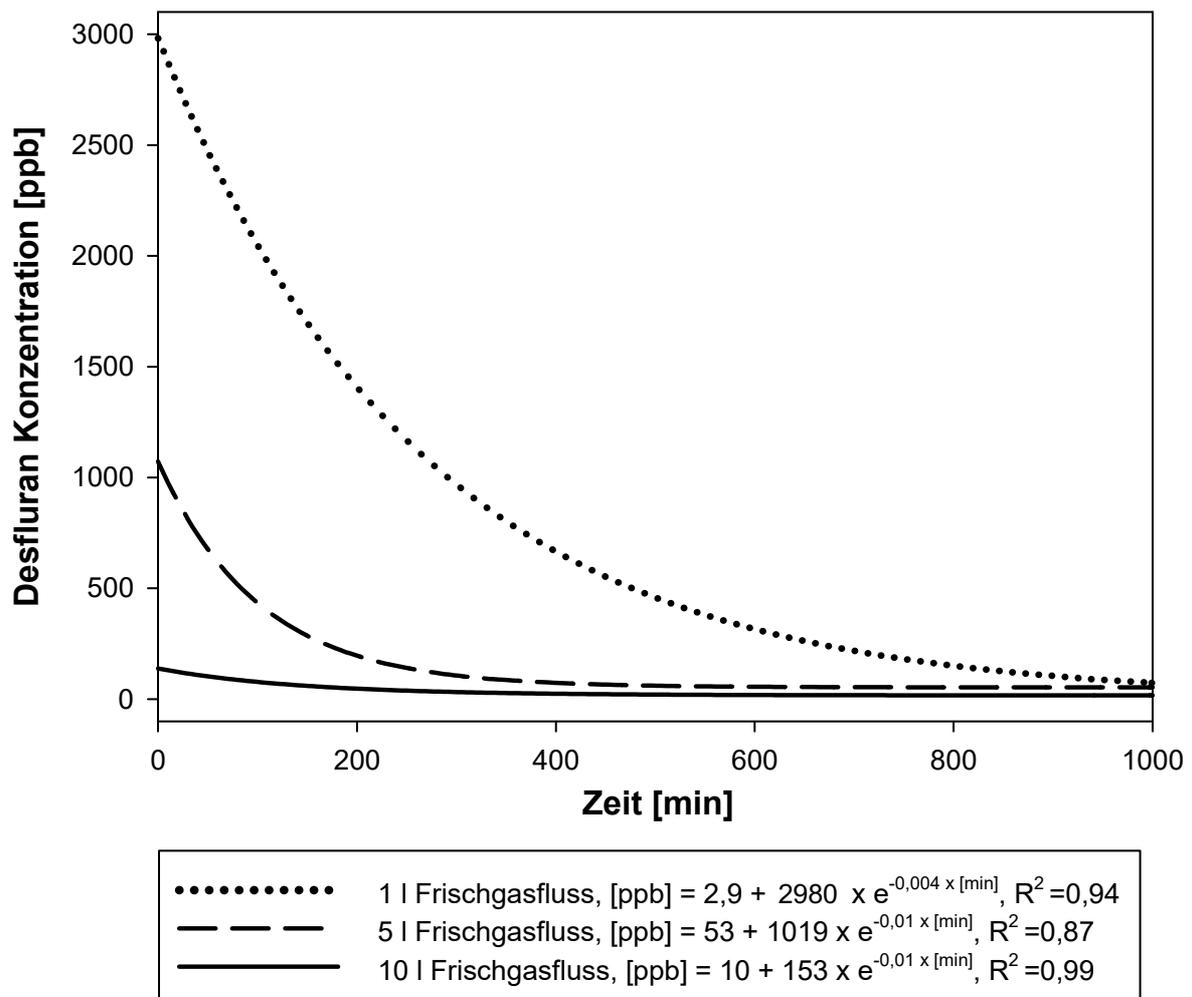


Abbildung 15 Auswaschkurve Desfluran - verschiedene Frischgasflusseinstellungen
(1 ppb = 0,001 ppm)

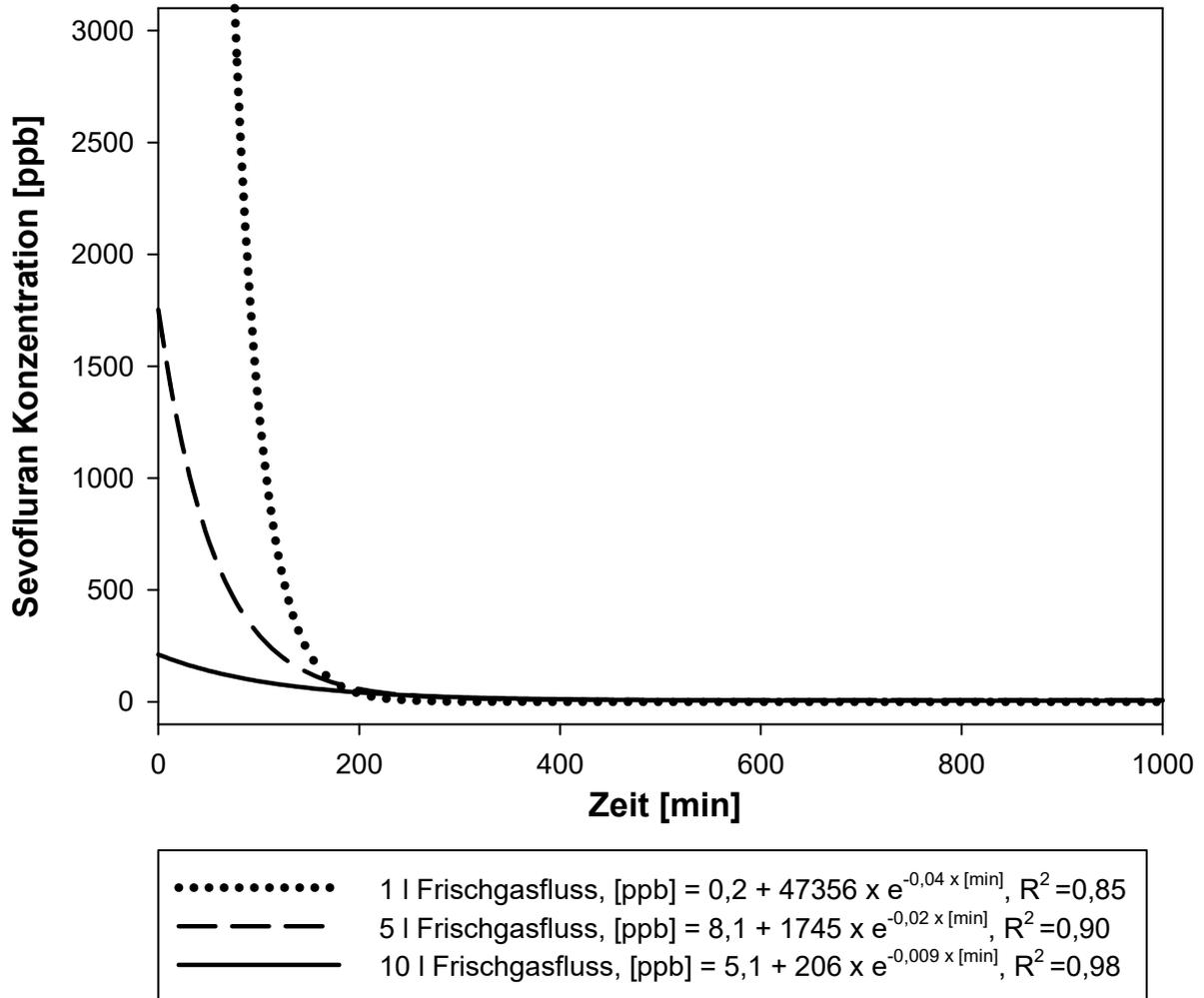


Abbildung 16 Auswaschkurve Sevofluran - verschiedene Frischgasflusseinstellungen
 (1 ppb = 0,001 ppm)

4.3 Aktivkohlefilter

Bei allen Anwendungen von Aktivkohlefiltern konnten ausnahmslos Konzentrationen unter 5 ppm für beide volatilen Anästhetika gemessen werden. Dies war bereits ab der ersten Messung erkennbar und setzte sich bis zur letzten Messung nach 24 Stunden fort. Die erste Messung erfolgte innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Einsetzen der Filter.

4.3.1 Vorbereitung bei Verdacht auf maligne Hyperthermie

Für das Aufbereitungsverfahren 5 wurde das Anästhesiegerät zusätzlich mit einem Aktivkohlefilter sowohl am inspiratorischen wie auch am expiratorischen Schenkel bestückt. Nach mehr als 24 Stunden war mit dieser Aufrüstung und der genutzten Analysetechnik kein flüchtiges Anästhetikum nachweisbar.

4.3.2 Notfallprozedere nach Herstellerangabe

Es wurde der notfallmäßige Einbau der Aktivkohlefilter entsprechend der Herstellerangaben simuliert. Innerhalb von 24 Stunden lagen die Desflurankonzentrationen zwischen 0,9 und 2 ppb (0,0009 bis 0,002 ppm) und die Sevoflurankonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze < 2,2 ppb (0,0022 ppm).

4.3.3 Einsatz eines Aktivkohlefilters

Selbst ein einzelner Filter am Y-Stück der Beatmungsschläuche, ohne andere Änderung (nur Austausch des Wärme- und Feuchtigkeitsfilters), reduzierte die Desflurankonzentrationen auf einen Bereich von 1 bis 1,8 ppb (0,001 bis 0,0018 ppm) und die Sevoflurankonzentrationen auf einen Bereich von 2,2 bis 5,6 ppb (0,0022 bis 0,0056 ppm) für 24 Stunden.

4.4 Komponenten innerhalb des Anästhesiearbeitsplatzes

Der Frischgasschlauch emittierte Restkonzentrationen von 1 ppb (0,001 ppm) Desfluran und 6,7 ppb (0,0067 ppm) Sevofluran. Die Ventilator membran emittierte 0,9 ppb (0,0009 ppm) Desfluran und 5,1 ppb (0,0051 ppm) Sevofluran. Die Restkonzentrationen im Inspirationsschenkel des Kreisteils betrugen 0,9 ppb (0,0009 ppm) für Desfluran und lagen für Sevofluran unter der Bestimmungsgrenze.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur optimalen Aufbereitung des Dräger Primus® durch Komponententausch, Frischgasflusseinstellungen und Aktivkohlefilter für MH-Patienten durchgeführt.

Folgende Erkenntnisse wurden aus der vorliegenden Fragestellung gewonnen:

1. Beim Wechsel aller austauschbaren Komponenten und 10-minütiger Spülsequenz werden die niedrigsten Restkonzentrationen detektiert.
2. Eine Frischgasflusseinstellung von 10 l/min fördert das schnelle Auswaschen von volatilen Anästhetika, vergleichbar effektiv wie ein maximaler Fluss von 18 l/min.
3. Bei allen in der Studie untersuchten Anwendungen der Aktivkohlefilter sind die detektierbaren Konzentrationen ausnahmslos unter 5 ppm.
4. Nicht austauschbare und autoklavierte Teile sondern Spuren von flüchtigen Anästhetika ab, allerdings weit unter der Grenze von 5 ppm.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das beste präoperative Aufbereitungsverfahren des Anästhesiearbeitsplatzes für Patienten mit maligner Hyperthermie zu finden, die beste Frischgasflusseinstellung und die Effektivität von Aktivkohlefiltern zur Vermeidung emittierter Restkonzentrationen volatiler Anästhetika aus dem Dräger Primus® zu untersuchen.

5.1 Verwendung der Ionenmobilitätsspektrometrie

Die Technik der Ionenmobilitätsspektrometrie ermöglicht die Messung bis zu einem Teil pro Billion, wohingegen frühere Studien lediglich Messungen bis zu einem Teil pro Million beschreiben [40]. Der Messbereich der Studie (1-7000 ppb) begann dort, wo frühere Studien endeten. Dies ermöglichte eine sehr genaue Unterscheidung zwischen den verschiedenen Aufbereitungsverfahren. Da es keinen genauen Grenzwert gibt, ab welchen Werten eine maligne Hyperthermie ausgelöst wird, bleibt die Frage offen, ob eine solche sensible Messtechnik überhaupt von Nöten ist. Diese Spuren lösen möglicherweise keine maligne Hyperthermiekrise aus, aber maximale Sicherheit kann letztlich nur ein Arbeitsplatz bieten, der komplett frei von Emissionen volatiler Anästhetika ist. Das beste Aufbereitungsverfahren für den Dräger Primus® führte nicht zu einem vollständig emissionsfreien Anästhesiearbeitsplatz, auch nach 16 Stunden Spülzeit nicht. In der Erweiterung der Versuchsreihe lieferte dieses Ergebnis erst der Einsatz von Aktivkohlefiltern in Kombination mit dem besten Aufbereitungsverfahren. Gleiche Ergebnisse können lediglich durch den Einsatz eines Gerätes erzielt werden, welches noch nie in Kontakt mit volatilen Anästhetika kam.

5.2 Eigenschaften von Desfluran und Sevofluran

Möglichst nahe am Klinikalltag wurde während der Priming-Phase eine MAC₅₀-Konzentration für Desfluran von 7% und Sevofluran von 2,5% eingestellt. Die Dosierungen der beiden Medikamente wurden mit tendenziell leicht höheren MAC₅₀-Werten gewählt. Zum einen gibt der MAC₅₀-Wert lediglich an, dass 50% der Patienten nicht mehr auf einen definierten chirurgischen Reiz mit einer Abwehrreaktion reagieren. Er stellt keine Größe zur klinischen Steuerung der Anästhesie dar, sondern ist eine Maßzahl zur Vergleichbarkeit der Potenz verschiedener Inhalationsanästhetika. Zum anderen entwickeln häufiger jüngere Menschen eine maligne Hyperthermie und bei ihnen sind höhere MAC₅₀-Konzentrationen zur Inhalationsanästhesie nötig [61]. Mit der Wahl tendenziell höherer Werte konnte außerdem sichergestellt werden, dass der Anästhesiearbeitsplatz auf jeden Fall ausreichend

kontaminiert wurde und stellte somit das schlimmste Szenario dar. Weiterhin orientierten wir uns zur besseren Vergleichbarkeit der Studie an MAC₅₀-Werten ähnlicher Untersuchungen mit anderen Geräten oder Messverfahren [34,57].

Durch diese Auswahl der Konzentrationen, lag für Desfluran eine initial fast dreifach höhere Grundierungskonzentration im Vergleich zu Sevofluran vor. Trotzdem zeigten sich in unserer Studie vergleichbare Auswaschprofile für Desfluran und Sevofluran.

Kim et al. [34] zeigten längere Auswaschzeiten für Desfluran als für Sevofluran an Anästhesiearbeitsplätzen von GE Healthcare (Madison, WI, USA) bei identischen MAC₅₀-Werten zu unserer Studie. Sie begründeten das längere Auswaschverhalten für Desfluran mit der höheren Priming-Konzentration und dem höheren Dampfdruck mit daraus resultierender höherer Menge an Desfluran Molekülen in der Gasphase. Sevofluran hat einen Dampfdruck von 157 mmHg im Vergleich zu Desfluran mit 700 mmHg. Ein weiterer Unterschied lag im Austausch der Komponenten. Sie tauschten lediglich die Einmalmaterialien des Beatmungskreislaufes und interne Bauteile wurden beibehalten. In diesem Vergleich wird bereits deutlich, dass der Anästhesiearbeitsplatz und jeglicher Austausch von Komponenten ebenfalls Variablen darstellen, die Einfluss auf das Auswaschverhalten nehmen.

Im Gegensatz dazu zeigten Targ et al. [67] ein schnelleres Auswaschen von Desfluran als von Sevofluran. Hierfür setzten sie zur besseren Vergleichbarkeit gleiche MAC₅₀-Werte für Sevofluran und Desfluran fest. Sie beschrieben, dass Desfluran einen niedrigeren Plastik- / Gasverteilungskoeffizienten hat, sprich eine niedrigere Löslichkeit in Plastikbestandteilen. Wegen der Weiterentwicklung in der Kunststoffproduktion ist fraglich, ob diese Studie aus dem Jahr 1989 auf neuere Plastikkomponenten ebenfalls angewendet werden darf. Neuere Studien zur Löslichkeit volatiler Anästhetika in Plastikbestandteilen wurden allerdings nicht gefunden.

Weiterhin stellten Petroz und Lerman [56] in ihrer Studie mit Halothan und Isofluran an zwei unterschiedlichen Geräten fest, dass nicht alleine die Löslichkeit des Anästhetikums in Plastikkomponenten, Rückschlüsse auf das Auswaschverhalten zulassen. Sie postulierten, dass das Auswaschverhalten nicht vom volatilen Anästhetikum abhängig ist, sondern vom Aufbau des Narkosegerätes. Ein Faktor, der bereits im Vergleich zur Studie Kim et al. [34] in Betracht gezogen wurde.

Außerdem untersuchten Petroz und Lerman [56] den Einfluss der Primingdauer eines Anästhesiearbeitsplatzes in Abhängigkeit zum Auswaschverhalten. Sie kamen zu dem Schluss, dass zunehmend die Teile des Beatmungskreislaufes (Kreisteil mit Ventilatormembran, Kohlendioxidabsorber, Beatmungsschläuche) während der längeren Exposition von zwölf Stunden volatile Anästhetika absorbierten. Die große Oberfläche aus Gummi- bzw. Plastikkomponenten wurde als Reservoir für Restemissionen verantwortlich gemacht.

Die Primingdauer mit zwei Stunden in der vorliegenden Studie wurde nicht weiter variiert. Zum einen da bereits nach der Zwischenauswertung der verschiedenen Aufbereitungsprozedere ein Wechsel aller Komponenten als bedeutend besser abschnitt. Durch den vollständigen Austausch der Einmalmaterialien und wechselbaren Bauteile, konnte dieser Einfluss damit weitestgehend aufgehoben werden. Zum anderen wegen der besseren Vergleichbarkeit zu anderen Studien, die ebenfalls eine Primingdauer von zwei Stunden nutzten [11,12,57].

Zusammenfassend lassen die verfügbaren Daten darauf schließen, dass höhere Konzentrationen an Desfluran, die zur Durchführung der Anästhesie benötigt werden, die Beatmungsteile sättigen. Dies scheint sogar die geringere Löslichkeit in Teilen des Atemkreislaufs aufzuwiegen bis zu überwiegen und führt daher zu längeren Auswaschzeiten. Unter klinischen Bedingungen hatte das Auswaschen von Desfluran keinen relevanten Vorteil gegenüber dem von Sevofluran.

5.3 Bewertung verschiedener Aufbereitungsverfahren

Alle Aufbereitungsverfahren, die einen sofortigen Wechsel des Kreisteils und der Beatmungsmembran beinhalteten, führten unmittelbar nach der Aufbereitung (innerhalb von maximal 30 Sekunden nach der Präparation) zu Restkonzentrationen unter 5 ppm für jedes Anästhetikum. Bereits Beebe und Sessler [5] beschrieben in 1988 durch Ersetzen aller Komponenten am Ohio Modulus® den größten Effekt zu erzielen. Allerdings nutzten sie Halothan und Isofluran als volatile Anästhetika. Crawford et al. [12] kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass der Austausch mit autoklavierten internen Elementen noch effektiver als Spülen ist.

Das Auswaschen wurde beschleunigt mit einer zusätzlichen Spülzeit von 10 Minuten zwischen dem Entfernen und dem Zusammenbau aller austauschbaren Teile des Beatmungskreislaufs. Unsere Ergebnisse stimmen mit Crawford et al. [12] überein. Sie beschrieben bereits eine deutliche Reduktion von Isofluran nach Ersetzen des Kreisteils und der Beatmungsmembran am Dräger Primus® nach ungefähr 3 Minuten. Es wurde allerdings keine Spülsequenz integriert. Ihre Aufbereitung ähnelte unserem Prozedere 5. Sie bezeichneten die Zeit bis zum Erreichen einer Konzentration unter 5 ppm als frühes Auswaschverhalten. In der vorliegenden Testreihe ist diese frühe Phase vergleichbar mit der Spülsequenz, um unter 5 ppm zu gelangen. Prinzhausen et al. [57] berichteten über viel längere mittlere Auswaschzeiten für Sevofluran (65 Minuten) um Konzentrationen unter 5 ppm zu erreichen. Der Hauptunterschied scheint darin zu liegen, dass Prinzhausen et al. [57] auf einen Austausch der Beatmungsmembran während der Vorbereitung verzichteten und lediglich mit einem Frischgasfluss von 10 l/min spülten. Cottron et al. [11] gaben auch lange Auswaschzeiten für Sevofluran bei einem Median von 42 Minuten an, um Konzentrationen unter 5 ppm zu

erreichen. Der Frischgasfluss mit 18 l/min war identisch mit dem Ansatz dieser Studie, aber auch hier wurde die Membran des Beatmungsgeräts offensichtlich nicht gewechselt. Studien zum Auswaschverhalten von Desfluran am Dräger Primus® wurden nicht gefunden.

Die verfügbaren Daten legten daher nahe, dass das Ersetzen aller austauschbaren Teile des Beatmungskreislaufs entscheidend ist, um das Auswaschen zu beschleunigen. Unsere Ergebnisse zeigten weiterhin, dass zusätzliche 10 Minuten Spülen zwischen Entfernen und Zusammenbauen der wechselbaren Teile, die verbleibenden Konzentrationen an flüchtigen Anästhetika weiter reduzieren.

5.4 Bewertung verschiedener Frischgasflussraten

Das Auswaschen nach dem besten Aufbereitungsprozedere war mit einem Frischgasfluss von 10 l/min erheblich schneller als mit 1 oder 5 l/min. Eine Erhöhung des Flusses auf 18 l/min beschleunigte das Auswaschen allerdings nicht weiter. Frühere Studien, die den Einfluss des Frischgasflusses auf das Auswaschverhalten volatiler Anästhetika am Dräger Primus® untersuchten, trennten das Auswaschen in zwei Phasen auf [12,57]. Ein hoher Frischgasfluss wurde für die frühe Auswaschphase genutzt, um niedrige Konzentrationen zu erreichen. Nach dem Erreichen niedriger Konzentrationen (< 5 ppm) wurde der Frischgasfluss wieder reduziert und anschließend wurden die Konzentrationen der späten Auswaschphase beobachtet. In unserer Studie hatten wir durch die Integration einer Spülsequenz, bereits zu Beginn niedrige Konzentrationen unter 5 ppm. Diese Spülphase ist gleichzusetzen mit der frühen Auswaschphase wie bei Prinzhausen et al. [57] und Crawford et al. [12]. Bei beiden ergaben sich in der späten Auswaschphase jedoch signifikante Anstiege der Konzentrationen nach Umstellung auf niedrigere Durchflussraten. In unserer Studie konnten wir keinen Wiederanstieg der Konzentrationen verzeichnen, allerdings ergab ein Frischgasfluss von 10 l/min die niedrigsten Werte. Aus diesem Grund sollte ein Frischgasfluss von 10 l/min nach Vorbereitung der Maschine und während der Narkose verwendet werden.

5.5 Bewertung von Aktivkohlefiltern

In früheren Studien, an älteren Modellen von Anästhesiegeräten, war der Einsatz von Aktivkohlefiltern der Erhöhung des Frischgasflusses kaum überlegen. Reber et al. [58] beschrieben 1993 lediglich eine Zeitersparnis von rund 14 Sekunden beim Auswaschen. An neueren Geräten mit komplexerer Technik ließen sich wieder längere Auswaschzeiten von volatilen Anästhetika beobachten [11,29,76] und der Einsatz von Aktivkohlefiltern wurde nochmals neu betrachtet.

Die empfohlenen reinen Spülzeiten variieren je nach Hersteller zwischen 10 und 120 Minuten [33], um sichere Konzentrationen unter 5 ppm zu liefern. Der Arbeitsplatz ist dennoch nicht komplett frei an Restemissionen volatiler Anästhetika. Unser optimales Aufbereitungsverfahren kombiniert mit zwei Aktivkohlefiltern ließ keinen Nachweis an volatilen Anästhetika detektieren, selbst bei Konzentrationen von einem Teil pro Billion. Die Ergebnisse der Studie sind im Allgemeinen konsistent zu Neira et al. [53]. Sie zeigten bereits am Dräger Zeus®, dass der Einbau von Aktivkohlefiltern zusätzlich zur Arbeitsplatzvorbereitung effektiver war.

In diesem Fall der Vorbereitung für eine elektive Operation stellt die Zeit keinen limitierenden Faktor dar. Durch Spülen und Austausch der Komponenten, kann den Forderungen nach einem sicheren Anästhesiarbeitsplatz ohne Einbau von Aktivkohlefiltern nachgekommen werden. Ein Filterpaar verursacht einen Kostenpunkt von ungefähr 90 Euro und es kann nicht nachgewiesen werden, dass die Verwendung einen zusätzlichen Nutzen für den Patienten bringt. Aus diesem Grund sollte der Einbau der Filter unter Berücksichtigung der Kosten- / Nutzenabwägung in diesem Setting kritisch hinterfragt werden.

Anders gestaltet sich die Frage nach der Effektivität der Filter, wenn nicht ausreichend Zeit zur Arbeitsplatzaufbereitung vorhanden ist oder keine triggerfreie Maschine vorgehalten werden kann. Die erste Studie, in der zugelassene Aktivkohlefilter von der FDA verwendet wurden, ergab eine sofortige Verringerung der flüchtigen Anästhetika innerhalb von 2 Minuten und lieferte Konzentrationen unter 5 ppm für mindestens 60 Minuten [9]. Das Notfallprozedere nach Herstellerangabe (90 Sekunden Spülsequenz und Austausch der Beatmungsschläuche) ähnelte diesem Versuchsaufbau. Es kam zur sofortigen Reduktion (innerhalb von maximal 30 Sekunden) an flüchtigen Anästhetika unter 5 ppm für sogar 24 Stunden. Birgenheier et al. [9] wechselten ebenfalls die Beatmungsschläuche, allerdings wurde keine Spülsequenz von 90 Sekunden beschrieben. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit den vorab beschriebenen Studienergebnissen überein, nach 2 Minuten sichere Konzentrationen messen zu können.

Weitere Studien zeigten die Verringerung der Restkonzentrationen unter 5 ppm durch Filterplatzierungen über 12 Stunden [8] und sogar bis zu 24 Stunden [69]. Thoben et al. [69] beschrieben sichere Konzentration über 24 Stunden, sogar bei 1 l/min Frischgasfluss für beide volatilen Anästhetika.

Aufgrund der bisher üblichen Therapieempfehlungen (S1-Leitlinie, Therapie der malignen Hyperthermie 2018) während einer MH-Krise einen hohen Frischgasfluss von 10 l/min einzustellen, hielten wir diese Flusseinstellung auch nach Einbau der Aktivkohlefilter bei. Zudem sollte hiermit einem möglichen Reboundeffekt nach Frischgasflussreduzierung entgegengewirkt werden. Der Hersteller empfiehlt jedoch nach den 90 Sekunden Spülsequenz, Platzierung der Aktivkohlefilter und Einbau eines neuen Atemschlauchsystems,

den Frischgasfluss auf größer gleich 3 l/min zu reduzieren. Eine weitere differenzierte Betrachtung von verschiedenen Frischgasflusseinstellungen nach Verwendung der Aktivkohlefilter erfolgte in der vorliegenden Studie nicht. Toben et al. [69] bestätigten am Dräger Primus®, dass bei Gebrauch von Aktivkohlefiltern während der Narkose, ein Frischgasfluss von 3 l/min sichere Restemissionen von unter 5 ppm lieferte. Unsere Ergebnisse decken sich hinsichtlich der Funktionalität der Aktivkohlefilter, sichere Werte über 24 Stunden im experimentellen Versuchsaufbau zu liefern.

Bilmen und Gillies [8] konnten in ihrem Versuch durch Platzierung nur eines Aktivkohlefilters im inspiratorischen Schenkel sichere Konzentrationen über 12 Stunden zeigen. In unserer Versuchsreihe wurde der Aktivkohlefilter allerdings am Y-Stück platziert. Dies führte zur Erweiterung von früheren Studienergebnissen, da die Anwendung eines einzelnen Aktivkohlefilters am Y-Stück genauso effektiv war, wie die empfohlene Verwendung, die den Austausch von Atemschläuchen und -beutel, sowie die Platzierung von zwei Filtern am inspiratorischen und expiratorischen Schenkel des Kreisteils umfasste [50].

Sakata and Orr [63], stellvertretend für die Herstellerfirma der untersuchten Aktivkohlefilter, merkten jedoch als Reaktion auf die Publikation der vorliegenden Studie an, dass während einer malignen Hyperthermiekrise der Patient, die Hauptquelle für Restemissionen von volatilen Anästhetika darstellt. Durch die Positionierung des Aktivkohlefilters am Y-Stück käme es in diesem Setting zur vermehrten Reflexion der Inhalationsanästhetika. Da die Reflexion flüchtiger Anästhetika durch Vapor-Clean™-Filter nicht Teil dieser ursprünglichen Untersuchung war, führten wir diesbezüglich eine Folgeuntersuchung durch. Diese Analyse zeigte, dass ein am Y-Stück positionierter Vapor-Clean™-Filter flüchtige Anästhetika stark reflektierte [51]. Durch die Platzierung eines Aktivkohlefilters im Rahmen einer malignen Hyperthermiekrise könnte somit das Auswaschen volatiler Anästhetika verlangsamt und die Krise möglicherweise verschlimmert werden.

Für die Vorbereitung eines Anästhesiearbeitsplatzes stellt ein einzelner Filter dennoch eine effektive Möglichkeit dar, den Patienten vor Restemissionen des Anästhesiegerätes zu schützen. Um Verwirrungen über die unterschiedliche Filterpositionierung mit zwei verschiedenen Aufbereitungsverfahren (präoperativer Gebrauch im Gegensatz zum intraoperativen Gebrauch) vorzubeugen, ist eine Standardisierung sinnvoll. Der beste Ansatz bleibt also die Positionierung von Aktivkohlefiltern jeweils im inspiratorischen und expiratorischen Schenkel des Kreissystems des Anästhesiegerätes [51].

5.6 Bewertung der Emissionen in den Komponenten des Anästhesiearbeitsplatzes

Das optimale Vorbereitungsprozedere mit Spülung reduzierte drastisch die Emission der Anästhetika, aber die Restkonzentrationen blieben auch nach 16 Stunden Spülung nachweisbar. Scheinbarer Grund waren die nicht austauschbaren und autoklavierten Komponenten, die weiterhin Restemissionen freisetzen.

Die Adhäsion volatiler Anästhetika an Plastikkomponenten wurde von Targ et al. [67] bereits beschrieben und betrifft natürlich auch die fest verbauten Bauteile innerhalb des Anästhesiearbeitsplatzes. In Studien werden moderne Narkosegeräte mit komplexer Konstruktion und vermehrtem Einbau von Plastik- und Gummibestandteilen mit zunehmend längeren Auswaschzeiten in Zusammenhang gebracht, im Vergleich zu älteren Bauarten [33,56]. Durch verschiedenartige Materialien und Bauweisen der Anästhesiearbeitsplätze können so auch die Auswaschzeiten variieren. Ein direkter Vergleich unterschiedlicher Geräte sollte deswegen immer differenziert betrachtet werden, auch wenn offensichtlich alle gleichen Teile gewechselt wurden.

Bereits in früheren Studien mit anderen volatilen Anästhetika und Narkosegeräten wie bei Beebe und Sessler [5] oder Crawford et al. [12] wurde der größte Effekt bei Austausch aller Komponenten beschrieben. In Übereinstimmung zu vorliegender Studie half Autoklavieren zwar bei der Reduzierung von Restkonzentrationen im Kreisteil und in der Ventilormembran, führte jedoch nicht zur vollständigen Elimination.

Der Frischgasschlauch emittierte hierbei die höchsten Konzentrationen, vermutlich aufgrund seiner Platzierung als Verbindungsstück zwischen Verdampfer und Kreissystem. In der Studie von Petroz und Lerman [56] wird bereits der Einfluss von intern verbauten Komponenten auf das Auswaschverhalten volatiler Anästhetika untersucht. Sie verglichen ein neueres Gerät mit internen Plastik- und Gummikomponenten mit einem Gerät ohne interne Gummibestandteile. Das Auswaschen an dem älteren Narkosegerät ist deutlich schneller. Bei genauerer Betrachtung des neuen Gerätes lieferte ein Frischgasfluss von 10 l/min das beste Ergebnis. Eine Reduktion auf 5 l/min Frischgasfluss im Verlauf zeigte ein Wiederanstieg. Wir stimmen in unserer Versuchsreihe damit überein, dass scheinbar ein Frischgasfluss von 10 l/min sich am positivsten auf das Auswaschen der internen Komponenten auswirkt.

Es ist zwar unwahrscheinlich, dass Teile pro Milliarde verbleibende Anästhesiekonzentrationen eine maligne Hyperthermie auslösen. Es lässt sich allerdings auch nicht abschließend klären, da es lediglich eine Studie an prädisponierten Schweinen gibt, die einen vermutlich sicheren Grenzwert von unter 5 ppm für Halothan beschreibt [44]. Diese Studie gilt als Grundlage jeglicher weiterer Betrachtungen in Untersuchungen und wurde auf alle volatilen Anästhetika erweitert. Abschließend lässt sich festhalten, Autoklavieren hilft und

ein Frischgasfluss von 10 l/min scheint das Auswaschen aus intern fest verbauten Teilen positiv zu beeinflussen. Dadurch lässt sich kein Reboundeffekt beobachten. Um eine sichere Exposition gegenüber flüchtigen Anästhetika vollständig zu vermeiden, müssen Aktivkohlefilter verwendet oder ein niemals exponierter „dampffreier“ Anästhesiarbeitsplatz vorgehalten werden.

5.7 Limitationen der Studie

Erste Tests vor Abschluss des Studiendesigns zeigten bereits, dass die Beatmung einer Testlunge kritisch betrachtet werden muss. Es diene lediglich der Simulation eines Patienten. Das Auswaschverhalten an einer Testlunge kann nicht gleichgesetzt werden mit den Eigenschaften und dem Verhalten einer menschlichen Lunge. Außerdem stellt der Patient letztlich die größte Hauptemissionsquelle während einer malignen Hyperthermiekrise dar und kann nicht in einem Versuchsaufbau abgebildet werden. Aus diesem Grund beziehen sich unsere Untersuchungen auch überwiegend auf die Frage nach dem besten Aufbereitungsverfahren im präoperativen Setting. In unserem Notfallprozedere konnten wir zeigen, dass Aktivkohlefilter effektiv Restemissionen reduzierten und auch unter standardisierten Bedingungen über 24 Stunden kein Rebound oder Sättigung beobachten ließen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass unsere Studie nur an einem Anästhesiarbeitsplatz (Dräger Primus®) durchgeführt wurde. Abweichungen zu anderen Geräten sind aufgrund verschiedener Bauweisen möglich.

Frühere Studien bezogen sich auf eine Zielkonzentration von 5 ppm zur Aufbereitung des Anästhesiarbeitsplatzes [11,12,57]. Dieser Grenzwert basiert auf Grundlage einer einzigen Studie mit Halothan an MH-disponierten Schweinen [44]. Die Studie wurde nie komplett veröffentlicht, lediglich als Zusammenfassung der Ergebnisse. In den Malignen Hyperthermie Vereinigungen hat sich dieser Schwellenwert trotz fehlender Evidenz etabliert.

Weiterhin wird das Auswaschverhalten der volatilen Anästhetika immer auf Grundlage der tatsächlichen Konzentrationen ohne Berücksichtigung der Triggerpotenzen verglichen. Eine ebenfalls an MH-prädisponierten Schweinen durchgeführte Studie ergab, dass Halothan schneller als Isofluran und Desfluran eine MH-Krise auslöst [75]. Diese Studie orientierte sich bereits an klinisch gebräuchlichen MAC₅₀-Einstellungen für Desfluran 7% und Halothan 1%. Trotzdem entwickelten die Schweine unter Halothan schneller eine MH als mit Desfluran, obwohl die effektive Konzentration von Desfluran viel höher war.

Daten aus dem nordamerikanischen Register für maligne Hyperthermie deuteten eine geringere Triggerpotenz von Desfluran gegenüber Sevofluran an [70]. Jedes volatile

Anästhetikum hat einen eigenen Grenzwert, ab wann es eine maligne Hyperthermiekrise auslöst. Eine Bestimmung ist aus ethischen Gründen nicht möglich.

Um eine erste Selektion der Vorbereitungsverfahren zu treffen und eine Vergleichbarkeit zu früheren Untersuchungen zu ermöglichen, nutzten wir den in der Literatur üblichen Grenzwert von 5 ppm.

5.8 Schlussfolgerung

Die optimale Vorbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes am Dräger Primus® für prädisponierte Patienten mit maligner Hyperthermie muss differenziert betrachtet werden. Unterschieden werden elektive Eingriffe mit ausreichend Vorbereitungszeit und Notfallsituationen, für welche das Narkosegerät möglichst zeitnah zur Verfügung stehen muss. Das beste präoperative Vorbereitungsverfahren umfasst eine 10-minütige Spülung mit über 10 l/min Frischgasfluss zwischen dem Entfernen und dem Zusammenbau aller Teile des Beatmungskreislaufes und kommt aufgrund des damit verbundenen Zeitaufwandes am ehesten für elektive Anästhesien in Frage.

In Notfällen bei Verdacht auf eine maligne Hyperthermiekrise oder bei einer dringlichen Anästhesie von prädisponierten Patienten ist die Verwendung von Aktivkohlefiltern zu empfehlen. Die erste Option (Verwendung nach Herstellerangabe) umfasst das Ersetzen von Atemschläuchen und -beutel sowie das Einsetzen von zwei Aktivkohlefiltern an den jeweils inspiratorischen und expiratorischen Schenkel. Eine alternative Option wäre die Platzierung eines einzelnen Aktivkohlefilters am Y-Stück, was schnell, kostengünstig und gleichermaßen effektiv wäre. Dieses Verfahren ist jedoch eine Off-Label-Verwendung und darf nur im Rahmen einer Aufbereitung eines Narkosegerätes zum Schutz des Patienten vor volatilen Anästhetika benutzt werden. Während einer malignen Hyperthermiekrise ist unbedingt die Vorgabe des Herstellers mit entsprechender Platzierung von zwei Aktivkohlefiltern im jeweils inspiratorischen und expiratorischen Schenkel zu befolgen. Hier würde ein Filter am Y-Stück volatile Anästhetika reflektieren und so das Abfluten volatiler Anästhetika aus dem Patienten verzögern. Sowohl bei der präoperativen Vorbereitung des Anästhesiearbeitsplatzes als auch bei der Verwendung von Aktivkohlefiltern sollte ein Frischgasfluss von 10 l/min verwendet werden. Am effektivsten und mit der höchsten Patientensicherheit ist die Kombination des besten Aufbereitungsverfahrens mit anschließender Aufrüstung mit Aktivkohlefiltern oder gleich die Benutzung eines Anästhesiegerätes, welches noch nie flüchtigen Anästhetika ausgesetzt war.

Kürzlich nach der Publikation der vorliegenden Arbeit im Journal *Acta Anesthesiologica* [20] wurde diese Einschätzung in der „Konsensus-Leitlinie der Europäischen Malignen Hyperthermie Gruppe zum perioperativen Management von Patienten mit vermuteter oder

nachgewiesener Veranlagung zur malignen Hyperthermie“ im Oktober 2020 aufgenommen [20].

6 Literaturverzeichnis

1. Air Liquide (2020) Air Liquide-Labor Analytik-Katalog. URL: <https://produkte.airliquide.de/inc/dokument.php/standard/1101/AirLiquide-LaborAnalytik-Katalog-DE-V2-0.pdf>
2. Albrecht FW, Maurer F, Müller-Wirtz LM, Schwaiblmair MH, Hüppe T, Wolf B, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Fink T (2020) Exhaled Volatile Organic Compounds during Inflammation Induced by TNF- α in Ventilated Rats. *Metabolites* 10:245
3. Baumbach JI (2006) Process analysis using ion mobility spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 384:1059–1070
4. Baumbach JI (2009) Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *Journal of Breath Research* 3:034001
5. Beebe JJ, Sessler DI (1988) Preparation of Anesthesia Machines for Patients Susceptible to Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology* 69:395–400
6. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2017) *Physiologie*. 3. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
7. Besa V, Teschler H, Kurth I, Khan AM, Zarogoulidis P, Baumbach JI, Sommerwerck U, Freitag L, Darwiche K (2015) Exhaled volatile organic compounds discriminate patients with chronic obstructive pulmonary disease from healthy subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:399–406
8. Bilmen JG, Gillies RI (2014) Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 42:51–58
9. Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, Orr J (2011) Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 112:1363–1370
10. Borsdorf H, Mayer T, Zarejousheghani M, Eiceman GA (2011) Recent Developments in Ion Mobility Spectrometry. *Applied Spectroscopy Reviews* 46:472–521
11. Cottron N, Larcher C, Sommet A, Fesseau R, Alacoque X, Minville V, Fourcade O, Kern D (2014) The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. *Anesth Analg* 119:67–75
12. Crawford MW, Prinzhausen H, Petroz GC (2007) Accelerating the washout of inhalational anesthetics from the Dräger Primus anesthetic workstation: effect of exchangeable internal components. *Anesthesiology* 106:289–294

13. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD (1962) Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 34:395–396
14. Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB (1998) The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 86:414–421
15. Fink T, Wolf A, Maurer F, Albrecht FW, Heim N, Wolf B, Hauschild AC, Bödeker B, Baumbach JI, Volk T, Sessler DI, Kreuer S (2015) Volatile organic compounds during inflammation and sepsis in rats: a potential breath test using ion-mobility spectrometry. *Anesthesiology* 122:117–126
16. Girard T, Bandschapp O (2019) Maligne Hyperthermie. *AnästH Intensivmed* 135–143
17. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F (2010) Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *British Journal of Anaesthesia* 105:417–420
18. Handa H, Usuba A, Maddula S, Baumbach JI, Mineshita M, Miyazawa T (2014) Exhaled breath analysis for lung cancer detection using ion mobility spectrometry. *PLoS One* 9:e114555
19. Hebisch R, Emmel C, Maschmeier C-P, Reckendorf RM zu, Nitz G, Pannwitz K-H (2012) Einfache messtechnische Überwachung von Mehrkomponentensystemen an Arbeitsplätzen mittels mobiler Messgeräte [Air Monitoring Methods in German language, 2009]. *American Cancer Society* URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/3527600418.ammobildevd0016>
20. Heiderich S, Bastian B, Johannsen S, Klingler W, Ruffert H, Schuster F (2021) Konsensus-Leitlinie der Europäischen Maligne Hyperthermie Gruppe zum perioperativen Management von Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Veranlagung zur malignen Hyperthermie. *Anaesthesist* 70:155–157
21. Hill HH, Siems WF, Louis RHSt, McMinn DG (1990) ION MOBILITY SPECTROMETRY. *Anal Chem* 62:1201A-1209A
22. Hönemann C, Mierke B (2015) Low-Flow-, Minimal-Flow- und Metabolic-Flow-Anästhesien - Klinische Techniken zur Nutzung von Rückatemsystem. © 2015 Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck
23. Hopkins PM (2011) Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia* 107:48–56
24. Hopkins PM, Ruffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KPE, Ellis FR, Müller CR, Urwyler A, European Malignant Hyperthermia Group (2015) European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 115:531–539

25. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E (2021) Malignant hyperthermia 2020. *Anaesthesia* 76:655–664
26. Hornuss C, Praun S, Villinger J, Dornauer A, Moehnle P, Dolch M, Weninger E, Chouker A, Feil C, Briegel J, Thiel M, Schelling G (2007) Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 106:665–674
27. Hüppe T, Klasen R, Maurer F, Meiser A, Groesdonk H-V, Sessler DI, Fink T, Kreuer S (2019) Volatile Organic Compounds in Patients With Acute Kidney Injury and Changes During Dialysis. *Crit Care Med* 47:239–246
28. Johannsen S, Schuster F (2019) Maligne Hyperthermie – Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54:527–537
29. Jones C, Bennett K, Kim TW, Bulger TF, Pollock N (2012) Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 40:490–497
30. Jünger M, Bödeker B, Baumbach JI (2010) Peak assignment in multi-capillary column–ion mobility spectrometry using comparative studies with gas chromatography–mass spectrometry for VOC analysis. *Anal Bioanal Chem* 396:471–482
31. Kienle H von, Bäder E (1980) Aktivkohle und ihre industrielle Anwendung. Enke, Stuttgart
32. Kim TW, Nemergut ME (2011) Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology* 114:205–212
33. Kim TW, Nemergut ME, Warner DS (2011) Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia–susceptible Patients: A Review of Past and Present Practice. *Anesthesiology* 114:205–212
34. Kim TW, Wingate JR, Fernandez AM, Whitaker E, Tham RQ (2013) Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE Healthcare Aisys® and Avance®, Carestation®, and Aestiva® anesthesia system. *Paediatr Anaesth* 23:1124–1130
35. Klingler W, Bandschapp O, Gerbershagen MU, Girard T, Gösele M, Heiderich S, Hock D, Hoppe K, Johannsen S, Pfenninger E, Rüffert H, Schuster F, Tzanova I, Wappler F, Weis E, Weiss G, Georg Thieme Verlag KG (2016) Maligne Hyperthermie und assoziierte Erkrankungen in Anästhesie und Intensivmedizin.
36. Klingler W, Roewer N, Schuster F, Wappler F (2018) S1 Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. *Anästh Intensivmed* 59:204–208
37. Kreuer S, Hüppe T, Kiefer D (2018) First clinical validation of the exhaled drug monitor: Edmon designed for real time measurement of exhaled propofol.

38. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH (1999) Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 91:179–186
39. Kunst G, Stucke AG, Graf BM, Martin E, Fink RH (2000) Desflurane induces only minor Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of mammalian skeletal muscle. *Anesthesiology* 93:832–836
40. Kunze N, Weigel C, Vautz W, Schwerdtfeger K, Jünger M, Quintel M, Perl T (2015) Multi-capillary column-ion mobility spectrometry (MCC-IMS) as a new method for the quantification of occupational exposure to sevoflurane in anaesthesia workplaces: an observational feasibility study. *J Occup Med Toxicol* 10:12
41. Langevin P (1903) Recombinaison et diffusion des ions gazeux. *J Phys Theor Appl* 122
42. Larsen R (2018) *Anästhesie*. 11., überarbeitete Auflage edition. Elsevier, München
43. Lehmann-Horn F, Klingler W, Jurkat-Rott K (2011) Nonanesthetic Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology* 115:915–917
44. Maccani R, Wedel D, Kor T, Joyner M, Johnson M, Hall B (1996) The effect of trace halothane exposure on triggering malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesth Analg* 287
45. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, Frodis W, Britt BA, Worton RG (1990) Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 343:559–561
46. Maurer F, Walter L, Geiger M, Baumbach JI, Sessler DI, Volk T, Kreuer S (2017) Calibration and validation of a MCC/IMS prototype for exhaled propofol online measurement. *J Pharm Biomed Anal* 145:293–297
47. McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, Farrall M, Johnson K (1990) Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 343:562–564
48. Merkel G, Eger EI (1963) A Comparative Study of Halothane and Halopropane Anesthesia: Including Method for Determining Equipotency. *Anesthesiology* 24:346–357
49. Metterlein T, Schuster F, Graf BM, Anetseder M (2014) Malignant hyperthermia. *Anaesthesist* 63:908–918
50. Müller-Wirtz LM, Godsch C, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Hüppe T (2020) Residual volatile anesthetics after workstation preparation and activated charcoal filtration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 64:759–765
51. Müller-Wirtz LM, Meiser A, Kermad A, Godsch C, Sessler DI, Volk T, Kreuer S, Hüppe T (2020) Response by the authors, reflection of volatile anesthetic by the vapor-clean filter. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 64:1383–1384

52. Müller-Wirtz LM, Maurer F, Brausch T, Kiefer D, Floss M, Doneit J, Volk T, Sessler DI, Fink T, Lehr T, Kreuer S (2021) Exhaled Propofol Concentrations Correlate With Plasma and Brain Tissue Concentrations in Rats. *Anesth Analg* 132:110–118
53. Neira VM, Al Madhoun W, Ghaffari K, Barrowman N, Berrigan P, Splinter W (2019) Efficacy of Malignant Hyperthermia Association of the United States-Recommended Methods of Preparation for Malignant Hyperthermia-Susceptible Patients Using Dräger Zeus Anesthesia Workstations and Associated Costs. *Anesth Analg* 129:74–83
54. Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB, Ma J, Ikemoto N, Jimenez LS, Morimoto H, Williams PG, Parness J (2002) Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem* 277:34918–34923
55. Perl T, Carstens E, Hirn A, Quintel M, Vautz W, Nolte J, Jünger M (2009) Determination of serum propofol concentrations by breath analysis using ion mobility spectrometry. *Br J Anaesth* 103:822–827
56. Petroz GC, Lerman J (2002) Preparation of the Siemens KION anesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 96:941–946
57. Prinzhausen H, Crawford MW, O'Rourke J, Petroz GC (2006) Preparation of the Dräger Primus anesthetic machine for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anaesth* 53:885–890
58. Reber A, Schumacher P, Urwyler A (1993) Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anaesthetics. Implications for malignant hyperthermia treatment. *Anaesthesia* 48:862–865
59. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N (2014) Malignant Hyperthermia in Canada: Characteristics of Index Anesthetics in 129 Malignant Hyperthermia Susceptible Proband. *Anesthesia & Analgesia* 118:381
60. Röhrig S, Wilhelm W (2018) *Inhalationsanästhetika*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-54568-3_7
61. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP (2009) Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 110:89–94
62. Ruffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Snoeck MM, Urwyler A, Glahn KPE, European Malignant Hyperthermia Group (2020) Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*
63. Sakata DJ, Orr JA (2020) Manufacturer's Response to "Residual volatile anesthetics after workstation preparation and activated charcoal filtration.". *Acta Anaesthesiol Scand* 64:1382–1382

64. Schulte am Esch J, Bause H, Bein BH, Herausgeber (2011) *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl edition. Thieme, Stuttgart
65. Schuster F, Anetseder M, Roewer N (2019) *Maligne Hyperthermie*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-54507-2_105
66. Stowell KM (2014) DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg* 118:397–406
67. Targ AG, Yasuda N, Eger EI (1989) Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 69:218–225
68. Teepe M, Baumbach JI, Neyer A, Schmidt H, Pilzecker P (2001) Miniaturized Ion Mobility Spectrometer.
69. Thoben C, Dennhardt N, Krauß T, Sümpelmann R, Zimmermann S, Rüffert H, Heiderich S (2019) Preparation of anaesthesia workstation for trigger-free anaesthesia: An observational laboratory study. *Eur J Anaesthesiol* 36:851–856
70. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW (2014) Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 118:388–396
71. Wappler F (2001) Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 18:632–652
72. Wappler F (2011) Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients: When Are They Really Clean? *Anesthesiology* 115:434–435
73. Wappler F (2018) S1-Leitlinie maligne Hyperthermie: Update 2018. *Anaesthesist* 67:529–532
74. Wedel DJ, Iaizzo PA, Milde JH (1991) Desflurane is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 74:508–512
75. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Iaizzo PA (1993) Delayed Onset of Malignant Hyperthermia Induced by Isoflurane and Desflurane Compared with Halothane in Susceptible Swine. *Anesthesiology* 78:1138–1144
76. Whitty RJ, Wong GK, Petroz GC, Pehora C, Crawford MW (2009) Preparation of the Dräger Fabius GS workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anaesth* 56:497–501
77. Wilhelm W, Herausgeber (2018) *Praxis der Anästhesiologie*. 1. Auflage edition. Springer, Berlin
78. Wingender J, Achten C, RÖMPP-Redaktion, Schwab E (2011) *Aktivkohle*.
79. Wolak S, Rücker B, Kohlschmidt N, Doetsch S, Bartsch O, Zechner U, Tzanova I (2014) Homozygous and compound heterozygous RYR1 mutations. New findings on prevalence and penetrance of malignant hyperthermia. *Anaesthesist* 63:643–650

80. Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS). URL: <https://www.mhaus.org/>
81. European Malignant Hyperthermia Group (EMHG). URL: <https://www.emhg.org>

7 Publikationen

Müller-Wirtz LM, Godsch C, Sessler D, Volk T, Kreuer S, Hüppe T (2020)
Residual volatile anesthetics after workstation preparation and activated charcoal filtration
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; 64:759–765
(*Impact Factor: 2,105; bisherige Zitationen: 5*)

Letter to the editor

Müller-Wirtz LM, Meiser A, Kermad A, Godsch C, Sessler D, Volk T, Kreuer S, Hüppe T
Response by the authors, reflection of volatile anesthetic by the vapor-clean filter
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; 00:1-2

Abstract

C. Godsch, L. Müller-Wirtz, T. Volk, S. Kreuer, T. Hüppe
Optimale Aufbereitung des Dräger Primus durch Komponententausch und Aktivkohlefilter für
MH-Patienten.

Abstract für den deutschen Anästhesiekongress DAC 2020

© Anästh Intensivmed 2020;61:S164–S265 Aktiv Druck & Verlag GmbH

Reference for

*Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or
susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group*

Authors: Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, et. al.

Publication: *British Journal of Anaesthesia*, 126 (1): 120 -130 (2021)

*Konsensus-Leitlinie der Europäischen Maligne Hyperthermie Gruppe zum perioperativen
Management von Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener Veranlagung zur malignen
Hyperthermie*

Autoren: Heiderich S, Bastian B, Johannsen S, Klingler W, Rüffert H, Schuster F

Publikation: *Anaesthesist* 2021, 70: 155-157

8 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Professor Dr. med. Sascha Kreuer und Dr. med. Lukas Müller-Wirtz für die Bereitstellung des Themas meiner Promotion und für die fortwährende Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase.

Ihre konstruktive Kritik, die anregenden Diskussionen und die Korrekturarbeiten haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Dr. med. Lukas Müller-Wirtz danke ich für die hervorragende Betreuung, für seine mitreißende Motivation und fachliche Kompetenz. Für alle Fragen, die sich im Verlauf der Arbeit ergaben, hatte er stets ein offenes Ohr.

Weiterhin möchte ich mich besonders bei allen anderen Mitarbeitern des Center of Breath Research bedanken für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt hier Dr. med. Tobias Hüppe und Dr. rer. nat. Felix Maurer für Ratschläge, fachliche Gespräche und Anmerkungen, die mir auf dem Weg zur Fertigstellung der Arbeit immer wieder geholfen haben.

Allen Mitdoktoranden danke ich für die schöne gemeinsame Zeit im Labor. Martin Seidel und Laurent Genoux gebührt ein großes Dankeschön für die Unterstützung bei den Vorbereitungen der Studie und den ersten Messungen.

Einen besonderen Dank möchte ich auch an Anette Bauer und Barbara Heymann vom Versorgungsdienst richten, für ihre Hilfsbereitschaft alle benötigten Materialien für die Durchführung der Prozedere mit zu organisieren.

Meinen Eltern Doris und Helmut Godsch und meinem Bruder Stefan Godsch möchte ich von ganzem Herzen für ihre fortwährende Unterstützung danken. Durch den bedingungslosen uneingeschränkten Rückhalt meiner Familie, von Studienbeginn an, war das Erstellen dieser Promotionsarbeit erst möglich.

Abschließend möchte ich einen letzten Dank an meine besten Freunde richten, für die Wegbegleitung durch das gesamte Studium.

Anhang



DeSeWash

Datum:	Anästhetikum: <input type="checkbox"/> Desfluran <input type="checkbox"/> Sevofluran
<input type="checkbox"/> Prozedere 1 <small>(kein Wechsel)</small> <input type="checkbox"/> Prozedere 2 <small>(Wechsel: Beatmungsschläuche, Atemkalk)</small> <input type="checkbox"/> Prozedere 3 <small>(Wechsel: Beatmungsschläuche, Atemkalk, Kreisteil)</small> <input type="checkbox"/> Prozedere 4 <small>(Wechsel: Beatmungsschläuche, Atemkalk, Kreisteil, Probenschlauch und Wasserfalle Kapnografie)</small> <input type="checkbox"/> Prozedere 5 <small>(Klinikinterner Standard, wie Prozedere 4 + 10 min Spülen)</small>	Mess.-ID:
	IMS Gerät:
	<u>Vorbereitungen (morgens am Messtag):</u>
	Synth. Luft-Flaschendruck: bar
	Narkosegasabsaugung konnektiert: <input type="checkbox"/>
IMS-Spektrum sauber: <input type="checkbox"/>	
IMS-Checkliste erledigt: <input type="checkbox"/>	
Alle Komponenten für Aufbereitung vorhanden: <input type="checkbox"/>	

Tätigkeit	Zeitpunkt	Uhrzeit	Bemerkung
Beginn Priming	0:00		
Beginn Spülung 1 (18L/min bis 0,0 %)	2:00		
Aufbereitung (je nach Prozedur)	2:00		Lecktest durchgeführt <input type="checkbox"/>
Beginn Spülung 2 (18 L/min bis Ende)	-		
Beginn Sampling (200 ms)	-		
IMS-Umstellung (1000 ms)	-		
IMS-Umstellung (5000 ms)	-		
Ende	-		

Sonstiges/Besonderheiten:

(mit freundlicher Genehmigung von Dr. Müller-Wirtz)

DeSeWash Checkliste IMS

Datum:	IMS Gerät:
--------	------------

Prüfparameter	Vorgabe	OK
Synthetische Luft	Füllstand ausreichend	
Vordruck synthetische Luft	Möglichst exakt 2,0 bar	
Gerätenummer	Korrektes IMS am richtigen Stellplatz	
Sampleschlauch	An „Sample IN“ und insp. Schenkel angeschlossen	
Softwareprofil (links unten im Fenster)	Profil: „DeSeWash“	
Software: Reiter „Control“		
Gasstrom „Sample“	100 ml/min	
Gasstrom „MCC“	150 ml/min	
Driftgas	“synth. air“	
Gasstrom „Drift“	100 ml/min	
Temperatur	40°C ok	
Polarity	negative	
Humidity	off	
Software: Reiter „Settings“		
Measurement duration	60	
Mean rt	5	
Mean dt	5	
Spectra count	240	
Denoise	Haken gesetzt	
Valve switching	Haken gesetzt; 200 ms	
Pause after sampling with pump	Haken <u>nicht</u> gesetzt	
Use sample ID for save path	Haken gesetzt	
Software: Measurement Program (rechts unten)		
Duration (Feld ganz unten)	Haken <u>nicht</u> gesetzt	
Duration	10 s	

Name:

Unterschrift:

(mit freundlicher Genehmigung von Dr. Müller-Wirtz)

Curriculum vitae